

Aplicación de un algoritmo para la detección de hipertensión arterial pulmonar en pacientes con enfermedad del tejido conectivo

Correspondencia:

Marcos Alberto Petti
email: mapetti@intramed.net

Recibido: 18.02.2016

Aceptado: 08.06.2016

Autores: Petti Marcos, Malamud Patricia, Morandi Valeria, Gutiérrez Gabriela, Rivas Juan, Angiono Lucas, Nasep Agustín, Romero Vanesa

HIGA Eva Perón, San Martín, Buenos Aires, Argentina
Hospital Dr. Antonio Cetrángolo, Buenos Aires, Argentina

Resumen

Introducción: La hipertensión pulmonar (HP) es una complicación grave que se puede presentar en las enfermedades del tejido conectivo (ETC), múltiples causas pueden ser el origen de la misma. Por lo tanto, es imprescindible establecer un diagnóstico preciso para determinar la causa de la HP. Los algoritmos de diagnóstico precoz están dirigidos a la detección temprana de la HP en pacientes con ETC

Objetivos: 1) detectar la presencia de HP en una población con diagnóstico de ETC mediante un algoritmo de detección precoz y 2) diagnosticar HAP asociada a ETC.

Materiales y Métodos: Estudio descriptivo, prospectivo. Se incluyeron pacientes adultos en control y seguimiento reumatológico, con diagnóstico de ETC sintomática o esclerosis sistémica/enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) sintomática como asintomática. A aquellos pacientes con alta sospecha clínico-ecocardiográfica de HP se les realizó cateterismo cardíaco derecho (CCD).

Resultados: Se incluyeron 90 pacientes, 82 mujeres (91%) y 8 hombres (9%), con una edad media de 52 años. Presentaban esclerosis sistémica 54 (60%), artritis reumatoidea 18 (20%), EMTC 8 (9%), lupus eritematoso sistémico 8 (9%), Sjögren 1 (1%), polimiositis 1 (1%). La presencia de disnea fue referida en 60 pacientes (67%); un total de 12 pacientes (13%) presentaron alta presunción de HP y se les realizó un CCD, confirmándose el diagnóstico de HP en 9 (10%), siendo 7 del grupo I HAP y 2 del grupo II. Los pacientes con HP del grupo I se encontraban distribuidos según Clase funcional (CF), de la siguiente manera: uno en CF III, cinco en CF II y uno en CF I.

Conclusiones: El algoritmo utilizado permite diagnosticar HAP en pacientes con ETC en etapas tempranas.

Palabras clave: hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, enfermedades del tejido conectivo, tamizaje

Abstract

Application of an Algorithm for the Detection of Pulmonary Arterial Hypertension in Patients with Connective Tissue Disease

Introduction: Pulmonary hypertension (PH) is a serious complication in connective tissue disease (CTD), although multiple causes can be the source of it. Therefore, it is essential to establish an accurate diagnosis to determine the cause of HP. Early detection algorithms are aimed to diagnose PH in patients with CTD in less advanced disease.

Objectives: 1) To detect the presence of pulmonary hypertension (PH) in a population diagnosed with CTD by an early detection algorithm. 2) To diagnose Pulmonary arterial hypertension (PAH) associated to CTD.

Materials and Methods: It's a descriptive, prospective study. Adult patients diagnosed with symptomatic CTD or symptomatic and asymptomatic systemic sclerosis,

mixed connective tissue disease (MCTD) in the setting of rheumatologic control were included. Those patients with high clinical and echocardiographic suspicion of PH were catheterized (CCD).

Results: 90 patients, 82 women (91%) were included, with a median age of 52 years. Fifty-four (60%) corresponding to Systemic sclerosis, 18 (20%) to rheumatoid arthritis, 8 (9%) to MCTD, 8 (9%) to systemic lupus erythematosus, 1 (1%) to Sjögren and 1 (1%) to polymyositis. Dyspnea was referred in 50 patients (67%); 12 patients (13%) had high presumption of HP and underwent a CCD, confirming the diagnosis of HP in 9 (10%). Seven belonged to PH Group I and 2 to group II. PH group I patients were distributed according to functional class (FC), as follows: 1 FC III, 5 FC II and 1 FC I.

Conclusions: The used algorithm allows early PAH diagnosis in CTD.

Key words: Pulmonary Hypertension, pulmonary arterial hypertension, connective tissue disease, early detection

Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad progresiva de etiología multifactorial que conduce al remodelado del lecho vascular precapilar y a un aumento gradual de la resistencia vascular pulmonar (RVP) con fallo ventricular derecho. Es una complicación grave, aunque poco frecuente de las enfermedades del tejido conectivo (ETC).

Se asocia con una morbilidad y mortalidad elevada a pesar de la utilización de terapias específicas para su tratamiento^{1,2}.

La HAP es una forma de hipertensión pulmonar pre capilar. El diagnóstico de HAP se realiza mediante cateterismo cardíaco derecho (CCD) y se define como una presión arterial pulmonar media (PAPm) igual o mayor de 25 mmHg en reposo, con una presión de enclavamiento pulmonar wedge (PCPw) \leq 15 mmHg y RVP $>$ a 3 unidades Wood (UW), luego de excluir otras causas de hipertensión pulmonar (HP) precapilar³.

La HAP está vinculada a un grupo heterogéneo de entidades clínicas que comparten cambios biopatológicos similares y que han sido subcategorizadas en: idiopática, hereditaria, inducida por drogas y toxinas, hipertensión pulmonar asociada a otras patologías (enfermedades del tejido conectivo, hipertensión portal, infección por VIH, cardiopatía congénita y esquistosomiasis) y recientemente incluida dentro de este grupo la enfermedad venooclusiva y/o hemangiomas capilar pulmonar y la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido².

Los mecanismos exactos involucrados en la patogenia de la HAP asociada a ETC no están completamente esclarecidos, pero entre los mismos se postulan: la proliferación de células endoteliales y de células adventicias en las arterias pulmonares con crecimiento de músculo liso vascular acompañado de la presencia de autoanticuerpos circulantes y citoquinas pro-inflamatorias.

La esclerosis sistémica (ES) es la ETC con mayor prevalencia de HAP (10-12% determinada por CCD)⁴.

Otras comorbilidades pueden ser también responsables del desarrollo de hipertensión pulmonar en ES, la enfermedad pulmonar difusa, la patología cardiovascular izquierda⁵ y la enfermedad tromboembólica crónica entre otras. La HAP y la enfermedad pulmonar difusa son las principales causas de muerte en ES^{6,7,8}.

Con menor frecuencia la HAP puede presentarse en pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo⁹, lupus eritematoso sistémico^{10,11} y aún con menor prevalencia en la artritis reumatoide^{12,13}, la dermatomiositis-polimiositis y el síndrome de Sjögren¹⁴.

Aunque exista afectación hemodinámica temprana, los síntomas de la enfermedad vascular pulmonar son tardíos e inespecíficos, por lo que el diagnóstico se suele retrasar varios años¹⁵.

Los programas de detección precoz en ES para diagnóstico de HAP han permitido diagnosticarla en etapas más tempranas hallándose el paciente en mejor clase funcional^{16,17}.

En la última década han surgido terapias específicas para el tratamiento de la HAP que mejoran

su morbimortalidad¹⁸. Por lo tanto, realizar un diagnóstico e inicio terapéutico temprano impacta favorablemente en la evolución de la enfermedad vascular mejorando su morbimortalidad.

Los objetivos del presente estudio son

- Detección de HP en una población con ETC.
- Diagnosticar HAP asociada a ETC.

Material y métodos

Población

Se ingresaron en forma prospectiva, y consecutiva entre marzo del 2013 y marzo del 2014, todos los pacientes adultos de ambos sexos, con diagnóstico de esclerosis sistémica o enfermedad mixta del tejido conectivo sintomática o asintomática, así como otras enfermedades del tejido conectivo asociadas a síntomas. El diagnóstico de ETC fue realizado por un médico reumatólogo experimentado utilizando los criterios del Colegio Americano de Reumatología.

Para su inclusión, los pacientes debían hallarse estables en los últimos 3 meses, con tratamiento para la enfermedad del tejido conectivo y en ausencia de un diagnóstico previo de HP realizado por CCD.

Se excluyeron previo al estudio a los pacientes con enfermedad respiratoria que presentaran una capacidad vital forzada (CVF) y/o volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) < al 60% del predicho y/o tomografía computada de alta resolución de tórax con anormalidad del parénquima pulmonar o de la vía aérea relevante, pacientes con compromiso del ventrículo izquierdo con fracción de eyección < 45% o valvulopatía primaria moderada a severa, cardiopatías congénitas, historia de enfermedad tromboembólica, exposición a drogas o tóxicos y pacientes embarazadas. La espirometría y el ecocardiograma se realizaron al ingreso del estudio y la tomografía computada de alta resolución de tórax dentro de los 6 meses previos.

Algoritmo de detección propuesto

Se realizó un ecocardiograma doppler color a todos los pacientes con un ecógrafo Esaote MyLab 50. Se efectuaron todas las mediciones recomendadas por las guías internacionales de ecocardiografía, con el paciente en reposo en los 20 minutos previos, prestando especial atención al estudio de las cavidades derechas^{19, 20, 21}.

Se evaluaron síntomas y signos relacionados a HP (disnea, síncope, presíncope, insuficiencia cardíaca derecha). La disnea se estimó según la clase funcional (CF) de la clasificación de la NYHA. Se registraron también los factores de riesgo, síntomas y signos relacionados a la enfermedad de base, su tiempo de evolución y las comorbilidades. El diagnóstico de HP se confirmó o descartó por medio del CCD que se realizó a aquellos pacientes cuyo ecocardiograma: doppler mostró: 1) insuficiencia tricuspídea con velocidad pico (VIT) mayor a 3 m/s o 2) VIT entre 2,8 a 3 m/s asociado a signos y/o síntomas de HP o 3) signos indirectos de HP en el ecocardiograma dilatación de cavidades derechas o tronco de arteria pulmonar, hipertrofia de ventrículo derecho (VD), tiempo de aceleración pulmonar menor a 100 mseg, disfunción sistólica del VD, aplanamiento del septum interventricular, colapso sistólico del flujo de arteria pulmonar, gradiente telediastólico de insuficiencia pulmonar aumentado (Figura 1).

Para el diagnóstico hemodinámico de HAP, la RVP debió ser > 3 UW. El CCD se realizó con un catéter de Swan Ganz, con medición de presiones intracavitarias, corrida oximétrica, volumen minuto (estimado por el método de termodilución), resistencias vasculares e índices derivados. Dichas mediciones se realizaron en reposo y se repitieron en 3 oportunidades, de presentar variaciones mayores al 10% se repetían nuevamente. La correcta posición del catéter de Swan Ganz se confirmó con fluoroscopia y con el registro de las ondas de presión características. Todas las mediciones de presión se realizaron al final de la espiración y en forma manual correlacionando las ondas de presión con el electrocardiograma.

Se definió HP con una PAPm \geq 25 mmHg; la misma se dividió en HP precapilar cuando presentaba una PCPw \leq 15 mmHg y en HP postcapilar con una PCPw > 15 mmHg.

Frente a la imposibilidad de medir en forma adecuada la PCPw se realizó un cateterismo izquierdo con medición de la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo.

En el caso de HP precapilar se realizaron los estudios pertinentes para caracterizar el grupo clínico y realizar el diagnóstico etiológico: estudio funcional respiratorio completo, centellograma pulmonar de ventilación - perfusión, serologías para HIV y hepatitis, dosaje de hormonas tiroideas, ecografía abdominal con doppler portal,

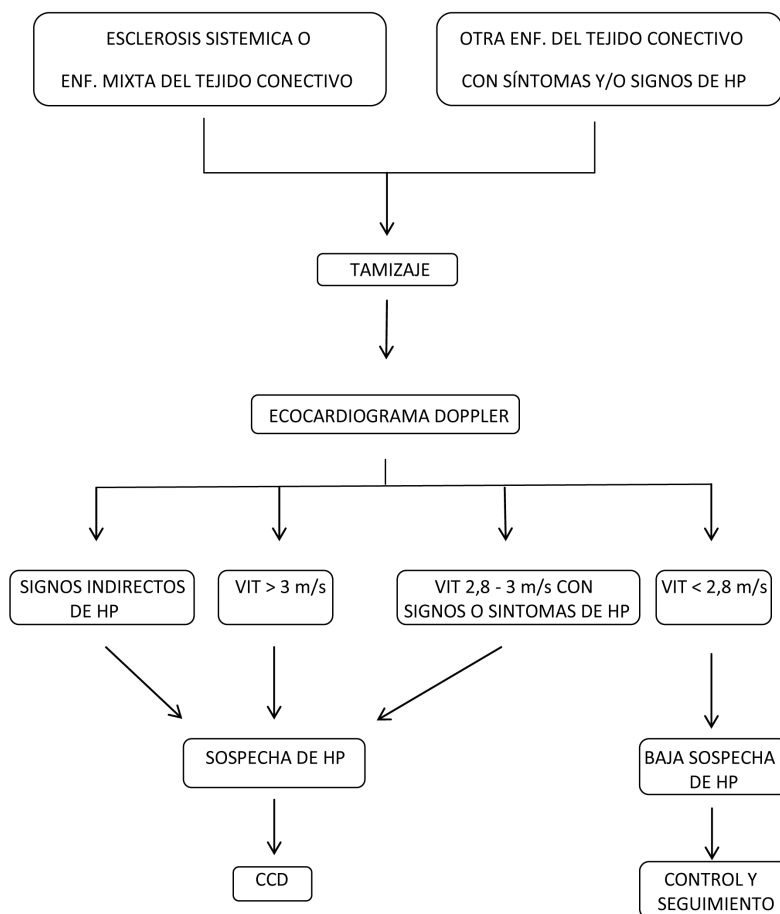


Figura 1. Algoritmo de tamizaje.

ecocardiograma con burbujas y otros estudios considerados necesarios para descartar o confirmar el diagnóstico.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico las variables continuas se expresaron como media \pm desvío estándar o mediana con rango intercuartílico y las variables categóricas como proporciones y/o porcentajes. En la determinación de la distribución normal de la muestra se empleó el test de Shapiro-Wilks. Todo el análisis estadístico se realizó con los programas Statistix 8.0 Analytical Software y el SPSS 10.0 Statistical analysis software for Windows (SPSS Inc.).

Resultados

Entre marzo de 2013 y junio de 2014 se evaluaron 98 pacientes con diagnóstico de ETC, se excluyeron 4 pacientes por presentar enfermedad respiratoria

(2 pacientes con EPOC y 2 pacientes con fibrosis pulmonar de significación) y 4 pacientes por presentar cardiopatía con compromiso de ventrículo izquierdo (fracción de eyección $<$ 45%). Los 90 pacientes restantes se sometieron al algoritmo diagnóstico. Las características basales de dichos pacientes se muestran en la Tabla 1.

Cuando se analizó la ES, que fue la forma más prevalente en nuestro estudio, la misma se distribuyó de la siguiente manera: ES limitada 38/54 pacientes (70%), ES difusa 16/54 pacientes (30%). El fenómeno de Raynaud se presentó en 49/54 pacientes (91%). El tiempo desde el inicio de la ETC no Raynaud hasta el momento de la evaluación fue de 48 meses (RIQ 24-117), el tiempo de evolución del fenómeno de Raynaud fue de 72 meses (RIQ 42-180).

En 12/90 pacientes (13%) se realizó CCD por la alta presunción clínica y ecocardiográfica de HP. Dicha presunción se sustentó en los siguientes hallazgos: 8 pacientes presentaron una VIT ma-

por a 3 m/s, 2 pacientes con una VIT entre 2,8 y 3 m/s asociado a síntomas de HP y 2 pacientes por presentar signos indirectos de HP. La distribución de los mismos fue la siguiente: 9 ES, 1 artritis reumatoidea, 2 enfermedad mixta del tejido conectivo. El diagnóstico de HP se confirmó en 9 pacientes, de los cuales 2 presentaron HP postcapilar y 7 HP precapilar. De este último grupo, luego de estudios pertinentes, se confirmó que los 7 pertenecían al grupo 1 HAP. La etiología de todos estos pacientes con HAP fue la ES, determinando una prevalencia de HAP asociada a ES del 13% (7/54).

La distribución según la CF de los pacientes con HAP fue: 1 en CF III, 5 en CF II y 1 en CF I (Figura 2).

Al agrupar a los 7 pacientes con HAP en CF I/II y CF III/IV, se distribuyeron respectivamente en 6/7 (85%) y 1/7 (15%). Estos pacientes con HAP presentaron las siguientes características hemodinámicas: índice cardíaco 3,1 L/min/m² (RIQ 2,9-3,3), RVP 3,3 UW (RIQ 3 -9,5), PAPm 30 mmHg (RIQ 28-48), presión media de aurícula derecha 8,1 ± 4,4 mmHg. De los mismos, como criterio de mayor riesgo, solo un paciente presentó un índice cardíaco < 2,5 L/m/m² y 3 presentaron una presión de aurícula derecha > 8 mmHg. Las características hemodinámicas, de CF y ecográficas más detalladas de los mismos se observan en la Tabla 2.

TABLA 1. Características basales

Características	Total n: 90 pacientes
Edad, años; Mediana (RIQ)	52 (43-61)
Sexo, Femenino; n (%)	82 (91)
Esclerosis sistémica, n (%)	54 (60)
Enfermedad mixta del tejido conectivo, n (%)	8 (9)
Artritis reumatoidea, n (%)	18 (20)
Lupus eritematoso sistémico, n (%)	8 (9)
Sjögren, n (%)	1 (1)
Polimiositis, n (%)	1 (1)
Tiempo de inicio de la ETC no Raynaud; meses; Mediana (RIQ)	60 (24-132)
Fenómeno de Raynaud, n (%)	56 (62)
Tiempo de inicio del fenómeno de Raynaud, meses; Mediana (RIQ)	60 (36-180)
Disnea, n (%)	60 (67)
Presencia de úlceras digitales activas, n (%)	5 (6)
Hipertensión arterial, n (%)	24 (27)
Diabetes, n (%)	1 (1)
Dislipemia, n (%)	18 (20)
Tabaquismo, n (%)	10 (11)
Índice de masa corporal, kg/m ² ; Media ± DS	24,7 ± 3,7

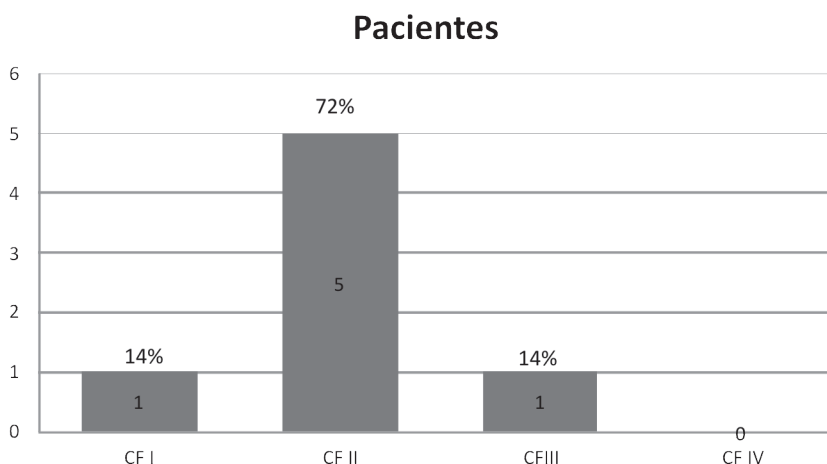


Figura 2. CF (NYHA) de los pacientes con HAP.

TABLA 2. Características hemodinámicas, ecográficas y clase funcional en los pacientes con HAP

	PADm mmHg	PAPm mmHg	PCPw mmHg	RVP UW	IC L/m/m ²	CF (NYHA)	VIT m/s	TAPSE mm	TAP mseg
1	7	34	14	4	3,5	I	3,1	20	85
2	10	26	9	3,3	3,2	II	2,8	22	130
3	8	30	14	3	3,2	II	-	25	90
4	10	28	13	3	3,1	II	3	21	120
5	6	29	9	3	3,2	II	2,8	23	120
6	5	48	5	9,5	3,1	II	3,8	20	75
7	17	70	10	14,8	2,4	III	5,1	12	70

Discusión

En el presente estudio prospectivo se observó al aplicar un programa de detección de HP en esta población con enfermedad del tejido conectivo, que los pacientes se encontraban con características clínicas y hemodinámicas favorables de su enfermedad. Su posterior caracterización y clasificación según grupo clínico posibilita el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar. En este trabajo la mayoría de los pacientes diagnosticados se encontraban en CF I/II, con características hemodinámicas favorables (índice cardíaco $> 2,5$ L/m/m², presión de aurícula derecha < 8 mmHg) y buena función sistólica de ventrículo derecho. El diagnóstico precoz (expresado por CF, hemodinamia y función de ventrículo derecho) de esta patología es de gran importancia, ya que detectar pacientes en estadios menos avanzados de la enfermedad tiene impacto en su evolución, ya sea por una mejor calidad de vida y/o de sobrevida con el tratamiento disponible²².

Todos los pacientes diagnosticados con HAP presentaban ES, esto se explica en parte porque la ES representaba el 60% de nuestra población y la misma es por lejos la ETC con mayor prevalencia de HAP. Dicha prevalencia en nuestro estudio fue del 13%, muy similar en la descrita en la literatura cuando la misma se determinó por CCD.

La utilización de un algoritmo predefinido, en el que se incluyó la búsqueda de síntomas y signos de HP, parámetros directos e indirectos de HP en ecocardiografía Doppler y finalmente, el CCD proporciona una mejor organización del proceso diagnóstico.

El ecocardiograma doppler es el estudio complementario más utilizado para el tamizaje de HP, tornándolo una herramienta de gran importancia para el proceso diagnóstico, aunque no menos

importante es la experiencia del ecocardiografista para la identificación tanto de los signos directos como indirectos de HP. En particular, el gradiente de insuficiencia tricuspídea puede ser subestimado si el flujo regurgitante no se encuentra bien alineado o la intensidad de la señal es débil^{23, 24}.

El incorporar en la metodología de estudio los síntomas y signos de HP permite utilizar distintos valores de la velocidad de insuficiencia tricuspídea, según estos estén presentes o no.

Los pacientes en los que se detecte síntomas y signos de HP tienen mayor probabilidad de presentar HP y por ello en dichos pacientes utilizamos una VIT menor.

Los valores de la VIT utilizados o recomendados en los distintos trabajos o guías son variables, ya que no se ha encontrado un consenso, oscilando entre 2,5-2,8 m/s y 2,9-3,4 m/s según se asocien o no a signos o síntomas. En algunos estudios incluso no se utiliza la VIT y se emplean solo el valor de la presión sistólica de arteria pulmonar (PSAP) o la presión sistólica de ventrículo derecho (PSVD)^{25, 26}.

En el presente estudio se utilizó el gradiente de insuficiencia tricuspídea en lugar de la PSAP para independizar la medición de la presión de aurícula derecha y eliminar una de las posibles causas de sobre o subestimación. Se decidió utilizar una VIT mayor a 3 m/s sin síntomas o VIT entre 2,8 a 3 m/s asociado a signos y/o síntomas de HP, en base a lo descrito por Hachulla et al²⁷.

El CCD continúa siendo el patrón oro para el diagnóstico de HP y es necesario para excluir una PCPw elevada, ya que, aunque el ecocardiograma no evidencie disfunción diastólica de significación, el CCD puede detectar casos de HP postcapilar aun en pacientes con baja probabilidad de HP postcapilar por ecocardiografía²⁸.

Dentro de las limitaciones del estudio, se encuentran la falta de utilización de otras herramien-

tas diagnósticas durante la evaluación inicial, como la medición de BNP²⁹⁻³¹ o de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO)³², esta última utilizada en forma aislada o como una relación con la FVC (FVC/DLCO) utilizada en ES para evaluar el predominio de una forma vascular o respiratoria.

La utilización del ecocardiograma como único examen complementario para la detección de HP también tiene sus limitaciones, como: la imposibilidad de detectar señal de IT en algunos pacientes, lo cual impide avanzar en el diagnóstico en quienes en general pudieran presentar HP no severa. En los cuales es menos frecuente encontrar signos indirectos de HP.

Otra limitación es el número de pacientes incluidos en el estudio, que fue menor que en otros estudios internacionales multicéntricos, aunque los resultados y conclusiones no presentan diferencias sustantivas con lo observado.

Conclusiones

El estudio realizado sugiere que, en la población analizada con enfermedad del tejido conectivo, el algoritmo diagnóstico utilizado permite detectar pacientes con hipertensión arterial pulmonar sin diagnóstico previo y en etapas más precoces de la enfermedad.

Agradecimientos: al Dr. Rodolfo Viotti por el aporte científico.

Conflicto de interés: Los autores del trabajo declaran no tener conflictos de intereses relacionados con esta publicación.

Bibliografía

1. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al. Connective Tissue Disease-associated Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Treatment Era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 151-157.
2. Galiè N, Humbert M, Vachieryc JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2015; 46: 903-975.
3. Hoepfer MM, Bogaard HJ, et al. Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *JACC* 2013; 62 (25): D 42-50.
4. Chaisson NF, Hassoun PM. Systemic Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *CHEST* 2013; 144: 1346-1356.
5. Fox BD, Shimony A, Langleben D, et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2013; 42: 1083-1091.
6. Nihtyanova S, Schreiber B, Ong V, et al. Prediction of Pulmonary Complications and Long-Term Survival in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66: 1625-1635.
7. Hoffmann-Vold AM, Molberg O, et al. Survival and Causes of Death in an Unselected and Complete Cohort of Norwegian Patients with Systemic Sclerosis. *J Rheumatol*. 2013; 40: 1127-1133.
8. Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 569-577.
9. Gunnarsson R, Andreassen AK, Molberg O, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in an unselected, mixed connective tissue disease cohort: results of a nationwide, Norwegian cross-sectional multicentre study and review of current literature. *Rheumatology* 2013; 52: 1208-1213.
10. Prabu A, Patel K, Yee CS, et al. Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in patients with lupus. *Rheumatology* 2009; 48: 1506-1511.
11. Ruiz-Irastorza Guillermo, Garmendia Maider, Villar Irama, et al. **Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and diagnostic strategy.** *Autoimmun Rev*. 2013; 12: 410-415.
12. Dawson J.K, Goodson N.G, Graham D.R, Lynch M.P. Raised pulmonary artery pressures measured with Doppler echocardiography in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology* 2000; 39: 1320-1325.
13. Keser G, Capar I, Aksu K, et al. Pulmonary hypertension in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2004; 33: 244-245.
14. Launay D, Hachulla E, Hatron PY, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: a rare complication of primary Sjögren syndrome: report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2007; 86: 299-315.
15. Escribano-Subias P, Blanco I, Loévez-Meseguer M, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J* 2012; 40: 596-603.
16. Humbert M, Yaici A, De Groote P, et al. **Screening for Pulmonary Arterial Hypertension in Patients with Systemic Sclerosis Clinical Characteristics at Diagnosis and Long-Term Survival.** *Arthritis&Rhematism* 2011; 63: 3522-3530.
17. Khanna D, Gladue H, Channick R, et al. Recommendations for Screening and Detection of Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Arthritis Rheum*. 2013; 65: 3194-3201.
18. Launay D, Sitbon O, Le Pavec J, et al. Long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoids or sildenafil. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49: 490-500.
19. D'Andrea A, Naeije R, Grünig E, et al. Echocardiography of the Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function Exploring the Physiologic Spectrum in 1,480 Normal Subjects. *CHEST* 2014; 145: 1071-1078.
20. Karasa MG, Kizera JR. Echocardiographic assessment of the right ventricle and associated hemodynamics. *Prog Cardiovasc Dis*. 2012; 55: 144-160.
21. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23: 685-713.
22. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence and

- outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1088-93.
23. Borgeson D, Seward J, Miller FJ, et al. Frequency of Doppler measurable pulmonary artery pressures. *J Am Soc Echocardiogr*. 1996; 9:832-837.
 24. Guerra Ramos FJ. Papel de la ecocardiografía ante la sospecha de hipertensión pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47: 7-11.
 25. Galiè N, Hooper MM, Humbert M, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62: 1464. e1-e58.
 26. Phung S, Strange G, Chung LP, et al. **Prevalence of pulmonary arterial hypertension in an Australian scleroderma population: screening allows for earlier diagnosis.** *Intern Med J*. 2009 2009; 39: 682-691.
 27. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Early Detection of Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*. 2005; 52: 3792-3800.
 28. Saggarr R, Sitbon O. Hemodynamics in Pulmonary Arterial Hypertension: Current and Future Perspectives. *Am J Cardiol*. 2012; 110: 9S-15S.
 29. Williams MH, Handler CE, Akram R, et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J* 2006; 27: 1485-1494.
 30. Allanore Y, Borderie D, Avouac J, et al. High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 284-291.
 31. Mukerjee D, Yap LB, Holmes AM, et al. Significance of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2003; 97: 1230-1236.
 32. Mukerjee D, St George D, Knight C, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2004; 43: 461-466.