

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FUNCIONALES DE PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL E HIPERTENSIÓN PULMONAR DE UN CENTRO ESPECIALIZADO EN ENFERMEDADES PULMONARES DE BUENOS AIRES

MARTÍN BOSIO<sup>1</sup>, MILAGROS BÁEZ<sup>1</sup>, LORENA MALDONADO<sup>1</sup>, ALEJANDRO SALVADO<sup>1</sup>, FEDERICO DEVETTER<sup>2</sup>, CHRISTIAN SMITH<sup>2</sup>, TAMARA DECIMA<sup>1</sup>, FERNANDO DI TULLIO<sup>1</sup>, SILVIA QUADRELLI<sup>1</sup>, JULIO CHERTCOFF<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neumonología, <sup>2</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

**Dirección postal:** Martín Bosio, Servicio de Neumonología, Hospital Británico, Perdriel 74, 1280 Buenos Aires, Argentina

**E-mail:** drmarbosio@gmail.com

**Recibido:** 27-VI-2025

**Aceptado:** 20-I-2026

### Resumen

**Introducción:** La hipertensión pulmonar (HP) asociada a enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) representa un fenotipo clínico de alta morbimortalidad. Su identificación temprana es importante para optimizar el manejo terapéutico y mejorar la calidad de vida de los pacientes. El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas, funcionales y hemodinámicas de pacientes con EPID e HP en un centro especializado.

**Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo, observacional, en una cohorte de 20 pacientes con EPID e HP. Se analizaron datos demográficos, características clínicas, pruebas de función pulmonar, hallazgos radiológicos y hemodinámicos y tratamiento recibido.

**Resultados:** La edad media fue  $70 \pm 11$  años. Los diagnósticos de EPID más frecuentes fueron neumonía intersticial no específica (N: 7, 40%) y síndrome de combinación (N:6, 30%). La media de la presión media de la arteria pulmonar fue de  $34 \pm 9$  mmHg. La distancia media en el test de marcha de seis minutos fue de  $285 \pm 162$  metros. El 60% de los pacientes requería oxigenoterapia crónica. El 80% recibió inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 y el 55% treprostinil inhalado.

**Discusión:** Los pacientes con EPID e HP presentan una elevada carga de morbilidad y deterioro funcional significativo. La detección temprana de la HP y su caracterización adecuada en estos pacientes, son claves para su abordaje clínico, optimizar el tratamiento y mejorar

los desenlaces. Se requieren estudios adicionales para definir estrategias terapéuticas más eficaces en esta población.

**Palabras clave:** hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial difusa, prueba de marcha, función pulmonar, tratamiento

### Abstract

**Clinical and functional characteristics of patients with interstitial lung disease and pulmonary hypertension from a specialized lung disease center in Buenos Aires**

**Introduction:** Pulmonary hypertension (PH) associated with interstitial lung disease (ILD) represents a clinical phenotype of high morbidity and mortality. Early identification is essential to optimize management and improve patients' quality of life. The aim of this study was to describe the clinical, functional, and hemodynamic characteristics of patients with ILD and PH at a specialized center.

**Materials and methods:** A retrospective observational study was conducted in a cohort of 20 patients with ILD and PH. Demographic, clinical, pulmonary function, radiological, and hemodynamic data were analyzed, as well as treatment received.

**Results:** Mean age was  $70 \pm 11$  years. The most frequent ILD diagnoses were nonspecific interstitial pneumonia (N:7, 40%) and combined pulmonary fibrosis and emphysema (N:6, 30%). The mean pulmonary artery pressure was  $34 \pm 9$  mmHg. The mean six-minute walk distance was  $285 \pm 162$  meters. Chronic oxygen therapy was required in 60% of patients. Regarding PH treatment, 80% received phosphodiesterase-5 inhibitors and 55% inhaled treprostinil.

**Discussion:** Patients with ILD and PH have high morbidity and significant functional impairment. Early detection and accurate characterization are key for clinical management. Further studies are needed to define more effective therapeutic strategies.

**Key words:** pulmonary hypertension, interstitial lung disease, six-minute walk test, pulmonary function, treatment

## PUNTOS CLAVE

### Conocimiento actual

- La hipertensión pulmonar asociada a enfermedades pulmonares intersticiales difusas se presenta con alta morbilidad y mortalidad. Su diagnóstico es complejo y requiere herramientas específicas. Existen fenotipos clínicos diferenciados que condicionan el pronóstico y la respuesta terapéutica, pero su caracterización aún no está bien establecida en muchos centros.

### Contribución del artículo al conocimiento actual

- Este estudio describe las características clínicas, funcionales y hemodinámicas de pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa e hipertensión pulmonar atendidos en un centro especializado en Buenos Aires, Argentina. Identifica patrones radiológicos y funcionales frecuentes, destaca la gravedad hemodinámica y aporta evidencia sobre el uso de tratamientos específicos en esta población compleja.

La hipertensión pulmonar (HP) es una complicación frecuente en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas, como la fibrosis pulmonar idiopática y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Su presencia agrava

el pronóstico, se asocia a deterioro de la capacidad funcional y plantea desafíos diagnósticos y terapéuticos<sup>1-3</sup>.

Las actualizaciones recientes en los criterios diagnósticos de la HP, establecidas en el 6° Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar (WSPH) y las guías ESC/ERS 2022, han redefinido el umbral diagnóstico. Se considera HP cuando la presión arterial pulmonar media (PAPm) supera los 20 mmHg y la resistencia vascular pulmonar (RVP) es mayor a 2 Unidades Wood (UW), lo que podría incrementar su detección en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas<sup>1</sup>.

En las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID), el desarrollo de HP se relaciona con la destrucción del lecho vascular pulmonar, hipoxemia crónica y remodelado vascular<sup>4,5</sup>. A pesar de su relevancia clínica, su diagnóstico es complejo por la superposición de síntomas respiratorios y la falta de estrategias de cribado sistematizadas.

En este contexto, la prevalencia de HP varía ampliamente según el tipo y la gravedad de la EPID, alcanzando hasta un 86% en casos avanzados. En pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, la prevalencia estimada oscila entre un 8% y un 15% en estadios iniciales, y supera el 60% en evaluaciones para trasplante pulmonar, llegando a más del 80% en estadios terminales<sup>2</sup>. Otras EPID como la neumonía intersticial inespecífica idiopática y la neumonitis por hipersensibilidad crónica presentan prevalencias del 31% y 44%, respectivamente; en el síndrome de combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE) puede llegar al 50%<sup>3,4</sup>.

Se clasifica como HP grave a aquella con RVP  $>5$  UW, la cual conlleva peor pronóstico<sup>5-7</sup>. Esta puede coexistir con otras formas de HP como la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) o la hipertensión arterial pulmonar (HAP), o asociarse con fenotipos específicos que requieren evaluación en centros especializados<sup>8-14</sup>.

El diagnóstico debe ser integral, incluyendo la valoración clínica, pruebas funcionales, biomarcadores e imágenes. En la mayoría de los casos, el cateterismo cardíaco derecho (CCD) es mandatorio para confirmar el diagnóstico y definir el fenotipo hemodinámico, especialmente si la información influirá en decisiones terapéuticas como la inclusión en

ensayos clínicos, evaluación preoperatoria o elegibilidad para trasplante pulmonar<sup>5,11,15</sup>.

El tratamiento se centra en optimizar el manejo de la enfermedad pulmonar de base mediante oxigenoterapia y rehabilitación. Si bien la evidencia de terapias específicas para HAP en este subgrupo es limitada y contradictoria, algunos estudios sugieren beneficio con el uso de treprostín inhalado<sup>16,18-22,28</sup>. La derivación a centros especializados es crucial para una evaluación detallada, inclusión en ensayos clínicos y tratamiento individualizado.

Este estudio tuvo como objetivo describir las características clínicas, funcionales y hemodinámicas de pacientes con EPID e hipertensión pulmonar atendidos en nuestro centro, evaluando su impacto en la funcionalidad y el tratamiento recibido.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo observacional retrospectivo en un centro especializado en enfermedades pulmonares. Se revisaron los registros desde julio 2016 hasta mayo 2025. Se incluyeron los pacientes con diagnóstico confirmado de EPID, documentado mediante tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), y evidencia de HP, establecida inicialmente por ecocardiografía Doppler, con confirmación posterior con CCD.

Se recolectaron las siguientes variables:

- Datos clínicos y demográficos: edad, sexo, comorbilidades relevantes y requerimiento de oxígeno suplementario.
- Evaluación funcional pulmonar: capacidad vital forzada (FVC), capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) y distancia recorrida en el test de marcha de seis minutos (TM6M).
- Estudios por imágenes: hallazgos en TCAR y ecocardiografía transtorácica, incluyendo relación arteria pulmonar/aorta.
- Parámetros hemodinámicos: presión arterial pulmonar media (PAPm), presión de enclavamiento capilar pulmonar (PCWP) y resistencia vascular pulmonar (RVP), obtenidos mediante CCD.
- Tratamiento recibido: estrategias terapéuticas empleadas para la EPID y la HP.

Para el análisis de los datos se aplicaron estadísticas descriptivas. Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar o mediana con rango intercuartílico, según la distribución evaluada. Los análisis se realizaron utilizando Excel 2000 de Microsoft y Epi Info<sup>TM</sup>.

El protocolo del estudio fue evaluado y aprobado para su realización por el Comité de Revisión Institucional del Hospital Británico, quienes otorgaron eximición de solicitud de consentimiento informado dada la naturaleza observacional de la recolección de la información. El estudio fue desarrollado según los principios de la Declaración de Helsinki y cumpliendo con las normativas éticas locales.

## Resultados

Se incluyeron un total de 20 pacientes con EPID e HP, con una distribución de género relativamente equilibrada, siendo mujeres el 55% (N:11) de la cohorte. La edad media fue de  $70 \pm 11$  años, lo que resalta la asociación entre edad avanzada y progresión de EPID a HP.

En la TCAR, el patrón radiológico predominante fue la neumonía intersticial no específica (NSIP) en el 40% de los casos, seguida por el síndrome de combinación de fibrosis pulmonar y enfisema en el 30%. El patrón de neumonía intersticial usual (UIP) se identificó en el 20% de los pacientes, y la neumonitis por hipersensibilidad en el 10%.

La relación diámetro arteria pulmonar/aorta mayor a 1 se observó en el 44% de los pacientes, lo cual constituye un hallazgo compatible con hipertensión pulmonar significativa.

El TM6M evidenció una marcada limitación funcional, con una distancia recorrida media de  $285 \pm 162$  metros, reflejando un compromiso grave de la capacidad de ejercicio.

Se observó un espectro amplio de compromiso ventilatorio (de normal a grave). Los parámetros funcionales respiratorios mostraron una FVC media del  $65\% \pm 18\%$  del valor teórico y una DLCO media del  $35\% \pm 14\%$ , indicando deterioro ventilatorio y compromiso difusional grave.

Los valores hemodinámicos obtenidos por CCD revelaron una media de PAPm de  $34 \pm 9$  mmHg, con una mediana de 32 mmHg (29-35) y una RVP promedio de  $6 \pm 3$  UW, consistentes con una hipertensión pulmonar grave.

Respecto al tratamiento de base de la EPID, el 40% de los pacientes no recibía tratamiento activo, el 55% se encontraba bajo tratamiento en el momento de la evaluación, y el 5% lo había suspendido previamente. Los fármacos utilizados fueron: micofenolato (15%), nintedanib (15%), pirfenidona (15%), azatioprina/ deltisona (5%), ciclosporina (5%) y deltisona en monoterapia (5%).

**Tabla 1** | Características basales de los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa e hipertensión pulmonar (n = 20)

	n: 20 (%)
<b>Edad (Media ± DE)</b>	70 ± 11
<b>Sexo</b>	
Femenino	11 (55)
Masculino	9 (45)
<b>Patrón radiológico en TCAR</b>	
Neumonía intersticial no específica	8 (40)
Síndrome de combinación de fibrosis pulmonar y enfisema	6 (30)
Neumonía intersticial usual	4 (20)
Neumonitis por hipersensibilidad	2 (10)
<b>Relación diámetro arteria pulmonar/aorta &gt; 1</b>	9 (44)
<b>Distancia TM6M metros (Media ± DE)</b>	285 ± 162
<b>FVC % (Media ± DE)</b>	65 ± 18
<b>DLCO % (Media ± DE)</b>	35 ± 14
<b>PAPm mmHg (Media ± DE)</b>	34 ± 9
<b>RVP UW (Media ± DE)</b>	6 ± 3
<b>Tratamiento de base para EPID</b>	
Sin tratamiento	8 (40)
En tratamiento activo	11 (55)
Suspendido previamente	1 (5)
<b>Tratamiento específico para HP</b>	
Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5	16 (80)
Trepstinil inhalado	11 (55)
<b>Comorbilidades</b>	
Hipertensión arterial sistémica	14 (70)
Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada	6 (30)
Obesidad	6 (30)
Enfermedad coronaria	2 (10)
Diabetes mellitus tipo 2	2 (10)

DE: desvío estándar; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución; TM6M: test de marcha de seis minutos; FVC: capacidad vital forzada; DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono; PAPm: presión arterial pulmonar media; RVP: resistencia vascular pulmonar; UW: unidades Wood; EPID: enfermedades pulmonares intersticiales difusas; HP: hipertensión pulmonar

En cuanto al tratamiento específico para HP, el 80% de los pacientes recibía inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (IPDE-5) y el 55% utilizaba trepstinil inhalado.

Las principales comorbilidades fueron: hipertensión arterial sistémica (70%), insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (30%), obesidad (30%), enfermedad coronaria (10%) y diabetes mellitus tipo 2 (10%).

## Discusión

Nuestros resultados subrayan la importancia de la detección precoz de la hipertensión

pulmonar en pacientes con EPID, dada su asociación con deterioros funcionales graves y un aumento en la mortalidad. Las características funcionales y hemodinámicas de nuestros pacientes, como las elevadas presiones pulmonares y la reducción significativa en la capacidad de ejercicio (evidenciada por la distancia recorrida en el TM6M), son consistentes con estudios previos que sugieren que incluso moderadas elevaciones en la presión arterial pulmonar pueden tener impactos adversos sustanciales en los pacientes con EPID<sup>3,4,29</sup>. Estos resultados subrayan la necesidad de estrate-

gias de detección temprana y tratamiento más efectivas.

Este análisis ilustra la gravedad de la HP en pacientes con EPID, resaltando los desafíos diagnósticos y terapéuticos que implica esta asociación. La NSIP y el síndrome de combinación de fibrosis pulmonar y enfisema fueron los patrones más frecuentes, reflejando la heterogeneidad de las EPID atendidas en centros especializados<sup>30</sup>. La frecuencia de HP observada en nuestra cohorte es consistente con lo reportado en la literatura, donde la HP es frecuentemente observada en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada y está asociada con una marcada disminución en la supervivencia y la calidad de vida<sup>1,2</sup>.

Como se mencionó, la relación arteria pulmonar/aorta se encontró elevada en una proporción significativa de nuestros pacientes (44%), en concordancia con estudios recientes, como el de Andersen y col.<sup>13</sup>, donde esta medida mostró correlación con hipertensión pulmonar confirmada por cateterismo. Esto respalda su utilidad como marcador pronóstico, sugiriendo su incorporación en evaluaciones rutinarias para mejorar la identificación temprana de pacientes en riesgo<sup>6</sup>.

Nuestros hallazgos confirman que la HP en EPID se asocia con alteraciones funcionales graves, reflejados en el porcentaje de DLCO, además de un alto requerimiento de oxigenoterapia crónica, similar a lo reportado en estudios previos<sup>6,7,31</sup>.

Los valores de PAPm y RVP observados en nuestro estudio son elevados en el CCD y concuerdan con la literatura, que relaciona altas presiones pulmonares con un peor pronóstico en pacientes con EPID<sup>32</sup>. La clasificación de la HP en grave o no grave se basa en la RVP, siendo una RVP >5 UW un predictor de peor pronóstico<sup>5,6,7</sup>. Incluso la HP no grave impacta negativamente en los síntomas y la supervivencia. Además, en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas, la HP puede coexistir con otras etiologías y asociarse con fenotipos específicos. El concepto emergente de fenotipos clínicos en la EPID asociada a HP ha demostrado ser útil para identificar patrones fisiopatológicos y enfoques terapéuticos diferenciados. Uno de estos es el fenotipo vascular pulmonar, caracterizado por espirometría relativamente conservada, DLCO

gravemente reducida, hipoxemia y una limitación circulatoria al ejercicio<sup>8-13</sup>.

Dentro de este espectro, se destacan dos fenotipos clínicos bien diferenciados:

El fenotipo respiratorio, asociado a fibrosis pulmonar extensa, deterioro ventilatorio (con disminución de la FVC y de la capacidad pulmonar total), e hipertensión pulmonar leve secundaria a hipoxemia crónica. En estos casos, el remodelado vascular es atribuible a la destrucción capilar y la vasoconstricción hipóxica. Estos pacientes suelen mostrar poca respuesta a las terapias vasodilatadoras específicas<sup>1,33</sup>.

Por otro lado, el fenotipo vasculopático (PAH-like), que se observa en pacientes con fibrosis mínima o ausente, DLCO marcadamente reducida (<40%) y disfunción significativa del ventrículo derecho. Estos pacientes presentan un perfil hemodinámico similar al de la HAP (grupo 1), con RVP elevada, PAPm aumentada y gasto cardíaco disminuido. Por ello, pueden beneficiarse del tratamiento dirigido para HP, incluyendo treprostín inhalado y IPDE-5, especialmente si existe disfunción ventricular derecha<sup>1,33,34</sup>. Se desaconseja el uso de ambrisentan y riociguat en este contexto, debido a los malos resultados en los distintos ensayos<sup>33,16</sup>.

La correcta identificación de estos fenotipos es clave para su manejo clínico y justifica la derivación a centros especializados<sup>14</sup>.

La alta incidencia de comorbilidades, como la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca, destaca la necesidad de un manejo integral de estos pacientes, tal como se recomienda en las guías de práctica clínica<sup>29</sup>.

Nuestras observaciones destacan la importancia de un enfoque multidisciplinario en el manejo de la EPID con HP, donde la colaboración entre médicos clínicos, neumólogos, cardiólogos y especialistas en radiología resulta clave para optimizar las estrategias diagnósticas y terapéuticas en esta población vulnerable.

En nuestra cohorte, el uso de IPDE-5 y treprostín inhalado mostró respuestas variables al tratamiento, lo que subraya la necesidad de una investigación más profunda. A pesar de su uso frecuente (80% y 55% de los pacientes, respectivamente), la evidencia sobre su beneficio sigue siendo limitada, y persiste una brecha entre la práctica clínica y la evidencia disponible<sup>9</sup>. Si

bien estudios recientes han comenzado a explorar tratamientos alternativos y más específicos, aún se requieren ensayos clínicos robustos que definan con mayor claridad su eficacia en este contexto<sup>5</sup>.

Las principales limitaciones de nuestro estudio incluyen el tamaño muestral reducido y la naturaleza retrospectiva de la recolección de datos. Sin embargo, nuestros resultados resaltan la necesidad de estrategias de detección temprana y tratamiento personalizado en esta población.

En conclusión, los pacientes con EPID e HP presentan una elevada carga de morbilidad y de

terio funcional significativo. La detección temprana de la HP y su caracterización adecuada en estos pacientes, son claves para su abordaje clínico, optimizar el tratamiento y mejorar los desenlaces. Se requieren estudios adicionales para definir estrategias terapéuticas más eficaces en esta población. Se recomienda remitirlos a centros especializados para una evaluación cuidadosa, la participación en ensayos clínicos controlados aleatorizados y la consideración de terapias individualizadas.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

- Shlobin OA, Adir Y, Barbera JA, et al. Pulmonary hypertension associated with lung diseases. *Eur Respir J* 2024; 64: 2401200.
- Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801914.
- Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, et al. Likelihood of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema. *Respirology* 2018; 23: 593–9.
- Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, et al. Functional and prognostic effects when emphysema complicates idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700379.
- Zeder K, Avian A, Bachmaier G, et al. Elevated pulmonary vascular resistance predicts mortality in COPD patients. *Eur Respir J* 2021; 58: 2100944.
- Olsson KM, Hoeper MM, Pausch C, et al. Pulmonary vascular resistance predicts mortality in patients with pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J* 2021; 58: 2101483.
- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022; 43: 3618–31.
- Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 189–94.
- Kovacs G, Agusti A, Barbera JA, et al. Pulmonary vascular involvement in COPD – is there a pulmonary vascular phenotype? *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 1000–11.
- Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J* 2013; 41: 1292–301.
- Vizza CD, Hoeper MM, Huscher D, et al. Pulmonary hypertension in patients with COPD: results from COMPERA. *Chest* 2021; 160: 678–89.
- Dauriat G, Reynaud-Gaubert M, Cottin V, et al. Severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective French multicenter cohort. *J Heart Lung Transplant* 2021; 40: 1009–18.
- Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, et al. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 373–80.
- Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 1531–6.
- Johns CS, Rajaram S, Capener DA, et al. Non-invasive methods for estimating mPAP in COPD using cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2018; 28: 1438–44.
- Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2021; 384: 325–34.
- Blanco I, Santos S, Gea J, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J* 2013; 42: 982–92.
- Nathan SD, Behr J, Collard HR, et al. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised,

- placebo-controlled phase 2b study. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 780–90.
19. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 895–900.
  20. Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 600–7.
  21. Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 619–28.
  22. Raghu G, Behr J, Brown KK, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 158: 641–9.
  23. King TE Jr, Behr J, Brown KK, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 75–81.
  24. King TE Jr, Brown KK, Raghu G, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 92–9.
  25. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Zisman DA, Schwarz M, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 620–8.
  26. Kolb M, Raghu G, Wells AU, et al. Nintedanib plus sildenafil in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2018; 379: 1722–31.
  27. Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K, et al. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 208–17.
  28. Han MK, Bach DS, Hagan PG, et al. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic. *Eur Respir J* 2010; 36: 253–9.
  29. Nathan SD, Stinchon MR Jr, Atcheson S, et al. Shining a spotlight on pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease care: The latest advances in diagnosis and treatment. *J Manag Care Spec Pharm* 2025; 31 Suppl 1-a: S2–S17.
  30. Arslan A, Smith J, Qureshi MR, et al. Evolution of pulmonary hypertension in interstitial lung disease: a journey through past, present, and future. *Front Med (Lausanne)* 2024; 10: 1306032.
  31. King CS, Nathan SD. Pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2019; 25: 459–67.
  32. Takahashi K, Taniguchi H, Ando M, et al. Mean pulmonary arterial pressure as a prognostic indicator in connective tissue disease associated with interstitial lung disease: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 55.
  33. Motschwiller C, Morales D, Sulica R. Clinical considerations in managing pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Breathe (Sheff)* 2025; 21: 240173.
  34. Fischer A, Swigris JJ, Bolster MB, et al. Pulmonary hypertension in connective tissue disease: screening and early diagnosis. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 Suppl 86: S109–14.