

# Cor pulmonale. Etiopatogenia. Proceso diagnóstico. Criterios pronósticos. Tratamiento

J.J. Gómez-Doblas<sup>a</sup>, J.L. Velasco<sup>b</sup>, P. Alarcón López<sup>a</sup>  
y A. Montiel Trujillo<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicios de Cardiología. <sup>b</sup>Neumología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

## Introducción

La definición de cor pulmonale ha variado desde su primera definición por la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>1</sup> en la que predominaban los hallazgos patológicos a nivel cardíaco, por otras donde se priorizaba la presencia de hallazgos clínicos (edemas) o la predominante actualmente, centrada en la presencia de hipertensión arterial pulmonar (HTP). Así, cor pulmonale se define como la hipertensión arterial pulmonar secundaria a enfermedades que afectan la estructura y función pulmonar, que condiciona afectación del ventrículo derecho (hipertrofia y/o dilatación) y que puede llevar con el tiempo a la aparición de insuficiencia cardíaca derecha. Es importante destacar que el cor pulmonale hace referencia a la hipertensión arterial pulmonar secundaria a patología pulmonar y/o hipoxemia crónica, excluyéndose por tanto la HTP primaria, hipertensión pulmonar venosa y la hipertensión pulmonar de origen tromboembólico<sup>2</sup>.

La principal causa de este cuadro es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), por lo que gran parte de lo referido al cor pulmonale se hará con respecto a esta causa tan prevalente.

## Definición

La HTP secundaria a patología respiratoria crónica es definida por la presencia de presión arterial pulmonar (PAP) media en reposo mayor de 20 mmHg. En sujetos sanos, la PAP

### PUNTOS CLAVE

**Concepto.** El cor pulmonale se define como la hipertensión arterial pulmonar (HTP) secundaria a enfermedad que afecta la estructura y función pulmonar, que condiciona afectación del ventrículo derecho y que puede llevar con el tiempo a la aparición de insuficiencia cardíaca derecha.

**Epidemiología.** La prevalencia media estimada de HTP en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es del 35%.

**Etiología.** La EPOC es la principal causa de insuficiencia respiratoria crónica y cor pulmonale (80%-90% de los casos). El resto se debe a diversas formas de enfermedades pulmonares restrictivas y al síndrome de apnea del sueño.

**Patogenia.** El principal agente responsable del aumento de las resistencias vasculares pulmonares es la hipoxia alveolar.

**Diagnóstico.** Las manifestaciones clínicas, y en las pruebas complementarias básicas (electrocardiograma y radiografía de tórax), HTP-cor pulmonale son inespecíficas. El método diagnóstico no invasivo principal es el ecocardiograma-doppler, y la toma de presiones en cavidades derechas y en arteria pulmonar es el método invasivo que constituye el "patrón oro".

**Pronóstico.** La presencia de HTP en el paciente con EPOC es un factor de mal pronóstico.

**Tratamiento.** No existe tratamiento específico. Se basa en la oxigenoterapia, diuréticos y vasodilatadores tanto sistémicos (antagonistas del calcio) como pulmonares selectivos, en fase de validación clínica: óxido nítrico inhalado, prostaciclina, sildenafil.

media está entre 10-15 mmHg. La edad supone un ligero incremento en la PAP, así como ocurre en pacientes obesos.

Una PAP media en reposo mayor de 20 mmHg es considerada anormal aunque esto debe ser matizado. Los niveles de PAP media en el paciente con EPOC son de 25 a 35 mmHg con un gasto cardíaco normal. Sin embargo, una PAP media mayor de 40 mmHg (medida invasivamente) no es infrecuente en EPOC avanzadas, especialmente en pacientes con al menos un episodio previo de insuficiencia respiratoria aguda<sup>3</sup>. La progresión de la PAP media en pacientes con EPOC e hi-

## ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES (X)

poxemia ligera o moderada es relativamente baja, con una media de 0,4 mmHg y año. Sólo un 25% de esta población sin hipertensión pulmonar en reposo desarrollarán hipertensión a los 6 años de seguimiento<sup>4</sup>.

En pacientes con HTP idiopática (de origen no pulmonar sino vascular puro) los síntomas (disnea y clínica de insuficiencia cardíaca derecha) se inician cuando la PAP media es mayor de 35-40 mmHg, por ello en pacientes con EPOC avanzada la presencia de HTP puede incrementar los síntomas de su patología de base. Esto es aun más cierto en cuanto que la presencia de HTP tiene un valor pronóstico en pacientes con EPOC<sup>5</sup>.

En estos pacientes, la HTP en reposo es precedida por un gran incremento de la PAP en relación con el ejercicio (definida como una PAP media mayor de 30 mmHg para un nivel medio de ejercicio estable).

Si se utiliza la PAP sistólica medida por ecocardiografía doppler se considera HTP si es mayor de 45 mmHg; este valor es aun más relevante clínicamente si se considera que es el valor límite para indicar cirugía de reducción de volumen pulmonar en el enfisema por la *National Emphysema Treatment Trial*<sup>6</sup>.

## Epidemiología

La incidencia exacta de HTP significativa es difícil de estimar en pacientes con EPOC, porque es difícil de evaluar usando herramientas diagnósticas fiables (cateterismo cardíaco derecho); sin embargo, datos indirectos sugieren una incidencia alta. En más del 40% de pacientes con EPOC<sup>7</sup> se encuentran evidencias anatómicas de hipertrofia de ventrículo derecho en series necrópsicas. Por otro lado, estudios con medidas directas de la PAP por cateterismo derecho se han realizado en series pequeñas y seleccionadas con una prevalencia media de HTP del 35%<sup>8</sup>. Una prevalencia de 10%-30% en pacientes con al menos un ingreso hospitalario parece un valor aproximado; a partir de esta cifra se estima que la prevalencia de cor pulmonale significativo es de 2-6/1.000, con una incidencia de 1-3/10.000, lo cual representa 100 veces la incidencia de HTP idiopática.

## Etiología

Si excluimos las causas de HTP no directamente relacionadas con patología respiratoria específica (hipertensión pulmonar primaria, secundaria a tromboembolismo y enfermedades del lecho vascular pulmonar) existen tres grandes grupos de patologías respiratorias que condicionan hipertensión pulmonar, tal como se detallan en la tabla 1. La EPOC es la principal causa de insuficiencia respiratoria crónica y cor pulmonale, y probablemente es la responsable del 80%-90% de los casos. La EPOC incluye la bronquitis crónica obstructiva y el enfisema, los cuales van asociados frecuentemente. Entre las patologías respiratorias restrictivas, la cifoescoliosis, fibrosis pulmonar idiopática y neumoconiosis son las principales causas de cor pulmonale; entre las causas de insuficiencia respiratoria de origen central, el síndrome de

apnea del sueño es una causa prevalente de cor pulmonale<sup>9</sup>.

## Patogénesis

Como se ha descrito previamente la HTP es el hecho fundamental del cor pulmonale en las patologías respiratorias crónicas. De manera que encontramos un aumento de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) mientras que el gasto cardíaco y la presión de enclavamiento pulmonar es normal. Los factores que llevan a un aumento de RVP son varios, pero el predominante es la hipoxia alveolar.

Existen múltiples factores implicados en el desarrollo y mantenimiento de la hipertensión pulmonar en esta situación de hipoxia alveolar. Los más relevantes son el remodelado estructural de los vasos pulmonares en situaciones de hipoxia crónica y la vasoconstricción pulmonar de origen hipóxico agudo. En los últimos años se ha profundizado en algunos de estos aspectos patogénicos.

## Remodelado del lecho vascular pulmonar

Los pacientes con EPOC severas con cor pulmonale muestran cambios en las arterias musculares pulmonares y en los vasos precapilares que justifican la irreversibilidad de las RVP aumentadas. Sin embargo, el remodelado vascular pulmonar también puede apreciarse en EPOC moderadas o ligeras y consisten en el engrosamiento intimal de las arterias musculares pulmonares y un aumento de la proporción de arteriolas musculares<sup>10</sup>. Curiosamente en fumadores con función pulmonar normal se encuentran hallazgos patológicos similares<sup>11</sup>.

Los mecanismos relacionados con estas modificaciones estructurales del lecho vascular pulmonar son fundamentalmente causados por la hipoxia crónica. La HTP por patologías con una PO<sub>2</sub> reducida es considerada consecuencia del estado de vasoconstricción persistente hipóxica que lleva al remodelado vascular consiguiente. Esto se basaba en la similitud de los hallazgos patológicos encontrados en pacientes con EPOC y en habitantes de elevada altitud, o en el paralelismo con estudios experimentales en animales en situación ambiental con escaso oxígeno. Sin embargo, algunos hallazgos como que la oxigenoterapia crónica no revierte la HTP o la presencia de hallazgos similares en EPOC sin hipoxemia o fumadores, así como una respuesta individual muy

**TABLA 1**  
**Enfermedades del aparato respiratorio asociadas con hipertensión pulmonar**

### Enfermedades pulmonares obstructivas

EPOC (bronquitis crónica, enfisema o su asociación)\*  
Asma  
Fibrosis quística\*\*  
Bronquiectasias  
Bronquiolitis obliterante

### Enfermedades pulmonares restrictivas

Enfermedades neuromusculares  
Cifoescoliosis\*\*  
Toracoplastia  
Secuelas de TBC  
Sarcoidosis  
Pneumoconiosis\*\*  
Enfermedad pulmonar relacionada con drogas  
Alveolitis alérgica extrínseca  
Conectivopatías  
Fibrosis pulmonar intersticial\*\*

### Insuficiencia respiratoria de origen central

Hipoventilación alveolar central  
Síndrome obesidad-hipoventilación\*\*  
Síndrome apnea del sueño\*\*

\*Causa muy frecuente de hipertensión pulmonar.  
\*\*Causa relativamente frecuente de hipertensión pulmonar.  
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TCBC: tuberculosis.

variable de la circulación pulmonar a la concentración de oxígeno inspirado han hecho reconsiderar de alguna forma este convencimiento. Por otro lado, la inflamación y el hábito tabáquico se han sugerido como mecanismos potenciales en el desarrollo de alteraciones estructurales y funcionales en el lecho vascular pulmonar<sup>12, 13</sup>.

### Vasoconstricción arterial pulmonar

El estímulo hipóxico ejerce acciones opuestas en la circulación sistémica y pulmonar: mientras dilata las arterias sistémicas vasoconstruye las arterias pulmonares.

La vasoconstricción arteriolar pulmonar en respuesta a la hipoxia aguda redistribuye el flujo sanguíneo a áreas mejor ventiladas, restaurando el equilibrio ventilación-perfusión y aumentando la  $PO_2$ . Esta vasoconstricción es localizada en las pequeñas arterias precapilares. La EPOC reagudizada frecuentemente o episodios de apneas nocturnas son situaciones clínicas que producen hipoxias agudas que llevan a este fenómeno.

La HTP aumenta el trabajo del ventrículo derecho, lo cual conlleva más o menos rápidamente crecimiento del ventrículo derecho (con hipertensión y/o dilatación) con disfunción ventricular resultante tanto diastólica como sistólica. Pero el intervalo entre el inicio de la HTP y la aparición de insuficiencia cardíaca derecha no es conocida y varía de un paciente a otro. La valoración de la función ventricular derecha, por otro lado, es complicada y en ocasiones puede llevar a la confusión en la valoración de estos pacientes. En pacientes con EPOC la presencia de una fracción de eyección derecha reducida no significa siempre disfunción ventricular. Pero además su función puede ser dinámica, apreciándose reducciones de la contractilidad ventricular derecha en relación con exacerbaciones de la patología respiratoria donde se producen incrementos significativos de la presión pulmonar. Por otro lado, el gasto cardíaco en pacientes con EPOC es normal, y además puede estar ligeramente aumentado en reagudizaciones, incluso en presencia de signos clínicos de insuficiencia cardíaca derecha. Por ello la definición del cor pulmonale como fallo cardíaco clásico ha sido criticado<sup>14</sup>.

El signo clínico más característico del cor pulmonale es el edema periférico como un signo de congestión venosa que es reflejo del aumento de las presiones de llenado del ventrículo derecho. Ésta es la idea clásica de la formación del edema periférico en el paciente con EPOC. Sin embargo, el edema periférico en estos pacientes es reflejo de una interacción compleja entre factores que favorecen el edema entre los que destaca la hipercapnia y otros que protegen contra éste<sup>15</sup>. Entre los factores favorecedores de edema están la propia hipoxemia e hipercapnia que producen la estimulación del sistema simpático que provoca una reducción del flujo renal, estimula el sistema renina angiotensina y favorece la absorción de agua, sodio y bicarbonato. Asimismo se produce un aumento de la producción de vasopresina en presencia de hipoxemia e hipercapnia, favoreciendo la producción de edema. Como mecanismo compensador, la liberación de péptido natriurético atrial en aurículas distendidas puede reducir el edema, aunque siempre es un mecanismo

insuficiente. En las reagudizaciones a través de un aumento de la presión pulmonar se favorece la aparición de más edema.

## Diagnóstico

El diagnóstico del cor pulmonale es difícil dado que los síntomas de disnea o astenia pueden estar en relación con la propia enfermedad pulmonar, y algunos de los datos de la exploración física (soplos de regurgitación tricúspide, ingurgitación yugular o aumento del componente pulmonar del 2º tono) pueden ser enmascarados en pacientes con EPOC. Sólo el edema periférico puede en ocasiones ser el signo índice de sospecha clínica, pero como hemos comentado previamente puede no ser causa de insuficiencia cardíaca derecha en pacientes broncopatas crónicos.

## Electrocardiograma

La presencia de hipertrofia ventricular derecha en el electrocardiograma (ECG) tiene una alta especificidad (86%) pero una muy baja sensibilidad (51%). Es decir, un ECG normal no descarta la presencia de HTP especialmente en pacientes con EPOC. Las alteraciones electrocardiográficas que podemos encontrar en pacientes con cor pulmonale se recogen en la tabla 2<sup>12</sup>.

## Radiografía de tórax

Los hallazgos radiológicos de HTP son también escasamente sensibles. Entre ellos destaca la dilatación de los hilios pulmonares a expensas de las ramas arteriales pulmonares o un ventrículo derecho dilatado. Sin embargo, estos signos a veces son difíciles de identificar en pacientes con EPOC o son de aparición muy tardía en la historia natural de la enfermedad.

## Pruebas de función respiratoria

No existe una relación entre patrones de afectación de la función pulmonar y el desarrollo de HTP, ya que ésta pre-

TABLA 2  
Signos electrocardiográficos de cor pulmonale

1. Patrón de P pulmonar en derivaciones inferiores (DII, DIII y AVF)
2. Patrón de S1 S2 S3
3. Patrón S1 Q3
4. Bloqueo incompleto de rama derecha
5. Hipertrofia de ventrículo derecho, definida por la presencia de al menos dos de los tres criterios siguientes:
  - a. Desviación eje QRS a + 120 °
  - b. Onda R predominante en V1
  - c. Ratio anchura onda R/S < 1
6. QRS de bajo voltaje

## ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES (X)

senta escaso efecto sobre la mecánica pulmonar de intercambio de gases. Obviamente son necesarios para el diagnóstico de la patología de base.

## Ecocardiograma doppler

El diagnóstico no invasivo de las consecuencias cardíacas de la HTP se realiza fundamentalmente a través del ecocardiograma doppler.

En el ecocardiograma bidimensional podemos encontrar dilatación del ventrículo derecho habitualmente acompañado de un movimiento anómalo del septo interventricular durante el ciclo cardíaco. Otro hallazgo en el cor pulmonale crónico es la hipertrofia del ventrículo derecho, en ocasiones de carácter heterogéneo. La HTP puede ser evaluada si existe regurgitación tricúspide, ya que usando la señal del doppler continuo de esta regurgitación tricúspide es posible estimar la presión sistólica de ventrículo derecho. Asumiendo que no existe estenosis pulmonar u obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho, la presión sistólica en la arteria pulmonar (PSAP) es igual a la presión sistólica de ventrículo derecho. A su vez, la presión sistólica en ventrículo derecho se obtiene calculando el gradiente entre ventrículo derecho y aurícula derecha mediante la ecuación simplificada de Bernouilli y sumándole la presión sistólica de aurícula derecha (que cuando no es posible realizar su medida directa se asume como 10 mmHg)<sup>16-18</sup> fig. 1. En pacientes con mala ventana acústica y dificultad para registrar la curva del doppler continuo de la regurgitación tricúspide puede ayudar el uso de contrastes sonicados. Esta situación es frecuente, dado que en pacientes con EPOC la incidencia de regurgitación tricúspide varía entre un 24% y un 66% de los casos. Esta técnica sobreestima en ocasiones la PSAP y puede sugerir HTP en pacientes cuya presión es normal<sup>19</sup>.

Recientemente se ha utilizado la medición transcutánea de la velocidad del flujo venoso yugular por eco-doppler. Se

ha encontrado una buena correlación entre la ratio de la velocidad diastólica y sistólica del flujo venoso yugular y la presión pulmonar por cateterismo derecho. Entre sus limitaciones se encuentra su escasa sensibilidad en pacientes con HTP ligera y la presencia de errores en presencia de arritmias o taquicardia<sup>20</sup>.

## Pruebas de ejercicio

Las pruebas de ejercicio cardiopulmonar vienen limitadas porque la patología respiratoria es el principal factor limitante de la capacidad de ejercicio en pacientes con EPOC. Las pruebas de ejercicio cardiopulmonar con medidas de la frecuencia cardíaca, presión arterial o variable de ventilación en condiciones de carga crecientes pueden aportar información de cómo la disfunción cardíaca condiciona en parte la capacidad de ejercicio de estos pacientes. La prueba de los seis minutos también ha mostrado un valor pronóstico en pacientes con EPOC y con HTP, aunque su valor como marcador de tratamiento es poco conocido aún.

## Cateterismo derecho

La toma de presiones en cavidades derechas y en arteria pulmonar es el patrón oro para la valoración de la HTP. No solo permite medir directamente la presión pulmonar sino también el gasto cardíaco y las resistencias pulmonares. El problema de ser una técnica invasiva limita su uso a determinadas indicaciones muy concretas, como en la valoración preoperatoria de trasplante pulmonar o cirugía de reducción de volumen pulmonar, así como en pacientes con HTP grave que pudieran ser subsidiarios de tratamiento con prostaciclina.

## Otras técnicas

La resonancia magnética (RM) aporta una excelente valoración anatómica del ventrículo derecho, evaluando la existencia de dilatación e hipertrofia del ventrículo derecho o la valoración indirecta de HTP en función del tamaño de la arteria pulmonar derecha.

La función ventricular también puede ser evaluada por ventriculografía isotópica, pero la fracción de eyección es un parámetro muy dependiente de la poscarga, como ocurre en pacientes con HTP.

## Pronóstico

La presencia de hipertensión pulmonar en pacientes con EPOC se asocia con una supervivencia reducida. Tanto en pacientes sin tratamiento con oxigenoterapia crónica como con ella la PAP media es un predictor independiente de mortalidad<sup>21</sup>. En algún estudio la PAP fue predictor de muerte mientras que ni la FEV1 ni el grado de hipoxemia o hiper-capnia tuvieron valor pronóstico<sup>22</sup>. Recientes estudios han

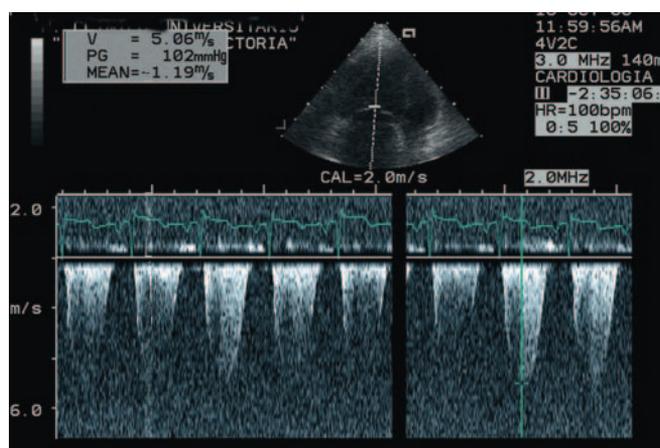


Fig. 1. Cálculo de la presión sistólica de ventrículo derecho por ecocardiografía doppler. La presión sistólica en ventrículo derecho se obtiene calculando el gradiente entre ventrículo derecho y aurícula derecha mediante la ecuación simplificada de Bernouilli y sumándole la presión sistólica de aurícula derecha (que cuando no es posible realizar su medida directa se asume como 10 mmHg). En este caso, presión de ventrículo derecho de 102 mmHg.

puesto de manifiesto esta relación de forma indirecta a través de hallazgos de disfunción ventricular derecha por parámetros ecocardiográficos o datos electrocardiográficos de crecimiento de ventrículo derecho y el pronóstico<sup>23,24</sup>. Por otro lado, la presencia de HTP en la EPOC se asocia también con una peor evolución clínica y mayor uso de recursos sanitarios.

## Tratamiento

El tratamiento del cor pulmonale crónico (CPC) puede realizarse dirigido hacia dos objetivos, uno hacia el tratamiento de la insuficiencia cardíaca derecha fundamentado en el tratamiento con diuréticos y oxígeno y en determinadas situaciones con el uso de digoxina, y otro hacia el tratamiento de la hipertensión pulmonar con vasodilatadores y el tratamiento con oxígeno a largo plazo.

### Diuréticos

El tratamiento diurético en los pacientes con cor pulmonale persigue la reducción de los edemas periféricos, y mejora las condiciones de carga del ventrículo derecho, y fundamentalmente se basa en el uso de diuréticos de asa como la furosemina. Sin embargo, su empleo debe realizarse con precaución pues pueden inducir alcalosis metabólica que puede empeorar la hipercapnia. Entre otros inconvenientes pueden aumentar la viscosidad sanguínea en pacientes policitémicos o una excesiva depleción de volumen puede comprometer el llenado de un ventrículo derecho con una poscarga elevada.

### Digoxina

El uso de digoxina no está recomendado por la ausencia de beneficio clínico en el paciente con CPC excepto si se asocia presencia de fibrilación auricular o disfunción ventricular izquierda con insuficiencia cardíaca clínica. Entre sus desventajas se describe la inducción de vasoconstricción pulmonar y una mayor predisposición a su toxicidad en pacientes con hipoxemia.

### Betaadrenérgicos

En estudios a corto plazo, reducen las resistencias pulmonares. Por otro lado, aumentan el gasto y mejoran la función ventricular tanto en ventrículo derecho como izquierdo. Sin embargo no existen datos de su efecto a largo plazo<sup>25</sup>.

### Oxigenoterapia a largo plazo

El tratamiento con oxígeno en pacientes con EPOC atenúa la progresión de HTP y disminuye el número de episodios de insuficiencia cardíaca derecha. Su uso se basa en que la hipoxia alveolar es el principal factor determinante en la

elevación de las resistencias pulmonares y la presión pulmonar. Dos clásicos estudios como el NOTT (*Nocturnal Oxygen Therapy Trial*) y el MRC (*Medical Research Council Trial*) han demostrado que la oxigenoterapia a largo plazo mejora o al menos estabiliza la hipertensión pulmonar<sup>26,27</sup>. Aunque en ambos estudios el tratamiento con oxígeno mejoró la supervivencia en los pacientes con EPOC, no se encontró una relación entre supervivencia y la mejora de la hemodinámica pulmonar. Los resultados hemodinámicos de la oxigenoterapia son mejores cuanto más horas se usa al día (más de 16 horas al día). Sin embargo las cifras de presión pulmonar excepcionalmente vuelven a la normalidad o las anomalías estructurales en el lecho vascular pulmonar desaparecen.

## Vasodilatadores

### Vasodilatadores sistémicos

Los más estudiados han sido los antagonistas del calcio como nifedipino. En general, los vasodilatadores sistémicos producen ligeras reducciones en la presión pulmonar y aumentan el gasto cardíaco en pacientes con EPOC, pero normalmente a costa de un empeoramiento del intercambio gaseoso (al inhibir la vasoconstricción pulmonar dependiente de la hipoxia). Por otro lado, no existe evidencia de que el tratamiento a largo plazo con estos fármacos sea útil clínicamente en pacientes con EPOC e HTP, por lo que no se recomienda su uso.

### Vasodilatadores pulmonares selectivos

El óxido nítrico inhalado es un selectivo vasodilatador pulmonar pero su aplicación a largo plazo con oxígeno con fines clínicos es compleja y no ha demostrado reducir la presión pulmonar en pacientes con EPOC. Otros vasodilatadores pulmonares selectivos como las prostaciclina, sildenafil, antagonistas del receptor de la endotelina como bosentan que parecen efectivos ligeramente en HTP primaria no parecen actualmente indicadas en pacientes con EPOC e HTP. Experiencias favorables en HTP secundaria a fibrosis pulmonar con prostaciclina inhalada o sildenafil hacen necesario conocer mejor estos nuevos fármacos en la HTP secundaria a otras causas respiratorias<sup>28,29</sup>.

## Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología

1. Chronic cor pulmonale. Report of an expert committee. *Circulation*. 1963;27:594-15.

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES (X)

2. Rich S, editor. Primary pulmonary hypertension: executive summary from the World Symposium – Primary Pulmonary Hypertension 1998. Available from the World Health Organization. URL: <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>
3. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, Criner G, Lee S, Fessler HE, National Emphysema Treatment Trial (NETT) Group. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:314-22.
4. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, Chaouat A, Agkut A, Ducloux A, et al. "Natural History" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:219-24.
5. Naeije R. Pulmonary Hypertension and right Heart Failure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:20-2.
6. Rationale and design of the National Emphysema Treatment Trial: a prospective randomized trial of lung volume reduction surgery. The National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Chest*. 1999;116:1750-61.
7. Fishman AP. State of the art: chronic cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis* 1976;114:775-794.
8. ● Barbera JA, Peinado V, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;21:892-905.
9. Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. *Heart*. 2003;89:225-30.
10. Wright JL, Petty T, Thurlbeck WM. Analysis of the structure of the muscular pulmonary arteries in patients with pulmonary hypertension and COPD: National Institutes of Health nocturnal oxygen therapy trial. *Lung*. 1992;170:109-24.
11. Santos S, Peinado VI, Ramírez J, Melgosa T, Roca J, Rodríguez-Roisin R, et al. Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD. *Eur Respir J*. 2002;19:632-8.
12. Barbera JA, Riverola A, Roca J, Ramírez J, Wagner PD, Ros D, et al. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:423-9.
13. Wright JL, Churg A. Effect of long-term cigarette smoke exposure on pulmonary vascular structure and function in the guinea pig. *Exp Lung Res*. 1991;17:997-1009.
14. ● MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part One. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:833-52.
15. Baudouin SV. Oedema and cor pulmonale revisited. *Thorax*. 1997;52:401-2.
16. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation*. 1984;70:657-26.
17. Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, Berdoff RL, Goldberg. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6:359-65.
18. Currie PJ, Seward JB, Chan KL, Fyfe DA, Hagler DJ, Mair DD, et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6:750-6.
19. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation*. 2001;104:2797-802.
20. Matsuyama W, Ohkubo R, Michizono K, Abe M, Nakamura Y, Kawabata M, et al. Usefulness of transcutaneous Doppler jugular venous echo to predict pulmonary hypertension in COPD patients. *Eur Respir J*. 2001;17:1128-31.
21. Traver GA, Cline MG, Burrows B. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. A 15-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis*. 1979;119:895-902.
22. Oswald-Mammossier M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, Kessler R. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest*. 1995;107:1193-8.
23. Burgess MI, Mogulkoc N, Bright-Thomas RJ, Bishop P, Egan JJ, Ray SG. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002;15:633-9.
24. Incalzi RA, Fuso L, De Rosa M, Di Napoli A, Basso S, Pagliari G, Pintelli R. Electrocardiographic signs of chronic cor pulmonale: A negative prognostic finding in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 1999;99:1600-5.
25. Ballester E, Roca J, Ramis L, Wagner PD, Rodríguez-Roisin R. Pulmonary gas exchange in severe chronic asthma. Response to 100% oxygen and salbutamol. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:558-62.
26. ● Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. *Ann Intern Med*. 1980;93:391-8.
27. ● Medical Research Council Working Party. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet*. 1981;i:681-6.
28. Olschewski H, Ghofrani HA, Walrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbrück B, Grimminger F, Seeger W. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:600-7.
29. ● Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:895-900.