

Hipertensión de la Arteria Pulmonar y Enfermedades Autoinmunes del Tejido Conectivo. Revisión de la Literatura

DOMÍNGUEZ M *¹, CARVALLO A¹ SEPÚLVEDA P²

¹ Depto. de Medicina, Unidad de Reumatología, Hospital San Juan de Dios.

² Depto. de Medicina, Unidad de Cardiología - Hemodinamia, Hospital San Juan de Dios.

Palabras clave:

hipertensión
pulmón
autoinmunidad.

RESUMEN

La hipertensión de la arteria pulmonar es una grave complicación que pueden presentar los pacientes con enfermedades autoinmunes del tejido conectivo. Existen distintas prevalencias reportadas según cada país. Por otro lado, la supervivencia de estos pacientes reportada al año y a los tres años, va desde 70-82% y 47-53% respectivamente dependiendo de cual es la enfermedad del tejido conectivo asociada. En los últimos años se ha avanzado en la precocidad del diagnóstico y han aparecido nuevas terapias que han demostrado mejores resultados. Sin embargo, la respuesta al tratamiento sigue siendo mejor en pacientes con hipertensión pulmonar idiopática que en aquellas asociadas a enfermedad de tejido conectivo.

Pulmonary Arterial Hypertension and Autoimmune connective tissue diseases. Literature Review

Key words:

hypertension
lung
autoimmunity

SUMMARY

Pulmonary artery hypertension is a serious complication that may occur in patients with autoimmune diseases of the connective tissue. There are different prevalence reported by country. On the other hand, the survival of these patients reported at one year and three years, going from 70-82% and 47-53% respectively, depending on which is the associated connective tissue disease. In recent years it has made progress in the precocity of diagnosis and new therapies have appeared that have shown better results. However, the response to treatment is still better in patients with idiopathic pulmonary hypertension than in those associated with connective tissue disease.

Correspondencia:

María Inés Domínguez P. E-mail: manedp@gmail.com

Introducción

La Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) es una enfermedad crónica, progresiva, de baja prevalencia pero alto impacto por su curso grave y potencialmente letal⁽¹⁾. Es una condición poco reconocida y de diagnóstico que suele ser tardío, siendo los síntomas más frecuentes disnea, dolor torácico, fatiga y síncope; cada uno de ellos inespecíficos lo que lleva a que los pacientes sean tratados con otros diagnósticos diferenciales.

La HAP se puede presentar en los pacientes con enfermedades autoinmunes del tejido conectivo (EATC), lo que le da una condición de gravedad. Comprenden: Esclerosis Sistémica Progresiva (ESP), Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) y con menor frecuencia, Artritis reumatoide (AR), Polimiositis, Dermatomiositis (PM / DM) y síndrome de Sjögren (SSj)⁽²⁾.

Existen distintas prevalencias según cada país. Una revisión sistemática reporta una prevalencia de EATC asociada a HAP de 13%⁽²⁾. Se describe con más frecuencia asociada a ESP, con una prevalencia de un 13%, en LES 3,34%⁽³⁾, En Inglaterra 74% asociado a ESP, 8% EMTC, 8% LES⁽⁴⁾. Sin embargo, en otras cohortes de Japón, China, Corea la HAP se asocia con mayor frecuencia a LES, seguido de SSj primario y EMTC. En Argentina la prevalencia de HAP medida con ecocardiograma fue de 15,2%, y otra serie en el mismo centro, medida por cateterismo cardiaco derecho, también muestra una prevalencia de 10%-15% en etapa pre clínica⁽⁵⁾.

Estas diferencias sugieren que las características y pronósticos de los pacientes con hipertensión pulmonar asociados a EATC en asiáticos son distintas a la de los países occidentales⁽⁶⁾.

Por otro lado, existe a lo menos un 30% de casos diagnosticados inicialmente como HAP idiopática que corresponden a algún tipo de EATC y que no han sido evaluados inicialmente por reumatólogos. El más frecuentemente encontrado es esclerodermia limitada cuya manifestación principal es fenómeno de Raynaud, lo que hace importante un manejo multidisciplinario⁽⁷⁾.

La sobrevida de estos pacientes a un año es de 70%-82% y a los tres años 47%-53%, dependiendo de a que EATC está asociada, con un peor pronóstico en aquellos casos secundarios a ESP⁽⁸⁾.

En los últimos años, han aparecido nuevas terapias que han demostrado mejores resultados, sobretudo en

los casos de HAP idiopática, evaluados mediante una mejoría del tiempo de caminata en seis minutos y en menos recaídas; sin embargo, no se han reportado diferencias en relación a la mortalidad⁽⁹⁾.

En Chile no existen datos sobre la prevalencia de HAP en EATC, ni tampoco un seguimiento que permita tener una aproximación de pronóstico, calidad de vida y oportunidad de tratamiento de estos pacientes. Afortunadamente a partir del año 2016 se ha logrado disminuir la brecha de oportunidad de tratamiento con biológicos para los pacientes con HAP del grupo 1 (donde se incluyen pacientes con EATC), gracias a la ley Ricarte Soto que garantiza protección financiera para confirmación diagnóstica (cateterismo cardiaco derecho) y medicamentos como ambrisentan, bosentan o iliprost inhalatorio según sea la capacidad funcional del paciente, tras la falla a tratamiento de primera línea con inhibidor de fosfodiesterasa 5⁽¹⁾.

Definición

Se define hipertensión pulmonar como la presión media de arteria pulmonar mayor o igual a 25 mmHg en reposo, medida por cateterismo cardiaco derecho. Se puede a su vez subclasificar, según la presión en enclavamiento capilar pulmonar en:

- Precapilar (menor de 15 mmHg): Es secundario a enfermedades vasculares pulmonares donde existe una restricción del flujo vascular pulmonar debido a una vasculopatía que afecta a las pequeñas arterias pulmonares. Consiste en un remodelamiento progresivo de las pequeñas arterias pulmonares debido a proliferación de las células vasculares llevando a una obstrucción luminal y elevación de resistencias vasculares pulmonares.
- Post capilar (mayor de 15 mmHg): La post capilar ocurre por una elevación pasiva de la presión de enclavamiento del capilar pulmonar sin tener elevada la resistencia vascular pulmonar.

La HAP puede ser secundaria a variadas condiciones clínicas, existiendo una clasificación reciente desde el año 2015 (Tabla 1) en la cual las enfermedades del tejido conectivo se encuentran dentro de la categoría 1.4.1 por lo tanto, están dentro del grupo en que fisiopatológicamente es por una hipertensión arterial pulmonar precapilar⁽¹⁰⁾.

Tabla 1. Clasificación HAP:

La actual clasificación de la OMS de la Hipertensión Pulmonar comprende los siguientes grupos:

Grupo 1	Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP)
Grupo 2	Hipertensión Pulmonar (HTP) debido a enfermedad cardíaca izquierda
Grupo 3	HTP asociada a Enfermedad Pulmonar
Grupo 4	HTP por Enfermedad Tromboembólica Crónica
Grupo 5	HTP debida a múltiples mecanismos

La HAP asociada a EATC son la segunda causa más frecuente de hipertensión pulmonar con un 25% de los casos, siendo superada sólo por aquellas de causa idiopática.

Una forma de estimar HAP es por ecocardiograma transtorácico, método no invasivo con una sensibilidad de 90% y especificidad de 75%, donde se define HAP con presión sistólica de arteria pulmonar (PSAP) mayor de 40 mmHg que a su vez se puede subclasificar en leve 40-54 mmHg, moderada 55-64 mmHg y grave mayor de 64 mmHg⁽¹¹⁾.

Otra ventaja del uso de ecocardiograma transtorácico, además de estimar PSAP, es que excluye otras causas de hipertensión pulmonar como las secundarias a cardiopatías⁽¹¹⁾.

En cuanto a la fisiopatología, en ESP la HAP ocurre por compromiso vascular endotelial y fibrótico; en el LES es por vasculopatía pulmonar, frecuentemente asociada a enfermedad tromboembólica en presencia de síndrome antifosfolípido (SAF); en miopatías inflamatorias es secundario al grado de compromiso pulmonar intersticial, pero también se ha visto secundario a tromboembolismo pulmonar agudo⁽⁴⁾. La asociación con artritis reumatoidea es poco frecuente y se ha asociado con enfermedad pulmonar intersticial, aunque su mecanismo causal sigue siendo poco definido.

HAP y Esclerodermia. Clásicamente se ha afirmado que la HP ocurre de forma tardía en el curso de la esclerodermia y que es más frecuente en la variedad limitada. Sin embargo este concepto ha cambiado. En un estudio retrospectivo de 78 pacientes con HAP y ESP 55% tenían HAP dentro de los cinco años de la aparición del fenómeno de Raynaud y no hubo diferencias en la frecuencia de comienzo temprano entre los dos subtipos de ESP.⁽¹²⁾

Estudios recientes están demostrando la utilidad de la capilaroscopia en pacientes con ESP como método de *screening* para predecir HAP, considerando que este método busca detectar anomalías en la microvasculatura lo que, en una enfermedad evolucionada, generará complicaciones órgano específicas. Se sabe que las anomalías capilaroscópicas están presentes en fases tempranas de la enfermedad, las cuales son dinámicas y evolutivas en la medida que progresa la enfermedad. Los primeros cambios (patrón temprano) se caracterizan por una distribución capilar relativamente bien conservada pero con capilares alargados, tortuosos y ensanchados con algunos megacapilares y algunas microhemorragias. El patrón activo se asocia a pérdida de capilares, megacapilares y aumento de microhemorragias y el patrón tardío se asocia a extensas áreas avasculares, con capilares ramificados, arborizados. En algunos pacientes tienden a mantenerse estables, mientras que en otros, pueden pasar de patrón temprano a activo y tardío rápidamente y estos son los que se acompañan de progresión de la enfermedad. El monitoreo de estos cambios evolutivos puede llegar a ser una gran herramienta para predecir los pacientes que desarrollarán HAP, con lo que se podría intensificar su tratamiento dirigido a la función endotelial (inhibidores de 5 fosfodiesterasa y/o antagonistas de receptores de endotelina) y/o posible enfoque inmunosupresor⁽¹³⁾.

HAP y Lupus Eritematoso Sistémico. La prevalencia ha sido comunicada entre el 4%-14%, con tasas de mortalidad que van entre 25%-50% a dos años del diagnóstico de HP. El diagnóstico de LES ocurre frecuentemente antes del diagnóstico de HP, con una latencia promedio de 4,9 años. El desarrollo de HP ha sido asociado a la presencia de anticuerpos antiribonucleoproteínas, anti-

fosfolípidos, fenómeno de Raynaud, factor reumatoideo positivo y aumento de los niveles de endotelina 1⁽¹²⁾.

HAP y EMTC. La incidencia de HP en enfermedad mixta del tejido conectivo es incierta, pero ha sido comunicada como causa de muerte de estos pacientes. Se asocia más en pacientes con características de esclerodermia⁽¹²⁾. Los datos de HAP y EMTC son limitados. Existe un registro en Inglaterra en el cual con una población de 60 millones se encuentra a 36 pacientes con EMTC e HAP lo que da una prevalencia de 0,6 por millón. Otros estudios arrojan una prevalencia de HAP en EMTC de 24%. Existe otro estudio en Hungría que muestra una prevalencia de HAP en EMTC de 18% tras el seguimiento de pacientes durante 14,5 años. Las razones para sospechar esta alta prevalencia es el tiempo de seguimiento. En un centro en Japón se encontró 70 pacientes con HAP y EATC, de las cuales la el 43% correspondió a EMTC, seguida de LES 29% y ESP 19%⁽¹⁴⁾.

Otras enfermedades autoinmunes del tejido conectivo. Se incluye AR, PM/DM, ha sido estudiada la presencia de HAP, pero la incidencia y el pronóstico son desconocidos⁽¹²⁾.

Características clínicas de HAP

Puede ser asintomático o llegar a ser tan grave con síntomas de falla cardiaca derecha. Las características clínicas típicas son disnea de esfuerzo y fatiga. Otras menos comunes son dolor torácico y síncope. El examen físico puede ser normal al inicio y a medida que avanza la enfermedad puede aparecer la presencia de un soplo de ingurgitación tricuspídea, refuerzo de S2, pulso venoso yugular elevado y otros signos de insuficiencia cardiaca derecha. El fenómeno de Raynaud está presente en el 90% de los pacientes con esclerosis sistémica progresiva, sin embargo no es específico de esta enfermedad, también puede estar presente en LES, EMTC, miopatías inflamatorias como también en hipertensión pulmonar idiopática⁽¹⁵⁾.

Evolución clínica

Los pacientes con HAP asociada a EATC son principalmente mujeres y de mayor edad que en los pacientes con HAP idiopática. El promedio de tiempo entre diagnóstico de ESP y el desarrollo de HAP fue de 14 años con edad media para diagnóstico de HAP a los 66 años y una supervivencia de 45%-55% al año⁽¹²⁾.

Los pacientes con HTP asociado a EATC tienen peor pronóstico que aquellos con HTP idiopática. En el estudio REVEAL estudiaron a 641 pacientes con HAP asociado a ETC de los cuales 399 era secundario a esclerosis sistémica progresiva variedad limitada (ESP) y se comparó con 1.251 pacientes con HAP idiopática. Vieron que la supervivencia al año era menor en pacientes con ESP 86% v/s 93% $p < 0.0001$, periodo libre de hospitalización 67% v/s 73% con $p < 0,003$, además, el grupo de HAP idiopática tenía mejor función del ventrículo derecho y variables hemodinámicas pulmonares evaluadas por ecografía. El grupo de HAP asociado a EATC tuvo más derrame pleural, elevación de péptidos natriurético auricular, menor distancia en test de caminata de 6 minutos y menores niveles de capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO). Comparando la supervivencia de los subgrupos de HAP asociado a EATC fue de 82% en ESP, 94% en LES, 88% en EMTC y 96% en AR⁽¹⁶⁾.

En el último tiempo ha existido una mejoría importante en la supervivencia de los pacientes con ESP e HAP cuando esta última se detecta tempranamente, en especial con las nuevas terapias emergentes. El año 2012 se realizó en Australia un estudio prospectivo, multicéntrico realizado por *The Australasia Society for Classical Studies* (ASCS) donde se identificó predictores independientes de mortalidad en pacientes con HAP y EATC, dentro de los cuales, consideraron como factores independientes de mortalidad la detección de HAP severa al diagnóstico, manifestado por: Capacidad funcional basal II-IV, presión media aurícula derecha basal elevada, Test de caminata de 6 min. basal bajo y la presencia de derrame pericárdico. Como factor protector de supervivencia el tratamiento concomitante con warfarina y la terapia de HAP combinada. Se registró supervivencia al año, dos y tres años en el grupo de HAP asociada a las afecciones señaladas de 94%, 89 y 73% respectivamente⁽¹⁷⁾.

HAP y SAF. También puede ocurrir HAP secundaria a tromboembolismo pulmonar crónico que en EATC puede asociarse a SAF. Se presenta en especial en pacientes portadoras de LES. En estos casos la HAP no es precapilar, es una oclusión luminal proximal de las arterias pulmonares. Es muy importante identificar esta condición ya que es potencialmente curable con manejo quirúrgico (endarterectomía pulmonar)⁽¹⁸⁾.

Predictores de mortalidad

En estudios de pacientes con ESP con HAP se han detectado varios factores de riesgo: clase funcional IV

al diagnóstico, aumento de la presión pulmonar (PAP) media medida en aurícula derecha y resistencia vascular pulmonar (RVP) mayor de 4.6, índice cardiaco bajo, edad mayor de 60 años, sexo masculino, derrame pericárdico al diagnóstico, DLCO <39%. Por otra parte, el uso de warfarina junto a la terapia combinada para manejo de hipertensión pulmonar, fueron factores protectores ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

En la Tabla 2 se resumen los principales factores de mal pronóstico de la HAP medidos por ecocardiograma.

Tabla 2.
Factores de mal pronóstico en HAP medidos por ecocardiograma:

Derrame pericárdico recurrente
Dilatación de cavidades derechas
Índice de esfericidad de ventrículo izquierdo mayor de 1,2 (Lei)
Dilatación de la vena cava inferior
Excursión sistólica del anillo tricuspideo (TAPSE) menor de 1,8 cm

Métodos de detección temprana de HAP. Se ha propuesto en especial en Esclerodermia limitada y enfermedades con características de esclerodermia, las que se enumeran en la Tabla 3. Se recomienda realizar a los siguientes pacientes:

1. Todo paciente con esclerosis sistémica
2. EMTC u otra ETC con características de esclerodermia se analizan similar a esclerodermia
3. No se recomienda en Pacientes asintomáticos EMTC u otra ETC: LES, AR, miopatía inflamatoria, síndrome de Sjögren.

Tabla 3.
Screening de detección temprana de HAP en EATC

Detección de función pulmonar: Espirometría, test de caminata de seis minutos
DLCO
Ecocardiograma transtorácico
Medición de niveles de Pro BNP (prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral)

Test de caminata 6 minutos: Considerado factor independiente de mortalidad cuando es menor de 400 m (en otros trabajos cuando es menor de 322 m) ⁽²⁰⁾. Se recomienda al diagnóstico y cada seis meses para tener un seguimiento objetivo de la capacidad de ejercicio.

DLCO: Se ha encontrado en distintos trabajos una DLCO significativamente menor en los pacientes con hipertensión pulmonar y esclerosis sistémica progresiva (52%) comparado a los pacientes sin hipertensión pulmonar. Esta anormalidad precede al diagnóstico de HAP en 4,5 años. Se recomienda realizar DLCO anual y repetir si presenta nuevos signos y síntomas.

Ecocardiograma transtorácico: anual y repetir si presenta nuevos signos y síntomas ⁽⁴⁾. Se obtienen las siguientes medidas:

- Presión sistólica de la arteria pulmonar (PASP o sPAP) se aproxima a la presión sistólica de ventrículo derecho en ausencia de obstrucción del flujo ventricular derecho.
- Presión de la aurícula derecha se calcula con el tamaño y colapsabilidad de la vena cava inferior. Un diámetro <2,1 de la vena cava inferior y que colapsa >50% en inspiración sugiere una presión normal de aurícula derecha calculado en 3 mmHg (0-5 mmHg). Un diámetro de vena cava inferior >2,1 cm que colapsa <50% en inspiración sugiere una presión elevada de aurícula derecha 15mmHg (10-20mmHg).
- Presión media de arteria pulmonar se establece con una fórmula en base a la presión sistólica de AP.
- Reflujo tricuspídeo: reflujo tricuspídeo de 2,5-2,8 m/seg que equivale a gradiente transtricuspídeo de 25-32 mmHg se puede referir a cateterismo cardiaco derecho. Además, todos los pacientes con o sin signos y síntomas de HAP con reflujo tricuspídeo mayor de 2,8 m/seg deben ser referidos a cateterismo cardiaco derecho.
- TAPSE: Existe una falsa suposición que todo paciente con hipertensión pulmonar tiene regurgitación tricuspídea. En el estudio DETECT un 7% de los pacientes con HP no tuvieron regurgitación tricuspídea. TAPSE valor normal es entre 20-25 mmHg. Si es <18mmHg se asocia a menor sobrevida.
- Derrame pericárdico.

Pro BNP: Se eleva en HAP y su valor se correlaciona con la severidad de esta. Su valor, además, se correlaciona con la severidad de test de caminata de 6 min, valores de RVP por ecocardiograma. Refleja la gravedad de disfunción ventricular derecha. Un aumento más de 10 veces de su valor normal se asocia a un aumento más de tres veces de la mortalidad ⁽⁴⁾.

Cateterismo cardiaco derecho: Confirma diagnóstico, evalúa la gravedad y da una orientación acerca del tratamiento farmacológico ⁽⁴⁾. Se realizan pruebas de vaso reactividad con óxido nítrico que pueden predecir respuesta

a bloqueadores de canales de calcio. Una vasoreactividad negativa indica pobre respuesta a bloqueadores de canales de calcio. Existe una muy baja prevalencia de respuesta vasoreactiva positiva en pacientes con hipertensión pulmonar y ETC (<1%) por lo que el papel de los bloqueadores de canales de calcio es mínimo en ETC.

Todo paciente con esclerodermia con estudio positivo *screening* no invasivo debe derivarse para cateterismo cardiaco derecho (obligatorio para diagnóstico de HAP).

No se requiere test de vasodilatación farmacológica como parte de evaluación de HAP en esclerodermia, u otra ETC.

Tabla 4: Recomendaciones de cateterismo cardiaco derecho:

Ecocardiograma transtorácico:	<ul style="list-style-type: none"> • Reflujo tricuspídeo 2,5-2,8 m/s • Reflujo tricuspídeo mayor de 2,8 m/s • Crecimiento de aurícula derecha >53 mm o de ventrículo derecho > 35 mm independiente de la velocidad de reflujo tricuspídeo
Prueba de función pulmonar:	<ul style="list-style-type: none"> • CVF/DLCO >1,6 y/o DLCO > 60% • CVF/DLCO >1,6 y/o DLCO >60% y pro BNP > de 2 veces su límite superior
Algoritmo DETECT	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con DLCO >60% • Duración de enfermedad > 3 años

Tratamiento de la HAP

Las terapias específicas se dirigen hacia tres vías: ⁽⁴⁾

- Análogos de prostaciclina y agonistas de receptor de prostaciclina
 - Epoprostenol, treprostínil, beraprost, ilopros y selexipag
- Antagonistas del receptor de endotelina:
 - Bosentan, ambrisentan y macitentan
- Inhibidores de 5- fosfodiesterasa
 - Sildenafil, tadalafil, vardenafil, riociguat

Conclusión

Las EATC son enfermedades crónicas, habitualmente de curso lento pero progresivo con distintos tipos de complicaciones, dentro de las más graves es la presencia de hipertensión de arteria pulmonar que marca mal pronóstico vital y funcional. Por su curso asintomático inicial ha sido difícil su diagnóstico precoz lo que no ha permitido mejorar la sobrevivencia pese a los avances en su tratamiento. Sin embargo, en el último tiempo se han desarrollado métodos de *screening* y manejo de estos pacientes que han permitido en algunos países su detección temprana y un tratamiento guiado en respuesta clínica con mejoría de calidad de vida en base a test de caminata de 6 min y capa-

cidad funcional principalmente. Está claro que faltan estudios enfocados en pacientes en que se haya realizado un diagnóstico precoz de HAP, y tal vez, con un tratamiento agresivo desde un diagnóstico precoz nos puede permitir mejores resultados en sobrevida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(25 Suppl):42-50.
2. Yang X, Mardekian J, Sanders KN, Mychaskiw MA, Thomas J 3rd. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue diseases: a systematic review of the literature. *Clin Rheumatol* 2013; 32:1519-31.
3. Fischer A, Denton CP, Matucci-Cerinic M, Gillies H, Blair C, Tislow J, Nathan SD. Ambrisentan response in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH) - A subgroup analysis of the ARIES-E clinical trial. *Respir Med* 2016; 117:254-63.
4. Aithala R, Alex AG, Danda D. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases: an update. *Int J Rheum Dis* 2017; 20:5-24.
5. Bosio Martín, Quadrelli Silvia, Borsini Eduardo, Otaola María, Chertcoff Julio. Hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades del tejido conectivo. *Rev. amer. med. respiratoria [Internet]* 2013; 2: 84-94.
6. Zhao J, Wang Q, Liu Y, Tian Z, Guo X, Wang H, Lai J, Huang C, Yang X, Li M, Zeng X. Clinical characteristics and survival of pulmonary arterial hypertension associated with three major connective tissue diseases: A cohort study in China. *Int J Cardiol* 2017; 1: 432-7.
7. Cavagna L, Codullo V, Ghio S, Scirè CA, Guzzafame E, Scelsi L, Rossi S, Montecucco C, Caporali R. Undiagnosed connective tissue diseases: High prevalence in pulmonary arterial hypertension patients. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4827.
8. Fischer A, Denton CP, Matucci-Cerinic M, Gillies H, Blair C, Tislow J, Nathan SD. Ambrisentan response in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH) - A subgroup analysis of the ARIES-E clinical trial. *Respir Med* 2016; 117:254-63.
9. Rhee RL, Gabler NB, Sangani S, Praetstgaard A, Merkel PA, Kawut SM. Comparison of Treatment Response in Idiopathic and Connective Tissue Disease-associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192:1111-7.
10. Thakkar V, Lau EM. Connective tissue disease-related pulmonary arterial hypertension. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016; 30:22-38.
11. Namendys-Silva SA, Ocotlán González-Herrera, M, Hernández-Oropeza, JL, Rivero-Sigarroa E, Domínguez-Cherit, G. Hipertensión arterial pulmonar por ecocardiografía en pacientes con enfermedades de tejido conectivo. *Rev Méd Chil* 2013, 141:58-62.
12. Bosio, Martín, Quadrelli, Silvia, Borsini, Eduardo, Otaola, María, & Chertcoff. Hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades del tejido conectivo. *Revista americana de medicina respiratoria* 2013; 13: 84-94.
13. Pauling JD. Could nailfold videocapillaroscopy usher in a new era of preventative disease-modifying therapeutic intervention in systemic sclerosis? *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56:1053-5
14. Gunnarsson R, Hetlevik SO, Lilleby V, Molberg Ø. Mixed connective tissue disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016; 30:95-111.
15. Aithala R, Alex AG, Danda D. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases: an update. *Int J Rheum Dis* 2017; 20:5-24.
16. Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun PM, McGoon M, Badesch DB, Miller DP, Nicolls MR, Zamanian RT. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest* 2010; 138:1383-94.
17. Ngian GS, Stevens W, Prior D, Gabbay E, Roddy J, Tran A, Minson R, Hill C, Chow K, Sahar J, Proudman S, Nikpour M. Predictors of mortality in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther* 2012; 14:R213.
18. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, Fedullo PF, Jamieson SW. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012; 94:97-103.
19. Chung L, Domsic RT, Lingala B, Alkassab F, Bolster M, Csuka ME, Derk C, Fischer A, Frech T, Furst DE, Gombert-Maitland M, Hinchcliff M, Hsu V, Hummers LK, Khanna D, Medsger TA Jr, Molitor JA, Preston IR, Schiopu E, Shapiro L, Silver R, Simms R, Varga J, Gordon JK, Steen VD. Survival and predictors of mortality in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: outcomes from the pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66:489-95.
20. Villalba W, Sampaio-Barros P, Pereira M, Cerqueira E, Leme C, Marques - Neto J, et al. Six minute walk test for the evaluation of pulmonary disease severity in scleroderma patients. *Chest* 2007; 131: 217-22.
21. Khanna D, Gladue H, Channick R, Chung L, Distler O, Furst DE, Hachulla E, Humbert M, Langleben D, Mathai SC, Saggarr R, Visovatti S, Altorok N, Townsend W, FitzGerald J, McLaughlin VV. Scleroderma Foundation and Pulmonary Hypertension Association. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum.* 2013; 65:3194-201.