

La prueba cardiopulmonar de ejercicio contribuye a determinar con precisión el riesgo en pacientes con hipertensión pulmonar de bajo riesgo

Cardiopulmonary Exercise Testing Contributes to Accurate Risk Assessment in Patients with Low-risk Pulmonary Hypertension

IGNACIO M. BLURO^{MTSAC, 1, }, LEANDRO BARBAGELATA^{MTSAC, 1, }, MARÍA LORENA CORONEL², LUCIANO MELATINI³, GRACIELA SVETLIZA^{1, }, NORBERTO VULCANO¹, ANDRÉS N. ATAMAÑUK^{4, MTSAC}, WALTER M. MASSON^{MTSAC, 1}, RODOLFO PIZARRO^{MTSAC}

RESUMEN

Introducción: Las guías europeas de hipertensión arterial pulmonar (HAP) estratifican el riesgo valiéndose de características clínicas y estudios complementarios entre los cuales está la prueba cardiopulmonar de ejercicio (PCPE), de la cual toma en cuenta 3 parámetros: el consumo de O_2 (VO_2) pico, su porcentaje respecto del predicho y la pendiente ventilación minuto/producción de dióxido de carbono (VE/VCO_2). Sin embargo, ninguno de los modelos que validaron esta forma de estratificar el riesgo incluyeron la PCPE entre sus variables.

Objetivos: Determinar qué proporción de pacientes con HAP del grupo I considerados de bajo riesgo y que caminan >440 metros en la prueba de caminata de 6 minutos (PC6M) tienen en la PCPE parámetros considerados de riesgo moderado o alto.

Material y métodos: Se incluyeron pacientes >18 años con diagnóstico de HAP del grupo I considerados de bajo riesgo con una PC6M >400 metros a los que se les realizó una PCPE en la que se registró el VO_2 pico, su porcentaje respecto del VO_2 predicho y la pendiente VE/VCO_2 . Se determinó qué proporción de pacientes presentaban estos parámetros en un estrato de riesgo mayor a bajo riesgo (VO_2 pico <15 ml/kg/min, su porcentaje respecto del predicho <65% y la pendiente VE/VCO_2 >36).

Resultados: Se incluyeron 18 pacientes. A pesar de ser pacientes de bajo riesgo y con buena clase funcional todos presentaron un VO_2 pico menor al 85% del predicho, lo cual determina un deterioro al menos leve de la capacidad funcional. Un único paciente (6%) presentó los tres parámetros evaluados en bajo riesgo, 8 pacientes (44%) tuvieron al menos un parámetro alterado, 7 pacientes (39%) presentaron 2 parámetros alterados y en 2 pacientes (11%) todos los parámetros estuvieron alterados. Los parámetros que más frecuentemente se vieron alterados fueron el porcentaje respecto del VO_2 predicho y la pendiente VE/VCO_2 , en el 67% de los casos. Solo 4 pacientes presentaron un VO_2 pico <15 ml/kg/min. Ningún paciente presentó valores de VO_2 pico o porcentaje respecto del predicho en la categoría de alto riesgo. Sin embargo, 6 pacientes (33%) presentaron una pendiente VE/VCO_2 considerada de alto riesgo.

Conclusión: El 94% de los pacientes considerados de bajo riesgo presentaron al menos una variable en la PCPE que no corresponde a un perfil de riesgo bajo. La pendiente VE/VCO_2 y el porcentaje de VO_2 pico respecto del predicho fueron las variables más frecuentemente alteradas. La pendiente VE/VCO_2 fue la única que mostró valores considerados de alto riesgo. La PCPE podría tener un lugar en la estratificación de precisión de pacientes de bajo riesgo. El valor de este hallazgo deberá ser evaluado en estudios prospectivos, al tiempo que genera las bases para el planteo de hipótesis respecto de la estratificación de riesgo y la intensidad del tratamiento en pacientes que aparentan estar en bajo riesgo.

Palabras clave: Hipertensión Pulmonar - Medición de Riesgo - Consumo de Oxígeno - Prueba de Esfuerzo - Tolerancia al Ejercicio

ABSTRACT

Background: European guidelines for pulmonary arterial hypertension (PAH) stratify the risk using clinical characteristics and complementary studies, including the cardiopulmonary exercise test (CPET). This takes into account 3 parameters: peak O_2 consumption (peak VO_2), its percentage with respect to the predicted VO_2 , and the minute ventilation/carbon dioxide production (VE/VCO_2) slope. However, none of the models that validated this way of stratifying risk included PCPE among their variables.

Objectives: To determine what proportion of patients with group I PAH considered to be at low risk and who walk >440 meters in the 6-minute walk test (6MWT) have parameters considered to be of moderate or high risk in the PCPE.

Methods: Patients >18 years of age, diagnosed with group I PAH at low risk of events, who walked >440 meters in the 6MWT and had NT-proBNP value <300 pg/dL were included. A CPET was performed in which the peak VO_2 , its percentage with respect to the predicted VO_2 , and the VE/VCO_2 slope were recorded. It was determined what proportion of patients presented

REV ARGENT CARDIOL 2023;91:138-143. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.i2.20613>

Recibido: 12/12/2022 - Aceptado: 05/03/2022

Dirección para separatas: Ignacio Martín Bluro - Servicio de Cardiología. Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. J. D. Perón 4190, Ciudad de Buenos Aires (C1181ACH), Argentina - E-mail: ignacio.bluro@hospitalitaliano.org.ar



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

² Instituto de Cardiología de Corrientes "Juana F. Cabral", Corrientes, Argentina.

³ Instituto de Neumonología del Sur, Bahía Blanca, Argentina.

⁴ Hospital Juan A. Fernández, Buenos Aires, Argentina.

these parameters in a higher than low risk stratum (peak VO_2 consumption ≤ 15 ml/min/Kg, its percentage with respect to the predicted $\text{VO}_2 \leq 65\%$ and the VE/VCO_2 slope ≥ 36).

Results: Eighteen patients were included. Despite being low-risk patients with a good functional class, all patients presented a peak VO_2 less than 85% of predicted, which determines a deterioration of functional capacity. A single patient (6%) presented the three parameters evaluated at low risk, 8 patients (44%) had at least one altered parameter, 7 patients (39%) presented 2 altered parameters and in 2 patients (11%) all parameters were altered.

The parameters that were most frequently altered were the percentage of predicted peak VO_2 and the VE/VCO_2 slope in 67% of the cases. Only 4 patients presented a peak $\text{VO}_2 < 15$ ml/kg/m. No patient presented peak VO_2 values or percentage of predicted VO_2 in the high-risk category. However, 6 patients (33%) presented a high-risk VE/VCO_2 slope.

Conclusion: Majority (92%) of the patients considered low risk and who walk more than 440 meters in 6 minutes presented at least one altered variable in the CPET. The VE/VCO_2 slope and the percentage of predicted peak VO_2 consumption were the most frequently altered variables. The VE/VCO_2 slope was the only one that showed values considered high risk. CPET could have a place in the precision stratification of low-risk patients. The value of this finding should be evaluated in prospective studies.

Key words: Hypertension, Pulmonary - Risk Assessment - Oxygen Consumption - Exercise Tolerance - Exercise Test

INTRODUCCIÓN

En 2015, la guías de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Respiratoria Europea (ESC / ERS) propusieron una herramienta multiparamétrica para la estratificación de riesgo a fin de estimar el pronóstico de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) y guiar las decisiones terapéuticas. Dichas recomendaciones, sugieren clasificar a los pacientes en bajo (riesgo estimado de mortalidad $< 5\%$ a 1 año), intermedio (riesgo estimado de mortalidad de 5-10% a 1 año) y alto riesgo ($> 10\%$ de riesgo estimado de mortalidad a 1 año), mediante el uso de variables clínicas, de imágenes, hemodinámicas y estimación de la capacidad aeróbica, que se sabe están asociadas al pronóstico de los pacientes. Entre las últimas, las guías sugieren utilizar a la capacidad funcional (CF) de la organización mundial de la salud (OMS), la prueba de caminata de seis minutos (PC6M) y la medición del consumo de oxígeno (VO_2) mediante una prueba cardiopulmonar de ejercicio (PCPE). (1) Esta herramienta de evaluación del riesgo en HAP fue validada en forma retrospectiva por tres grupos de investigadores, con diferentes metodologías. Los tres modelos de validación demostraron una adecuada capacidad para discriminar el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, independientemente de la metodología utilizada, ningún grupo consideró el uso de la PCPE ni la medición del consumo de oxígeno, empleando únicamente la CF de la OMS y la PC6M. (2-4). Esto representa una limitación, ya que tanto la CF como la PC6M presentan un desempeño pronóstico inferior a la PCPE. (5,6) En primer término, no existe una forma estandarizada de determinar la CF, un parámetro subjetivo, lo cual se refleja en la gran variabilidad interobservador en su determinación, y la pobre correlación que existe entre la CF y el consumo de oxígeno máximo. (7,8) La PC6M también presenta varias limitaciones: está influida por la edad, el índice de masa corporal, la presencia de comorbilidades, (9) tiene poca correlación con las variables hemodinámicas, (10) los cambios en la distancia recorrida no se traducen en modificaciones en el pronóstico, (11,12) existe un efecto “aprendizaje”, (13) y sobre todo, tiene un efecto “techo” lo cual determina que sea poco sensible en pacientes de bajo riesgo. (14)

El objetivo de nuestro trabajo fue determinar qué proporción de pacientes con HAP considerados de bajo riesgo, que se encuentren en CF I o II y que caminan > 440 metros en la PC6M presentan parámetros de moderado o alto riesgo en la PCPE.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y definición de las variables:

Se realizó un estudio multicéntrico de corte transversal en el que se incluyeron pacientes mayores de 18 años con HAP según la definición de las guías ESC / ERS 2015 (1) que se encontraran en un estrato de bajo riesgo según el método de evaluación de riesgo simplificado del registro francés: CF I-II, NT-proBNP < 300 pg/mL y PC6M > 440 metros. (4) Se excluyeron los pacientes con cardiopatías congénitas.

La PCPE se realizó en cinta rodante (H/P Cosmos, Mercury Med, Alemania) dentro de los ± 90 días de realizada la estratificación de riesgo y se analizó el intercambio respiratorio de gases en forma continua (Quark PECP de Cosmed, software OMNIA 1.6.7). Se utilizó un protocolo de Bruce o Bruce modificado, el cual fue seleccionado por el operador según las condiciones clínicas del paciente. Se reportaron los cambios dinámicos del electrocardiograma (depresión del segmento ST > 1 mm) y la aparición de arritmias. Las variables registradas incluyeron la frecuencia cardíaca (FC), la presión arterial, la saturación periférica de oxígeno (SaO_2), consumo de oxígeno (VO_2), la tasa de producción de dióxido de carbono (VCO_2) y la ventilación por minuto (VE). Se utilizó como indicador de ejercicio máximo al cociente respiratorio o relación de intercambio respiratorio ($\text{RER} = \text{VCO}_2/\text{VO}_2$). Un $\text{RER} > 1,1$ se consideró como un esfuerzo máximo. El VO_2 pico se definió como el VO_2 promedio durante el último minuto del ejercicio y se expresó en mililitros/minuto/kilogramo de peso corporal (ml/min(kg)). También se informó como porcentaje del valor predicho (de acuerdo con tablas preespecificadas que consideran el sexo, la edad y la superficie corporal). La capacidad funcional se definió como normal cuando la relación VO_2 pico / VO_2 predicho fue mayor o igual al 85%. Las tres variables consideradas en la evaluación de riesgo de la guía ESC de HAP fueron: (1) el VO_2 pico, su porcentaje respecto del VO_2 predicho, y la pendiente VE/VCO_2 . Se determinó qué proporción de pacientes presentaban estos parámetros en un estrato de riesgo mayor que bajo (VO_2 pico ≤ 15 ml/min/Kg, porcentaje respecto del VO_2 predicho $\leq 65\%$ y una pendiente $\text{VE}/\text{VCO}_2 \geq 36$).

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron como frecuencia y porcentaje, y para su análisis se utilizó test de χ^2 o

test exacto de Fisher según correspondiera. Las variables continuas se expresaron con media y desviación estándar, o mediana y rango intercuartílico (RIC) en función de la distribución observada. Para la comparación de los dos grupos se utilizó el test de t, o el Wilcoxon Rank Sum Test según correspondiera. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Se utilizó el software STATA 13.0 para el análisis estadístico.

Consideraciones éticas

El estudio se realizó de acuerdo con las recomendaciones para la investigación médica contenidas en la Declaración de Helsinki, los estándares de Buenas Prácticas Clínicas y las regulaciones éticas vigentes. El protocolo fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de las instituciones.

RESULTADOS

Se incluyeron 18 pacientes de los cuales 16 (89%) fueron mujeres. La mediana de edad fue 43,5 años (RIC 33-51 años) y la mediana de tiempo desde el diagnóstico a la evaluación fue de 4,7 años (RIC 1,8-8,6 años). En la mitad de los casos ($n = 9$) la etiología de la HAP fue considerada idiopática, en 6 casos asociada a enfermedad del tejido conectivo, en 2 casos secundaria a virus de la inmunodeficiencia (VIH) y en 1 caso a hipertensión portal. Las características basales de la población se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Variables basales ($n = 18$)

Sexo femenino, n (%)	16 (89)
Edad, años, mediana (RIC)	43,5 (33-51)
Clase funcional, n (%)	
I	4 (22)
II	14 (78)
Etiología, n(%)	
Idiopática	9(50)
ETC	6(33)
VIH	2 (11)
Portopulmonar	1(6)
PC6M, mts, mediana (RIC)	484 (465-510)
NT-proBNP, pg./mL, mediana (RIC)	116 (59-272)
PAPM, mm Hg, mediana (RIC)	41 (33-50)
AD, mm Hg, mediana (RIC)	6 (4-8)
RVP, unidades Wood, mediana (RIC)	7,6 (4,7-8,9)
IC, L/m ² , mediana (RIC)	2,85 (2,4-3,2)
N° drogas, n (%)	
1	1(11)
2	12(67)
3	4 (22)

AD: aurícula derecha; ETC: enfermedad de tejido conectivo IC: índice cardíaco; PAPM: presión arterial pulmonar media; PC6M: prueba de caminata de 6 minutos; RIC: rango intercuartílico; RVP: resistencia vascular pulmonar; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

Tabla 2. Resultados de la prueba cardiopulmonar de ejercicio

VO ₂ pico, ml/kg/min, mediana (RIC)	17,5	(15,5-20)
VO ₂ pico/VO ₂ predicho, %	60	(56-66)
Pendiente VE/VCO ₂ , (mediana (RIC)	39	(33-49)
VO ₂ pico < 15 ml/kg/min, n (%)	4	(22%)
VO ₂ pico/VO ₂ predicho < 65%, n (%)	12	(67%)
Pendiente VE/VCO ₂ > 36, n (%)	12	(67%)
Pendiente VE/VCO ₂ > 45, n(%)	6	(33%)
N° parámetros alterados		
0	1	(6%)
1	8	(44%)
2	7	(39%)
3	2	(11%)

RIC: rango intercuartílico; VCO₂: producción de dióxido de carbono; VE: ventilación minuto; VO₂: consumo de O₂

Todos los pacientes evaluados presentaron una capacidad funcional de ejercicio menor al 85% del predicho. (Tabla 2) Tan solo una paciente (6%), presentó los tres parámetros evaluados en bajo riesgo. Ocho pacientes (44%) tuvieron al menos un parámetro alterado, 7 pacientes (39%) presentaron 2 parámetros alterados. En 2 pacientes (11%) todos los parámetros estuvieron alterados. Los parámetros que más frecuentemente se vieron alterados fueron el porcentaje respecto del consumo de O₂ predicho y la pendiente VE/VCO₂ en el 67% de los casos. Solo 4 pacientes presentaron un VO₂ pico < 15 ml/kg/m. Ningún paciente presentó valores de VO₂ pico o porcentaje respecto del VO₂ predicho en la categoría de alto riesgo. Sin embargo, 6 pacientes (33%) presentaron una pendiente VE/VCO₂ considerada de alto riesgo. (Figura 1)

DISCUSIÓN

A pesar de haber incluido una población de pacientes que al momento de realizar la PCPE se encontraban en un estrato de bajo riesgo y con capacidad funcional conservada, la totalidad de los pacientes evaluados presentó un VO₂ pico <85% del predicho, lo cual determina un deterioro al menos leve de la capacidad funcional. (15) Tan solo una paciente presentó todos los parámetros evaluados dentro del perfil de bajo riesgo. Llamativamente esta paciente es una mujer tratada con tres drogas: inhibidor de fosfodiesterasa 5, antagonista del receptor de endotelina y prostanoide endovenoso, las cuales fueron iniciadas en forma simultánea 30 meses previos a esta evaluación en el contexto de un cuadro de shock cardiogénico. Esta evolución, si bien, parecería sorprendente, concuerda con los resultados publicados recientemente por Boucly y col., que reportan una sobrevida a 5 años de 91% en 76 pacientes de alto riesgo que fueron tratados con triple terapia de inicio incluyendo un prostanoide parenteral. (16)

los investigadores encontraron que a partir del año 2015 se incrementó significativamente el porcentaje de pacientes que iniciaron tratamientos combinados, esto no se tradujo en una reducción de la mortalidad; lo que sí se asoció con una menor mortalidad fue alcanzar un estrato de bajo riesgo. En este mismo sentido nuestro trabajo, si bien no permite extraer conclusiones definitivas, sí permite generar la hipótesis sobre la importancia de alcanzar un estado de “bajo riesgo absoluto”. Entendemos como tal a una estrategia de valoración de riesgo exhaustiva basada en un método que permita estimar la CF en forma objetiva, mensurable, reproducible, que tenga correlación con parámetros hemodinámicos y cuyas variaciones sí se correlacionen con el pronóstico de la enfermedad como es la PCPE. (5,6)

Otro escenario clínico de potencial valor para la PCPE es el de aquellos pacientes que gracias al tratamiento han alcanzado el estado de bajo riesgo y por algún motivo se plantea la posibilidad de desescalar el tratamiento. Si bien, en principio, no creemos que exista ninguna situación válida que amerite desescalar el tratamiento cuando se ha llegado al objetivo que tanto cuesta alcanzar, no es inusual que esta posibilidad se plantee, tanto en la literatura, como en la práctica cotidiana. (21,22). En este sentido la PCPE podría establecer si el paciente realmente tiene una CF conservada previo al inicio del descenso de la medicación y podría detectar un eventual deterioro de la CF antes que la misma sea clínicamente manifiesta. No obstante, y atentos a la presencia de trabajos que muestran que los pacientes que se deterioraron al reducir la intensidad del tratamiento no recuperan el bienestar perdido cuando se administra un tratamiento de rescate, es que desaconsejamos fuertemente aventurarse a reducir la intensidad del tratamiento de no mediar efectos adversos graves. (23).

Nuestro trabajo presenta múltiples limitaciones. En primer lugar, se trata de una muestra pequeña, lo cual se debe a que estamos analizando una enfermedad considerada rara, en donde la mayoría de los pacientes se presentan en estratos de moderado o alto riesgo, menos del 30% están en CF I o II, (2-4) En segundo término, si bien se trata de todos pacientes que ya llevan un tiempo desde el momento del diagnóstico, existe una gran dispersión en cuanto al tiempo de evolución de la enfermedad. Otro punto que merece ser mencionado es la heterogeneidad que existe en cuanto al tratamiento. Si bien 12 de los pacientes (67%) se encuentran tratados con 2 fármacos (un antagonista del receptor de endotelina y un inhibidor de 5- fosfodiesterasa), 2 se encuentran tratados con 1 solo, y 4 con 3: 2 con selexipag, 1 con epoprostenol endovenoso y 1 con treprostinil subcutáneo. Esta heterogeneidad del tratamiento sugiere que, si bien son pacientes con diferentes estados evolutivos, esto no anula la hipótesis que subyace al trabajo, la cual no pretende comparar unos pacientes con otros en forma directa, sino la

posibilidad de progresión de la enfermedad con la consiguiente necesidad de eventualmente requerir un tratamiento más agresivo, ya sea farmacológico o un trasplante, de acuerdo con el tratamiento basal.

CONCLUSIONES

Todos salvo uno de los pacientes considerados de bajo riesgo y que caminan más de 440 metros en 6 minutos, presentaron al menos una variable alterada en la PCPE. La pendiente VE/VCO₂ y el porcentaje del VO₂ pico respecto del predicho fueron las variables más frecuentemente alteradas. La pendiente VE/VCO₂ fue la única que mostró valores considerados de alto riesgo. La PCPE podría tener un lugar en la subestratificación de pacientes de bajo riesgo y permitir así identificar un estrato de “bajo riesgo absoluto” El valor de alcanzar este nivel de “bajo riesgo absoluto” en cuanto al pronóstico y sobrevida de los pacientes deberá ser evaluado en estudios prospectivos.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

1. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, y col; ESC Scientific Document Group. 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>.
2. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, y col. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 2017;50:1700740. <https://doi.org/10.1183/13993003.00740-2017>.
3. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, Jansson K, Nisell M, Söderberg S, y col. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:4175-81. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx257>.
4. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G, y col. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017;50:1700889. <https://doi.org/10.1183/13993003.00889-2017>.
5. Neal JE, Lee AS, Burger CD. Submaximal exercise testing may be superior to the 6-min walk test in assessing pulmonary arterial hypertension disease severity. *Clin Respir J* 2014;8:404-9. <https://doi.org/10.1111/crj.12085>.
6. Groepenhoff H, Vonk-Noordegraaf A, van de Veerdonk MC, Boonstra A, Westerhof N, Bogaard HJ. Prognostic relevance of changes in exercise test variables in pulmonary arterial hypertension. *PLoS One* 2013;8:e72013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072013>.
7. Raphael C, Briscoe C, Davies J, Ian Whinnett Z, Manisty G, Sutton R, y col. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart* 2007;93:476-82. <https://doi.org/10.1136/hrt.2006.089656>.
8. Taichman DB, McGoon MD, Harhay MO, Archer-Chicko C, Sager JS, Murugappan M, y col. Wide variation in clinicians' assessment of New York Heart Association/World Health Organization

- functional class in patients with pulmonary arterial hypertension. *Mayo Clin Proc* 2009;84:586-92. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)60747-7](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)60747-7).
9. Garin MC, Highland KB, Silver RM, Strange C. Limitations to the 6-minute walk test in interstitial lung disease and pulmonary hypertension in scleroderma. *J Rheumatol*. 2009;36:330-6. <https://doi.org/10.3899/jrheum.080447>.
10. Demir R, Küçükoglu MS. Six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Anatol J Cardiol* 2015;15:249-54. doi: 10.5152/akd.2015.5834.
11. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T, y col. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1192-201. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.083>.
12. Souza R, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, Jansa P, y col. Association between six-minute walk distance and long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: Data from the randomized SERAPHIN trial. *PLoS One* 2018;13:e0193226. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193226>.
13. Spencer L, Zafiropoulos B, Denniss W, Fowler D, Alison J, Celermaier D. Is there a learning effect when the 6-minute walk test is repeated in people with suspected pulmonary hypertension? *Chron Respir Dis* 2018;15:339-46. <https://doi.org/10.1177/1479972317752762>.
14. Degano B, Sitbon O, Savale L, Garcia G, O'Callaghan DS, Jaïs X, y col. Characterization of pulmonary arterial hypertension patients walking more than 450 m in 6 min at diagnosis. *Chest* 2010;137:1297-303. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2060>.
15. Herdy A, Ritt L, Stein R, Soares de Araújo C, Milani M, Meneghelo R, et al. Cardiopulmonary Exercise Test: Background, Applicability and Interpretation. *Arq Bras Cardiol* 2016;107:467-81. <https://doi.org/10.5935/abc.20160171>.
16. Boucly A, Savale L, Jaïs X, Bauer F, Bergot E, Bertoletti L, y col. Association between Initial Treatment Strategy and Long-Term Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:842-54. <https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3698OC>.
17. Boucly A, Weatherald J, Savale L, de Groote P, Cottin V, Prévot G, y col. External validation of a refined four-stratum risk assessment score from the French pulmonary hypertension registry. *Eur Respir J* 2022;59:2102419. <https://doi.org/10.1183/13993003.02419-2021>.
18. Badagliacca R, Rischard F, Giudice FL, Howard L, Papa S, Valli G, y col. Incremental value of cardiopulmonary exercise testing in intermediate-risk pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2022;41:780-90. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.02.021>.
19. Olsson KM, Richter MJ, Kamp JC, Gall H, Ghofrani HA, Fuge J, y col. Refined risk stratification in pulmonary arterial hypertension and timing of lung transplantation. *Eur Respir J* 2022;60:2103087. <https://doi.org/10.1183/13993003.03087-2021>.
20. Zelt JGE, Sugarman J, Weatherald J, Partridge ACR, Liang JC, Swiston J, y col. Mortality trends in pulmonary arterial hypertension in Canada: a temporal analysis of survival per ESC/ERS guideline era. *Eur Respir J* 2022;59:2101552. <https://doi.org/10.1183/13993003.01552-2021>.
21. Tamura Y, Furukawa A, Tamura Y, Yamada K, Taniguchi H, Fukuda K, y col. Long-term safety of a structured transition protocol from parenteral prostanoids to selexipag in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2022;12:e12058. <https://doi.org/10.1002/pul2.12058>.
22. Parikh KS, Doerfler S, Shelburne N, Kennedy K, Whitson J, Dahhan T, y col. Experience in Transitioning From Parenteral Prostacyclins to Selexipag in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2020;75:299-304. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000800>.
23. Maestas T, Hansen LM, Vanderpool RR, Desai AA, Airhart S, Knapp SM, y col. Right ventricular afterload predicts long-term transition from parenteral to oral treprostinil in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2018;8:2045894018797270. <https://doi.org/10.1177/2045894018797270>.