



CRIBADO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS

JOSÉ MIGUEL SENABRE GALLEGOS, JUAN JOSÉ ALEGRE SANCHO, SONIA MUÑOZ GIL, ELIA VALLS PASCUAL,

ISABEL MARTÍNEZ CORDELLAT Y JOSÉ ANDRÉS ROMÁN IVORRA

Sección de Reumatología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. España.

RESUMEN

La hipertensión arterial pulmonar es una complicación poco frecuente, aunque grave, de algunas enfermedades reumáticas como la esclerosis sistémica, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad mixta del tejido conjuntivo, la artritis reumatoide, la polimiositis-dermatomiositis y el síndrome de Sjögren. Actualmente existen fármacos que pueden mejorar el curso de la enfermedad, por lo que se han aumentado los esfuerzos en diagnosticarla en estadios tempranos para iniciar precozmente el tratamiento y mejorar el pronóstico. Desgraciadamente, la clínica, cuyo síntoma principal es la disnea de esfuerzo, es tardía e inespecífica, por lo que son indispensables herramientas de cribado en pacientes de riesgo, como los afectados por enfermedades del tejido conjuntivo. La radiografía de tórax, el electrocardiograma y el test de la marcha de 6 min permiten orientar el diagnóstico, controlar el tratamiento y tienen valor pronóstico. El cribado anual se basa en la ecocardiografía Doppler transtorácica y las pruebas de función respiratoria con difusión pulmonar de monóxido de carbono, y la sospecha diagnóstica debe confirmarse siempre mediante cateterismo cardíaco derecho, que sigue siendo el patrón oro.

Palabras clave: Hipertensión arterial pulmonar. Esclerosis sistémica. Enfermedad mixta del tejido conjuntivo. Lupus eritematoso sistémico.

ABSTRACT

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare, but severe, complication associated with rheumatic diseases, such as systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue disease, rheumatoid arthritis, polymyositis-dermatomyositis and Sjögren's syndrome. Currently, drugs are available that could affect the natural course of PAH and consequently physicians are increasing their efforts to diagnose this complication at an earlier stage in order to provide prompt treatment and improve prognosis.

Unfortunately, clinical findings, mainly effort dyspnea, are late and nonspecific and consequently screening tools are essential in patients at risk, such as those with connective tissue diseases. Chest x-ray, electrocardiogram and the 6-minute walk test are useful to guide diagnosis, monitor treatment and predict survival. Annual screening is based on transthoracic Doppler echocardiography and pulmonary function tests with diffusing capacity for carbon monoxide. Suspected diagnoses must be confirmed by right heart catheterization, which continues to be the gold standard.

Key words: Pulmonary arterial hypertension. Systemic sclerosis. Mixed connective tissue disease. Systemic lupus erythematosus.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad caracterizada por el aumento progresivo de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) que conduce al fallo del ventrículo derecho y a la muerte prematura. Es una complicación grave, aunque poco frecuente, en las enfermedades reumáticas sistémicas. La esclerosis sistémica (ES) es

una de las principales causas de mortalidad junto con la enfermedad pulmonar intersticial (EPI). Su pronóstico es sombrío, con una supervivencia a los 2 años del 40-55%¹. Sus síntomas clínicos son tardíos e inespecíficos, aunque ya exista afectación hemodinámica, por lo que el diagnóstico se suele retrasar varios años. Últimamente, con la aparición de nuevas terapias –como los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 y los antagonistas del receptor de

endotelina- se han incrementado los esfuerzos en diagnosticar la enfermedad en estadios tempranos, para iniciar un tratamiento precoz y poder mejorar su elevada morbimortalidad.

DEFINICIÓN

Actualmente la definición que se utiliza es la hemodinámica medida por cateterismo cardíaco derecho (CCD), que es el patrón oro para el diagnóstico: una presión media en la arteria pulmonar superior a 25 mmHg en reposo o superior a 30 mmHg con el ejercicio², con una presión de enclavamiento pulmonar (PCP) menor de 15 mmHg y una RVP superior a 3 unidades Wood (mmHg/l/min).

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN REUMATOLOGÍA

La HAP asociada a enfermedades del tejido conjuntivo constituye un apartado específico dentro de la actual clasificación clínica de la HAP, modificada en 2003 en el Tercer Congreso Mundial sobre HAP en Venecia (tabla 1)³. Entre estas enfermedades la mayor prevalencia la encontramos en la ES (12% por cateterismo)⁴, donde se ha descrito clásicamente en las formas limitadas de larga evolución,

pero también en las formas difusas, y en algunos casos asociada a EPI. Asimismo, esta complicación puede aparecer en pacientes con enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC) (10-45%)⁵, lupus eritematoso sistémico (LES) (4-14%)^{6,7}, y con menor prevalencia en la artritis reumatoide (21% por ecocardiografía)⁸, la dermatomiositis-polimiositis⁴ y el síndrome de Sjögren (41 casos en la literatura médica inglesa)⁹.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La HAP se caracteriza por un aumento progresivo de las RVP, que desembocan en insuficiencia cardíaca congestiva, que será la causa de la muerte¹⁰. En las primeras fases la enfermedad es asintomática y sólo se manifiesta durante el ejercicio o al realizar actividades que requieran un esfuerzo superior al habitual. El síntoma inicial más frecuente es la disnea de esfuerzo, que en ocasiones se acompaña de fatiga, mareos y palpitaciones. Otros síntomas inespecíficos que pueden observarse con la evolución de la enfermedad son el dolor torácico (que puede ser indistinguible del de la cardiopatía isquémica), el síncope recurrente y la tos.

Con el paso del tiempo se produce una reducción progresiva del gasto cardíaco y un aumento de las RVP. Así, en las fases tardías de la enfermedad son evidentes los síntomas y signos característicos de insuficiencia cardíaca derecha, tales como edema, ascitis, hepatomegalia, soplo sistólico paraesternal izquierdo y aumento del componente pulmonar del segundo tono a la auscultación cardíaca. A la larga, esto evoluciona hacia la insuficiencia cardíaca y la muerte a causa de ella.

DIAGNÓSTICO

Dado que la clínica es tardía e inespecífica, precisamos del uso de exploraciones complementarias para su diagnóstico precoz. Las pruebas de función respiratoria (PFR) y la ecocardiografía Doppler transtorácica (ETT) son las principales herramientas de cribado, y la sospecha diagnóstica siempre debe confirmarse mediante CCD. Otras exploraciones, como el electrocardiograma (ECG), las pruebas de imagen o el test de la marcha de 6 min, pueden ayudar al diagnóstico y, en ocasiones, a controlar el tratamiento.

Tabla 1> Clasificación de la hipertensión arterial pulmonar

Idiopática
Familiar
Asociada a:
Enfermedad del tejido conectivo
Cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos
Hipertensión portal
Infección por VIH
Fármacos y toxinas
Otros (enfermedades del tiroides, enfermedad de depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, enfermedad mieloproliferativa, esplenectomía)
Asociada a afección venosa o capilar significativa
Enfermedad venooclusiva pulmonar
Hemangiomatosis capilar pulmonar
Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

Tercer Congreso Mundial sobre Hipertensión Pulmonar, Venecia, 2003.
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



Ecocardiografía Doppler

Actualmente es el test de cribado no invasivo de elección en poblaciones de riesgo para desarrollar HAP. La sensibilidad y la especificidad de esta técnica son variables y dependen de diferentes factores, como la precisión del aparato, la pericia del técnico y los valores de normalidad utilizados. Además, es útil para diferenciar otras causas (fallo ventricular izquierdo, valvulopatías y cardiopatías congénitas) y controlar la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Permite el cálculo de los valores de presión arterial pulmonar sistólica (PAPS) mediante la medición de la velocidad de regurgitación tricuspídea (VRT) y estimando la presión en la aurícula derecha (PAD) por las características de la vena cava inferior. Se utiliza la siguiente fórmula: $PAPS = 4 \times VRT^2 + PAD$. Con el fin de evitar incorrecciones en la estimación de la PAD, como ocurre en pacientes obesos, se ha propuesto utilizar únicamente la VRT. Aunque todavía no se ha alcanzado un consenso al respecto, se considera que existe una HAP ligera cuando la PAPS es mayor de 35-40 mmHg o la VRT es superior a 2,5 m/s¹¹. Valores de PAPS > 50 mmHg o VRT > 3 m/s corresponderían a una HAP moderada.

Cuando la HAP se ha establecido, los hallazgos característicos son: aumento de tamaño de cavidades derechas, disminución de tamaño de cavidad del ventrículo izquierdo, desplazamiento del tabique en la diástole y una dependencia marcada de la sístole auricular para el llenado ventricular. El derrame pericárdico, la dilatación de la aurícula derecha y el desplazamiento del tabique son predictores de mal pronóstico en pacientes con HAP grave¹².

Sin embargo, esta técnica presenta limitaciones. Es dependiente del explorador, precisa regurgitación tricuspídea para estimar la PAPS, y no es detectable en el 15-26% de los pacientes¹³, es necesaria una buena ventana acústica y la correcta alineación de la señal Doppler, y no es capaz de determinar la presión arterial pulmonar diastólica.

En la mayor parte de los estudios en pacientes con HAP idiopática se ha observado una elevada correlación (0,57-0,93) entre las mediciones de la PAPS realizadas mediante ETT y CCD. Sin embargo, esto no ocurre en la HAP asociada a ES, y la discordan-

cia es aún mayor en pacientes más graves (PAPS > 100 mmHg y clase IV), en las formas asociadas a enfermedad pulmonar avanzada y en valores límites (PAPS < 50 mmHg y/o VRT < 3 m/s)¹⁴, por eso es necesaria la confirmación mediante CCD.

La ecocardiografía de esfuerzo es una técnica sensible para identificar a los pacientes que sólo presentan una elevación de las RVP con el ejercicio¹⁵, pero aún no se ha concretado el rango de presiones fisiológicas (p. ej., se han encontrado valores más elevados en atletas). Se necesitan, pues, más estudios para precisar su utilidad como cribado preclínico en la HAP asociada a conectivopatías, así como su posible valor pronóstico.

Pruebas de función respiratoria

Los pacientes con HAP tienen normalmente una capacidad de difusión para el monóxido de carbono (DL_{CO}) disminuida, típicamente en el rango del 40-80% del predecible, de forma desproporcionada a la reducción leve o moderada de la capacidad vital forzada (CVF). Por esta razón, si calculamos el cociente $CVF\% / DL_{CO}\%$ (ambos valores en porcentaje respecto a la población normal), estará generalmente por encima de 1,8. Esto nos va a ayudar en el diagnóstico diferencial de la EPI, en la que ambos valores disminuyen de forma paralela y el cociente $CVF\% / DL_{CO}\%$ se encontrará por debajo de 1,4. Cuando coexisten ambas patologías tendremos cifras medias en torno a 1,4-1,8. Además, hay que tener en cuenta que una atrofia de la musculatura respiratoria o una afectación cutánea extensa condicionan también un patrón restrictivo en las PFR.

Por otra parte, las PFR tienen valor pronóstico. Se ha demostrado que la disminución de DL_{CO} por debajo del 55% y un cociente $CVF\% / DL_{CO}\%$ elevado son excelentes predictores del desarrollo de HAP en pacientes con ES¹⁶, y se asocian a la gravedad de ésta y a la supervivencia¹⁷.

Gasometría arterial

La presión arterial de oxígeno (PaO_2) es normal o sólo ligeramente más baja de lo normal, y la presión arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) está disminuida y existe moderada alcalosis respiratoria como resultado de la hiperventilación alveolar.

Electrocardiograma

Encontramos signos de hipertrofia con sobrecarga del ventrículo derecho y dilatación de la aurícula derecha, pero los hallazgos son tardíos y su sensibilidad es baja para ser útil como técnica de cribado. Un ECG normal no excluye la presencia de HAP grave¹⁸. Sin embargo, es útil para descartar trastornos del ritmo asociados y aporta información pronóstica en pacientes con HAP conocida: el aumento de la altura y la amplitud de la onda P en la derivación II y los criterios de hipertrofia de ventrículo derecho de la OMS predicen la supervivencia¹⁹.

Radiografía torácica

Los hallazgos en la radiografía de tórax también aparecen de forma tardía y no se correlacionan con la gravedad de la HAP. Se observa aumento de hilos pulmonares con hiperclearidad pulmonar periférica y aumento de cavidades cardíacas derechas. Es útil a la hora de valorar la progresión de la enfermedad y para descartar patología asociada, como la EPI, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la insuficiencia cardíaca moderada o grave.

Test de la marcha de 6 min

La disnea de esfuerzo es el síntoma principal de la HAP, y es fundamental su valoración y control sistemático. Los pacientes se pueden clasificar según el estadio funcional de la OMS/NYHA (tabla 2). También se puede valorar el grado de disnea de los pacientes con HAP, su evolución y la respuesta al tratamiento, recogiendo la distancia recorrida en el test de la marcha de 6 min y mediante la subsiguiente evaluación de la disnea percibida con la escala de Borg (tabla 3). Se ha demostrado, asimismo, que esta evaluación de la capacidad de esfuerzo tiene valor pronóstico²⁰. Una reducción de la saturación arterial de oxígeno > 10% durante la prueba de la marcha de 6 min se asocia con un incremento del riesgo de mortalidad de 2,9 veces durante un período medio de 26 meses²¹.

Otras exploraciones complementarias

La pulsioximetría nocturna es útil para el diagnóstico del síndrome de apnea-hipopnea del sueño,

Tabla 2> Clasificación del estado funcional de la OMS/NYHA de los pacientes con hipertensión pulmonar

- I** Pacientes con hipertensión pulmonar que no presentan limitación de la actividad física normal; la actividad física normal no causa un aumento de la disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope
- II** Pacientes con hipertensión pulmonar que presentan una limitación leve de la actividad física. No sienten malestar en reposo, pero la actividad física normal provoca el aumento de la disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope
- III** Pacientes con hipertensión pulmonar que presentan una marcada limitación de la actividad física. No sienten malestar en reposo, pero la mínima actividad física provoca un aumento de la disnea, cansancio, dolor torácico o presíncope
- IV** Pacientes con hipertensión pulmonar incapaces de desarrollar cualquier actividad física y que pueden presentar signos de insuficiencia ventricular derecha en reposo. También la disnea y el cansancio pueden estar presentes en reposo y los síntomas aumentan con la mínima actividad física

NYHA: New York Heart Association; OMS: Organización Mundial de la Salud.

Tabla 3> Disnea percibida (escala de Borg)

0	Ninguna
0,5	Mínima
1	Muy ligera
2	Ligera
3	Moderada
4	En ocasiones importante
5	Importante
6	
7	Muy importante
8	
9	Extrema
10	Máxima

Inmediatamente tras el test de la marcha de 6 min se cuantifica el grado de disnea usando la escala de Borg. Se instruye al paciente sobre cómo valorarla, tal como sigue:

«Agradecería que ahora me indique hasta qué punto ha notado falta de aliento/respiración y/o ahogo durante el test de la marcha. Para ello, me gustaría que se fije en la siguiente escala e intente expresar su ahogo/fatiga de acuerdo con ella (señalar y mostrar la escala de Borg). Si no ha notado el más mínimo ahogo, deberá puntuar 0; si ha notado poco ahogo, deberá escoger entre 0,5 y 2; si ha sido algo superior pero de ninguna forma limitante, deberá elegir el 3; pero si ha notado una dificultad importante para respirar, deberá señalar del 4 al 9, dependiendo de lo dificultoso que considere que le haya sido. El 10 debe reservarse para el mayor ahogo que pueda usted imaginar que pueda pasarse en la vida, como notar que no hay aire que pueda llegar a sus pulmones.»

que también puede existir hipoxemia nocturna en pacientes con HAP. La *tomografía computarizada*

zada de alta resolución (TCAR) permite obtener imágenes muy detalladas del parénquima pulmonar y facilita el diagnóstico de EPI y de enfisema. Para descartar HAP asociada a tromboembolismo pulmonar (TEP) crónico, la *gammagrafía de ventilación-perfusión* y la *tomografía computarizada con contraste* (detecta TEP proximales pero no descarta lesiones distales) son las exploraciones iniciales, y la *angiografía* es el patrón oro. La *ecografía abdominal* se solicita en casos de sospecha de cirrosis o hipertensión portal. Se precisa *analítica sanguínea con serologías víricas* para descartar alteraciones tiroideas, trastornos mieloproliferativos, coagulopatías e infección por el VIH, que puede ser causa de HAP.

La *resonancia magnética cardiopulmonar funcional* está en desarrollo. Puede calcular fracciones de eyección ventricular, así como velocidades y volúmenes en arterias pulmonares. El *fragmento N-terminal del pro-BNP (brain natriuretic peptide)* en plasma está relacionado con el grado o la gravedad de la HAP. Los pacientes con ES que presentan valores de N-TproBNP por encima de 395 pg/ml tienen una alta probabilidad de presentar HAP²².

Cateterismo cardíaco derecho

Es el patrón oro en el diagnóstico de HAP, y es necesario para valorar la gravedad del impacto hemodinámico y para medir la vaso-reactividad de la circulación pulmonar¹⁰. Deberían valorarse siempre los siguientes parámetros: frecuencia cardíaca, PAD, presión arterial pulmonar (PAP) (sistólica, diastólica y media), PCP, gasto cardíaco, presión arterial, RVP, resistencia vascular sistémica, saturación arterial y venosa mixta. La HAP se define como una PAP media > 25 mmHg en reposo o > 30 mmHg durante el ejercicio, con una PCP ≤ 15 mmHg y una RVP > 3 unidades Wood.

En la valoración de la vaso-reactividad, la respuesta aguda positiva se define como una reducción de la PAP media ≤ 10 mmHg, para alcanzar un valor absoluto de PAP media ≤ 40 mmHg con un gasto cardíaco aumentado o sin cambios²³. Se utilizan fármacos intravenosos como la adenosina y el epoprostenol, y el óxido nítrico inhalado. Un test positivo predice sólo una respuesta favorable al tratamiento con antagonistas del calcio. Su utilidad es dudosa en la ES, ya que menos del 10% de pacien-

Tabla 4> Algoritmo de diagnóstico precoz de hipertensión arterial pulmonar en la esclerosis sistémica

Valoración inicial
ECG
PFR + DL _{CO}
Radiografía de tórax
ETT
Paciente sin disnea
PFR + DL _{CO} (cada 6-12 meses), si DL _{CO} < 55% y/o CVF% / DL _{CO} % > 1,8: sospecha de HAP: ETT
ETT (anual)
VRT < 3 m/s: sin HAP
VRT > 3 m/s: sospecha de HAP (confirmar con CCD)
Paciente con disnea
Descartar otras causas (EPI): ECG, radiografía, TCAR, PFR, analítica, etc.
Cuantificar: capacidad funcional (OMS), test de la marcha de 6 min + Borg
ETT (si disnea no explicada):
VRT < 2,5 m/s: sin HAP
VRT > 2,5 m/s: sospecha de HAP (confirmar con CCD)
Si se confirma HAP con CCD
Descartar otras causas: analítica, serología VIH, etc.

CCD: cateterismo cardíaco derecho; CVF%: capacidad vital forzada en porcentaje respecto a la población sana; DLCO: difusión pulmonar de monóxido de carbono; DLCO%: difusión pulmonar de monóxido de carbono en porcentaje respecto a la población sana; ECG: electrocardiograma; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; ES: esclerosis sistémica; ETT: ecocardiografía Doppler transtorácica; HAP: hipertensión arterial pulmonar; OMS: Organización Mundial de la Salud; PFR: pruebas de función respiratoria; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VRT: velocidad de regurgitación tricuspidea.

tes presentan respuesta y, de éstos, sólo la mitad la mantienen al cabo de un año.

ALGORITMO DE CRIBADO

Basándonos en las guías de práctica clínica para el diagnóstico precoz de la HAP del American College of Chest Physicians (ACCP)²⁴ y en otros trabajos realizados en población europea^{10,11,25}, exponemos las actuales recomendaciones basadas en la evidencia:

- Conocer las enfermedades reumáticas que se pueden asociar a HAP (ES, LES y EMTC, y con menor frecuencia artritis reumatoide, dermatomiositis-polimiositis y síndrome de Sjögren).
- Realizar a todo paciente con sospecha de HAP un ECG, una radiografía de tórax, una PFR y una ETT.

- Especialmente en los pacientes con ES, las PFR y la ETT se deben realizar cada 6 o 12 meses.
- Otras pruebas, como el test de la marcha de 6 min y la determinación de la clase funcional, se deben realizar periódicamente para valorar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.
- Confirmar siempre la sospecha diagnóstica con el CCD, que además permite establecer la etiología y determinar el estadio o la gravedad de la HAP.

En la tabla 4 proponemos un algoritmo diagnóstico que combina los hallazgos ecocardiográficos y de las PFR con la clínica respiratoria.

CONCLUSIÓN

La falta de síntomas y signos clínicos tempranos es la razón para el uso periódico de herramientas de cribado que descarten la HAP en pacientes con ES y en otros pacientes de riesgo. Como ya hemos visto, ninguna exploración complementaria no invasiva tiene suficiente sensibilidad para el diagnóstico precoz, y aún no se ha establecido un método de cribado definitivo. Por esta razón es interesante utilizar un algoritmo que combine los hallazgos clínicos con las diferentes exploraciones complementarias para acercarnos al diagnóstico de sospecha de la HAP, que siempre debe confirmarse mediante CCD.

Bibliografía

1. Koh ET, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br J Rheum.* 1996;35:989-93.2. Hatano S, Strasser T. World Health Organization 1975 primary pulmonary hypertension. Geneva: WHO; 1975.
2. Simonneau G, Galie N, Rubin L, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:S5-12.
3. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1088-93.
4. Prakash UB. Respiratory complications in mixed connective tissue disease. *Clin Chest Med.* 1998;9:733-46.
5. Quismorio FP Jr, Sharma O, Koss M, Boylen T, Edmiston AW, Thornton PJ, et al. Immunopathologic and clinical studies in pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1984;13:349-59.
6. Johnson SR, Gladman DD, Urowitz MB, Ibañez D, Granton JT. Pulmonary hypertension in systemic lupus. *Lupus.* 2004;13:506-9.
7. Dawson JK, Goodson NG, Graham DR, Lynch MP. Raised pulmonary artery pressures measured with Doppler echocardiography in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39:1320-5.
8. 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.
9. Galie N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guías de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:523-66.
10. Battle RW, Davitt MA, Cooper SM, Buckley LM, Leib ES, Beglin PA, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in limited and diffuse scleroderma. *Chest.* 1996;110: 1515-9.
11. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1214-9.
12. Borgeson DD, Seward JB, Miller FA Jr, Oh JK, Tajik AJ. Frequency of Doppler measurable pulmonary artery pressures. *J Am Soc Echocardiogr.* 1996;9:832-7.
13. Denton CP, Cailes JB, Phillips GD, Wells AU, Black CM, Bois RM, et al. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol.* 1997;36:239-43.
14. Pignone A, Mori F, Pieri F, Oddo A, Galeota G, Fiori G, et al. Exercise Doppler echocardiography identifies preclinic asymptomatic pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1108:291-304.
15. Steen VD, Graham G, Conte C, Owens G, Medsger TA Jr. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1992;35:765-70.
16. Seibold JR. Systemic Sclerosis Symposium. Orlando, 2003.
17. Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A, Greenfield JC Jr. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest.* 2002;122:524-7.
18. Bossone E, Paciocco G, Iarussi D, Agretto A, Iacono A, Gillespie BW, et al. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest.* 2002;121:513-8.
19. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:487-92.
20. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M, et al. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2001;17:647-52.
21. Williams MH, Handler CE, Akram R, Smith CJ, Das C, Smee J, et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2006;27:1485-94.23. Sitbon O, Humbert M, loos V. Who benefits from long-term calcium-channel blocker therapy in primary pulmonary hypertension? *Am J Resp Crit Care Med.* 2003;167:A440.
22. McGoon M, Guterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, et al; American College of Chest Physicians. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2004;126 Suppl 1:14S-34S.
23. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3792-800.