

Recomendaciones sobre la búsqueda de Hipertensión Pulmonar en las Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (HP-EPID).

Autores: Brenda Varela, Martín Bosio, Agustín García, Adrián Lescano, Laura Alberti, Fabián Caro, Juan I. Enghelmayer, Martín Fernández, María Otaola, Gabriela Tabaj, Silvia Quadrelli.

Recomendaciones sobre la búsqueda de Hipertensión Pulmonar en las Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (HP-EPID).

Objetivos del documento

-Evaluar las estrategias de diagnóstico ante la sospecha de hipertensión pulmonar (HP) asociada a enfermedad pulmonar intersticial (HP-EPID).

-Establecer un algoritmo de estudios que debemos solicitar ante la sospecha de HP-EPID.

Introducción

El diagnóstico temprano y tratamiento de la HP-EPID es importante para pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPID) que muestran progresión de la disnea o de la insuficiencia respiratoria, no completamente explicadas por un empeoramiento de su enfermedad de base. Además de los síntomas relacionados a la insuficiencia cardíaca derecha (ICC) progresiva (edemas periféricos, síncope, palpitaciones, etc.), existen pruebas que podrían ser de utilidad en la detección de HP-EPID. Sin embargo, es importante destacar que ninguna prueba de manera individual es capaz de confirmar o descartar la presencia de HP. Por tal motivo, el juicio clínico debe utilizarse para elaborar una "probabilidad pretest", a fin de solicitar estudios complementarios que inclinen finalmente la balanza a favor o en contra del diagnóstico de HP y decidir la necesidad de un cateterismo cardíaco derecho confirmatorio. La sospecha clínica y los hallazgos en las pruebas de función pulmonar, la tomografía de tórax y el ecocardiograma son los primeros estudios que deben realizarse para establecer el diagnóstico.

Utilidad del BNP

Tanto el péptido natriurético cerebral (BNP) como el N-Terminal-péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) son biomarcadores clínicos utilizados en HP y otras patologías cardiovasculares vinculadas a insuficiencia cardíaca¹ y pueden ser de utilidad en la detección de HP. Si bien se correlacionan con parámetros de severidad obtenidos del cateterismo cardíaco derecho o el ecocardiograma Doppler, su valor predictivo positivo se encuentra limitado por factores confundidores tales como la insuficiencia renal, la cardiopatía izquierda o exacerbaciones de la propia enfermedad respiratoria de base. Por el contrario, una concentración sérica normal de NT-proBNP tiene un alto valor predictivo negativo para la presencia de HP. Su valor es entonces especialmente útil para alejar la probabilidad diagnóstica en pacientes con baja sospecha de HP. Además de fines diagnósticos, estos biomarcadores pueden ser utilizados para establecer el pronóstico y estratificar el riesgo de progresión en pacientes con diagnóstico ya establecido de HP precapilar.²

Los biomarcadores pueden aumentar también con el esfuerzo, la hipertensión arterial sistémica, el hipertiroidismo, tratamiento con glucocorticoides, cirrosis hepática con ascitis o hemorragia subaracnoidea. Pueden disminuir en la obesidad, tratamiento con inhibidores de la angiotensina, bloqueantes beta y espironolactona. Como se mencionó, en la HP valores elevados de BNP o NT-proBNP y de la troponina, están relacionados con la gravedad y pronóstico de la enfermedad.³

De acuerdo a un estudio en pacientes con esclerosis sistémica, el punto de corte para sospechar la presencia de hipertensión pulmonar es de BNP > 200 pg/ml o NT-proBNP > 395 pg/ml⁴. En un estudio multidisciplinario publicado recientemente sobre estrategias de screening en HP-EPID, los panelistas consensuaron que, cuando la HP-EPID es sospechada, el ecocardiograma y BNP o NT-proBNP podrían ser utilizados como herramientas iniciales de screening⁵.

En resumen, sospechar HP si:

- Existe elevación de BNP o NT-proBNP sin otra causa aparente que lo explique, especialmente en presencia de síntomas de ICC.
- Considerar de especial interés valores de NT-proBNP > 395 pg/ml y/o BNP > 200 pg/ml en ausencia de exacerbación respiratoria de su enfermedad de base.

Pruebas de función pulmonar en el rastreo de HP-EPID

Las pruebas de función pulmonar tienen un papel fundamental en el seguimiento y monitoreo de las EPID⁵. Por este motivo, son muy útiles en la evaluación de la estabilidad o progresión de la misma cuando los síntomas son desproporcionados a la severidad de la EPID subyacente. La interpretación de los valores de la capacidad vital forzada (CVF) y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) ayudan a detectar HP como posible complicación asociada a la EPID⁶.

Si bien la HP es más frecuente en pacientes con EPID avanzada, la disminución de la CVF no correlaciona con la severidad de la enfermedad vascular. La DLCO correlaciona mejor con la presencia y severidad de la HP. En pacientes con EPID, valores de DLCO <40% del predicho, o un descenso rápido de la DLCO (>15%) predicen HP en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Sin embargo, el predictor más fuerte de la presencia de HP-EPID es la desproporción entre la CVF y la DLCO. Los índices descriptos para estimar la desproporción entre dichos valores son el CVF%/DLCO% y la KCO (DLCO/VA)⁷. Si bien no hay consenso en los valores de corte de estos índices, se sugiere que valores superiores a 1,6 de CVF%/DLCO% y valores por debajo de 60% de KCO se asocian fuertemente a HP-EPID, y valores de KCO menores a 50% se asocian a aumento de mortalidad en este grupo de pacientes⁸.

En definitiva, se recomienda la realización de las pruebas de función pulmonar en el seguimiento de pacientes con EPID existiendo resultados que disparan la sospecha de HP en su evolución.

Sospecha de HTP-EPDI en las Pruebas de Función Pulmonar:

- DLCO <40%
- Cociente FVC/DLCO > 1,6 (con KCO disminuida)
- Una caída independiente de la DLCO > 15%.

Prueba de la marcha de los 6 minutos en pacientes con HP-EPID

Las guías actuales recomiendan la valoración de la capacidad de ejercicio en la evaluación y el seguimiento del paciente con HAP, siendo la prueba de la marcha de los 6 minutos (PM6M) el método más utilizado. Se trata de un procedimiento no invasivo, de fácil realización y con pautas estandarizadas⁹ que presenta valor pronóstico ya que se ha demostrado que la distancia recorrida en la PM6M es un predictor de morbilidad y mortalidad en los pacientes con HAP. Por tales motivos, inicialmente la distancia recorrida en la PM6M se ha utilizado como desenlace primario en la evaluación de los efectos de diferentes terapias utilizadas en pacientes con HAP. Aun así, la prueba no está exenta de limitaciones.

Específicamente, **la PM6M carece de sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de HAP**, tiene un efecto de meseta significativo, no se valora el resultado ajustando por edad, sexo, talla, peso, comorbilidades, necesidad de utilización de oxígeno suplementario y no proporciona detalles fisiológicos en los determinantes de la limitación del ejercicio. En la actualidad, algunos estudios que evalúan los efectos del tratamiento en los pacientes con HP, han alejado del uso de la PM6M como único criterio de valoración principal¹⁰. Sin embargo, otros estudios recientes como el estudio INCREASE, tuvieron como objetivo primario el cambio en la distancia caminada en el TM6M basal y a las 16 semanas. Consideramos que sigue siendo una herramienta de utilidad para valorar el grado de tolerancia al esfuerzo y la desaturación durante el ejercicio.

PM6M en el paciente con HP-EPID

En los pacientes con HP-EPID, la distancia recorrida en la PM6M y la desaturación al esfuerzo estarán afectadas tanto por la HP, como por el compromiso del parénquima pulmonar. En este tipo de pacientes en general se observa un compromiso más marcado del intercambio gaseoso con un empeoramiento de la desaturación en el ejercicio, una reducción marcada de la distancia recorrida en la PM6M y una alteración en la recuperación de la frecuencia cardíaca luego del ejercicio (menos de 13 latidos al primer minuto de recuperación).¹¹

El desarrollo de HP se asocia con mayor morbilidad en el paciente con EPID: progresa la disnea, reduce la movilidad del paciente y en general se requieren aumentos de los requerimientos de oxígeno suplementario. El efecto se ha examinado de dos maneras diferentes: comparando los pacientes con EPID con y sin HP; y también comparando los pacientes con HP de diferentes grupos. Un estudio¹² reportó que los pacientes con FPI e HP presentan una menor distancia recorrida en la PM6M y un nadir más bajo de saturación de oxígeno que los pacientes con FPI sin HP. Otros estudios con pruebas de ejercicio cardiopulmonar en pacientes con FPI también han demostrado un descenso de la tasa de trabajo máximo en pacientes con FPI e HP comparado con personas con FPI sin HP.¹¹

En otra publicación,¹³ aquellos pacientes con EPID y una distancia recorrida en la PM6M menor al 25° percentil (≤ 345 m), presentaron un OR significativamente mayor para el desarrollo de HP que aquellos con mayor distancia recorrida en la PM6M.

Luego de corregir por los parámetros de función pulmonar y por la presencia o no de FPI, el OR para desarrollar HTP en aquellos con una distancia < 345 m fue de 4,9 (1,68–14,3), $p = 0,004$, $n = 199$. Sugiriendo que una distancia menor de 345 m es un factor de riesgo independiente para desarrollar HP en el paciente con EPID.

Visto desde otra perspectiva, los pacientes con HP y EPID presentan mayor frecuencia de disnea CF IV y valores más bajos de distancia recorrida en la PM6M que los pacientes con HAP idiopática.

En resumen, una reducción marcada de la distancia recorrida en la PM6M, la presencia de desaturación con un nadir menor del 85% o un deterioro en la recuperación de la frecuencia cardíaca luego de una prueba de ejercicio son elementos que sugieren la presencia de HP.¹⁴

Utilidad de la TC en la Hipertensión Pulmonar

Dada la gran heterogeneidad de la HP, las imágenes se reconocen como una herramienta valiosa para lograr una correcta clasificación y proporcionar información pronóstica, complementando al cateterismo del corazón derecho. La Tomografía Computada (TC) nos brinda información estructural y anatómica, que puede ser tanto causa como consecuencia de la HP.¹⁵

Dentro de las principales ventajas del método se encuentran la gran definición en las imágenes del parénquima pulmonar, el corazón, el mediastino y los vasos pulmonares con las modernas técnicas de angiotomografía pulmonar contrastada. Esto nos permite muchas veces obtener un diagnóstico etiológico de la HP, convirtiendo a la TC en una herramienta muy útil para valorar el origen de la enfermedad vascular y sus diagnósticos diferenciales.¹⁶ A su vez, la TC también ayuda a sospechar la presencia de HP.

Un agrandamiento de las cámaras cardíacas derechas y/o un incremento del cociente entre el diámetro de la arteria pulmonar y la aorta mayor a 1, en el contexto clínico adecuado, tienen un alto valor predictivo positivo para la presencia de HP.⁵

Por otro lado, la TC aporta también información pronóstica. En una reciente investigación, un modelo tomográfico que incluye el diámetro de la arteria pulmonar, el grosor del tracto de salida del ventrículo derecho, el ángulo septal y el área del ventrículo izquierdo no solo aportó al diagnóstico, sino que tuvo correlación con mortalidad.¹⁷ Otro hallazgo que empeora la sobrevida en el contexto de HP, es la presencia de derrame pleural, pudiendo corresponder a una enfermedad venooclusiva pulmonar.¹⁵

Dentro de las desventajas y limitaciones del método se encuentran que requiere una gran dosis de radiación y un poder de visualización limitado de las ramas arteriales pulmonares más allá de los vasos subsegmentarios. Además, no brinda información tan precisa del funcionamiento cardíaco como si lo hacen la ultrasonografía doppler y Resonancia Magnética.¹⁶

En resumen, los signos tomográficos sugestivos de HTP son:

- Aumento del diámetro de la arteria pulmonar ≥ 30 mm
- Aumento de las cavidades derechas
- Relación entre diámetro de arteria pulmonar/aorta >1 .

Ecocardiograma Doppler

El ecocardiograma Doppler es el método de elección para el screening de esta población⁵ y, permite la detección de diferentes etiologías, el impacto sobre las cavidades derechas y el monitoreo terapéutico a largo plazo.

Las guías de práctica clínica¹⁸ recomiendan el screening en grupos de alto riesgo (mutaciones genéticas reconocidas, familiares de primer grado con diagnóstico establecido, esclerodermia, hipertensión portal, shunts sistémicos-pulmonares, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, tromboembolismo pulmonar, entre otros) por ecocardiograma Doppler, y esto se extiende a los pacientes con EPID.

El **ecocardiograma Doppler** permite discriminar la probabilidad diagnóstica, por intermedio de la cuantificación de la velocidad del reflujo tricúspideo (con un "jet confiable"). Si bien, permite aproximarnos al diagnóstico, no reemplaza la necesidad de un CCD.

La presencia del reflujo tricúspideo nos permite determinar el gradiente entre la aurícula y el ventrículo derecho (VRT), y en relación con la velocidad obtenida nos orienta sobre la estratificación de la población ($< 2,9$ metros/seg baja probabilidad; entre 2,9 y 3,4 metros/seg intermedia probabilidad y $> 3,4$ metros/seg alta probabilidad), adicionando a los datos indirectos de HP. Por otro lado, debemos considerar que la estimación de la presión pulmonar por la VRT no guarda correlación en aquellos modelos donde se observa una obstrucción en el tracto de salida del ventrículo derecho/válvula pulmonar e insuficiencia tricúspidea masiva).¹⁹⁻²⁰

Cuando analizamos la evidencia de los pacientes con patologías respiratorias (EPOC/EPID) observamos una menor correlación con la cuantificación invasiva por intermedio del CCD, lo cual plantea diferentes algoritmos diagnósticos.

La evaluación de las cámaras cardíacas derechas permiten evaluar el impacto anatómico y funcional de la HP y en consecuencia determinar algunas condiciones pronósticas, como se observa con la dilatación de la aurícula derecha y la presencia de derrame pericárdico (incluidas en las guías ESC de HP); y otros factores como la dilatación del VD, el índice de excentricidad del VI, el deterioro de la función sistólica del VD (expresado por diversos indicadores como el valor de TAPSE, cambio del área fraccional, fracción de eyección, Strain rate de la pared libre, etc.) y el índice de TEI. Estos parámetros han demostrado cumplir un rol pronóstico en el diagnóstico y en algunos ejemplos, determinar eventos clínicos durante el seguimiento.

El ecocardiograma Doppler es una excelente técnica para la detección de diversas patologías de las cámaras cardíacas izquierdas, como la presencia de deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, diferentes miocardiopatías (hipertrófica, restrictiva; etc.), valvulopatías aórtica o mitral, miocardiopatías, etc.

El ecocardiograma deberá ser solicitado como estudio inicial a todos los pacientes con EPID y será repetido ante el empeoramiento de los síntomas, pruebas de función pulmonar o sospecha en la TC de tórax.

Recordar mirar:

- Fracción de eyección del VI
- VRT
- Comportamiento anormal del septum
- Remodelado de AD y VD

Cateterismo Cardíaco Derecho

Al igual que en la hipertensión arterial pulmonar (HAP), la HP-EPID se diagnostica con cateterismo cardíaco derecho (CCD), aunque no debe realizarse de rutina este grupo de pacientes.²¹ La definición hemodinámica actual de HP (y, por ende, HP asociada a enfermedades pulmonares crónicas o grupo III de la clasificación actual) incluye: un valor de presión pulmonar media (PAPm) > 20 mm Hg en condiciones de reposo. En los pacientes con enfermedades respiratorias de base, que presentan un aumento de la presión intratorácica y cambios en los volúmenes pulmonares al final de la espiración, se recomienda medir las presiones pulmonares como un promedio de varios ciclos respiratorios. Esto es especialmente importante para la medición de la presión de enclavamiento pulmonar o capilar pulmonar (PCP), que está sujeta a variaciones en la presión pleural. Se requiere para el correcto diagnóstico de hipertensión pulmonar precapilar estas variables en reposo: PAPm >20 mm Hg y PCP ≤ 15 mm Hg y resistencias vasculares pulmonares (RVP) ≥ a 2 Unidades Wood (UW) . La HP de grupo III grave se define por la presencia de PAPm ≥35 mmHg o PAPm ≥ a 25 mmHg asociada a un índice cardíaco < a 2 litros/min.m².

La HP puede no estar relacionada con la enfermedad pulmonar subyacente y coexistir HAP y EPID, más frecuente en pacientes con enfermedad del tejido conectivo, especialmente la esclerodermia, donde el compromiso vascular se relaciona muchas veces con la enfermedad de base y no con la EPID. Se debe sospechar hipertensión pulmonar “desproporcionada” en EPID, cuando la presencia de HP se detecta en pacientes con función pulmonar normal o leve (por ejemplo: CVF > 70% y sin afectación parenquimatosa en la TC de tórax).²³⁻²⁴

Estos casos requieren ser manejados por centros expertos, donde se definirá las diferentes alternativas terapéuticas.²⁵

Dos recientes estudios han demostrado que un RVP de 5WU es un mejor umbral para predecir pronóstico en pacientes con HP-EPID.²⁶⁻²⁷ En base a estos datos, las actuales guías²² utilizaron las resistencias para distinguir entre HP no grave (PVR \leq 5WU) de HP severa (PVR mayor de 5WU).

Es fundamental correlacionar la historia clínica del paciente, los factores de riesgo cardiovasculares (hipertensión arterial, edad avanzada, obesidad, diabetes mellitus, apnea del sueño, enfermedad coronaria) y los parámetros ecocardiográficos (agrandamiento de aurícula izquierda, hipertrofia ventricular izquierda) para determinar la probabilidad de insuficiencia cardíaca y en consecuencia de HP poscapilar, en forma predominante en aquellos subgrupos con valores de PCP entre 12 y 15 mm Hg, donde los test de sobrecarga hídrica o ejercicio pueden desenmascarar las insuficiencia cardíaca latente.

El cateterismo derecho en la HP-EPID, debe realizarse cuando la HP influye en el manejo de la enfermedad pulmonar subyacente (derivación para trasplante, inclusión en ensayos clínicos o tratamiento de una disfunción cardíaca izquierda).²¹ Los datos obtenidos del cateterismo derecho, pueden proporcionar información sobre las limitaciones del ejercicio y/o las anomalías en el intercambio gaseoso no explicadas por el deterioro de la ventilación.

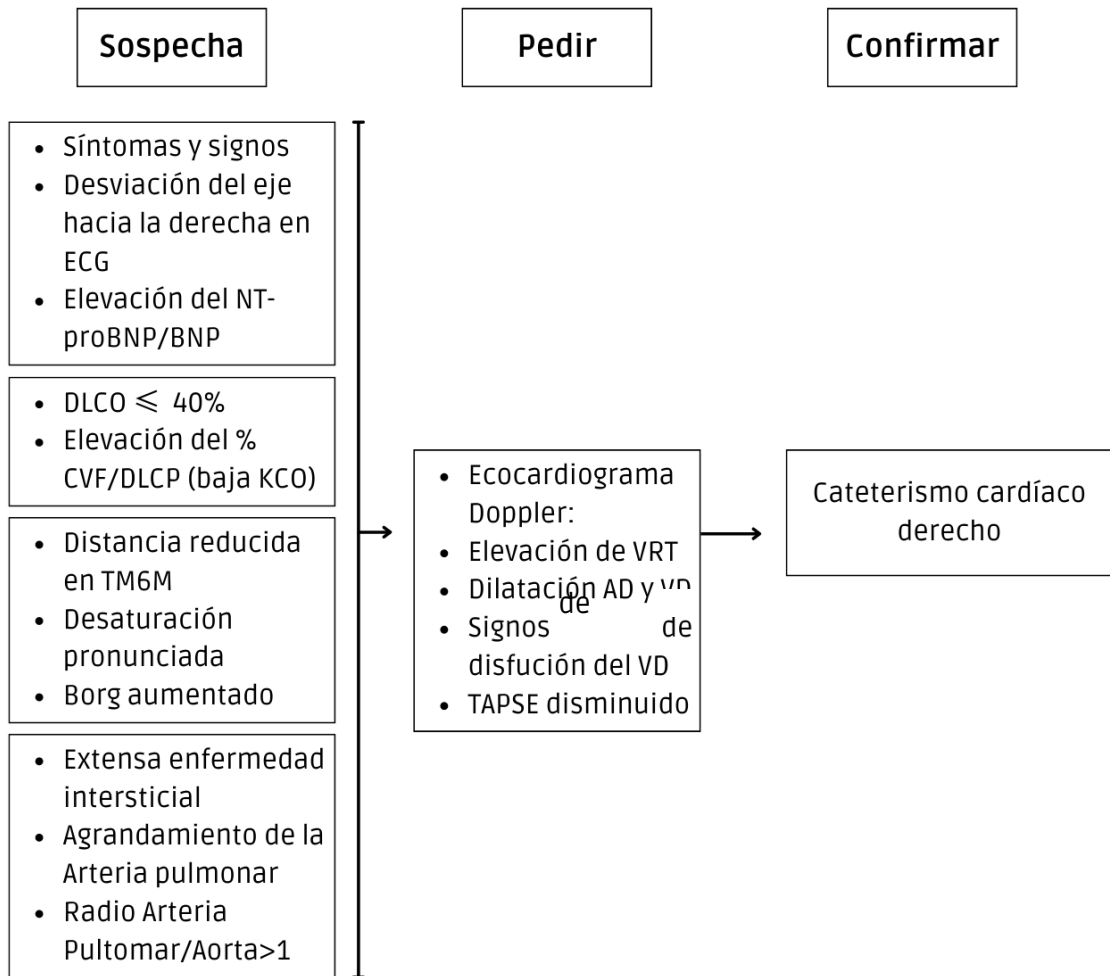
Ventajas y desventajas de la búsqueda de HP-EPID

Aunque creemos razonable y justificado efectuar una búsqueda activa de HP, el beneficio de esta conducta todavía no está claro en todas las EPID.

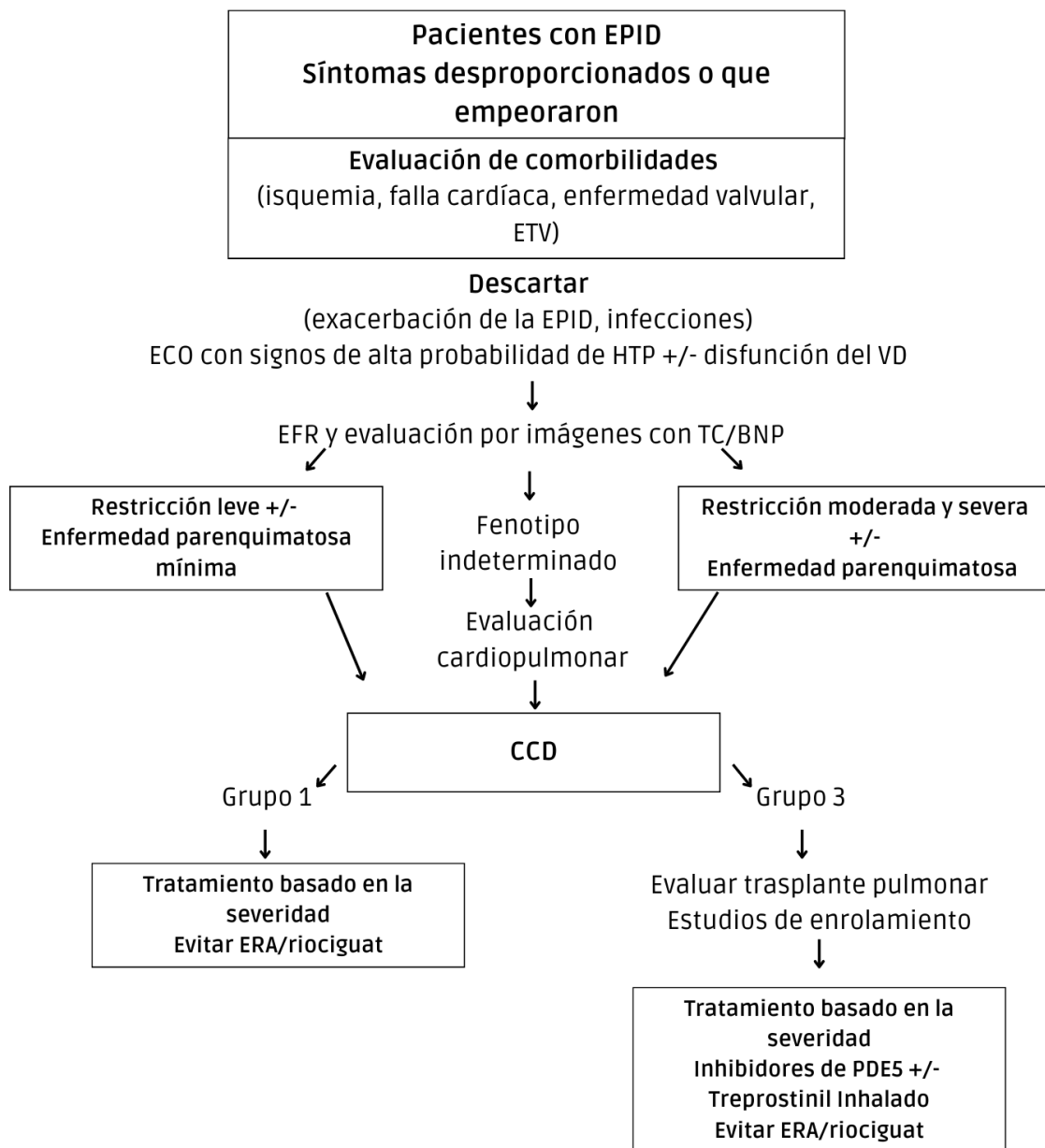
Algunos puntos a favor serían: identificar diferentes causas potencialmente tratables más allá de la EPID como, por ejemplo, la insuficiencia cardíaca izquierda, o la enfermedad tromboembólica entre otras, además de permitir instaurar tratamiento sintomático como diuréticos y oxigenoterapia. Además, al efectuar el diagnóstico de HP, nos posibilitaría conocer mejor el pronóstico del paciente y derivarlo prontamente a evaluación para trasplante si correspondiera.² En contraposición, es importante destacar el carácter invasivo del cateterismo cardíaco con sus posibles complicaciones para confirmar el diagnóstico y el consumo de recursos en el contexto de la falta de alternativas terapéuticas efectivas.²

Este último punto estaría en revisión a partir de los resultados alentadores del estudio fase 3 INCREASE que demostró que el treprostinil inhalado comparado con el placebo mejoraría los metros recorridos en el test de la marcha de 6 minutos, reduciría el NtproBNP y las tasas de empeoramiento clínico en el subgrupo de pacientes con HP-EPID durante las 16 semanas que duró el estudio.²⁸⁻²⁹

Estrategias de diagnóstico ante la sospecha de hipertensión pulmonar³⁰



Algoritmo propuesto ante la sospecha diagnóstica y tratamiento sugerido de HP-EPID¹¹



ETV: enfermedad trombótica venosa. VD: ventrículo derecho EFR: examen funcional respiratorio
 TC: tomografía computarizada. CCD: cateterismo cardíaco derecho
 ERA: antagonista del receptor de endotelina (ERA.) PDE5: inhibidor de la fosfodiesterasa 5

Estudios de screening iniciales que debemos solicitar ante la sospecha de HP-EPID (basada en signos y síntomas, PFP o TC de tórax) propuesta por el panel de expertos:

- Ecocardiograma Doppler
- BNP or NT-proBNP

Bibliografía

1. Fu S, Ping P, Wang F, et al. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. *J Biol Eng* 2018; 12: 2.
2. Behr J, Nathan SD. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: screening, diagnosis and treatment. *Curr Opin Pulm Med*. 2021 Sep 1;27(5):396-404. doi: 10.1097/MCP.0000000000000790. PMID: 34127619.
3. Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, Ogawa T, de Bold MK, de Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Nov;17(11):698-717. doi: 10.1038/s41569-020-0381-0. Epub 2020 May 22. PMID: 32444692.
4. 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(12): 1485-1494.
5. Rahaghi FF, Kolaitis NA, Adegunsoye A, de Andrade JA, Flaherty KR, Lancaster LH, Lee JS, Levine DJ, Preston IR, Safdar Z, Saggarr R, Sahay S, Scholand MB, Shlobin OA, Zisman DA, Nathan SD. Screening Strategies for Pulmonary Hypertension in Patients With Interstitial Lung Disease: A Multidisciplinary Delphi Study. *Chest*. 2022 Jul;162(1):145-155. doi: 10.1016/j.chest.2022.02.012. Epub 2022 Feb 15. PMID: 35176276.
6. Zisman DA, Ross DJ, Belperio JA, et al. Prediction of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory medicine*. 2007; 101(10):2153–2159. [PubMed: 17604151]
7. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S et al. Pulmonary hypertension and pulmonary function testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 657–63.
8. Corte TJ, Wort SJ, Macdonald PS, Edey A, Hansell DM, Renzoni E, Maher TM, Nicholson AG, Bandula S, Bresser P, Wells AU. Pulmonary function vascular index predicts prognosis in idiopathic interstitial pneumonia. *rRespirology* (2012) 17, 674–680
9. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 1: 111-117
10. Morris NR, Seale H, Harris J, Hall K, Lin AC, Kermeen F. Gas exchange responses during 6-min walk test in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respirology*. 2017 Jan;22(1):165-171. doi: 10.1111/resp.12868. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27530086.
11. King C and Shlobin O. *Chest* 2020; 158 (4): 1651-1664.
12. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129(3):746-752.
13. Andersen CU, Mellekjær S, Hilberg O, Nielsen-Kudsk JE, Simonsen U, Bendstrup E. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: prevalence, prognosis and 6 min walk test. *Respir Med*. 2012 Jun;106(6):875-82. doi:10.1016/j.rmed.2012.02.015. Epub 2012 Mar 15. PMID: 22425136.
14. King C and Nathan S. Pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2019, 25: 459-467.
15. Rajaram S, Swift AJ, Condliffe R, Johns C, Elliot CA, Hill C, et al. CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: a systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE Registry. *Thorax*. 2015 Apr;70(4):382–7.
16. Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Schiebler ML, Leung ANC, Wild JM, Hoeper MM, et al. Imaging of pulmonary hypertension in adults: a position paper from the Fleischner Society. *Eur Respir J [Internet]*. 2021 Jan;57(1).
17. Swift AJ, Dwivedi K, Johns C, Garg P, Chin M, Currie BJ, et al. Diagnostic accuracy of CT pulmonary angiography in suspected pulmonary hypertension. *Eur Radiol*. 2020 Sep;30(9):4918–29.
18. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, Loyd JE. Screening, Early Detection, and Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, Jul 2004; 126: 14S -34S.
19. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*. 2016;37:67-119.

20. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frnanz R, Khanna D. Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2013, 62,D 42-D50.
21. Nikkho SM, Richter MJ, Shen E, Abman SH, Antoniou K, Chung J, Fernandes P, Hassoun P, Lazarus HM, Olschewski H, Piccari L, Psootka M, Sagggar R, Shlobin OA, Stockbridge N, Vitulo P, Vizza CD, Wort SJ, Nathan SD. Clinical significance of pulmonary hypertension in interstitial lung disease: A consensus statement from the Pulmonary Vascular Research Institute's innovative drug development initiative- Group 3 pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2022 Jul 1;12(3):e12127. doi: 10.1002/pul2.12127. PMID: 36016668; PMCID: PMC9395696.
22. Humbert M, Kovacs G , Hoeper M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Heart Journal* (2022) 00, 1– 114. DOI: 10.1183/13993003.00879-2022.
23. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal.* 2019;53:1801913.
24. Piccari L, Wort SJ, Meloni F, et al. The effect of borderline pulmonary hypertension on survival in chronic lung disease. *Respiration* 2021; in press [<https://doi.org/10.1159/000524263>].
25. Lescano A and col. Hipertensión Pulmonar “una enfermedad oculta”. Editorial Akadia. 2017.
26. Zeder K, Avian A, Bachmaier G, Douschan P, Foris V, Sassmann T, et al. Elevated pulmonary vascular resistance predicts mortality in COPD patients. *Eur Respir J* 2021;58:2100944.
27. Olsson KM, Hoeper MM, Pausch C, Grunig E, Huscher D, Pittrow D, et al. Pulmonary vascular resistance predicts mortality in patients with pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J* 2021;58:2101483.
28. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, Ravichandran A, Engel P, Bajwa A, et al. Inhaled Treprostinil in Pulmonary Hypertension Due to Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2021;384(4):325–34.
29. Nathan SD, Waxman A, Rajagopal S, Case A, Johri S, DuBrock H, et al. Inhaled treprostinil and forced vital capacity in patients with interstitial lung disease and associated pulmonary hypertension: a post-hoc analysis of the INCREASE study. *Lancet Respir Med.* 2021;9(11):1266–74.
30. Waxman AB, Elia D, Adir Y, et al. Recent advances in the management of pulmonary hypertension with interstitial lung disease. *Eur Respir Rev* 2022; 31: 210220 [DOI: 10.1183/16000617.0220-2021].

Recomendaciones sobre la búsqueda de Hipertensión Pulmonar en las Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas (HP-EPID).



CALIDAD E INVESTIGACIÓN AL SERVICIO DE LA SALUD

Encarnación Ezcurra 365 Piso 3, C1107CLA, Buenos Aires, Argentina - Tel/Fax: (54 11) 5787 2222

tuteurgroup.com