

Hipertensión pulmonar en las enfermedades del tejido conectivo

Nuevas perspectivas ante un problema de difícil resolución

Enrique Barimboim*

Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) puede ser detectada en la práctica clínica como un fenómeno aislado, o asociada a distintas enfermedades y entre éstas se destacan las enfermedades del tejido conectivo (ETC).

Desde el punto de vista formal, hablamos de HAP cuando la presión media de la arteria pulmonar (PA) es mayor a 25 mm Hg en reposo o supera los 30 mm Hg en ejercicio¹. La HAP es una de las potenciales causas de disnea en los pacientes con ETC y tiene incidencia directa en la morbilidad y mortalidad por ellas producidas. Por esto es útil revisar algunos conceptos en cuanto su diagnóstico y tratamiento².

Es de destacar que la HAP puede ocurrir con o sin afectación intersticial en las ETC.

Sin duda, que los avances terapéuticos de los próximos años van a lograr un cambio en nuestro modo de plantearnos este problema médico y sus graves complicaciones.

Prevalencia

La asociación de enfermedad intersticial y HAP ha sido reportada con una prevalencia muy variable, según los diferentes tipos de enfermedades intersticiales y los métodos diagnósticos empleados. Por ejemplo, sobre 79 pacientes con fibrosis avanzada en lista pre-trasplante la prevalencia fue de 31,6% evaluada por estudios hemodinámicos⁴.

Otro estudio estimó una prevalencia de 84% en 88 pacientes, pero por ecocardiograma.

En general, podemos ubicar la prevalencia entre el 5% y el 60% de los pacientes con franca mayor incidencia en

esclerodermia y CREST^{5,6}.

La esclerodermia asociada a la HAP tiene una pobre respuesta a la terapia y un peor pronóstico.

Patogénesis

Diversos y todavía desconocidos mecanismos han sido implicados como causa de HAP en estas enfermedades^{7-10,12,13} (Figura 1):

- Vasoconstricción pulmonar hipóxica con remodelamiento vascular. Se produce en enfermedades pulmonares avanzadas. Sin embargo, la HAP puede ser vista en ausencia de hipoxemia.

- Obstrucción vascular o su destrucción, asociada a fibrosis progresiva, inflamación vascular, fibrosis perivascular y angiopatía trombótica.

- El rol de la disfunción endotelial es de sumo interés por sus implicancias terapéuticas. La célula endotelial produce varios mediadores vasoactivos (óxido nítrico, prostaciclina y endotelina) que modulan el tono vasomotor pulmonar, la proliferación de células musculares y el remodelamiento vascular. El mejor ejemplo lo constituye la endotelina, potente vasoconstrictor derivado del endotelio, mitógeno del músculo liso vascular y profibrótico. Sus niveles se elevan ante el estímulo hipóxico.

- La disfunción del músculo liso vascular también ha sido implicada. Se ha demostrado respuesta proliferativa anormal a factores de crecimiento como el factor de transformación del crecimiento beta.

- Trombosis "in situ" y tromboembolismo pulmonar debido a un estado hipercoagulable, pueden contribuir al desarrollo de la HAP.

[#]IV Weekend de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar. Ciudad de Mendoza, República Argentina. 28 y 29 de Noviembre de 2008.

* Médico neumonólogo. Médico de planta. Hospital Central de Mendoza.

Ex residente del Servicio de Neumonología del Hospital Nacional de Clínicas.

Docente de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Cuyo. Mendoza. República Argentina.

Correspondencia: Dr. Enrique Barimboim

Moreno 2897. CP: 5500 Mendoza. República Argentina

Tel.: (0261) 4370206 Cel.: (0261) 156259107 E-mail: emb21@speedy.com.ar

Recibido: 05/03/2009

Aceptado: 23/07/2009

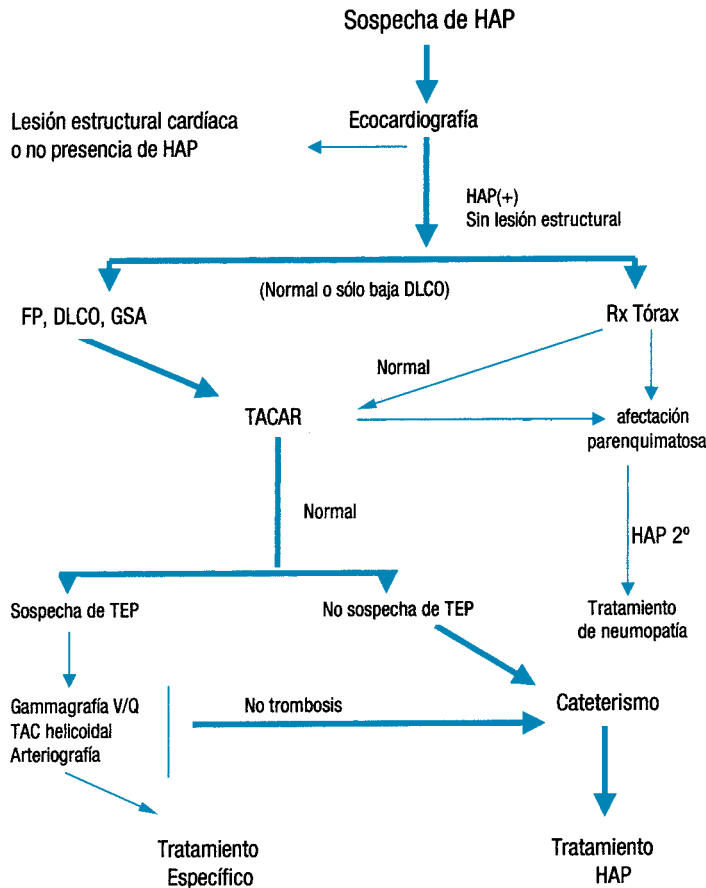


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la hipertensión pulmonar asociada a enfermedades intersticiales¹⁴. HAP: hipertensión arterial pulmonar. FP: función pulmonar. DLCO: difusión de monóxido de carbono. GSA: gases en sangre arterial. TACAR: tomografía computada con cortes de alta resolución. V/Q: ventilación/perfusión. TEP: tromboembolismo pulmonar.

- Procesos autoinmunes del tipo de anticuerpos antiendotelio han sido descriptos en esclerodermia y síndrome CREST.
- La HAP debido a elevación pasiva de la presión pulmonar causada por disfunción diastólica.

Proceso diagnóstico de la hipertensión pulmonar¹⁴

1. Sospecha

Síntomas. El diagnóstico de esta enfermedad requiere de un alto índice de sospecha.

El primer síntoma es la disnea, que inicialmente es de esfuerzo y que se va acentuando con el tiempo. Puede aparecer dolor torácico y hemoptisis. Síntomas y signos de insuficiencia cardíaca y arritmias indican por lo general enfermedad avanzada y son de mal pronóstico.

Examen físico. Revelará ingurgitación venosa yugular con ondas A prominentes y una gran onda V cuando existe insuficiencia tricúspide, la auscultación mostrará un aumento de R2 en foco pulmonar con un desdoblamiento fijo del componente pulmonar. La hipertrofia del ventrículo derecho produce un 4º ruido derecho y un latido paraesternal derecho.

Estudios complementarios. La sospecha se puede originar también en una radiografía de tórax o en un electrocardiograma.

2. Detección

Ante la presencia de datos clínicos sugestivos del diagnóstico de HAP, se deben profundizar los estudios complementarios. En un enfoque escalonado se debería solicitar: ecocardiograma con Doppler transtorácico (Figura 2).

3. Identificación de clase o categoría

- Ecocardiograma con suero salino agitado (cortocircuitos intra o extracardíaco).
- Examen funcional respiratorio.
- Espirometría, volúmenes pulmonares y capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO).
- Gases en sangre arterial.
- Estudios de función tiroidea y hepática.
- Serología para HIV y hepatitis B y C.
- Gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión.
- Tomografía axial computada con cortes de alta resolución (TACAR) de tórax o angio - TAC helicoidal.

Opcionales:

- Ecografía abdominal.

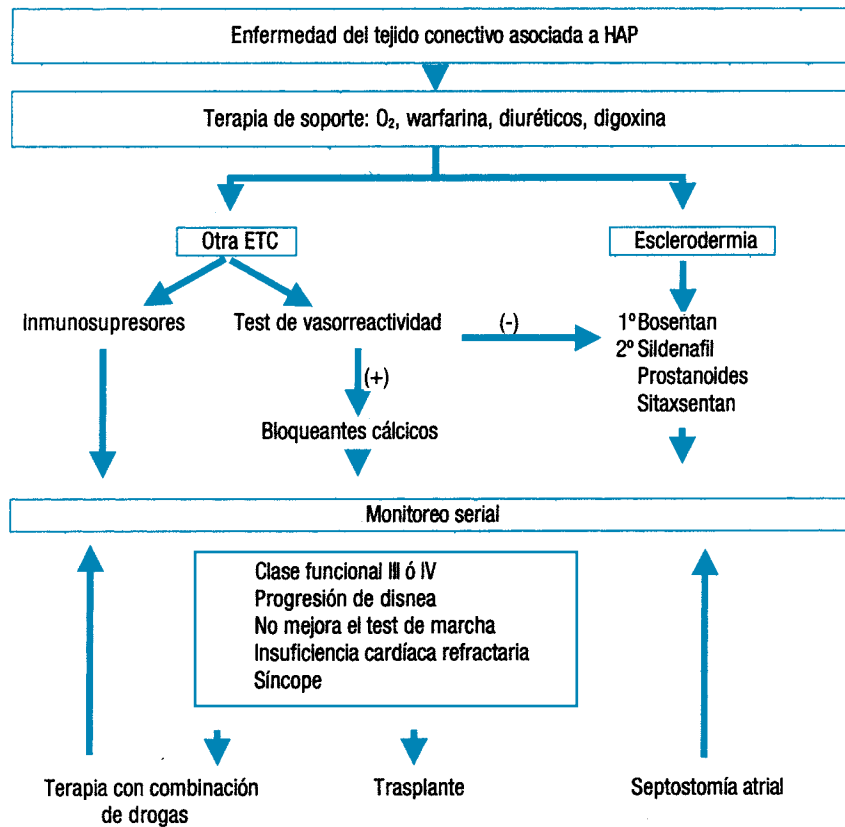


Figura 2. Algoritmo para el manejo de HAP en pacientes con enfermedades del tejido conectivo publicado como recomendaciones en las guías británicas⁴⁰. HAP: hipertensión arterial pulmonar. ETC: enfermedad del tejido conectivo.

- Estudio del sueño.
- Arteriografía pulmonar selectiva.
- Ecocardiograma transesofágico.

Estos elementos de diagnóstico permitirán definir los diagnósticos diferenciales correspondientes.

4. Evaluación y diagnóstico

Estudio hemodinámico pulmonar

- Prueba de vasoreactividad (epoprostenol intravenoso, óxido nítrico inhalado o adenosina intravenosa).
- Cateterismo cardíaco derecho.

Este es el examen de referencia para el diagnóstico de HAP. Permite evaluar la gravedad y contribuye a establecer el pronóstico.

Está indicado en el diagnóstico de todos los pacientes con HAP primaria o secundaria a tromboembolismo pulmonar (TEP) crónico.

En otras circunstancias su realización está justificada, únicamente, si de sus resultados se derivara a un cambio en la situación clínica del paciente o del tratamiento.

Capacidad de ejercicio

- Prueba de la marcha de 6 minutos.
- Prueba de esfuerzo cardiopulmonar (opcional).

Con estos estudios se completa la valoración de la gravedad y para ello es de práctica utilizar la clase funcional de acuerdo con la escala de la *New York Heart Association* (NYHA), modificada por la OMS y el *test* de marcha de 6 minutos.

Entidades específicas

Esclerodermia

Es una enfermedad heterogénea, causada por alteraciones de la microvasculatura, disturbios del sistema inmune y depósito masivo de colágeno y otras sustancias en el tejido conectivo.

La prevalencia se ha reportado variable según los estudios, entre 1 por 100.000 a 75 por 100.000. Su incidencia es de 1 a 2 casos nuevos por millón de habitantes por año. Es 3 veces más común en mujeres que en hombres¹⁵.

La afectación pulmonar es una causa significativa de morbilidad y mortalidad. Los pacientes suelen referir inicialmente disnea de esfuerzo. La más común es la fibrosis pulmonar que ocurre en el 80% de los casos, seguida de la HAP en el 50% de los pacientes.

Según el método utilizado en la detección y la población en estudio, la incidencia de HAP varía entre el 6% y el 60%. Usando datos de cateterismo derecho, la prevalencia de HAP es del 8% al 12%^{16,17}.

Los pacientes con síndrome CREST (calcinosis, Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia, telangiectasias) tienen compromiso cutáneo limitado con anticuerpos. Anticentrómero + un riesgo más alto de desarrollar HAP, y muy bajo riesgo de desarrollar enfermedad intersticial^{18,19,21}.

Mientras que en las formas difusas es más frecuente la fibrosis pulmonar y la afectación renal. Algunos pacientes pueden desarrollar ambas complicaciones²⁰.

Una reducción de la DLCO de menos del 43% de lo predicho, tiene un 85% de sensibilidad en predecir HAP y sería un elemento de detección temprana⁴³.

El NT-pro péptido natriurético cerebral ha sido evaluado también como marcador temprano de HAP en esclerodermia^{22,23}.

La historia natural de la enfermedad es la progresión y muerte. La HAP aislada tiene peor pronóstico que la asociada a fibrosis intersticial. La sobrevida a 1 año sin tratamiento es de aproximadamente del 50%.

La patofisiología es similar a la HAP primaria.

Dentro de las alternativas terapéuticas, bosentan ha demostrado mejorar la capacidad de ejercicio medida por el *test* de marcha de 6 minutos, los valores hemodinámicos y la calidad de vida de los pacientes^{24,25}. También ha demostrado prolongar la vida. Williams y col.²⁶ compararon 47 pacientes no tratados contra 45 pacientes que recibieron bosentan. La sobrevida a 1 y 2 años fue del 68% al 81% y del 47% al 71%, respectivamente.

Catapano- Minotti y col. reportaron la eficacia y seguridad de la triple asociación (bosentan, iloprost y sildenafil) en un caso clínico con buena evolución^{27,28}.

Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad de etiología desconocida caracterizada por la presencia de autoanticuerpos contra varios antígenos nucleares con manifestaciones clínicas muy variadas.

La enfermedad es más frecuente en mujeres jóvenes. El pico de incidencia ocurre entre los 15 y los 40 años, y puede generar disfunción de múltiples órganos. La marca patológica es la inflamación, anormalidades de los vasos sanguíneos que comprenden una vasculopatía, vasculitis y depósitos de complejos inmunes²⁹.

Todos los componentes del aparato respiratorio pueden estar afectados. La incidencia es del 14% (datos de la Universidad de Toronto) sobre 75 pacientes en el transcurso de su enfermedad.

La asociación LES-HAP es más común de lo previamente reconocido con prevalencias entre el 5% y el 14%³⁰.

Se han descrito factores distintivos de los pacientes con LES-HAP. El 75% presenta fenómeno de Raynaud comparado con sólo el 25% al 40% de los lúpicos sin HAP. Anticuerpos antifosfolípidos son también más comunes (60% a 68%).

Además, pueden tener más afectación parenquimatosa (fibrosis).

Las manifestaciones clínicas no difieren de las habituales, al igual que los hallazgos patológicos y funcionales. Se han descrito vasoespasmos, vasculitis y TEP crónico. El planteo diferencial incluye justamente esta última patología, ya que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos aumenta significativamente el riesgo de esta patología.

La historia natural de estos pacientes no es muy clara, aunque la HAP severa conlleva mayores tasas de mortalidad³¹.

Artritis reumatoidea

Se trata de una artropatía inflamatoria crónica, destructiva, con afectación sistémica.

Presenta manifestaciones extraarticulares muy frecuentes como serositis, neumonitis, miocarditis, compromiso renal, del sistema nervioso central y periférico y cambios hematológicos.

La prevalencia reportada oscila entre el 0,5% y el 2%. Es más frecuente en mujeres (3/1), entre la cuarta y quinta década de la vida^{32,33}.

Los predictores de mortalidad temprana son los eventos cardiovasculares, complicaciones de las manifestaciones extraarticulares y comorbilidades asociadas.

La prevalencia estimada del compromiso intersticial pulmonar en la artritis reumatoidea (AR) es variable (1% a 58%) debido a las distintas técnicas diagnósticas utilizadas:

Radiología de tórax: 1% - 12% de sensibilidad.

Pruebas de función pulmonar: 5% - 15% de sensibilidad y aumenta al 50% si se agrega difusión de monóxido de carbono (DLCO).

La TACAR de tórax tiene alta sensibilidad para detectar el compromiso intersticial.

La HAP tiene una incidencia de 6% y es generalmente secundaria a enfermedad pulmonar.

Como entidad aislada es muy rara³⁴.

Síndrome de Sjögren

Es una enfermedad autoinmune inflamatoria, que afecta el 0,1% de la población general, con una relación 9:1 de predominio en mujeres. Se clasifica como primario si ocurre sin otras enfermedades del tejido conectivo o secundario si se asocia a alguna de ellas.

La afectación pulmonar se ha descrito en el 9% al 90% de los pacientes. Semejantes diferencias se deben al centro donde se seleccionan los pacientes y a las modalidades diagnósticas utilizadas.

La asociación con HAP es una condición infrecuente³⁵.

Dermatopolimiositis/polimiositis

Se trata de una miopatía inflamatoria idiopática con manifestaciones sistémicas mediada por mecanismos autoinmunes.

La HAP puede ser: secundaria a insuficiencia cardíaca izquierda por cardiomiopatía dilatada, a insuficiencia respiratoria hipercápnica por debilidad muscular, o a enfermedad intersticial. También se ha descrito raramente la HAP producida por un proceso fibroproliferativo que afectan las arteriolas y pequeñas arteriolas (arteriopatía plexiforme)³⁶.

Enfermedad mixta del tejido conectivo

Término introducido en 1972 por Sharp y col. para distinguir pacientes con combinación clínica de LES,

esclerodermia y polimiositis. El laboratorio característico incluye altos títulos de anticuerpos antinucleares y de RNP ribosomal. Muchos autores consideran que ésta es una entidad distinta de las otras y que comparte alguna de sus manifestaciones clínicas. Prácticamente, puede afectar todas las estructuras pulmonares. En un estudio prospectivo, hasta el 80% de los pacientes tuvieron complicaciones pulmonares, muchas de ellas asintomáticas.

La HAP es una causa muy importante de mortalidad y morbilidad. Se han descrito 4 mecanismos patogénicos³⁷:

- Hipoxemia secundaria a fibrosis extensa.
- Troemboembolismo recurrente.
- Arteriopatía plexogénica.
- Vasculitis.

Terapéutica

Terapia primaria

Se encuentra dirigida a limitar la progresión de la enfermedad pulmonar y sus consecuencias.

Para la mayoría de las enfermedades del tejido conectivo (excepto esclerodermia), la recomendación es prednisona oral (0,5 - 1 mg/kg) con el objetivo de llegar a una dosis de mantenimiento de 10 mg/d o menos, asociado a un agente inmunosupresor (ciclofosfamida endovenosa o azatioprina oral).

En esclerodermia, la recomendación es bajas dosis de esteroides (10 mg/d) asociada a ciclofosfamida endovenosa u oral. Recientemente, se ha reportado buena respuesta al micofenolato mofetil.

Se debe prescribir O₂ domiciliario, si hay hipoxemia crónica y corazón pulmonar.

Además se debe indicar anticoagulación con acenocumamol o warfarina^{38,39}.

Tratamiento avanzado⁴⁰

No hay estudios controlados y randomizados que específicamente evalúen el impacto sobre la mortalidad de tratar la HAP asociada a fibrosis pulmonar o enfermedad del tejido conectivo, incluyendo la asociada a esclerodermia.

En general, de los sujetos reclutados para los mayores estudios, aproximadamente un 30% tenía enfermedad del tejido conectivo (predominantemente esclerodermia) y la respuesta fue peor que en los pacientes con HAP idiopática.

El estudio HERLY (estudio de antagonistas de endotelina en HAP levemente sintomática) se diseñó para estudiar efectos de bosentan en pacientes clase funcional (CF) II. Se incluyeron 185 pacientes. Todavía sin resultados publicados, comunicaciones preliminares informan significativa cada en la resistencia vascular pulmonar, incremento en la caminata y disminución de eventos de empeoramiento clínico en un 77%, comparada con placebo. Este estudio apoya la hipótesis de que la intervención médica temprana

es capaz de retrasar el empeoramiento clínico. Basado en esto, se podría plantear su uso para la población con HAP CF II.

El estudio clínico de bosentan incluyó adultos con HAP idiopática y HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo, principalmente esclerodermia.

Los fármacos en uso y su experiencia en enfermedades del tejido conectivo se presentan en la Tabla 1³⁹.

El trasplante⁴² debe considerarse como opción en pacientes con HAP asociada a fibrosis pulmonar, especialmente, si falla la terapéutica avanzada.

Hay evidencia de que la HAP es un factor de mortalidad aumentada post trasplante.

En síntesis, podemos resumir el tratamiento en los siguientes pasos:

1. Tratar la enfermedad de base.
2. Proveer de O₂ cuando es necesario.
3. Tratar la insuficiencia cardíaca.
4. Iniciar tratamiento con anticoagulantes.
5. Considerar terapia vasomoduladora.
6. Considerar el trasplante pulmonar.

Pronóstico

La HAP causa incapacidad y muerte prematura en pacientes con o sin afectación pulmonar. En pacientes con enfermedades del tejido conectivo, el pronóstico depende de ambos, la HAP y la enfermedad propiamente dicha. La suma de ambas patologías implica una pobre sobrevida para el paciente. Hasta que punto la terapia vasomoduladora puede cambiar este pronóstico está por demostrarse^{44,45}.

Tabla 1
Medicamentos en uso y su experiencia en enfermedades del tejido conectivo³⁹

Epoprostenol	Vasodilatación mediada por prostanoides	EV	IPF, SCL, Sarcoidosis
Iloprost	Vasodilatación mediada por prostanoides	inhalados	IPF
Treprostinil	Vasodilatación mediada por prostanoides	SC	CTC
Bosentan	Vasodilatación y antiinflamación Vía antagonismo de endotelinas	oral	IPF, SCL, CTC, Sarcoidosis
Sitaxsentan	Vasodilatación y antiinflamación Vía antagonismo de endotelinas	oral	CTC
Sildenafil	Vasodilatación vía PDE-5 inhibición (incrementa el óxido nítrico)	oral	IPF, SCL

IPF: fibrosis pulmonar idiopática. SCL: esclerodermia. CTC: enfermedades del colágeno. EV: endovenoso. SC: subcutáneo.

Referencias bibliográficas

1. Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126(suppl):4S-6S.
2. Hoepfer MM. Pulmonary hypertension in collagen vascular disease. *Eur Respir J* 2002;19:571-576.
3. Galindo Izquierdo M, Pablos Alvarez JL. Protocolo diagnóstico y terapéutico de la hipertensión pulmonar en las conectivopatías. *Medicine* 2000;1589-1592.
4. Fagan KA, Badesch DB. Pulmonary hypertension associated with connective tissue disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;45:225-234.
5. Rayner CF, Grubnic S. Pulmonary manifestations of systemic autoimmune disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:381-410.
6. Battle RW, Davitt MA, Cooper SM, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in limited and diffuse scleroderma. *Chest* 1996;110:1515-1519.
7. Tuder RM, Cool CD, Yeager M, Taraseviciene-Stewart L, Bull TM, Voelkel NF. The pathobiology of pulmonary hypertension endothelium. *Clin Chest Med* 2001;22:405-418.
8. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation* 2004;109:159-165.
9. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(suppl):13S-24S.
10. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004;61:227-237.
11. Hoepfer MM. Pulmonary hypertension in collagen vascular disease. *Eur Respir J* 2002;19:571-576.
12. Yousem SA. The pulmonary pathologic manifestations of the CREST syndrome. *Hum Pathol* 1990;21:467-474.
13. Tuder RM, Lee SD, Cool CC. Histopathology of pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114(suppl):1S-6S.
14. Barber JA, Escribano P, Morales P, y col. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. Documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC). *Rev Esp Cardiol* 2008;61;2:170-84.
15. Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis and related diseases. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9;6:557-61.
16. Allcock RJ, Forrest I, Corris PA, Crook PR, Griffiths ID. A study of the prevalence of systemic sclerosis in northeast England. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43;5:596-602.
17. 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;11:1088-93.
18. Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE, et al. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. *Arthritis Rheum* 1989;23:998-1006.
19. Ungerer RG, Tashkin DP, Furst D, et al. Prevalence and clinical correlates of pulmonary arterial hypertension in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 1983;75:65-74.
20. Chang B, Wigley FM, Withe B, et al. Scleroderma patients with combined pulmonary hypertension and interstitial lung disease. *J Rheumatology* 2003;30:11.
21. Stupi AM, Steen VD, Owens GR, et al. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986;29:515-524.
22. Allanore Y, Borderie D, Meune C, et al. N-terminal probrain natriuretic peptide as a diagnostic marker of early pulmonary artery hypertension in patients with systemic sclerosis and effects of calcium-channel blockers. *Arthritis Rheum* 2003;48:3503-3508.
23. Williams MH, Handler CE, Akram R, et al. Role of Nterminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006;27:1485-1494.
24. Heresi GA, Minai OA. Bosentan in systemic sclerosis. *Drugs of Today* 2008;44;6:415-428.
25. Denton CP, Humbert M, Rubin L, Black CM. Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: A subgroup analysis of the Pivotal clinical trials and their open-label extensions. *Ann Rheum Dis* 2006;65;10:1336-1340.
26. Williams MH, Das C, Handler CE, et al. Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era. *Heart* 2006;92;7:926-32.
27. Catapano-Minotti G, Corsonello A, Guadalupi G, Spani R, Antonelli-Incalzi R. Treatment of Severe Pulmonary Hypertension Secondary to Scleroderma: A Three-Drug Approach. *Inter Med* 2008;47:511-513.
28. Fagan KA, Badesch DB. Pulmonary hypertension associated with connective tissue disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;45:225-234.
29. Simonson JS, Schiller NB, Petri M, et al. Pulmonary Hypertension in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1989;16:918.
30. Asherson RA, Higenbottam TW, Dinh Xuan AT, et al. Pulmonary hypertension in lupus clinic experience with twenty four patients. *J Rheumatol* 1990;17:1292.
31. Murin S, Wiedemann H, Matthay R. Pulmonary manifestations of Systemic Lupus erythematosus. In Matthay R. Ed. Thoracic manifestations of the Systemic Autoimmune Diseases. *Clin Chest Med* 1998;19;4:641-665.
32. Udayakumar N, Venkatesan S, Rajendiran C. Pulmonary hypertension in rheumatoid arthritis. Relation with the duration of the disease. *Int J Cardiol* 2007 [Epub ahead of print].
33. Nanninia C, Ryub JH, Matteson EL. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology* 2008;20:340-346.
34. Dowson JK, et al. Raised pulmonary artery pressures measured with Doppler echocardiography in rheumatoid Arthritis patients. *Rheumatology* 2000;39:1320-1325.
35. Cain H, Noble P, Matthay R. Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome. In Matthay R. Ed. Thoracic manifestations of the Systemic Autoimmune Diseases. *Clin Chest Med* 1998;19;4:687-699.
36. Schwarz M. The lung in polymyositis. In Matthay R. Ed. Thoracic manifestations of the Systemic Autoimmune Diseases. *Clin Chest Med* 1998;19;4:701-712.
37. Prakash U. Respiratory complications in Mixed Connective Tissue Disease. In Matthay R. Ed. Thoracic manifestations of the Systemic Autoimmune Diseases. *Clin Chest Med* 1998;19;4:733-746.
38. Afshar K, Sharma OP. Interstitial lung disease trials and tribulations. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2008;14:427-433.
39. Polomis D, Runo JR, Meyer. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2008;14:462-469.
40. UK and Ireland pulmonary hypertension in clinical practice in the. *Heart* 2008;94:1-41.
41. Heresi G, Minai O. Bosentan in systemic sclerosis. *Drugs of Today* 2008;44;6:415-428.
42. Girgis RE, Mathai SC, Krishnan JA, Wigley FM, Hassoun PM. Long-term outcome of bosentan treatment in idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with scleroderma spectrum of diseases. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1626-1631.
43. Kono H, Inokuma S. Visualization and Functional Consequence of Pulmonary Vascular Impairment in Patients With Rheumatic Diseases. *Chest* 2003;124:255-261.
44. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126(suppl):78S-92S.
45. Ryu J, Krowka M, Pellikka P, Swanson K, Mcgoon M, Pulmonary Hypertension in Patients With Interstitial Lung Diseases. *Mayo Clin Proc* 2007;82;3:342-350.

Palabras clave: Hipertensión pulmonar - Enfermedad del tejido conectivo - Enfermedad intersticial.