

11244
201
7



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

División de Estudios de Postgrado
Instituto Nacional de Cardiología
Ignacio Chávez

HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR EN EL
LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO

Director de Tesis y del Curso.
DR. MANUEL MARTINEZ LAVIN

Jefe de Enseñanza.
DR. FAUSE ATTIE.

TESIS RECEPCIONAL

Que para obtener el Título de:
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA 1984-86

Presenta el Doctor:

ARNULFO HERNAN NAVA ZAVALA

Arnulfo H. Nava Zavala



México, D. F.

1989

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

I N D I C E

HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR EN LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO.

I.-	INTRODUCCION	1
	ETIOPATOGENIA DEL LEG	3
	MECANISMOS PATOGENICOS DEL LEG	7
	ANATOMIA PATOLOGICA DEL LEG	10
II-	JUSTIFICACION Y PROPOSITO	11
III-	RESUMEN DE LOS CASOS	14
IV-	DATOS DE CATETERISMO DERECHO	18
V-	REVISION DE LA LITERATURA Y CONSIDERACIONES SOBRE EL TEMA	19
	ANATOMIA PATOLOGICA	23
	ETIOPATOGENIA	23
	TRATAMIENTO	30
VI-	BIBLIOGRAFIA	34

I.- INTRODUCCION

EL LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO ES UNA ENFERMEDAD INFLAMATORIA CRÓNICA DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA CON MANIFESTACIONES MULTISISTÉMICAS Y QUE AFECTA PREDOMINANTEMENTE A MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA. LA ENFERMEDAD SE CARACTERIZA POR LA PRESENCIA DE MÚLTIPLES AUTOANTICUERPOS QUE PARTICIPAN EN EL DAÑO TISULAR MEDIADO INMUNOLÓGICAMENTE. LAS MANIFESTACIONES PUEDEN SER MUSCULOESQUELETICAS, CUTÁNEAS, RENALES, NEUROLÓGICAS, CARDIOPULMONARES, HEMATOLÓGICAS, ETC.

EL TÉRMINO "LUPUS" HA SIDO UTILIZADO PARA DESCRIBIR MÚLTIPLES ENFERMEDADES CON AFECCIÓN DERMATOLÓGICA, DERIVA DE EL LATÍN Y SIGNIFICA "LOBO". EN LA ANTIGÜEDAD SE APLICABA A LAS ULCERACIONES ERITEMATOSAS EN LA CARA SIN IMPORTAR LA ETIOLOGÍA⁽¹⁾, PROBABLEMENTE LA PRIMERA DESCRIPCIÓN DEL LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO COMO UNA ENTIDAD FUE LA DE KAPOSI EN 1872⁽²⁾, EN LA QUE DIVIDÍA A LA ENFERMEDAD EN AGUDA Y CRÓNICA, DESCRIBIENDO ADEMÁS QUE LA ENFERMEDAD PODÍA GENERALIZARSE Y SER FATAL⁽³⁾. EL CONCEPTO DE LA FORMA SISTÉMICA DE LA ENFERMEDAD CON UN SUSTRATO DE VASCULITIS FUE PROPUESTO POR ÖSLER EN 1895, DESCRIBIENDO LA AFECCIÓN ARTICULAR, RENAL, PERICÁRDICA Y PLEURAL PRINCIPALMENTE; RECONOCIENDO TAMBIÉN LA ACTIVIDAD INTERMITENTE DEL PADECIMIENTO. LAS POSTERIORES DESCRIPCIONES DE MÚLTIPLES AUTORES REFERENTE A LAS ALTERACIONES

NES DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DESTACARON LA AFECCIÓN DE CARÁCTER MULTIORGÁNICO EN ESTA ENFERMEDAD, AUN EN AUSENCIA DE LESIONES CUTÁNEAS. LA DESCRIPCIÓN DEL FENÓMENO DE LA CELULA L.E. POR HOGRAVES EN 1948 SIGNIFICÓ UN IMPORTANTE AVANCE, AUMENTANDO EL INTERÉS EN EL ESTUDIO DE LA PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD Y DEDUCIÉNDOSE QUE EXISTÍAN ANTICUERPOS DIRIGIDOS CONTRA LOS ANTÍGENOS NUCLEARES; ASÍ MISMO PERMITIÓ UNA MAYOR SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD.

POSTERIORMENTE, EL USO DE LOS CORTICOESTEROIDES Y ANTIMALÁRICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PERMITIÓ PROLONGAR LA VIDA DE LOS PACIENTES. EL DESCUBRIMIENTO DE LOS ANTICUERPOS ANTINUCLEARES MEDIANTE INMUNOFUORESCENCIA INDIRECTA PERMITIÓ LA IDENTIFICACIÓN DE UNA AMPLIA VARIEDAD DE ANTICUERPOS Y SU SIGNIFICADO CLÍNICO, EVOLUCIONANDO EL CONCEPTO DEL LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO (LEG) COMO ENFERMEDAD MEDIADA POR COMPLEJOS INMUNES, ASÍ COMO LA COMPRENSIÓN DE LA IMPORTANCIA DEL COMPLEMENTO EN LA PRODUCCIÓN DEL DAÑO TISULAR⁽⁴⁾.

REFERENTE A LA INCIDENCIA DEL LEG, SABEMOS QUE AFECTA A INDIVIDUOS DE TODAS LAS RAZAS AUNQUE PARECE EXISTIR UNA MAYOR FRECUENCIA EN CIERTOS GRUPOS COMO LOS ORIENTALES.

MESTIZOS Y NEGROS. EN LOS ÚLTIMOS DECENIOS SE HA ENCONTRADO UN IMPORTANTE AUMENTO EN LA INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD, ESTIMÁNDOSE APROXIMADAMENTE 60 CASOS NUEVOS ANUALMENTE POR CADA MILLÓN DE HABITANTES, CON UNA PREVALENCIA DE 500 ENFERMOS POR MILLÓN. ES POSIBLE QUE EL AUMENTO EN LA INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD EN BUENA PARTE SEA DEBIDO A LA MAYOR EFICACIA CLÍNICA Y LABORATORIAL PARA EL DIAGNÓSTICO. LA FRECUENCIA DEL LEG ES CONSIDERABLEMENTE MAYOR EN LAS MUJERES EN EDAD REPRODUCTIVA, EL RIESGO EN RELACIÓN AL VARÓN ES DE APROXIMADAMENTE 9:1⁽⁵⁾.

LA SOBREVIVENCIA DE 5 AÑOS ES DE MÁS DEL 80% PARA LAS RAZAS BLANCA, ORIENTAL Y MESTIZA. EN LA RAZA NEGRA LA SOBREVIVENCIA DE 5 AÑOS ES DE MÁS DEL 70%.

ETIOPATOGENIA: LA ETIOLOGÍA DEL LEG ES DESCONOCIDA. EXISTEN DIFERENTES FACTORES (AMBIENTALES, GENÉTICOS, HORMONALES E INMUNOLÓGICOS) QUE OCASIONAN ALTERACIONES EN LA INMUNORREGULACIÓN INFLUYENDO EN LA EXPRESIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD.

A) FACTORES AMBIENTALES; LOS ESTUDIOS DE VIRUS SE HAN ENFOCADO RECIENTEMENTE A LOS RETROVIRUS TIPO C, ENCONTRÁNDOSE ANTÍGENOS DE ESTOS VIRUS EN LOS LINFOCITOS DE SAN--

GRE PERIFÉRICA Y PARTÍCULAS SEMEJANTES A VIRUS C EN EL BAZO Y EN GLOMÉRULOS DE ESTOS PACIENTES, ASÍ COMO ANTICUERPOS ESPECÍFICOS EN EL TEJIDO RENAL. SIN EMBARGO, HASTA LA FECHA NO SE HAN AISLADO LOS VIRUS Y LOS ESTUDIOS DE ANTICUERPOS ANTI-HTLV-I, HTLV-II Y HTLV-III HAN SIDO NEGATIVOS EN AUSENCIA DE LOS CUADROS RELACIONADOS A ELLOS DE MANERA DIRECTA; AUNQUE YA EXISTEN INFORMES RECIENTES DE ANTICUERPOS CONTRA VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) EN PACIENTES CON LEG, EN REALIDAD PARECE QUE SE TRATA DE FALSAS POSITIVAS AL CONFRONTARSE LOS RESULTADOS CON PRUEBAS DE WESTERN-BLOTT.

B) FACTORES GENÉTICOS; HAY VARIOS DATOS QUE APOYAN LA PARTICIPACIÓN GENÉTICA EN LA PATOGENIA DEL LEG. SE HA ENCONTRADO UNA CLARA AGREGACIÓN FAMILIAR DE LA ENFERMEDAD, ASÍ COMO UNA MAYOR INCIDENCIA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES EN LOS FAMILIARES DE LOS PACIENTES CON LEG. APROXIMADAMENTE EL 60% DESARROLLAN ANTICUERPOS ANTINUCLEARES Y EL 5% DE LOS FAMILIARES EN PRIMER GRADO DESARROLLAN TAMBIÉN EL LEG. POR OTRA PARTE, TANTO LOS FAMILIARES CONSANGUÍNEOS COMO LOS NO CONSANGUÍNEOS DE LOS PACIENTES CON LEG DESARROLLAN ANTICUERPOS LINFOCITOTÓXICOS Y ANTICUERPOS ANTI-RNA, LO QUE APOYA LA INTERRELACIÓN ENTRE FACTORES GENÉTICOS Y AMBIENTALES.

LOS ESTUDIOS DE HLA EN POBLACIÓN CAUCÁSICA HAN DE--

MOSTRADO RELACIÓN CON LOS ANTÍGENOS CLASE II (HLA-DR 2 Y HLA-DR 3) Y LA PRESENCIA DE LEG Ó CON SUBGRUPOS CLÍNICO-SEROLÓGICOS.

C) FACTORES HORMONALES; EXISTEN EVIDENCIAS A FAVOR DE LA INFLUENCIA QUE TIENEN LAS HORMONAS SEXUALES. LA INCIDENCIA DE ESTE SÍNDROME ES MAYOR EN MUJERES JÓVENES (10:1) Y SE SABE QUE LOS ANTICONCEPTIVOS, LA MENSTRUACIÓN Y EL EMBARAZO PUEDEN ASOCIARSE A ACTIVACIÓN DE LA ENFERMEDAD. EN APOYO DEL PAPEL DE LAS HORMONAS EN LA PATOGENIA ENCONTRAMOS EL HECHO DE QUE EL LEG SE HA DESCRITO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE KLINEFELTER.

LA HIPÓTESIS HORMONAL RECIBIÓ UN FUERTE IMPULSO AL DEMOSTRARSE QUE LOS ANDRÓGENOS RETARDAN Y LOS ESTRÓGENOS ACELERAN EL CURSO CLÍNICO DEL LEG MURINO. POSTERIORMENTE SE DEMOSTRÓ EN AMBOS SEXOS QUE EL METABOLISMO DE LOS ESTRÓGENOS MUESTRA TENDENCIA HACÍA LA FORMACIÓN DE COMPUESTOS 16 ALFAHIDROXILADOS QUE AUN TIENEN ALTA ACTIVIDAD ESTROGÉNICA. SE HA DEMOSTRADO POR OTRA PARTE, INTEGRIDAD DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-GÓNADAS TANTO EN MUJERES COMO EN HOMBRES CON LEG.

D) ALTERACIONES EN LA INMUNORREGULACIÓN; PUEDEN SINTEZARSE ASÍ:

1.- HIPERACTIVIDAD DE LINFOCITOS B, LOS PACIENTES CON LEG - CURSAN CON HIPERGAMAGLOBULINEMIA Y PRODUCCIÓN DE AUTOANTI--- CUÉRPOS COMO CONSECUENCIA DE LA ACTIVACIÓN POLICLONAL DE LOS LINFOCITOS B, QUE PUEDE DEBERSE A UN DEFECTO INTRÍNSÈCO Ó SE CUNDARIO A UNA ALTERACIÓN EN LA INMUNORREGULACIÓN DEPENDIEN- TE DE LOS LINFOCITOS T.

2.- ALTERACIÓN FUNCIONAL DE LOS LINFOCITOS T. LA DISMINUCIÓN DE LA FUNCIÓN T SUPRESORA-CITOTOXICA TRAE COMO CONSECUENCIA PREDOMINIO DE LA FUNCIÓN T INDUCTORA AMPLIFICANDO LA ACTIVI- DAD DE LOS LINFOCITOS B.

3.- LOS ANTICUERPOS LINFOCITOTÓXICOS INTERFIEREN CON LA RES- PUESTA INMUNE, ESTE PUNTO DE VISTA CONCILIA LOS ANTERIORES YA QUE LOS ANTICUERPOS ANTI-LINFOCITOS T PRODUCIDOS POR HI-- PERACTIVIDAD DE LOS LINFOCITOS B DISMINUYEN LA FUNCIÓN SUPRE SORA, ACELERAN EL FENÓMENO AUTOINMUNE Y PERPETÚAN LAS ANORMA LIDADES DE LA INMUNORREGULACIÓN,

EXISTEN EVIDENCIAS PARA ESTOS 3 MECANISMOS EN PA--- CIENTES CON LEG Y ESTAS HIPÓTESIS NO SON EXCLUYENTES ENTRE SÍ. ADEMÁS HAY OTRAS ANORMALIDADES COMO SON: DISMINUCIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE INTERLEUCINAS 1 Y 2, AUMENTO EN LA SÍNTESIS Y LIBERACIÓN DE INTERFERÓN, DISMINUCIÓN DE LA FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS ASESINAS NATURALES (NK) QUE CONTRIBUYEN EN LOS TRAS- TORNOS DE LA INMUNORREGULACIÓN.

MECANISMOS PATOGENICOS: LA CONSECUENCIA DE LAS ALTERACIONES DE LA INMUNORREGULACIÓN ES LA FORMACIÓN DE AUTOANTICUERPOS ÓRGANO-ESPECÍFICOS CAPACES DE CAUSAR DAÑO (ANTI-ERITROCITOS, ANTI-PLAQUETAS, ETC.) Y ANTICUERPOS NO ÓRGANO-ESPECÍFICO (ANTICUERPOS ANTINUCLEARES, ANTI-DNA, ANTI-SM, ANTI-RNP, ETC.) QUE AL UNIRSE A SUS ANTÍGENOS CIRCULANTES O "IN SITU", FORMAN COMPLEJOS INMUNES QUE DE ACUERDO A SUS CARACTERÍSTICAS (TAMAÑO, VALENCIA, AFINIDAD Y CAPACIDAD DE FIJAR COMPLEMENTO) Y EN INTERACCIÓN CON FACTORES DEL HUÉSPED (CAPACIDAD DEL SISTEMA RETICULOENDOTELIAL PARA DEPURARLOS, ALTERACIONES VASCULARES PREVIAS, ETC.) SE DEPOSITAN EN LOS TEJIDOS Y DESENCADENAN LA RESPUESTA INFLAMATORIA.

EN EL LEG SE HAN DEMOSTRADO COMPLEJOS INMUNITARIOS CIRCULANTES Y DEPÓSITOS DE: INMUNOGLOBULINAS (IGG), COMPLEMENTO (C3), COMPLEJOS DNA-ANTIDNA U OTROS EN DIFERENTES ÓRGANOS Y TEJIDOS. TODOS ESTOS HALLAZGOS APOYAN EL CONCEPTO DE QUE EL DAÑO TISULAR EN LEG ESTÁ MEDIADO PRINCIPALMENTE POR COMPLEJOS INMUNES (CI).

DESDE EL PUNTO DE VISTA CLÍNICO PUEDE CONSIDERARSE EL LEG COMO UN SÍNDROME QUE PUEDE AFECTAR PRÁCTICAMENTE TODOS LOS ÓRGANOS, APARATOS Y SISTEMAS DEL ORGANISMO HUMANO. VALE LA PENA MENCIONAR LOS CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN PRO--

PUESTOS POR LA AMERICAN RHEUMATISM ASSOCIATION (ARA) EN EL AÑO DE 1982⁽³⁰⁾;

- 1.- ERUPCIÓN MALAR. ERITEMA FIJO, PLANO O ELEVADO SOBRE LAS EMINENCIAS MALARES, QUE TIENDE A RESPETAR LOS PLIEGUES NASOLABIALES.
- 2.- ERUPCIÓN DISCOIDE. PLACAS ERITEMATOSAS ELEVADAS CON CICATRIZACIÓN ADHERENTE QUERATÓSCA Y CLAVOS FOLICULARES CON CICATRICES ATRÓFICAS EN LAS LESIONES VIEJAS.
- 3.- FOTOSENSIBILIDAD. EXANTEMA CUTÁNEO COMO RESULTADO DE UNA REACCIÓN INUSUAL A LA LUZ SOLAR, POR RELATO DEL PACIENTE U OBSERVACIÓN DEL MÉDICO.
- 4.- ÚLCERACIONES ORALES. ÚLCERACIÓN ORAL O NASOFARÍNGEA, USUALMENTE NO DOLOROSAS, OBSERVADAS POR EL MÉDICO.
- 5.- ARTRITIS. DE TIPO NO EROSIVO COMPROMETIENDO DOS O MAS ARTICULACIONES PERIFÉRICAS, CARACTERIZADA POR DOLOR A LA PRESIÓN, TUMEFACCIÓN O DERRAME.
- 6.- SEROSITIS.
 - A) PLEURITIS, HISTORIA CONVINCENTE DE DOLOR PLEURAL O FROTE AUSCULTADO POR EL MÉDICO O EVIDENCIA DE DERRAME PLEURAL
 - O
 - B) PERICARDITIS DOCUMENTADA POR ELECTROCARDIOGRAMA O FROTE O EVIDENCIA DE DERRAME PERICÁRDICO
- 7.- DESORDEN RENAL.
 - A) PROTEINURIA PERSISTENTE MAYOR DE 0.5 POR DIA O MAYOR DE 3+ SI NO SE CUANTIFICÓ
 - O

B) CILINDROS CELULARES, QUE PUEDEN SER DE GLÓBULOS ROJOS, HEMOGLOBINA, GRANULARES, TUBULARES O MIXTOS.

8.- DESÓRDENES NEUROLÓGICOS.

A) CONVULSIONES, EN AUSENCIA DE DROGAS QUE LAS PROVOQUEN O DESARREGLOS METABÓLICOS CONOCIDOS, - POR EJEMPLO; UREMIA, CETOACIDOSIS O DESEQUILIBRIO ELECTROLÍTICO

B) PSICOSIS, EN AUSENCIA DE DROGAS QUE LAS PROVOQUEN O DESARREGLOS METABÓLICOS CONOCIDOS COMO LOS MENCIONADOS EN A),

9.- DESÓRDENES HEMATOLÓGICOS.

A) ANEMIA HEMOLÍTICA CON RETICULOCITOSIS

B) LEUCOPENIA MENOR DE 4000 POR MM³ EN DOS O MAS OCASIONES

C) LINFOPENIA MENOR DE 1500 POR MM³ EN DOS O MAS OCASIONES

D) TROMBOCITOPENIA MENOR DE 100000 POR MM CUBICO EN AUSENCIA DE DROGAS AGRESORAS.

10.- DESÓRDENES INMUNOLÓGICOS.

A) CELULA LE POSITIVA

B) ANTI-DNA POSITIVO EN TÍTULO ANORMAL CONTRA EL DNA NATIVO

C) ANTI-SM CONTRA LOS ANTÍGENOS NUCLEARES SM

D) PRUEBA SEROLÓGICA FALSAMENTE POSITIVA PARA SÍFILIS POR LO MENOS DURANTE SEIS MESES CONFIRMADA CON FTA-ABS.

11.- ANTICUERPOS ANTINÚCLEO.

EN TÍTULO ANORMAL POR INMUNOFLOURESCENCIA O CON UN ENSAYO EQUIVA-

LENTE EN CUALQUIER MOMENTO Y EN
AUSENCIA DE DROGAS QUE PROVOQUEN
SÍNDROME SEMEJANTE A LUPUS.

LA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE ESTOS CRITERIOS ES DE APROXIMADAMENTE 96% Y DE ACUERDO A LA ARA SE REQUIEREN POR LO MENOS CUATRO CRITERIOS PARA CONSIDERAR EL DIAGNÓSTICO SÓLIDO. SIN EMBARGO, NO DEBE OLVIDARSE QUE ESTOS CRITERIOS SON ÚTILES PARA CLASIFICAR PACIENTES CON FINES DE INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA, BÁSICA, CLÍNICA O TERAPÉUTICA PERO NO PARA EL DIAGNÓSTICO DE CASOS INDIVIDUALES YA QUE PIERDEN ESPECIFICIDAD Y SENSIBILIDAD.

EN CASOS ATÍPICOS (ANGIOEDEMA, PÚRPURA VASCULAR, DEFICIENCIA DE C), AL INICIO DEL PADECIMIENTO O DURANTE LOS PERÍODOS DE REMISIÓN, LOS PACIENTES NO REÚNEN LOS "CRITERIOS" SUFICIENTES PARA LEG, SIN QUE ESTO INVALIDE EL DIAGNÓSTICO.

ANATOMÍA PATOLÓGICA: EN EL LEG NO HAY CAMBIOS - HISTOLÓGICOS PATOGNOMÓNICOS AUNQUE SE CONSIDERAN CARACTERÍSTICOS DOS DATOS; LOS CUERPOS HEMATOXILÍNICOS Y LA NECROSIS FIBRINOIDE. ESTE ÚLTIMO CAMBIO ES UNO DE LOS REQUISITOS PARA EL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE VASCULITIS, QUE EN EL LEG PUEDE AFECTAR VASOS DE CUALQUIER TAMAÑO, ESPECIALMENTE LAS VÉNU LAS POS-CAPILARES.

CUBREN LA TOTALIDAD DEL ESPECTRO. ENTRE LAS MAS RECIENTES RESULTA DE UTILIDAD LA PROPUESTA POR SEGAL EN 1985^(1,3,6);

MANIFESTACIONES PULMONARES DE LEG

A) RELACIONADAS A LA ENFERMEDAD

- PLEURITIS CON O SIN DERRAME
- NEUMONITIS LÚPICA AGUDA
- ENFERMEDAD INTERSTICIAL DIFUSA
- HIPERTENSIÓN PULMONAR
- DISFUNCIÓN DIAFRAGMÁTICA
- ATELECTASIAS
- HEMORRAGIA PULMONAR

B) ASOCIADAS A LA ENFERMEDAD

- INFECCIÓN
- EDEMA PULMONAR URÉMICO
- EMBOLISMO PULMONAR
- NEUMOTÓRAX
- PSEUDOLINFOMA
- SARCOIDOSIS
- MISCELÁNEAS

LAS MANIFESTACIONES RELACIONADAS DIRECTAMENTE A LA

ENFERMEDAD SON FRECUENTES, PRESENTÁNDOSE HASTA EN EL 70% DE LOS CASOS EN ALGÚN MOMENTO DE LA EVOLUCIÓN,

SIN EMBARGO, LA HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LEG HA SIDO REPORTADA CON Poca FRECUENCIA Y SE CONSIDERA COMO UNA ENTIDAD CUYA INCIDENCIA Y PREVALENCIA AÚN ESTÁ POR SER DETERMINADA, ASÍ COMO LOS FACTORES FISIOPATOGÉNICOS INVOLUCRADOS. - VALE LA PENA MENCIONAR QUE AUNQUE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR (HP) EN LEG ES POCO FRECUENTE, LA CANTIDAD DE INFORMES EN LA LITERATURA SE HA INCREMENTADO EN LOS ÚLTIMOS AÑOS. EN 1986 ASHERSON INFORMABA QUE HABIAN DOCUMENTADO 46 PACIENTES REPORTADOS DESDE 1952⁽¹⁰⁾,

EL PROPÓSITO DE ESTE TRABAJO ES INFORMAR DE DOS CASOS DE PACIENTES CON LEG E HP EN QUIENES NO SE IDENTIFICARON FACTORES DE RIESGO AJENOS AL MISMO LEG. SE ACOMPAÑA DE REVISIÓN DE LA LITERATURA PROMINENTE SOBRE EL TEMA.

EL INFORME SISTEMATIZADO DE ESTE TIPO DE CASOS ES IMPORTANTE PARA OBTENER DATOS REALISTAS DE INCIDENCIA Y PREVALENCIA ASÍ COMO OPTIMIZAR LA ESTRATEGIA DE INVESTIGACIÓN DE ASPECTOS BÁSICOS Y CLÍNICOS.

III.- RESUMEN DE LOS CASOS

PACIENTE # 1:

PACIENTE DEL SEXO FEMENINO DE 15 AÑOS DE EDAD, QUIEN INGRESÓ EL 31/IX/1984 PARA ESTUDIO, INFORMANDO PADECIMIENTO DE CUATRO AÑOS DE EVOLUCIÓN CON POLIARTRITIS Y ERUPCIÓN CUTÁNEA AGREGÁNDOSE DESDE HACE 1 AÑO PROMINENTE FENÓMENO DE RAYNAUD Y DESDE HACE 4 MESES, TOS NO PRODUCTIVA, DISNEA PROGRESIVA, PALPITACIONES Y DOLOR PRECORDIAL.

LOS DATOS MAS IMPORTANTES AL EXÁMEN FÍSICO FUERON: ERITEMA EN MANOS QUE SEMEJA EL SIGNO DE GOTTRON, POLIARTRITIS SIMETRICA DE INTERFALÁNGICAS PROXIMALES, METACARPOFALÁNGICAS. ENGROSAMIENTO CUTÁNEO EN MANOS Y PIES, PRESIÓN ARTERIAL DE 100 MM/Hg. SISTÓLICA Y 60 MM/Hg DIASTÓLICA CON FRECUENCIA CARDÍACA DE 100X' DESTACANDO UN SEGUNDO RUIDO PULMONAR DESDOBLADO E INTENSO ACOMPAÑADO DE CHASQUIDO PROTOSISTÓLICO. EL ELECTROCARDIOGRAMA MOSTRÓ HIPERTROFIA DEL VENTRÍCULO DERECHO Y BLOQUEO INCOMPLETO DE LA RAMA DERECHA DEL HAZ DE HIS. LA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX MOSTRÓ UNA PROMINENTE ARTERIA PULMONAR; NO SE OBSERVARON DATOS DE HIPERFLUJO.

DENTRO DE LOS ANÁLISIS DE LABORATORIO DESTACAMOS UNA BIOMETRÍA HEMÁTICA Y EXAMEN GENERAL DE ORINA NORMALES.

EL FACTOR REUMATOIDE POR LÁTEX FUE POSITIVO +++, ANTICUER--
POS ANTINUCLEARES POSITIVOS POR INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA
CON PATRÓN PUNTEADO EN DILUCIÓN 1:40, ENCONTRANDOSE INMU--
NOESPECIFICIDAD CONTRA EL ENTÍGENO SM. LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN
RESPIRATORIA MOSTRARON UN PATRÓN DE NEUMOPATÍA RESTRICTIVA
CON HIPOXEMIA EN REPOSO (PO2=59). SE EFECTUÓ CATETERISMO DE--
RECHO, DURANTE EL PROCEDIMIENTO, LA PACIENTE MOSTRÓ UNA FRAN--
CA VASOCONSTRICCIÓN PERIFÉRICA. LA PRESIÓN ARTERIAL BAJÓ A
CIFRAS NO AUSCULTABLES Y SE DETERIORÓ SU ESTADO DE CONCIENTE--
CIA. EL ESTUDIO EVIDENCIÓ UNA GRAVÍSIMA HIPERTENSIÓN ARTE---
RIAL PULMONAR (PRESIÓN MEDIA DE LA ARTERIA PULMONAR VARIÓ EN
TRE 92 Y 103 MM, ELGASTO CARDÍACO FUE 1.51 LMX, LAS RESISTEN--
CIAS PULMONARES SE CALCULARON ENTRE 3600 DINAS.), NO HUBO -
CONTAMINACIÓN OXIMÉTRICA Y LA ADMINISTRACIÓN DE NIFEDIPINA
NO ALTERÓ LOS PARÁMETROS DESCRITOS.

EN ESTAS CONDICIONES SE UTILIZÓ TRATAMIENTO CON PRED--
NISONA A DOSIS DE 1-2 MG/KG/DIA, NO SE CONSIDERÓ INDICADO EL
USO DE NIFEDIPINA. LA EVOLUCIÓN DE LA PACIENTE FUE HACIA LA
GRAVEDAD A PESAR DEL TRATAMIENTO, FALLECIENDO APROXIMADAMEN--
TE A LOS DOS MESES DE ESTOS ESTUDIOS. NO FUE POSIBLE REALIZAR
ESTUDIO DE AUTOPSIA POR NEGACIÓN DE LOS FAMILIARES.

EN LA FASE FINAL SOLO SE AGREGARON PALIATIVOS.

PACIENTE # 2:

4/08/86 SE TRATA DE PACIENTE DEL SEXO FEMENINO DE 21 AÑOS DE EDAD QUE ES HOSPITALIZADA CON PADECIMIENTO ACTUAL DE CUATRO AÑOS Y MEDIO DE EVOLUCIÓN, CON; CAÍDA FÁCIL DEL PELO, ÚLCERAS ORALES, PÉRDIDA DE PESO NO CUANTIFICADA, POLIARTRITIS DE PEQUEÑAS ARTICULACIONES DE MANOS, EDEMA DE AMBAS MANOS CON RIGIDEZ MATUTINA DISCRETA , FENÓMENO DE RAYNAUD Y DISNEA PROGRESIVA DE MEDIANOS ESFUERZOS. EN NOVIEMBRE DE 1984 FUE ESTUDIADA POR PRIMERA VEZ ESTABLECIÉNDOSE DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD INDIFERENCIADA DEL TEJIDO CONJUNTIVO E HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR CON CATETERISMO DERECHO EN DICIEMBRE DE 1984 (VER TABLA ANEXA). SE INICIÓ MANEJO CON NIFEDIPINA EN DICIEMBRE DE 1984, MISMO QUE FUE SUSPENDIDO POR INTOLERANCIA (PRESENCIA DE HIPOTENSIÓN), RECIBIÓ PREDNISONA A PARTIR DE ABRIL DE 1985, DISMINUYENDO LA DOSIS PROGRESIVAMENTE, MANTENIÉNDOSE CON 5 MG/DIA DESDE FEBRERO DE 1986, CON BUEN ESTADO CLÍNICO EN ESTE PERIODO. EN MAYO DE 1986 AGUDIZACIÓN CLÍNICA DE SU HAP, APARICIÓN DE TELANGIECTASIAS EN CARA Y TÓRAX CONFIRMÁNDOSE LA PROGRESIÓN DE LA HAP POR ESTUDIO HEMODINÁMICO (VER TABLA ANEXA). LOS ANTICUERPOS ANTINUCLEARES POSITIVOS 1:40 POR INMUNOFLORESCENCIA INDIRECTA.

SE CONTINUÓ MANEJO CON PREDNISONA Y PALIATIVOS.

EN JULIO DE 1986 SE AGREGARON: EPIGASTRALGIA, DISTENSIÓN ABDOMINAL Y DISMINUCIÓN DEL VOLUMEN URINARIO.

EN EL EXÁMEN FÍSICO DEL 04/08/86 SE ENCONTRO:
TA 120/80, FR 28X', FC 112X', T 36.5 °C.

FASCIES CUSHUNGOIDE Y PALIDEZ GENERALIZADA. DISCRETO EDEMA PALPEBRAL, TELANGIECTASIAS FACIALES Y EN TÓRAX. RUIDOS CARDÍACOS CON "P REFORZADO Y DESDOBLADO EN FORMA FIJA CON SOPLO SISTÓLICO SUAVE. CAMPOS PULMONARES CON HIPOVENTILACIÓN BASAL DERECHA. ABDOMEN CON PROBABLE ASCITIS. EN EXTREMIDADES PRESENCIA DE LESIONES PROBABLEMENTE VASCULÍTICAS EN MANOS, DEDOS CON PIEL BRILLANTE AUNQUE SIN FRANCA ESCLEROSIS.

LA PACIENTE CONTINUÓ SU TRATAMIENTO CON PREDNISONA FALLECIENDO ALGUNAS SEMANAS DESPUÉS. NO FUE POSIBLE PRACTICAR AUTOPSIA POR NEGATIVA FAMILIAR.

IV.- DATOS DE CATETERISMO DERECHO EN DOS PACIENTES
 CON HAP Y LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO.

	<u>PACIENTE # 1</u>	<u>PACIENTE # 2</u>	
	7/09/1984	4/12/1984	14/05/1986
PRESION AURICULA DERECHA (MM Hg)	6,3	8,64	5,8
PRESION VENTRICULO DERECHO	89/5,25	68/0	112/3,1
PRESION ARTERIA PULMONAR	92 / 55	68/27	107/46
PRESION MEDIA DE A.P.	68	40	68
PRESION EN CUNA PULMONAR	21	12,9	6,8
GASTO CARDIACO (L/MIN)	1,51	4,1	4
INDICE CARDIACO	1,21	3,15	3,12

V.- REVISION DE LA LITERATURA Y CONSIDERACIONES SOBRE EL TEMA.

SE REVISARON DIVERSOS ARTÍCULOS DE LA LITERATURA MÉDICA EN LENGUA INGLESA, OBSERVÁNDOSE QUE EN GENERAL LA ENTIDAD DE HAP ASOCIADA A LRG SE HA INFORMADO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD ACTIVA Y MÚLTIPLES MANIFESTACIONES⁽⁷⁻²⁸⁾.

EL INFORME DE QUISMORIO EN 1984⁽⁹⁾, IDENTIFICÓ LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS GENERALES Y CARDIOPULMONARES PROMINENTES EN ESTE GRUPO DE PACIENTES, BASÁNDOSE EN REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y DOS PACIENTES CON HAP Y LEG MOTIVO DE SU INFORME. A CONTINUACION SE TABULAN ESTOS DATOS:

MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN 21 PACIENTES CON LEG E HAP. QUISMORIO 1984⁽⁹⁾.

MANIFESTACIÓN	%
DISNEA	95.2
DOLOR TORÁCICO	47.2
TOS	28.6
EDEMA O ASCITIS	33.3
FATIGA O DEBILIDAD	19.0
ORTOPNEA	9.5

HEMOPTISIS	9,5
PALPITACIONES	14,3
ANOREXIA/BAJA DE PESO	9,5
VÉRTIGO	4,8
DISNEA PAROX. NOCTURNA	4,8
SÍNCOPE	4,8

HALLAZGOS CARDIOPULMONARES EN 19 PACIENTES CON LEG E HAP. QUISMORIO 1984.

DATO REPORTADO	%
REFORZAMIENTO DEL SEGUNDO RUIDO PULMONAR (2P)	84,2
SOPLO SISTÓLICO	63,2
CRECIMIENTO VENTRICULAR DERECHO	52,6
DISTENSION YUGULAR	26,3
2P PALPABLE	21,1

SE SABE QUE LOS PACIENTES CON LEG PUEDEN TENER COMO MANIFESTACIÓN INICIAL HIPERTENSIÓN PULMONAR, AUNQUE ES POCO

FRECUENTE. ACTUALMENTE PARECE SER LO USUAL QUE ESTA ENTIDAD APAREZCA REPENTINAMENTE DURANTE LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD, CON UN AGRAVAMIENTO PROGRESIVO A PESAR DE LOS TRATAMIENTOS DESCRITOS, GENERALMENTE LOS CASOS TIENEN UN DESENLACE FATAL EN LOS 24 MESES POSTERIORES A LA APARICIÓN DEL CUADRO CLÍNICO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR, SIN EMBARGO EL RANGO DE ESTE PERÍODO DE SOBREVIDA FLUCTÚA DESDE LOS 6 MESES HASTA MAS DE 5 AÑOS.

LA CAUSA MAS COMÚN DE MUERTE ES INSUFICIENCIA CARDÍACA PROGRESIVA CON LA APARICIÓN SÚBITA DE ARRITMIA,

LOS INFORMES DE ANATOMÍA PATOLÓGICA EN REALIDAD SON ESCASOS.

EL RANGO DE EDAD DE LOS PACIENTES HA SIDO DESCRITO POR ASHERSON DE LOS 18 A LOS 49 AÑOS⁽¹⁰⁾, CON FRANCA TENDENCIA POR EL SEXO FEMENINO EN RELACIÓN AL MASCULINO (10:1).

EL FENÓMENO DE RAYNAUD ESTUVO PRESENTE EN APROXIMADAMENTE 57% DE LOS CASOS Y LA NEFROPATIA EN EL 63%. SE ENCONTRÓ EVIDENCIA DE VASCULITIS CUTÁNEA EN EL 33% SIN CORRELACIÓN DETECTABLE CON VASCULITIS PULMONAR.

LA APARICIÓN DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR NO PARECE ESTAR RELACIONADA AL GRADO DE ACTIVIDAD DEL LEG CUANDO SE MONITORIZA MEDIANTE LOS NIVELES DE ANTI-DNA O VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR.

PARECEN EXISTIR TRES CARACTERÍSTICAS SEROLÓGICAS IMPORTANTES; LA INCIDENCIA DE ANTI-RNP A TÍTULOS ELEVADOS ES SUPERIOR A LA PREVALENCIA DE 25% DESCRITA EN LEG, ES INTERESANTE RECONOCER QUE LOS NIVELES ALTOS DE ANTI-RNP SE ASOCIAN A ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONJUNTIVO (EMTC) LA CUAL TIENE ALTA INCIDENCIA DE HIPERTENSIÓN PULMONAR COMO MANIFESTACIÓN CLÍNICA. LA PRESENCIA DE FACTOR REUMATOIDE EN APROXIMADAMENTE EL 80% DE LOS CASOS DE LEG/HAP FUE RECONOCIDA POR QUISMORIO Y SE HA INFORMADO TAMBIÉN UNA ELEVADA INCIDENCIA DE ANTICOAGULANTE LÚPICO.

LA PREVALENCIA EN ESTOS PACIENTES DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS ASÍ COMO SIGNIFICADO O PAPEL FISIOPATOGÉNICO DE LOS MISMOS AÚN DEBE SER DETERMINADO.

COMO PODEMOS APRECIAR, LAS CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD EN NUESTROS DOS CASOS, CORRESPONDEN A LA MANERA CLÁSICA DE PRESENTACIÓN Y EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON LA ASOCIACIÓN DE HAP Y LEG.

ANATOMÍA PATOLÓGICA:

LA MAYORÍA DE LOS CASOS EN QUE SE HAN PRACTICADO ESTUDIOS HISTOLÓGICOS, HAN MOSTRADO LAS LESIONES DEL TIPO DENOMINADO "PLEXIFORME". NO ES RARO ENCONTRAR TAMBIÉN HIPERTROFIA DE LA MEDIA Y FIBROSIS DE LA ÍNTIMA. ÉSTAS LESIONES SE ENCUENTRAN CARACTERÍSTICAMENTE EN CASOS DE HIPERTENSIÓN PULMONAR SIN TROMBOEMBOLISMO NI ENFERMEDAD VENOCCLUSIVA.

ALGUNOS PACIENTES HAN SUFRIDO UN TROMBO ANTE-MORTEM Y EN OTROS CASOS SE HA DEMOSTRADO DEPÓSITO DE COMPLEJOS INMUNES Y VASCULITIS (9,10).

ETIOPATOGÉNIA:

LA ETIOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR, ASÍ COMO LA DEL LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO EN ESTOS CASOS, ES DESCONOCIDA.

SIN EMBARGO REFERENTE A LA PATOGÉNESIS SE HAN IMPLICADO VARIOS FACTORES. LAS PRINCIPALES TEORÍAS PROPUESTAS HAN SIDO LA TROMBOSIS "IN SITU" DE LAS ARTERIOLAS PULMONARES FAVORECIDA POR UNA COAGULACIÓN ANORMAL, VASCULITIS Y VASOCONSTRICCIÓN ADEMÁS DE UN AUMENTO EN LA REACTIVIDAD DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO (ES POSIBLE QUE ESTE MECANISMO JUEGUE UN PAPEL RELACIONADO CON EL DAÑO A CELULAS ENDOTELIALES Y PLA--

QUETAS).

PARECE SER QUE EXISTE PREDISPOSICIÓN GENÉTICA YA -
QUE SE HA INFORMADO LA EXISTENCIA DE FAMILIAS CON HIPERTEN-
SIÓN PULMONAR PRIMARIA.

AUNQUE ALGUNOS PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR VE
NOCLUSIVA HAN MOSTRADO CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE ENFERME-
DAD DIFUSA DEL TEJIDO CONJUNTIVO SEMEJANTE A LUPUS ERITEMATO
SO GENERALIZADO, Y ADEMÁS EN ALGUNOS PACIENTES CON LEG SE HA
DOCUMENTADO AFECCIÓN DE LAS VENAS PULMONARES, LA HAP EN LEG
ES CLARAMENTE UNA CONDICIÓN DIFERENTE.

LAS FUNCIONES PULMONARES NO RELACIONADAS A LA VENTI
LACIÓN ESTÁN A CARGO DE GRUPOS DE CÉLULAS ESPECÍFICAS COMO
LAS CÉLULAS ENDOTELIALES, AUNQUE SON TAN VARIADAS QUE EL PUL
MÓN PUEDE SER CONSIDERADO UN ÓRGANO ENDOCRINO. EL CONCEPTO
DEL PULMÓN COMO UN ÓRGANO CAPAZ DE MODIFICAR SUBSTANCIAS VA-
SOACTIVAS, PRIMERAMENTE POSTULADO POR STARLING Y VERNEY EN
1924, FUE CONFIRMADO POR PAGE EN 1958⁽¹⁰⁾. ENTRE ESTAS SUBS-
TANCIAS SE INCLUYEN HORMONAS, PROHORMONAS (SEROTONINA, BRADI
QUININA Y ANGIOTENSINA) Y ALGUNAS DE ELLAS PODRÍAN ESTAR IM-
PLICADAS EN LA PATOGENESIS DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR (COMO
NUCLEÓTIDOS DE ADENINA, ESTEROIDES Y PARTICULARMENTE PROSTA-

GLANDINAS) PUDIENDO OCURRIR ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA ENTRE OTRAS. ACTUALMENTE SE CONSIDERAN COMO "PUNTOS CRÍTICOS" EN LA PATOGÉNESIS DE HAP EN LEG:

A) Desequilibrio de la relación prostaciclina/tromboxano:
El ácido araquidónico generado de los vasos sanguíneos da lugar a la formación de prostaciclina (PGI₂ derivada enzimáticamente de la PGH₂), principalmente en la superficie de la íntima y en menor cantidad en la adventicia.

Los cultivos celulares han demostrado que las células endoteliales son los más activos productores de este potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria. Las paredes de los vasos sanguíneos también son capaces de sintetizar prostaciclinas a partir de las prostaglandinas generadas por las mismas plaquetas después del fenómeno de adherencia. Esto origina la liberación del potente vasoconstrictor y agregador plaquetario tromboxano A₂ (TXA₂) sintetizado a partir de PGI₂ y PGH₂).

Existen datos que permiten considerar que una alteración en la producción de PGI₂ o TXA₂ juegan un papel importante en esta entidad.

LAS ALTERACIONES EN LA PRODUCCIÓN DE SUBSTANCIAS DE LAS PAREDES DE LOS VASOS SANGUÍNEOS PUEDE SER CAUSADA POR EL RESPONSABLE DEL FENÓMENO DE ANTICOAGULANTE DE LUPUS, EL CUAL PUEDE INTERFERIR EN LA LIBERACIÓN DE ÁCIDO ARAQUIDÓNICO POR LAS MEMBRANAS DE LAS CÉLULAS ENDOTELIALES.

LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA, MICROTROMBOSIS Y PRODUCCIÓN DE HIPERTENSIÓN PULMONAR SE HA OBSERVADO TAMBIÉN EN EL SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA DEL ADULTO DURANTE EL CHOQUE ENDOTÓXICO. SE HA DOCUMENTADO LA IMPORTANCIA DE LAS PLAQUETAS EN LA PATOGENIA DE HIPERTENSIÓN PULMONAR E HIPOXEMIA DURANTE EL SÍNDROME DE EMBOLISMO PULMONAR.

SE HA INVOLUCRADO TAMBIÉN LA ASPIRACIÓN DE MECONIO COMO CAUSA DE AGREGACIÓN PLAQUETARIA Y FORMACIÓN DE MICROTROMBOSIS DURANTE LA PRODUCCIÓN DE HIPERTENSIÓN PULMONAR PERSISTENTE EN EL NEONATO. ADEMÁS, EN MODELOS ANIMALES SE HA DEMOSTRADO QUE EL MECONIO DAÑA EL TEJIDO ENDOTELIAL. HEFFNER HA POSTULADO QUE EL FACTOR ACTIVADOR PLAQUETARIO REALMENTE JUEGA UN PAPEL EN LA ESTIMULACIÓN PLAQUETARIA Y AUMENTO DE LA CANTIDAD DE TXA₂.

RECIENTEMENTE SE HA IDENTIFICADO DESEQUILIBRIO DE LA RELACIÓN PGI/TXA₂ EN UN NIÑO DE 17 MESES DE EDAD CON HI-

PERTENSIÓN PULMONAR "IDIOPÁTICA".

EN LOS SUJETOS QUE TOMAN ANTICONCEPTIVOS ORALES Y HORMONAS FEMENINAS SE ASOCIAN UN AUMENTO EN LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA, TROMBOSIS ARTERIAL Y PRODUCCIÓN AUMENTADA DE TXA₂ ASÍ COMO ENFERMEDAD VASCULAR PULMONAR.

SIN EMBARGO, TANTO EL PAPEL QUE LOS DERIVADOS DE ÁCIDO ARAQUIDÓNICO COMO LAS PLAQUETAS POTENCIALMENTE JUEGAN EN LA HIPERTENSIÓN PULMONAR NECESITA DE MAYORES INVESTIGACIONES ANTES DE EMITIR CONCLUSIONES.

ALGUNOS AUTORES HAN SUGERIDO QUE EL ENGROSAMIENTO DE LA ÍNTIMA QUE SE OBSERVA EN HIPERTENSIÓN PULMONAR PUEDE SER DEBIDO A LA ORGANIZACIÓN DE TROMBOS. FAYEMI⁽¹⁷⁾ SUGIRIÓ QUE EL ENGROSAMIENTO Y PROLIFERACIÓN DE LA ÍNTIMA ES CONSECUENCIA DE VASCULITIS O TROMBOSIS. UNA EXPLICACIÓN SIMPLISTA ES QUE LA FIBROSIS DE LA ÍNTIMA ES CONSECUENCIA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR COMO SUCEDE EN LA HIPERTENSIÓN SISTÉMICA.

B) ANTICOAGULANTE LÚPICO:

LA PRESENCIA DE ANTICOAGULANTE LÚPICO SE HA CONSIDERADO COMO FACTOR DE RIESGO POTENCIAL PARA EL DESARROLLO DE TROMBOSIS EN LEG ASÍ COMO EN OTRAS ENFERMEDADES.

RECIENTEMENTE, LA DEMOSTRACIÓN DEL ANTICOAGULANTE LÚPICO COMO ALTERACIÓN INMUNOLÓGICA ÚNICA EN VARIOS CASOS DE LEG CON HP Y EN UN CASO DE LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE PERMITE IMPLICARLO EN LA PATOGÉNESIS DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR. ALGUNOS CASOS REPORTADOS FAVORECEN ESTA HIPÓTESIS, SUGIRIENDO VARIOS FACTORES INVOLUCRADOS COMO TROMBOEMBOLISMO O ASOCIACIÓN CON TROMBOSIS DE VENAS PROFUNDAS.

UN CASO REPORTADO DE TURQUÍA CON HISTORIA DE ABORTOS MÚLTIPLES, TROMBOCITOPENIA, OCLUSIONES ARTERIALES Y FALSAS POSITIVAS EN PRUEBAS BIOLÓGICAS PARA LA SÍFILIS SE ASOCIÓ CON LA PRESENCIA DE ANTICOAGULANTE LÚPICO⁽¹⁰⁾.

EXISTE EVIDENCIA DE QUE EL ANTICOAGULANTE LÚPICO Y EN CONSECUENCIA QUIZÁ ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDO PUEDEN ESTAR INVOLUCRADOS EN LA PATOGÉNESIS DE TROMBOEMBOLISMO PULMONAR EN PACIENTES SIN LEG.

C) REACTIVIDAD VASCULAR:

EN LAS ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO SE HA DOCUMENTADO LABILIDAD DEL TONO VASCULAR, ESPECIALMENTE EN LA ESCLEROSIS GENERALIZADA PROGRESIVA (EGP). ESTO SUCEDE PRINCIPALMENTE EN LOS VASOS PERIFERICOS, AUNQUE AL REVISAR DIVERSOS REPORTES ENCONTRAMOS QUE TAMBIEN EN UNOS SE HA DES-

CRITO EN OTROS TEJIDOS. LA ASOCIACIÓN ENTRE EL FENÓMENO DE RAYNAUD Y LA VASCULATURA PULMONAR HA SIDO ESTUDIADA POR VARIOS AUTORES.

RECIENTEMENTE SE HA DEMOSTRADO QUE EL FENÓMENO DE RAYNAUD ES PARTE DE UNA RESPUESTA VASCULAR GENERALIZADA QUE INCLUYE EL LECHO CAPILAR PULMONAR.

LOS PACIENTES CON FENÓMENO DE RAYNAUD SECUNDARIO SE COMPORTARON DIFERENTE, PROBABLEMENTE DEBIDO A INCAPACIDAD PULMONAR DE RESPUESTA POR ENFERMEDAD VASCULAR FIJA O HIPERSENSIBILIDAD AL FRIO EXCLUSIVAMENTE LOCAL.

ITO Y COLABORADORES ENCONTRARON DATOS DE HIPERTENSIÓN PULMONAR MEDIANTE ACOCARDIOGRAFÍA EN PACIENTES CON LEG Y ACTIVIDAD DE RECIENTE INICIO.

POR LO TANTO, ES POSIBLE QUE LA PRIMERA ALTERACIÓN HEMODINAMICA SEA AUMENTO DEL TONO VASOCONSTRICTOR Y QUE MAS TARDÍAMENTE SE DESARROLLE HIPERTENSIÓN PULMONAR FIJA.

EN APROXIMADAMENTE LA TERCERA PARTE DE LOS PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR SOLITARIA PUEDE COEXISTIR DATOS CLÍNICOS COMO ARTRALGIAS, ARTRITIS, FENÓMENO DE RAYNAUD

COMÚNMENTE ASOCIADOS A ENFERMEDADES DIFUSAS DEL TEJIDO CON--
JUNTIVO Y MARCADORES INMUNOLÓGICOS COMO ANTICUERPOS ANTINU--
CLEARES Y OTROS ANTICUERPOS NO ÓRGANO-ESPECÍFICOS.

Así, ES ATRACTIVO SUPONER QUE LA HIPERTENSIÓN PULMO
NAR Y EL FENÓMENO DE RAYNAUD PUEDEN SER CONDICIONES VASOES--
PÁSTICAS PRECIPITADAS POR MECANISMOS HUMORALES COMUNES, LOS
CUALES PODRÍAN SER COMPARTIDOS POR LOS PACIENTES QUE SUFREN
HP Y EGP O ARTRITIS REUMATOIDE O HIPERTENSIÓN PULMONAR SOLI--
TARIA.

TRATAMIENTO:

DESASFORTUNADAMENTE, CUANDO LOS PACIENTES CON HP SO--
LITARIA TIENEN SINTOMATOLOGÍA, LA "ARTERIOPATÍA PLEXOGENICA"
DE WAGENVORT USUALMENTE YA HA PROGRESADO A LA ARTERIOPATÍA
PLEXIFORME. LOS CAMBIOS IRREVERSIBLES EN LA RESISTENCIA DE
LOS VASOS SANGUÍNEOS ANULA LA CAPACIDAD DE DILATACIÓN A PESAR
DE QUE LA HIPERTENSIÓN ORIGINALMENTE HAYA SIDO POR CONSTRIC--
CIÓN.

LOS AGENTES VASODILADORES TIENEN EFECTOS MÍNIMOS
DE HIPOTENSIÓN Y DISMINUCIÓN DEL TONO EN LA CIRCULACIÓN PUL--
MONAR NORMAL. EN UNA FASE TEMPRANA DE LA HPP EL AUMENTO DE
LA RREACTIVIDAD Y DEL TONO VASOMOTOR PUEDEN PERMITIR UNA RES

PUESTA VASODILADORA PULMONAR BENÉFICA CON ESTOS AGENTES, E LEVANDO TAMBIÉN EL GASTO CARDÍACO.

LA HP PUEDE SER IDENTIFICADA EN FASES TEMPRANAS DE LEG, EGP O EMTC EXISTIENDO POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS EN ESTA FASE. ALGUNOS PACIENTES AISLADOS CON HPP HAN MOSTRADO REMISIÓN ESPONTÁNEA Y EXISTEN EJEMPLOS AISLADOS DE MEJORÍA DRAMÁTICA CON EL USO DE AGENTES VASODILADORES. ÉSTOS AGENTES PUEDEN MEJORAR LA FUNCIÓN CARDIOVASCULAR ÚNICAMENTE EN LOS PACIENTES EN QUE LA HP SE ASOCIA A UN TONO VASOMOTOR TODAVÍA REVERSIBLE, DE OTRA FORMA SU ADMINISTRACIÓN PUEDE INCLUSO TENER ALTO RIESGO.

EL GASTO DEL VENTRÍCULO DERECHO ES BAJO EN ESTOS PACIENTES Y PUEDE DISMINUIR MAS SI EL VASODILADOR REDUCE EL RETORNO VENOSO Y LA PRESIÓN DE LLENADO DEL VENTRÍCULO DERECHO O SI TIENE EFECTO INOTRÓPICO NEGATIVO, A MENOS QUE EXISTA UN AUMENTO CONSIDERABLE DEL GASTO DEL VENTRÍCULO DERECHO, LA VASODILACIÓN SISTÉMICA CAUSARÁ UNA CAIDA SEVERA DE LA PRESIÓN ARTERIAL.

LOS ESTUDIOS CON ACETILCOLINA, MOSTRARON INICIALMENTE QUE PROVOCABA DISMINUCIÓN DE LA PRESIÓN DE LA ARTERIA PULMONAR Y DE LA RESISTENCIA VASCULAR PULMONAR EN ALGUNOS PA

CIENTES CON HPP; COMO LA DROGA ES DEGRADADA EN EL PULMÓN, -
PUEDE APLICARSE SIN EFECTO SISTÉMICO, SIN EMBARGO, LA DROGA
DEBE SER APLICADA DIRECTAMENTE EN LA ARTERIA PULMONAR Y LOS
EFECTOS BENÉFICOS NO SE PRESENTAN EN TODOS LOS PACIENTES,

LA PROSTACICLINA (PGI₂) HA SIDO EVALUADA RECIENTE--
MENTE COMO PROBABLE VASODILATADOR PULMONAR, PERO ES POTEN---
CIALMENTE PELIGROSA YA QUE ALGUNOS PACIENTES SUFRIERON SOLO
VASODILATACIÓN SISTÉMICA.

ACTUALMENTE, PARECE SER QUE LA ELECCIÓN DE UN VASO-
DILATADOR DEBE SER ENTRE: AGONISTAS B₂ SINTÉTICOS COMO PER-
BUTEROL O BLOQUEADORES DE LOS CANALES LENTOS DE CALCIO COMO
NIFEDIPINA.

DESASFORTUNADAMENTE, CUANDO LA HP ES RECONOCIDA, GE-
NERALMENTE YA EXISTE GRADO IMPORTANTE DE OCLUSIÓN ESTRUCTU--
RAL AUN EN LOS PACIENTES CON LEG BAJO TRATAMIENTO MÉDICO ADE
CUADO..

ES IMPORTANTE CONSIDERAR QUE EL USO DE AGENTES VASO
DILATADORES DEBE SER EVALUADO CON ESTUDIO HEMODINÁMICO APRO-
PIADO EN ESTOS PACIENTES, COMO LO DEMOSTRARON NAVA-ZAVALA Y
COLABORADORES EN 1986⁽²⁹⁾.

FINALMENTE, LA ENTIDAD DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN EL LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO AUN TIENEN UNA GRAN CANTIDAD DE ASPECTOS QUE DEBEN DILUCIDARSE.

SERÁN EN EL FUTURO INDISPENSABLES INVESTIGACION QUE IDENTIFIQUE POR EJEMPLO SI ES POSIBLE LA DETECCIÓN TEMPRANA DE LA HP EN LEG, LA INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO CON ESTEROIDES EN LA INTERPRETACIÓN DE ESTUDIOS HEMODINÁMICOS Y FUNCIÓN PULMONAR.

- 1.- Talbott J.F.: Historical background of discoid and systemic lupus erythematosus, in Dubois E.L. (Ed): Lupus erythematosus. University of Southern California Press - 1974, pp 1-9.
- 2.- Ropes M.W.: History and classification, in Ropes M.W. (Ed): Systemic Lupus Erythematosus. Harvard University - press 1976, pp 1-12.
- 3.- Segal A.M, Calabrese L.H., Ahmad M., Etal: The pulmonary manifestations of systemic Lupus Erythematosus. Semin - arthritis rheum. 1985; 14: 202-224.
- 4.- Rothfield N.F.: Systemic Lupus Erythematosus Clinical - Aspects and Treatment, in Mc Carty D.J. (Ed): Arthritis- and allied conditions. Lea & Febiger 1985 pp 911-935.
- 5.- Kippel J.H.: Lupus Eritematoso Sistémico In Stein J.H. - (Ed) en Medicina Interna.Salvat Editores, S.A. 1983, - pp 1077-1085.
- 6.- Pines A, Kaplinsky N, Olchousky D, Et.Al. Pleuro-Pulmo - nary of Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Features- of its Subgrupus. Chest 1985; 88:129-135.
- 7.- Pérez D,Kramer N, Pulmonary Hipertención in Systemic - Lupus Erythematosus: Report of four cases and Review of- the Literature. Semin Arthritis Rheum 1981;11:177-181. -
- 8.- Nair SS, Askari Ad, Popelbta Cg, Etal. Pulmonary Hyper - tensión and Syctenic Lupus Erythematosus Arch Intern - Med 1980; 140:109-11.

- 9.- Quismorio Fp, Sharama O, Koss K, Etal: Immunopathologic and Clinical Studies in Pulmonary Hypertension - associated with Systemic Lupus Erythematosus. Semin - Arthritis Rheum 1984; 13: 349- 359.
- 10- Asherson RA, Oakley CM, Pulmonary Hypertension and - Systemic Lupus Erythematosus J Rheumatol 1986;13: 1-5.
- 11- Kanemoto N, Gonda N, Katsu K, Etal. Two cases of pulmonary Hypertension with Raynaud's Phenomenon. Primary - Pulmonary Hypertension and Systemic Lupus Erythematosus. (Jpn Heart) 1975; 16:354-60.
- 12- Castleman B, Swilly Re, Mc Neely Bucase records of the - Massachusetts General Hospital. N Engl J Med 1973; 288:- 204-10.
- 13- Sargent Js, Lockshin MD. Primary Pulmonary Hypertension and Sle. N Engl J Med (Letter) 1973;288:1078.
- 14- Cummings Fc. Primary Hypertension and Sle. N Engl J MED.- 1973; 288: 1078-9.
- 15- Wohl Mj, Castleman B: (Letter). N Engl J MED 1973.
- 16- Mack J.W. Pulmonary Hypertension in Systemic Lupus - Erythematosus. N.Engl J MED (Letter) 1973;289:157-158.
- 17- Fayemi O.A. Pulmonary Vascular Disease in Systemic - Lupus Erythematosus. Am J Clin Pathol 1976; 65:284-290.
- 18- Yeo P., Sinniah R. Lupus cor Pulmonale with Electron - Microscope and Immunofluorescent Antibody studies. Ann- Rheum dis 1975; 34:457-460.
- 19- Asherson R., Benbow A., Espeirs C., Etal. Pulmonary - Hypertension in Hydralazine induced Systemic Lupus -

Erythematosus: Association with C4 null allele Annrheum
dis 1986; 45: 771-773.

- 20- Marchesoni A., Messina K., Carrieri P., Etal Pulmonary-
Hypertension and Systemic Lupus Erythematosus. Clin Exp
Rheumatology 1983; 1:247-250.
- 21- Aszkenasy O., Clarke T., Hickling P., Etal Systemic -
Lupus Erythematosus, Pulmonary Hypertension, and left -
recurrent laryngeal nerve palsy. Ann Rheum dis 1987; -
46: 246-247.
- 22- Hodson P., Klemp P., Meyers O. Pulmonary Hypertension -
in Systemic Lupus Erythematosus: A report of four cases
Clin Exp Rheumatology 1983; 1:241-245.
- 23- Anderson N., Ali M. The Lupus Anticoagulant, Pulmonary-
Thromboembolism, and fatal Pulmonary Hypertension. Ann-
Rheum dis 1984; 43:760-763.
- 24- Bernstein R., Asherson R., Oakley C. Etal Anticentrome-
re antibody and Pulmonary Hypertension . Arthritis -
Rheum (Letter) 1984; 27:1075-1076.
- 25- Schwartzner H, Lieberman D, Getzoff B, Et Al: Systemic-
Lupus Erythematosus and Pulmonary y Vascular. Hyperten-
sion. Arch infer Med 1984; 144:605-607.
- 26- Asherson R; Morgan S, Harris N, Et Al; Pulmonary -
Hypertension and Chronic Cutaneous Lupus Erythematosus:
Association with the Lupus Anticoagulant. Arthritis -
Rheum 1985; 28:118.
- 27- Asherson R, Hackworth- Young C, Etal; Boey M. Pulmonary
Hypertension in systemic Lupus Erythematosus. Br Med J.-
1983; 287: 1024-1025.

- 28- GLADMAN, STERNBERG L. PULMONARY HYPERTENSION IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS 1985; 12:365-367
- 29- NAVA ZAVALA, A., SEDANE, M., AMIGO, MC. Y MARTÍNEZ LAVÍN M.; HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN EL LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO. RESÚMENES DE TRABAJO, XIV CONGRESO MEXICANO DE REUMATOLOGÍA, FEB. 25, 1986, PAG. 33.
- 30- FRAGA A.; URIBE M. (Ed) LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN TRATADO DE MEDICINA INTERNA. EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A. 1988 PP 898-908.
- 31.- NAVA ZAVALA, A., AMIGO, M. Y MARTÍNEZ LAVÍN, M.: EL CORAZÓN EN EL LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO. PRINC. CARDIOL. 1986; ÉPOCA II 2:53-63.