

Correspondencia:

Martín Bosio

Email: marbosio@hotmail.com

Recibido: 04.03.2013

Aceptado: 15.05.2013

Hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades del tejido conectivo

Autores: Martín Bosio, Silvia Quadrelli, Eduardo Borsini, María Otaola, Julio Chertcoff

Hospital Británico de Buenos Aires

Resumen

La clasificación de la hipertensión pulmonar (HP) ha evolucionado a lo largo de los años así como el conocimiento sobre su fisiopatología. Actualmente está definida por una presión arterial pulmonar media igual o mayor a 25 mmHg en reposo medido por cateterismo cardíaco derecho.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) incluye un grupo heterogéneo de enfermedades entre las que, además de la HAP idiopática (HAPI) se encuentra la HP asociada a varias condiciones como enfermedades del tejido conectivo (ETC)

A pesar de que la HAP asociada a (ETC) se encuentra dentro del mismo grupo que la HAPI y tienen una prevalencia similar, existen diferencias clínicas y epidemiológicas relevantes. Este trabajo intenta actualizar las características epidemiológicas, fisiopatológicas, clínicas y el tratamiento de la HAP asociada a las ETC.

Palabras clave: hipertensión arterial pulmonar, enfermedades del tejido conectivo**Abstract****Pulmonary arterial hypertension and connective tissue diseases**

The classification of pulmonary arterial hypertension (PAH) and the knowledge on its pathophysiology have evolved over the years. The present definition of pulmonary arterial hypertension is when the tension at rest, measured through right heart catheterization, is 25 or more mm Hg.

The pulmonary arterial hypertension includes a heterogeneous group of diseases such as the idiopathic PAH and the PAH associated to connective tissue diseases.

Although the PAH associated to connective tissue diseases belongs to the same group of idiopathic PAH and both have a similar prevalence, there are relevant clinical and epidemiological differences.

The objective of this paper is to describe the epidemiological, pathophysiological and clinical characteristics and the treatment of the PAH associated to connective tissue diseases.

Key words: Pulmonary arterial hypertension, Diseases of the connective tissue

La clasificación de la hipertensión pulmonar (HP) ha evolucionado a lo largo de los años así como el conocimiento sobre su fisiopatología. Actualmente está definida por una presión arterial pulmonar media igual o mayor a 25 mmHg en reposo medido por cateterismo cardíaco derecho¹. En todos los casos la HP se caracteriza por un progresivo incremento de la resistencia vascular pulmonar que lleva a una falla del ventrículo derecho y muerte prematura². La clasificación actualmente en uso se presenta en

la Tabla 1. La hipertensión arterial pulmonar (HAP) incluye un grupo heterogéneo de enfermedades entre las que, además de la HAP idiopática (HAPI), se encuentra la HP asociada a varias condiciones como ETC, cortocircuito congénitos sistémico-pulmonares, hipertensión portal e infección por VIH³.

A pesar de que la HAP asociada a (ETC) se encuentra dentro del mismo grupo que la HAPI y tienen una prevalencia similar, existen diferencias clínicas y epidemiológicas relevantes^{4,5}.

Tabla 1.

-
1. Hipertensión arterial pulmonar
 - 1.1 Idiopática
 - 2.2. Hereditaria: (historia familiar de HAP con mutaciones)
 - 1.2.1. Mutación del BMPR 2
 - 1.2.2. Mutación del ALK 1 o endogлина (con o sin HHT)
 - 1.2.3. Indefinida
 - 1.3. Asociada con drogas o toxinas
 - 1.4. Asociada con:
 - 1.4.1. Enfermedades del tejido conectivo
 - 1.4.2. Infección por HIV
 - 1.4.3. Hipertensión portal
 - 1.4.4. Cortocircuitos sistémico-pulmonares
 - 1.4.5. Esquistosomiasis
 - 1.4.6. Anemia hemolítica crónica
 - 1.4.7. Otros
 - 1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
 - 1'. Asociada con compromiso venoso o capilar significativo
 - 1'.1. Enfermedad pulmonar venooclusiva
 - 1'.2. Hemangiomatosis capilar pulmonar
 2. Hipertensión pulmonar debida a una enfermedad cardíaca izquierda
 - 2.1. Disfunción sistólica
 - 2.2. Disfunción diastólica
 - 2.3. Enfermedad valvular
 3. Hipertensión pulmonar debida a una enfermedad pulmonar y/o hipoxia
 - 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - 3.2. Enfermedad del intersticio pulmonar
 - 3.3. Otras enfermedades pulmonares
 - 3.4. Desórdenes de la respiración asociados con el sueño
 - 3.5. Exposición crónica a la altura
 - 3.6. Anomalías del desarrollo
 4. Hipertensión pulmonar debida a una tromboembolia pulmonar crónica
 5. Hipertensión pulmonar de mecanismos inciertos y/o multifactoriales
 - 5.1. Desórdenes hemolíticos (enfermedades mieloproliferativas, esplenectomía, etc.)
 - 5.2. Desórdenes sistémicos (vasculitis, sarcoidosis, etc.)
 - 5.3. Desórdenes metabólicos (enfermedades por depósito de glucógeno, etc.)
 - 5.4. Anomalías cardíacas congénitas (diferentes al cortocircuito sistémico-pulmonar)
 - 5.5. Otros (tumores, falla renal crónica, etc.)
-

HAP: Hipertensión arterial pulmonar; BMPR 2: Gen receptor 2 de la proteína ósea morfogenética; ALK 1: Gen de la cinasa 1 análoga al receptor de la activina; HHT: Telangiectasia hereditaria hemorrágica; HIV: Virus de la inmunodeficiencia humana

Dentro de las ETC la HP se ha visto asociada a la esclerosis sistémica, el lupus eritematoso sistémico⁶, la enfermedad mixta del tejido conectivo⁷ y menos frecuentemente, a la artritis reumatoidea, dermatopolimiositis y el Síndrome de Sjogren's primario⁸.

La estimación de la prevalencia de HP en pacientes con ETC es altamente variable ya que depende del método utilizado para su diagnóstico⁹. Debido a estas limitaciones, la incidencia reportada de HP en esclerodermia es tan variable como 6% a 60%¹⁰. Los resultados preliminares de un trabajo sobre una serie de pacientes con diagnóstico de esclerodermia de la Ciudad de Buenos Aires

mostraron una prevalencia de HP de 15,2% utilizando eco-cardiograma Doppler y tomando una presión sistólica mayor a 45 mmHg como sugestiva de tener HAP. En esta serie se destacaban los valores significativamente más bajos de difusión de monóxido de carbono (DLCO) con respecto a otras series de pacientes con esclerodermia a pesar de tener igual prevalencia de alteraciones parenquimatosas en la tomografía axial computada (TAC)¹¹.

Recientes estudios de screening más rigurosos con confirmación de la presión de AP por cateterismo derecho (CCD) han demostrado una prevalencia de enfermedad vascular pre clínica de 10–15%. Este y otros estudios han mostrado que las estimaciones

basadas en el uso del ecocardiograma con Doppler generan una sobreestimación de la prevalencia de HAP. En pacientes con CREST, se ha comunicado una prevalencia de HP de hasta el 60%^{10, 12, 13}.

Los recientes ensayos clínicos de tratamiento (si bien tienen las limitaciones impuestas por la rigurosa selección de los pacientes enrolados) han mostrado que la HP asociada a enfermedad del tejido conectivo (HAPA-ETC) es un grupo proporcionalmente importante dentro del conjunto de pacientes con HP pasible de tratamiento. En los estudios de seguimiento en la fase de comercialización del bosentán (TRAX)¹⁴ entre los 4994 pacientes tratados con bosentán en Europa, 36% tenían HAP idiopática (HAPI) y 28% tenían HAP-ETC. De la población con HAP-ETC, 75% tenían esclerodermia (HAP-Sc), 7% tenía HAPA-LES y 9% tenían enfermedad mixta del tejido conectivo (HAPA-EMTC). Todas las otras HAPA-ETC representan sólo el 12% de la población. Con un diseño muy diferente, en el registro del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH) se mostró que entre los 236 casos de HAP no explicada, 8% fueron asociados con ETC¹⁵. Clásicamente se ha afirmado que la HAP ocurre en forma tardía en el curso de la esclerodermia (SSc) y es más frecuente en pacientes con el subtipo SSc limitada, sin embargo este concepto está cambiando. En un estudio retrospectivo de 78 pacientes con HAP-Sc, 55% tenían HAP dentro de los 5 años del primer síntoma de Raynaud y no hubo diferencias en la frecuencia de comienzo temprano entre los 2 subtipos de SSc¹⁶.

En cuanto al lupus eritematoso sistémico (LES) la HP ha sido comunicada entre el 4% y el 14%, con tasas de mortalidad que van del 25% al 50% a 2 años del diagnóstico de HAP¹⁷. En antiguas series de necropsia, Haupt¹⁸ encontró solo 2 de 120 pacientes que tenían vasculitis pulmonar con engrosamiento de la íntima, mientras que en las series de Miller et al. los pacientes con vasculitis representaron el 11%¹⁹. La prevalencia de arteriopatía pulmonar en la serie de autopsias del Instituto Lanari fue de 4.4%²⁰ y es comparable con la encontrada más recientemente en una serie de autopsias en Brasil²¹.

El diagnóstico de LES ocurre frecuentemente antes del diagnóstico de HAP, con una latencia promedio de 4,9 años²². El desarrollo de HAP ha sido asociado con la presencia de anticuerpos antiribonucleoproteínas, fenómeno de Raynaud, factor reumatoideo positivo y aumento de los niveles de endotelinas-1²³.

La incidencia de HAP en la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) es incierta, pero ha sido comunicada como causa de muerte en estos pacientes²⁴. Otras enfermedades del tejido conectivo incluyendo la artritis reumatoidea (AR) y la dermatopolimiositis han sido asociadas a HAP, pero la incidencia y el pronóstico son desconocidos²⁵.

Fisiopatología

La etiología de la hipertensión pulmonar asociada a ETC, al igual que la de la HAPI, no está claramente definida. Los cambios histopatológicos en la HAP asociada a ETC son generalmente indistinguibles de los de la HAPI, pero en la HAP-ETC, no solo se ha comunicado afectación arterial pulmonar similar a la HAPI, sino también otras variantes de patología vascular, que incluyen enfermedad venooclusiva y hemangiomatosis capilar pulmonar²⁶.

Algunos casos pueden estar relacionados con enfermedad parenquimatosa pulmonar severa como enfermedad intersticial y ser secundarios a la restricción del lecho vascular pulmonar o hipoxemia. En la esclerodermia, la disfunción diastólica ventricular derecha e izquierda ha sido implicada en la HP. Si bien la asociación de esclerodermia y enfermedad cardíaca no está claramente definida, se ha comunicado una mayor prevalencia de enfermedad miocárdica y valvular en estos pacientes^{27,28}. La enfermedad tromboembólica es más prevalente en algunas ETC que en la población general y puede ser causa de HP.

La alta prevalencia del fenómeno de Raynaud en HAPA-ETC (en contraste con solo 10% a 14% de los pacientes con HAPI con fenómeno de Raynaud)¹⁵ ha llevado a especular sobre la existencia de algo así como un "Raynaud pulmonar", hipótesis que sugiere que el vasoespasmo contribuye al desarrollo de hipertensión pulmonar²⁹. En una comunicación, todos los pacientes con HP y CREST tenían fenómeno de Raynaud, mientras 68% sin HP mostraban este fenómeno¹². En algunas series de pacientes con LES, hasta 75% de los pacientes con HP tenían fenómeno de Raynaud³⁰ y en nuestra experiencia todos los pacientes con hallazgos de HAP en la autopsia había mostrado Raynaud durante su evolución clínica²⁰. El fenómeno de Raynaud es también común en pacientes con HAPA-EMTC³¹.

Otra hipótesis patogénica es la generación de un fenómeno de autoinmunidad. La presencia de anticuerpos antinucleares, factor reumatoideo, inmunog-

lobulina G y depósitos de fracciones de complemento en las paredes de los vasos pulmonares sugiere un mecanismo inmunológico³². Esto podría explicar por qué en algunos casos, la HAP puede aparecer aún antes de las manifestaciones articulares o sistémicas de una enfermedad del tejido conectivo. Varios anticuerpos específicos han sido descritos en pacientes con HP en determinadas ETC. Tal es el caso de los anticuerpos anti-fibrilarina (anti-U3-RNP) en pacientes con HP asociada a esclerodermia difusa y LES³⁰ los anticuerpos anti-endotelio, asociados con alta incidencia de HP e infartos digitales y presentes en el 40% de los pacientes con esclerodermia difusa y 13% con CREST³³ así como también en pacientes con LES, los anticuerpos anti-centrómero y anti-histona³⁴ y los anticuerpos antifosfolípidos, encontrados comúnmente en pacientes con lupus e HP aún en ausencia de evidencia de enfermedad tromboembólica³⁰.

La vasoconstricción vascular por hipoxia podría tener un rol contributivo aún en casos de enfermedad pulmonar no tan avanzada ya que se especula que la respuesta vasoconstrictora podría ser más pronunciada en pacientes con hipertensión pulmonar y esclerodermia en comparación con la HAPI³⁵. Sin embargo, no pudo confirmarse la presencia de vasoespasmo pulmonar en pacientes con fenómenos de Raynaud y esclerodermia sin HP³⁶.

Después de una inicial descripción hecha por Roncoroni y Álvarez en 1992³⁷ de arteriopatía plexogénica como causa de hipertensión pulmonar en LES, se han comunicado otros casos³⁸. Los datos de autopsia han aportado información importante sobre el mecanismo de producción de la HAP en el LES. En una de las series más grandes publicadas en la literatura²⁰, 8,8% tenía evidencia de hipertensión pulmonar en la necropsia y en la mitad de ellos se hizo diagnóstico de HAPI. El resto de los pacientes tenía evidencia de enfermedad tromboembólica recurrente. Entre los pacientes con signos de HAPI, todos habían mostrado arteriopatía plexogénica, las venas pulmonares no estaban comprometidas. Se encontraba engrosamiento e hipertrofia de la media arterial y algún grado de hiperplasia³⁹. Hay también descritos casos aislados de vasculitis⁴⁰.

Algunas pocas comunicaciones de casos mencionaron la asociación con patología parenquimatosa y otras su ausencia⁴¹ pero sólo unas pocas comunicaciones más recientes describieron que la mayoría de los cambios histopatológicos en pacientes con LES están asociados con arteriopatía pulmonar^{38, 42}.

Evolución clínica

Los pacientes con HAP asociada a ETC (HAPA-ETC) son principalmente mujeres de mayor edad que los pacientes con HAPI. El promedio de tiempo entre el diagnóstico de esclerosis sistémica y el de HAP fue de 14 años con una edad media para el diagnóstico de HAP de 66 años⁴³. Presentan disminución del gasto cardíaco y tendencia a una menor sobrevida. Koh et al. publicaron su experiencia con 17 pacientes con HAPA-SSc en una serie previa a que el tratamiento específico estuviera disponible, y encontraron un 45% de sobrevida en 1 año⁴⁴. Kawut et al. por su parte describieron en 22 pacientes con HAPA-SSc (de los cuales la mitad había recibido tratamiento con prostanoides) una sobrevida del 55% al año⁴⁵. Los factores predictores de mortalidad fueron los mismos que los descritos para la HAPI (valor de la presión de aurícula derecha, presión de la arteria pulmonar e índice cardíaco)⁴³.

El estudio REVEAL⁴⁶ mostró que los pacientes con HAPI (n = 1.251) tenían hallazgos hemodinámicos y ecocardiográficos más favorables pero una alta prevalencia de derrame pericárdico, menor distancia en el TC6M, valores más altos de niveles de BNP (432.8 vs 245.6 pg/mL, p < .0001), y menor capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) (44.9% ± vs 63.6%, p < .0001) que los pacientes con HAPA-ETC. En el seguimiento a un año, la supervivencia y la supervivencia libre de hospitalizaciones fue más baja en el grupo con HAPA-ETC (86% vs 93%, p < 0.0001 y 67% vs 73%, p = 0.03 respectivamente). Los pacientes con SSc-PAH (n=399) tenían similares valores hemodinámicos, pero niveles de BNP más elevados, menor DLCO y peor supervivencia a 1 año que los pacientes con HAP asociada a otras ETC.

La disnea es el síntoma más común de la HP mientras que la historia clínica y el examen físico dependen de la ETC asociada. El dato más frecuente y sensible de los estudios de función pulmonar es la disminución de la DLCO⁴⁷. En nuestra serie de pacientes con HAP-ETC, todos tenían una caída marcada de la DLCO y este fue el único hallazgo clínico o funcional que permitió discriminar los pacientes con HAP respecto del resto de pacientes con esclerodermia sin compromiso vascular pulmonar⁴⁸.

Sin embargo, debe tenerse presente que los hallazgos funcionales son más difíciles de interpretar en pacientes con ETC que en pacientes con HAPI ya que pueden estar alterados por compromiso

parenquimatoso o cardíaco. La TACAR para evaluar el parénquima y el centello V/Q para excluir embolia pulmonar suelen estar indicados para descartar causas secundarias de HP. En la serie de Delcour y col.⁴⁹ un total de 398 pacientes (66.3% con HAP) mostraron que los pacientes con HAP-SSc tenían porcentajes más bajos de capacidad vital forzada, de DLCO y DLCO corregida al volumen alveolar. Sin embargo en el análisis multivariado ni la DLCO ni la DLCO/VA fueron predictores independientes de HAP.

Otros autores sostienen que la DLCO es un fuerte predictor de supervivencia y también de desarrollo de HAP-SSc^{50,51}. En el estudio de Steen y col., los pacientes que desarrollaban HAP tenían una disminución significativa de la DLCO (52% predicho) casi 5 años antes del diagnóstico⁵⁰.

La TAC de tórax puede ser un método de diagnóstico inicial. Se postuló que el diámetro del tronco principal de la arteria pulmonar > de 29 mm es un importante predictor de HAP, con una sensibilidad del 84% y especificidad del 75%. También el diámetro de la arteria pulmonar derecha > 21 mm apoya el diagnóstico de HP⁵². Ng et al. describieron el índice de los diámetros entre el tronco de la arteria pulmonar y la aorta ascendente (dPA/rPA) utilizando valores de PAPm > 20 mmHg como indicador de HAP. El índice > 1 mostró una sensibilidad y especificidad, VPP y VPN para HAP del 70%, 92%, 96% y 52%⁵³. En un estudio realizado en nuestra institución que incluyó a pacientes con HAPI y asociada a ETC, 66.6% de los pacientes tuvieron un índice (dPA/rPA) por encima del valor normal aunque no hubo correlación entre la magnitud de la HAP y el valor del índice. En nuestra experiencia el índice dPA/rPA es un método útil y fácil de medir en cualquier institución y es altamente orientador (aunque no suficientemente sensible) para pensar en esta patología⁵⁴.

El ecocardiograma transtorácico (ETT) es un excelente método no invasivo de screening en pacientes con sospecha de HP ya que estima la presión arterial sistólica pulmonar (PASP) mediante la velocidad de flujo de regurgitación sistólica tricúspide y puede proveer información adicional sobre otras causas y consecuencias de HP. Sin embargo, un estudio del Brompton Hospital que incluyó 137 pacientes con esclerodermia demostró que si bien el valor predictivo positivo de los actuales métodos no invasivos (PASP,

DLCO) es adecuado para el diagnóstico de HAP avanzada, estos tests no pueden ser utilizados para descartar HAP cuando el pretest clínico es alto en enfermedad reumatológica, ya que no son suficientemente sensibles⁵⁵.

Más recientemente, Hsu et al.⁵⁶ evaluaron 49 pacientes con esclerodermia y sospecha de HAP mediante ecocardiograma Doppler y resonancia magnética nuclear (RMN) realizadas dentro de las 4 horas del cateterismo. De acuerdo a sus hallazgos, el ecocardiograma fue la herramienta no invasiva más útil, principalmente debido a la alta especificidad y alto valor predictivo positivo. Sin embargo debido a la baja sensibilidad del test, el cateterismo continúa siendo el patrón oro para la detección de la enfermedad, hallazgo que fue confirmado por dos metaanálisis publicados durante 2011⁵⁷.

Si bien han sido sugeridos distintos algoritmos de diagnóstico, es recomendable que cada centro adopte una sistemática de estudio que se adapte a su población y a la disponibilidad efectiva de los métodos diagnósticos. En nuestro centro, ante un paciente con esclerodermia con un alto pre-test clínico para presentar HAP (DLCO disminuida en forma desproporcionada a los volúmenes pulmonares y/o con TAC sin evidencias de compromiso parenquimatoso), la conducta de rutina es la determinación en forma invasiva de la presión de AP, aún en presencia de ecocardiograma con Doppler sin elevación de la presión sistólica pulmonar.⁵⁸

Las guías del *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* recomiendan que el ecocardiograma con Doppler se realice anualmente como screening para la detección de HP en pacientes asintomáticos con esclerodermia⁵⁹. Sin embargo, las guías de la *European Society of Cardiology/European Respiratory Society* sugieren que el costo-beneficio de este procedimiento no ha sido clarificado en comparación con la búsqueda limitada a pacientes sintomáticos⁵.

Debido a que más del 10% de los pacientes con esclerodermia van a desarrollar HAP, la detección de esta complicación parece estar justificada. En el caso de presencia de fibrosis pulmonar, la prevalencia de HAP está marcadamente incrementada⁶⁰. Sin embargo la racionalidad del screening en pacientes asintomáticos no está clara, dado que tampoco hay evidencia de que los tratamientos disponibles sean efectivos en este grupo de pacientes, aunque algunos datos recientes sugieren que la detección temprana está asociada a mejoras

en la supervivencia⁶⁰. La mayoría de los estudios que evalúan eficacia de tratamiento se llevaron a cabo en poblaciones de pacientes con enfermedad avanzada. Sin embargo, existe un limitado número de estudios en pacientes con enfermedad menos severa que también han mostrado que el tratamiento temprano está asociado con mejores resultados. En el estudio EARLY, un estudio controlado que incluyó a pacientes en CFII, de los cuales menos del 10% tenían HAPA-SSc, el tratamiento con bosentán estuvo asociado a mejoras en los parámetros hemodinámicos y prevención del deterioro clínico comparado con placebo^{61,62}. Existen registros que muestran que si no se realiza screening, sólo 16% de los pacientes con HAPA-SSc son diagnosticados en CF II⁶³.

Actualmente se encuentra en marcha el DETECT (*Early, Simple and Reliable Detection of Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis*)⁶⁴ estudio de cohorte que fue iniciado en 2008: prospectivo, observacional, basal y a 3 años de seguimiento, que tiene como objetivo determinar y discriminar la habilidad predictiva de un solo test de screening para HAP en esclerodermia comparado con el CCD y con múltiples métodos de estudio simultáneos en 500 pacientes.

Como en otras formas de HAP, el cateterismo derecho está recomendado en todos los casos de HAPA-ETC para confirmar el diagnóstico, determinar la severidad y el pronóstico, y descartar la enfermedad cardíaca izquierda. La mayor parte de los autores recomienda repetirlo antes de adoptar un cambio de conducta o luego de 3 o 4 meses de tratamiento con nuevas drogas⁵.

La prueba aguda de vasorreactividad es positiva solamente en un 11% de los pacientes con HAPI. La utilidad de este test (como en la HAPI) reside en que un 50% de los respondedores agudos serán también respondedores a largo plazo y podrán mantenerse en el tiempo con bloqueantes cálcicos como monodroga; en los demás pacientes será necesario modificar el tratamiento.

El nivel sérico del pro-péptido natriurético cerebral (pro-BNP) refleja la severidad de la disfunción ventricular derecha en la HAP⁵¹. Cambios basales y seriales en el pro-BNP han mostrado ser predictores de sobrevida⁶⁵ y de respuesta al tratamiento⁶⁶. Sin embargo todavía se requieren futuras investigaciones y validaciones.

Tratamiento

a. Tratamiento vasodilatador

No hay datos con fuerte nivel de evidencia para definir el tratamiento más apropiado en la HAP-ETC. Los tratamientos evaluados han sido los bloqueantes de los canales de calcio, prostaciclina (orales, inhaladas, subcutánea e intravenosa), inhibidores de la fosfodiesterasa-5, antagonistas del receptor de endotelina-1, inmunomoduladores y el trasplante pulmonar.

Los vasodilatadores orales (antagonistas de los canales de calcio) han sido utilizados al igual que en la HAPI, en pacientes con una prueba aguda de vasorreactividad pulmonar positiva. Aunque los bloqueantes de los canales de calcio han mejorado la supervivencia en algunos pacientes con HAP en ETC, su beneficio estaría limitado a muy pocos pacientes y es muy probable que sean perjudiciales por sus efectos inotrópicos negativos y retenedores de sal⁶⁷. Experiencias locales han reproducido esta baja prevalencia de respuesta vasodilatadora positiva en pacientes con ETC⁶⁸.

Badesch et al., en un estudio multicéntrico randomizado que incluyó a 111 pacientes con HAP-SSc tratados con epoprostenol intravenoso, comunicó mejoría a las 12 semanas en la capacidad al ejercicio, la hemodinamia cardiopulmonar, la clase funcional, la escala de Borg y el fenómeno de Raynauds⁶⁹. Otros autores han comunicado mejoras a corto y largo plazo en la capacidad al ejercicio, en los síntomas y en la hemodinamia⁷⁰.

La administración subcutánea de treprostinil fue evaluada en un subgrupo de 90 pacientes con HAPA-ETC, que fueron enrolados en un gran estudio randomizado. Después de 12 semanas hubo una mejora en la capacidad de ejercicio, en los síntomas y en la hemodinamia⁷¹.

Con respecto a los antagonistas de los receptores de endotelina-1, un estudio randomizado doble ciego de 12 semanas que incluyó a un subgrupo de 47 pacientes con ETC ha mostrado que el bosentán mejoró significativamente la capacidad al ejercicio comparado con placebo. El beneficio obtenido fue la disminución de la caída en los metros caminados (-3 m en el grupo bosentán versus -40 m en el grupo placebo)⁷². Un subgrupo de pacientes con HAP relacionado a esclerodermia ($n = 47$) fue incluido en un estudio multicéntrico, doble ciego, placebo-control (BREATHE-1). Los pacientes fueron randomizados 2: 1 para recibir bosentán (125

mg o 250 mg) o placebo. El principal efecto del tratamiento fue la mejoría de 36.8 metros en el test de la caminata de 6 minutos en favor del bosentán, este fármaco mostró además tendencia a demorar el tiempo de empeoramiento clínico y redujo la disnea en pacientes con HAP y esclerodermia, aunque sin alcanzar significancia estadística. El estudio TRUST incluyó 53 pacientes con HAP-ETC en CFIII. Los pacientes recibieron bosentán 62.5 mg 2 veces al día por 4 semanas y 125 mg 2 veces por día durante 44 semanas en un estudio abierto no comparativo, y mostró mejoría de la clase funcional el 27% de los pacientes y empeoramiento el 16%. Los cambios en la calidad de vida fueron mínimos y no se observaron efectos adversos no esperados. En la mayoría de los pacientes el bosentán fue asociado con mejoras o estabilidad en el estado clínico.

El ambrisentán fue evaluado en dos trabajos que incluyeron 124 pacientes con HAPA-ETC donde se observó un beneficio en la caminata de 6 minutos de 26 metros a las 12 semanas en el ARIES 1. A los 2 años, en el estudio extensión ARIES 2, la tasa de empeoramiento clínico para el grupo de HAPA-ETC fue idéntica que en el resto de los pacientes en estudio, lo que sugirió que no fue peor que los pacientes con HAPI⁷³.

Otra droga estudiada en HAPA-ETC fue el sildenafil. En el estudio SUPER-1 se evaluó el efecto del sildenafil por vía oral en 277 pacientes por 12 semanas. De estos pacientes 84 tenían HAP-ETC y 32 eran clase II, 51 clase III y uno clase IV. La distancia en la caminata disminuyó en el grupo placebo y se incrementó en los pacientes tratados. En el análisis univariado el efecto fue significativo en las dosis de 20 y 40 mg cada 8 horas. Hubo similares beneficios hemodinámicos con todas las dosis de tratamientos⁷⁴. La mayoría de los efectos adversos fueron de leve a moderada intensidad. La sobrevida fue estimada en 79% a 3 años. El tratamiento con sildenafil fue bien tolerado. Después de 3 años, el 60% de los pacientes mejoró o mantuvo su clase funcional, y el 46% mantuvo o mejoró el TC6M en el grupo tratado⁷⁵.

El estudio AIR, randomizado, que evaluó el iloprost inhalado, un análogo de la prostaciclina en pacientes con severa hipertensión pulmonar, incluyó 13 pacientes con HAPA-ETC y en el grupo de tratamiento mostró ser efectivo a las 12 semanas⁷⁶.

El meta-análisis publicado por Gallié et al. que incluyó 21 estudios randomizados controlados sobre tratamiento de la HAP concluyó que la mortalidad en el grupo control era alta (3.8% en 14.3 semanas

de observación). Los pacientes randomizados a tratamiento activo mostraron una reducción en la mortalidad de 43% comparados con el grupo placebo⁷⁷. Se observaron mejoras estadísticamente significativas en los valores hemodinámicos, con una reducción promedio del 25% de la presión arterial pulmonar. Los análisis de subgrupos de acuerdo a diferentes clases funcionales, drogas utilizadas o capacidad de ejercicio (medida por ejemplo con el TC6M) no mostraron diferencias estadísticas significativas en la mortalidad.

El tratamiento inmunosupresor parece ser efectivo solo en una minoría de los pacientes con HAP-ETC. Los corticoides con y sin ciclofosfámi-
da⁷⁸, la plasmaféresis⁷⁹ y el trasplante autólogo de células madres⁸⁰ han sido comunicados en forma aislada como capaces de mejorar o estabilizar la hipertensión pulmonar en pacientes con esclerodermia. Sin embargo estos resultados no han sido reproducidos y no hay real evidencia sobre la utilidad de estos tratamientos en SSc o EMTC. Hay algunos estudios con ecocardiografía Doppler en pacientes con LES que sugieren que el tratamiento citotóxico puede generar una marcada mejoría en la presión pulmonar⁸¹.

Si bien los diferentes consensos y guías de práctica^{5, 58, 82} sugieren diferentes esquemas para tratar a los pacientes con ETC e hipertensión pulmonar, la complejidad de esta situación clínica (y sus habituales comorbilidades) requieren un acercamiento individualizado y esencialmente multidisciplinario.

En el Hospital Británico la estrategia utilizada consiste en la utilización de una única droga como tratamiento inicial: inhibidores de la endotelina-1 (ambrisentán 5 mg por día vía oral) o sildenafil (75 mg de inicio vía oral por día). En nuestra experiencia la administración de ambrisentán fue bien tolerada, y no fue necesaria la suspensión de la droga por efectos adversos en ningún paciente en más de 8 años de seguimiento. La dosis se puede aumentar hasta 10 mg por día en una única toma diaria. Con respecto al sildenafil fue necesaria la suspensión por diarrea profusa y cefalea a dosis de 50 mg/día en una única paciente. El esquema recomendado por las guías y adoptado en nuestra institución es combinar una segunda droga si la respuesta es insuficiente o la enfermedad progresa luego de 3 a 6 meses de tratamiento. En estos casos se indican análogos de las prostaglandinas inhaladas, y se evalúa la posibilidad de nuevo cateterismo antes de implementar el cambio terapéutico⁵.

b. Tratamiento de soporte

1. Anticoagulación

Existe una alta prevalencia de lesiones vasculares trombóticas post-mortem en pacientes con HAPI⁸³. La anticoagulación ha sido evaluada en solo 2 estudios observacionales en los cuales se demostró un 50% de mejora en el pronóstico en pacientes con HAP^{83, 84}. La hipótesis actual es que la anticoagulación actúa como un tratamiento antiproliferativo al reducir los niveles de trombina en la vasculatura pulmonar. Si bien no hay suficiente evidencia, la anticoagulación se ha transformado en un standard de tratamiento en HAP-ETC. En este grupo particular de pacientes y sobre todo en esclerodermia donde presentan mayor compromiso de telangiectasias gastrointestinales, los pone a riesgo de sangrados imprevistos e impredecibles por lo que muchos grupos de expertos la desaconsejan. Debe valorarse cuidadosamente su aplicación ya que el riesgo-beneficio no está claramente definido.

La digoxina ha mostrado mejorar el gasto cardíaco en pacientes con HAPI aunque esta eficacia es desconocida cuando se administra en forma crónica, se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca derecha y fibrilación auricular asociada^{85, 59}.

La experiencia clínica demuestra claros beneficios sintomáticos cuando se administran diuréticos en presencia de sobrecarga de volumen, siendo la espironolactona probablemente la mejor opción. En general es preferible evitar los diuréticos de asa, su única indicación sería la presencia de sobrecarga de volumen a pesar de dosis máximas toleradas de espironolactona (habitualmente 100-200 mg/día, si bien no hay trabajos randomizados que lo avalen).

Si bien la administración de 14 a 16 horas de oxígeno diario cuando la saturación de O₂ está por debajo de 90% ha mostrado reducir la resistencia vascular pulmonar en pacientes con HAP, no hay trabajos randomizados que avalen su uso a largo plazo. Las recomendaciones están basadas en la evidencia de la utilidad del oxígeno en EPOC⁸⁶.

Resumen de recomendaciones en el tratamiento de HAP en enfermedades del tejido conectivo en el Hospital Británico de Buenos Aires.

El bosentán, ambrisentán o sildenafil son actualmente las drogas de primera línea para todos los pacientes ambulatorios, si progresan en clase

funcional, agregarles una segunda droga que actúe por otro mecanismo.

Los pacientes que se deterioran pese a la combinación de 2 o 3 drogas pueden ser candidatos a recibir tratamiento con prostanoides endovenosos o subcutáneos o septotomía atrial, dependiendo de la *compliance* del paciente, la presión arterial y la preferencia y experiencia de cada institución.

No está universalmente aceptado cuándo realizar cateterismos de control. Algunos centros de referencia recomiendan cateterismo de rutina anualmente en pacientes bajo tratamiento, otros 3 a 6 meses después de que un nuevo tratamiento fuera instaurado.

La caminata de 6 minutos y el ecocardiograma son relativamente insensibles a los cambios en la función del ventrículo derecho y a los cambios de presión y no se correlacionan adecuadamente con los cambios hemodinámicos.

Conclusión

En conclusión, los pacientes con enfermedad del tejido conectivo tienen un riesgo más elevado de desarrollar hipertensión pulmonar. Debido a que el pronóstico de la hipertensión pulmonar no tratada es generalmente pobre, se requiere el seguimiento de estos pacientes especialmente si presentan factores de riesgo para el desarrollo de HAP. Parece deseable la identificación lo más tempranamente posible. Los avances en el tratamiento, que incluyen el epoprostenol endovenoso y subcutáneo, el treprostínil, el iloprost inhalado, los antagonistas orales del receptor de endotelina, y los inhibidores de las fosfodiesterasas ya han sido aprobados para el tratamiento de la hipertensión pulmonar asociada a enfermedades del colágeno.

Sin duda, son necesarios futuros estudios para definir la mejor opción de tratamiento y el desarrollo de tratamientos más específicos, probados en grandes estudios randomizados que demuestren beneficios sobre la mortalidad.

Sin embargo, puede decirse que aunque insuficientes, hay demostrados beneficios de los tratamientos disponibles lo cual justifica el diagnóstico preciso y abre una esperanza ante esta complicación devastadora de las ETC.

Bibliografía

1. European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009; 30: 2493.

2. Simonneau G, Galie N, Rubin L et al. Clinical classification of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
3. Galie N, Manes A, Uguccioni L et al. Primary pulmonary hypertension: insights into pathogenesis from epidemiology. *Chest* 1998; 114: 184S-194S.
4. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 35S-62S.
5. Galie N, Torbicki A, Barst R et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2009; 30: 2293-2237.
6. Pan TL, Thumboo J, Boey ML. Primary and secondary pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9: 338-342.
7. Sanchez O, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases. *Thorax* 1999; 54: 273-277.
8. Fagan KA, Badesch DB. Pulmonary hypertension associated with connective tissue disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 45: 225-234.
9. Galie N, Manes A, Uguccioni L et al. Primary pulmonary hypertension: insights into pathogenesis from epidemiology. *Chest* 1998; 114: 184S-194S.
10. 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: 1088-1093.
11. Campos J, Bosio M, Aguirre R et al. Valor del índice cvf/dlco como predictor de hipertensión pulmonar en esclerodermia. *Anales del 40° Congreso Argentino de Medicina Respiratoria*, 2012: 8.
12. Stupi AM, Steen VD, Owens GR, Barnes EL, Rodnan GP, Medsger TA Jr. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 515-524.
13. Humbert M, Carouat A, Bertocchi M et al. ItinerAIR-HTAP a French national prospective registry of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care* 2004; 169: A169.
14. Humbert M. Post marketing surveillance survey of use of bosentan in pulmonary arterial hypertension, oral presentation ATS annual meeting. TRAX data on file. Actelion 2005.
15. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-223.
16. Hachulla E, Launay D, Mouthon L. Is a Pulmonary arterial hypertension really a late complication of systemic sclerosis? *Chest* 2009; 136: 1211-1219.
17. Badui E, Garcia-Rubi D, Robles E et al. Cardiovascular manifestations in systemic lupus erythematosus. Prospective study of 100 patients. *Angiology* 1985; 36: 431-41.
18. Haupt HM, Moore CM, Hutchins CM. The lung in lupus erythematosus: analysis of the pathological changes in 120 patients. *Am J Med* 1981; 71: 791-98.
19. Miller LR, Greenberg SD, McLarty JW. Lupus lung. *Chest* 1985; 88: 265-269.
20. Quadrelli SA, Alvarez C, Arce SC et al. Pulmonary involvement of systemic lupus erythematosus: analysis of 90 necropsies. *Lupus* 2009; 18 (12), 1053-1060.
21. Iriya SM, Capelozzi VL, Calich I, Martins MA, Lichtenstein A. Causes of death in patients with systemic lupus erythematosus in São Paulo, Brazil: a study of 113 autopsies. *Arch Intern Med* 2001; 25: 161-1557.
22. Goupille P, Fauchier L, Babuty D, Fauchier JP, Valat JP. Pre-capillary pulmonary hypertension dramatically improved with high doses of corticosteroids during systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994; 21: 1976-1977.
23. Quismorio FP Jr, Sharma O, Koss M et al. Immunopathologic and clinical studies in pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1984; 13: 349-359.
24. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease-an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972; 52: 148-159.
25. Dawson JK, Goodson NG, Graham DR, Lynch MP. Raised pulmonary artery pressures measured with Doppler echocardiography in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 1320-1325.
26. O' Callaghan DS, Dorfmueller P, Jais X. Pulmonary veno-occlusive disease: the bête noire of pulmonary hypertension in connective tissue diseases? *Presse Med* 2011; 40 e65-e78.
27. Sander GE, Giles TD. Cardiovascular Complications of Collagen Vascular Disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2002; 4: 151-159.
28. Molinari L, Sobrino E, Quadrelli SA. Estenosis aórtica degenerativa en pacientes con enfermedad pulmonar asociada a esclerodermia. *Anales del 41° Congreso Argentino de Reumatología Mar del Plata - 2008*.
29. Fahey PJ, Utell MJ, Condemi JJ, Green R, Hyde RW. Raynaud's phenomenon of the lung. *Am J Med* 1984; 76: 263-269.
30. Asherson RA, Oakley CM. Pulmonary hypertension and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1986; 13: 1-5.
31. Ueda N, Mimura K, Maeda H et al. Mixed connective tissue disease with fatal pulmonary hypertension and a review of literature. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1984; 404: 335-340.
32. Rich S, Kieras K, Hart K, Groves BM, Stobo JD, Brundage BH. Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1307-1311.
33. Negi VS, Tripathy NK, Misra R, Nityanand S. Antiendothelial cell antibodies in scleroderma correlate with severe digital ischemia and pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol* 1998; 25: 462-466.
34. Martin L, Pauls JD, Ryan JP, Fritzler MJ. Identification of a subset of patients with scleroderma with severe pulmonary and vascular disease by the presence of autoantibodies to centromere and histone. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 780-784.
35. Morgan JM, Griffiths M, du Bois RM, Evans TW. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in systemic sclerosis and primary pulmonary hypertension. *Chest* 1991; 99: 551-556.
36. Shuck JW, Oetgen WJ, Tesar JT. Pulmonary vascular response during Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 1995; 78: 221-227.
37. Roncoroni AJ, Alvarez C, Molinas F. Plexogenic arteriopathy associated with pulmonary vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Respiration* 1992; 59: 52-56.
38. Sato M, Okazaki H, Okamoto H, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: a report of an autopsied case. *Intern Med* 1994; 33: 540-542.
39. Stewart S, Rassl D. Advances in the understanding and classification of pulmonary hypertension. *Histopathology* 2009; 54: 104-116.

40. Srock K, Kerr LD, Poon M, Fallon JT. Refractory pulmonary hypertension in a lupus patient with occult pulmonary vasculitis. *J Clin Rheumatol* 2003; 9: 263-266.
41. Nair SS, Askari AD, Popelka CG, Kleinerman JF. Pulmonary hypertension and systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1980; 140: 109-111.
42. Yokoi T, Tomita Y, Fukaya M, Ichihara S, Kakudo K, Takahashi Y. Pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus: predominantly thrombotic arteriopathy accompanied by plexiform lesions. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 67-470.
43. Galie N, Manes A, Farahani KV et al. Pulmonary arterial hypertension associated to connective tissue diseases. *Lupus* 2005 14: 713.
44. Koh ET, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: An analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 989-993.
45. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003; 23: 44-50.
46. Farber HW, Foreman AJ, Miller DP, McGoon MD. REVEAL Registry: correlation of right heart catheterization and echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *Congest Heart Fail* 2011; 17: 56-64.
47. Scheja A, Akesson A, Wollmer P, Wollheim FA. Early pulmonary disease in systemic sclerosis: a comparison between carbon monoxide transfer factor and static lung compliance. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 725-729.
48. Molinari M, Bosio M, Quadrelli Sa, et al. Prevalencia de hipertensión pulmonar en una cohorte de pacientes con esclerosis sistémica Progresiva. *Revista Argentina de Reumatología* 2008; 19(4): 65.
49. Delcour KS, Singla A, Jarbou M, Alpert M, Dabbagh O. Does reduced lung diffusing capacity for carbon monoxide predict the presence of pulmonary hypertension? *Am J Med Sci* 2010; 340: 54-59.
50. Steen V, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 516-522.
51. 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.
52. Kuriyama K, Gamsu G, Stern RG, Cann CE, Herfkens RJ, Brundage BH. CT-determined pulmonary artery diameters in predicting pulmonary hypertension. *Invest Radiol* 1984; 19: 16-22.
53. Ng CS, Wells AU, Padley SP. A CT sign of chronic pulmonary arterial hypertension: the ratio of main pulmonary artery to aortic diameter. *J Thorac Imaging* 1999; 14: 270-278.
54. Bosio M, Quadrelli S, Chertoff J, et al. Métodos diagnósticos en la hipertensión pulmonar. *Revista Argentina de Medicina Respiratoria* 2007; Suplemento: 1-24: 5.
55. Mukerjee D, St George D, Knight C et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 461-466.
56. Hsu VM, Moreyra AE, Wilson AC et al. Assessment of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: comparison of noninvasive tests with results of right-heart catheterization. *J Rheumatol* 2008; 35: 458-65.
57. Janda S, Shahidi N, Gin K, Swiston J. Diagnostic accuracy of echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and metaanalysis. *Heart* 2011; 97: 612-622.
58. Consenso Argentino para el Diagnostico y tratamiento de la Hipertensión Pulmonar: *Rev Argent Cardiol* 2011; Vol 79: Suplemento 2: 1-24.
59. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 2009; 119: 2250-2294.
60. Nihtyanova SI, Tang EC, Coghlan JG, Wells AU, Black CM, Denton CP. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study. *QJM* 2010; 103: 109-115.
61. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780-788.
62. Galie N, Rubin LJ, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093-2100.
63. Hachulla E, Launay D, Yaici A, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in patients with functional class II dyspnoea: mild symptoms but severe outcome. *Rheumatology* 2010; 49: 940-944.
64. ClinicalTrials.gov. Early, simple and reliable detection of pulmonary arterial hypertension (PAH) in systemic sclerosis 2011. En: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00706082?term=5NCT00706082&rank=51>.
65. Williams MH, Handler CE, Akram R, et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27: 1485-1494.
66. Simeoni S, Lippi G, Puccetti A, et al. N-terminal pro-BNP in sclerodermic patients on bosentan therapy for PAH. *Rheumatol Int* 2008; 28: 657-660.
67. Glikson M, Pollack A, Dresner-Feigin R, Galun E, Rubinow A. Nifedipine and prazosin in the management of pulmonary hypertension in CREST syndrome. *Chest* 1990; 98: 759-761.
68. Ahumada R, Wagner G, Valdivieso L, et al. Prueba aguda de vasorreactividad pulmonar con iloprost inhalado en hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad del tejido conectivo. *Rev Am Med Resp* 2009; 9: 15.
69. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425-434.
70. Humbert M, Sanchez O, Fartoukh M, Jagot JL, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of severe pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases with continuous IV epoprostenol (prostacyclin). *Chest* 1998; 114: 80S-82S.
71. Oudiz R, Schilz R, Barst R et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest* 2004; 126: 420-427.
72. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.

73. Galie N, Ghofrani HS, Torbicki A, et al. Ambrisentan for the treatment of Pulmonary arterial Hypertension. *Circulation* 2008; 117; 3010-9.
74. Galie N, Ghofrani Hs, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148-57.
75. Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study. *Chest* 2011; 140 (5): 1274-83.
76. Olschewski H, Simonneau G, Galie N. Inhale Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-9.
77. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1496 -1502.
78. Sanchez O, Sitbon O, Jais X. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006; 130: 182-189.
79. Ferri C, Emdin M, Storino FA, et al. Isolated pulmonary hypertension in diffuse cutaneous systemic sclerosis successfully treated with long-term plasma exchange. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 198-200.
80. Binks M, Passweg JR, Furst D, et al. Phase I/II trial of autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: Procedure related mortality and impact on skin disease. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 577-584.
81. Gonzalez-Lopez L, Cardona-Munoz EG, Celis A et al. Therapy with intermittent pulse cyclophosphamide for pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13: 105-112.
82. 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; 6: 170-184.
83. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580-587.
84. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calciumchannel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76-81.
85. Rich S, Seidlitz M, Dodin E et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 787-792.
86. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 493-498.