



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ.

TÍTULO DE TESIS:  
“NIVELES DE ENDOTELINA-1, PROTEÍNA QUIMIOATRAYENTE DE  
MONOCITOS-1 E HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A  
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN UNA COHORTE  
EVALUADA A 6 AÑOS”

T E S I S D E P O S G R A D O  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA.

P R E S E N T A:  
DRA. CLAUDIA BEATRIZ HÜBBE TENA

TUTOR Y ASESOR DE TESIS:  
DR. LUIS MANUEL AMEZCUA GUERRA

MEXICO D. F.

AGOSTO DE 2012.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



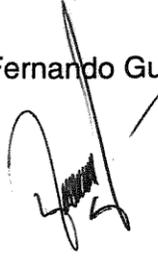
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

Dr. José Fernando Guadalajara Boo



---

Director de Enseñanza  
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

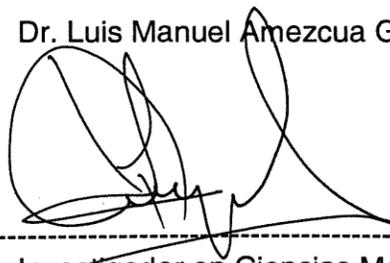
Dr. Manuel Martínez-Lavín García-Lascurain



---

Profesor titular del curso de especialidades en Reumatología  
Jefe del departamento de Reumatología  
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Dr. Luis Manuel Amezcua Guerra



---

Investigador en Ciencias Médicas  
Departamento de Inmunología y Reumatología  
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

## **AGRADECIMIENTOS**

Por medio de estas líneas quiero expresar mi más sincero agradecimiento por todo el apoyo que he recibido para la realización de este proyecto, que inició desde el primer día de la subespecialidad de reumatología. A todos mis maestros: Dr. Manuel Martínez-Lavín García-Lascurain, Dr. Luis Manuel Amezcua Guerra, Dra. Angélica Vargas Guerrero y Dra. Aline Martínez Martínez, gracias por sus enseñanzas.

De manera especial quisiera nombrar al Dr. Luis Humberto Silveira Torre quien con su paciencia, profesionalismo y gran calidad humana me asesora y me enseña todos los días. Muchas gracias Doctor, lo extrañaré mucho cuando me vaya.

Por último, agradecer a Violeta, Tania y Selma, grandes médicos, personas y amigas con las que he compartido momentos muy especiales que siempre recordaré.

## ÍNDICE

I.	Resumen.....	5
II.	Introducción.....	8
III.	Justificación.....	19
IV.	Hipótesis.....	20
V.	Objetivos.....	21
VI.	Métodos.....	22
VII.	Resultados.....	26
VIII.	Discusión.....	35
IX.	Conclusiones.....	38
X.	Bibliografía.....	39

## RESUMEN

**Introducción:** La hipertensión pulmonar (HP) es el incremento de la presión arterial pulmonar media  $\geq 25$  mmHg en reposo, medida por cateterismo derecho. La ecocardiografía (ECO) ha surgido como una prueba de escrutinio no invasiva, sustituta del cateterismo cardiaco, útil para definir la presencia de HP como improbable (Presión sistólica de la arteria pulmonar [PSAP]  $\leq 36$  mmHg), posible (37-50 mmHg) o probable ( $>50$  mmHg). El lupus eritematoso sistémico (LES) cursa frecuentemente con alteraciones hemodinámicas incluyendo HP. La información disponible sobre HP en LES es escasa y varía ampliamente según el sustrato étnico-geográfico estudiado.

**Objetivo:** Con respecto a HP, definir las características basales, asociaciones clínicas y biomarcadores en una cohorte mexicana de pacientes con LES.

**Métodos:** Estudio analítico sobre una cohorte de seguimiento longitudinal conformada en 2005 con 139 pacientes ambulatorios con LES. Esta incluyó registro amplio de variables clínicas, índices de actividad (SLEDAI-2K) y daño orgánico acumulado (SLICC/ACR), pruebas de laboratorio generales y perfil de autoanticuerpos; además, se almacenó 1 mL de suero en condiciones estándar. Seguimiento clínico regular a intervalos de 3 meses.

**Estudio actual:** se incluyó a los pacientes sometidos a ECO por cualquier motivo en la fecha de reclutamiento ( $\pm 6$  meses). La información se colectó a partir de la base de datos original y se midió la concentración de endotelina-1 (ET-1), proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1 ó CCL2) a partir del suero almacenado.

**Estadística descriptiva:** porcentajes o proporciones y mediana (intervalo intercuartilar). Contraste de hipótesis:  $\chi^2$  para tendencias o Kruskal-Wallis con post-prueba de Dunn. Asociaciones: coeficiente de correlación ( $\rho$ ) de Spearman. Significancia en  $P \leq 0.05$ .

**Resultados:** 55 pacientes satisficieron la inclusión. Acorde a la PSAP, se conformaron tres grupos: HP improbable (n=26, 96% femenino, edad 34.5, 24-46 años); HP posible (n=16, 81% femenino, edad 49, 38-53 años); HP probable (n=13, 100% femenino, edad 41, 38-56 años).

No hubo diferencias en las características demográficas o serológicas y la concentración de biomarcadores fue similar entre los grupos. Se observó mayor daño orgánico acumulado en los pacientes con HP según índice SLICC/ACR de 1 (1-2), 3 (1.7-4) y 3 (2-6;  $P=0.0009$ ); artritis activa en 12%, 13% y 38% ( $P=0.05$ ); historia de tromboembolia pulmonar en 8%, 13% y 46% ( $P=0.005$ ); grosor del septum interventricular de 9 (9-10), 10.5 (9-12) y 10 mm (9-12;  $P=0.04$ ); diámetro diastólico del ventrículo derecho (DD VD) de 27.5 (27-30.2), 37 (35.5-39) y 41 mm (35.5-45.7;  $P=0.004$ ), respectivamente.

La PSAP mostró correlación directa con la edad ( $\rho$  0.29), tiempo de evolución del LES ( $\rho$  0.32), creatinina sérica ( $\rho$  0.26), SLEDAI-2K ( $\rho$  0.26), SLICC/ACR ( $\rho$  0.55), diámetro de aurícula izquierda ( $\rho$  0.45), grosor del septum interventricular ( $\rho$  0.33) y DD VD ( $\rho$  0.71); así como correlación inversa con complemento C3 ( $\rho$  -0.25) y CH50% ( $\rho$  -0.25).

Causas de HP (PSAP  $\geq 37$  mmHg): enfermedad del tejido conjuntivo (32%), enfermedad cardiaca intrínseca (26%), tromboembolismo pulmonar (26%), enfermedad pulmonar primaria (16%).

**Conclusiones:** En LES, la HP se presenta en pacientes con daño orgánico acumulado e historia de tromboembolia pulmonar. Los marcadores de inflamación proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, ET-1 y MCP1, así como el tipo de autoanticuerpos presentes son útiles para discriminar la HP en pacientes con LES.

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad compleja con consecuencias devastadoras para la calidad de vida y la supervivencia. La HP puede ser idiopática, hereditaria, inducida por drogas o toxinas, o puede estar asociada a la infección del virus de inmunodeficiencia humana, hipertensión portal, enfermedades cardíacas congénitas, esquistosomiasis o a la anemia hemolítica. También puede presentarse como una complicación cardiopulmonar de diferentes enfermedades autoinmunes como esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide o a la enfermedad mixta del tejido conjuntivo. Estas enfermedades asociadas a HP se han agrupado en el grupo 1 de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para HP.<sup>1,2</sup>

En la actualidad no se tiene del todo claro la fisiopatología de la HP. Se caracteriza por disminución del lecho vascular pulmonar asociado a la disfunción extensa de la capa endotelial, adventicia y el músculo liso. Factores genéticos y ambientales están involucrados en la etiopatogenia. Otras condiciones predisponentes son el desequilibrio entre una respuesta vasoconstrictora y vasodilatadora, una respuesta inmune e inflamatoria descontrolada y alteración del balance entre la proliferación y la muerte celular. Estos procesos conducen a un flujo vascular limitado y pueden resultar en aumento de la resistencia de la vasculatura pulmonar.<sup>3</sup>

## Definición de Hipertensión Pulmonar

La HP es el incremento en la presión media de la arteria pulmonar  $> 25$  mm Hg, medida por cateterismo cardíaco derecho en reposo. Este valor surge como un umbral arbitrario que ha sido utilizado para incluir pacientes en la mayoría de los ensayos clínicos controlados y en los registros de pacientes.<sup>4</sup> En individuos sanos, la presión media de la arteria pulmonar en reposo es de  $14 \pm 3$  mmHg, con un límite superior de normalidad de aproximadamente 20 mm Hg, mientras que el significado fisiológico de los valores intermedios (21-24 mm Hg) no está esclarecido. La definición de HP en ejercicio es 30 mmHg, sin embargo personas sanas pueden tener valores más elevados. Actualmente no existe consenso sobre la definición de HP durante el ejercicio, por lo que no se recomienda el uso de este criterio como parámetro de clasificación.<sup>2</sup>

Se debe distinguir la diferencia que existe entre HP e hipertensión arterial pulmonar (HAP). La HAP es una condición clínica caracterizada por la presencia de HP de origen precapilar, en ausencia de otras causas de HP precapilar como enfermedad pulmonar primaria o tromboembolismo crónico (Tabla 1). El término HAP incluye diferentes entidades clínicas que comparten similitud en el cuadro clínico y en los cambios histopatológicos de la microcirculación pulmonar.<sup>2</sup>

Tabla 1. Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar.<sup>2</sup>

<p><b>Hipertensión arterial pulmonar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1.1. Idiopática</li> <li>1.2. Hereditaria <ul style="list-style-type: none"> <li>1.2.1. BMPR2, receptor 2 de la proteína morfogenética de hueso</li> <li>1.2.2. ALK-1, quinasa del receptor de activina-1, endoglin</li> <li>1.2.3. Defecto primario desconocido</li> </ul> </li> <li>1.3. Inducida por fármacos, drogas y toxinas</li> <li>1.4. Asociada con <ul style="list-style-type: none"> <li>1.4.1. Enfermedades del tejido conjuntivo</li> <li>1.4.2. Infección por VIH</li> <li>1.4.3. Hipertensión portal</li> <li>1.4.4. Enfermedad cardíaca congénita</li> <li>1.4.5. Esquistosomiasis</li> <li>1.4.6. Anemia hemolítica crónica</li> </ul> </li> <li>1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido</li> </ul>
<p><b>1' Enfermedad veno-oclusiva pulmonar, hemangiomatosis capilar pulmonar, o ambas</b></p>
<p><b>2. Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad de corazón izquierdo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2.1. Disfunción sistólica</li> <li>2.2. Disfunción diastólica</li> <li>2.3. Enfermedad valvular</li> </ul>
<p><b>3. Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad pulmonar, hipoxia, o a ambas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</li> <li>3.2. Enfermedad intersticial pulmonar</li> <li>3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto, restrictivo y obstructivo</li> <li>3.4. Trastornos respiratorios del sueño</li> <li>3.5. Hipoventilación alveolar</li> <li>3.6. Exposición crónica a grandes altitudes</li> <li>3.7. Anormalidades del desarrollo</li> </ul>
<p><b>4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica</b></p>
<p><b>5. Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales o desconocidos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>5.1. Padecimientos hematológicos: trastornos mieloproliferativos, esplenectomía</li> <li>5.2. Padecimientos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis</li> <li>5.3. Padecimientos metabólicos: enfermedad por almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Gaucher, anormalidades tiroideas</li> <li>5.4. Otras: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal terminal en diálisis</li> </ul>

## Epidemiología

La prevalencia de HP se ha estimado de 15 casos por millón de habitantes adultos de acuerdo al registro nacional francés. Estudios provenientes de Francia y Suecia estiman una prevalencia de HP asociada a enfermedades del tejido conjuntivo entre 2.3 y 10 casos por millón de habitantes, respectivamente.<sup>6</sup>

La prevalencia de HAP en pacientes con LES varía ampliamente según las diferentes cohortes por múltiples factores, como variedad en los grupos poblacionales estudiados, falta de uniformidad para definir HP y porque se utilizan diferentes abordajes diagnósticos (ecocardiograma versus cateterismo cardiaco derecho). Se ha informado que la prevalencia varía entre 0.5% y 14%.<sup>5</sup> Un estudio en China estimó, mediante ecografía, que el 11% de 84 pacientes tenían elevada la presión de la arteria pulmonar;<sup>6</sup> mientras, en una cohorte canadiense, se observó que el 14% de los pacientes tenían anomalías de la presión pulmonar por ecocardiografía.<sup>7</sup> En otro estudio de cohortes en el Reino Unido, la prevalencia de HP en LES por ecocardiograma fue de 4.2%.<sup>8</sup> Posiblemente la frecuencia de HAP en LES ha sido sobrestimada, ya que la mayor parte de los estudios disponibles no tienen confirmación mediante cateterismo del corazón derecho y la ecocardiografía puede arrojar muchos falsos positivos.<sup>9</sup> El estudio REVEAL es un registro de 54 centros en Estados Unidos para pacientes con HP. Es la cohorte con mayor número de pacientes registrados con HP por medio de cateterismo (n = 2967). El registro incluyó 641 pacientes con HP asociados a enfermedad del tejido conjuntivo, de los cuales 110 pacientes tienen LES.<sup>10</sup> La Tabla 2 nos muestra un análisis comparativo de las características demográficas y diagnósticas entre la

hipertensión pulmonar idiopática, HP asociada a enfermedades del tejido conjuntivo (HP-ETC), HP asociada a LES (PH-LES) e HP asociada a esclerosis sistémica (HP-ES) que se observaron en el registro REVEAL.

Tabla2: Registro REVEAL

	HPI	ETC	LES-HP	ES-HP
Total de pacientes #	1251	641	110	399
Pacientes recientemente diagnosticados (%)	14	15	14	16
Edad (años)	50.1 ±17.5	57.1 ±13.7	45.5 ±11.9	61.8 ±11.1
Genero (#)				
Femenino	987	578	104	353
Masculino	264	63	6	46
Raza (%)				
Blanca	74.8	71.8	37.4	83.9
Afro-Americana	11.7	16.5	31.8	10.9
Hispánica	8.3	7.5	17.8	3.6
Otra	5.2	4.2	13.1	1.6
Fenómeno de Raynaud (%)	1.4	26.5	13.6	32.6
Insuficiencia renal (%)	3.9	6.9	4.6	8.7
Tiempo entre cateterismo e ingreso (meses)	41.1 ± 44.1	27.2 ± 29.9	34.4 ± 39.1	24.2 ± 24.1
BNP (pg/mL)	245.6 ± 427.2	432.8 ± 789.1	263.8 ± 338.8	552.2 ± 977.8
DLCO (%)	63.6 ± 22.1	44.9 ± 18	53.3 ± 19.5	41.2 ± 16.3
Tratamiento inmunosupresor (%)	1.3	11.9	22	6.8
Supervivencia al año (%)	93	86	94	82

Los pacientes con HP-LES eran más jóvenes comparándolos con los pacientes que tenían HP asociadas a otras enfermedades del tejido conjuntivo. En ambos grupos predominó el género femenino. Otros estudios de cohorte, reportan características demográficas similares en pacientes con HP asociada a LES. Predominantemente son mujeres en edad reproductiva de 18 a 40 años; con una

relación mujer: hombre de 10:1. En el estudio REVEAL, el 37% de las pacientes eran de raza blanca, comparándolo con 84% en la HP asociada a esclerosis sistémica. Un tercio de los pacientes con HP asociada a esclerosis sistémica presentaron fenómeno de Raynaud, mientras que los pacientes con LES fueron 14% ( $P < 0.0001$ ). Otros estudios reportan la prevalencia del fenómeno de Raynaud en 90% y 45% en esclerosis sistémica y LES, respectivamente.

### Fisiopatología de HP asociada a LES

Aunque la relación causal entre HP y LES no está bien establecida, varios elementos presentes en LES (vasculitis, trombosis *in situ* y fibrosis pulmonar) pueden causar proliferación del endotelio y músculo liso, así como daño en la vasculatura pulmonar, que resulta en HP. Aumento en la resistencia vascular pulmonar puede ser originado por múltiples mecanismos, como hipoxia generada por enfermedad pulmonar (vasoconstricción hipóxica), hipertensión venosa pulmonar por cardiopatía izquierda, anticuerpos antifosfolípidos que predispongan a trombosis *in situ* o tromboembolia aguda o crónica, y hemangiomatosis pulmonar capilar o enfermedad venooclusiva pulmonar.<sup>3</sup>

Hallazgos de autopsias sugieren mecanismos multifactoriales como causantes de la HP asociada a LES. Los datos vasculares histopatológicos son similares a los pacientes con hipertensión pulmonar idiopática, éstos son: lesiones plexiformes hipertrofia muscular, y proliferación de la íntima. Estudios han demostrado un desequilibrio entre las moléculas vasodilatadoras y vasoconstrictoras, con niveles más elevados de ET-1 y tromboxano A<sub>2</sub>, e inhibición de la producción de prostaglandinas por las células endoteliales. Alteraciones en la función del

endotelio está implicado en la patogénesis de la arterioesclerosis y las enfermedades vasculíticas autoinmunes, incluyendo al LES. En un estudio se expusieron al frío a pacientes con LES que tuvieran o no fenómeno de Raynaud y se les midió las concentraciones de factores endoteliales en plasma, como el factor de von Willebrand (vWF) y la endotelina-1 (ET-1). Los niveles de vWF y ET-1 fueron mayores que en los controles sanos, independientemente si tenían o no LES. Después de la prueba de provocación con frío, los niveles de vWF y ET-1 fueron mayores en los pacientes con LES y fenómeno de Raynaud, seguido de los pacientes con LES sin fenómeno de Raynaud y por último en los pacientes controles.<sup>11</sup> La elevación de ET-1 puede estar asociada a la HP en LES, y puede estar asociado a actividad de la enfermedad, como glomerulonefritis.<sup>12</sup> En HP idiopática y en HP asociada a escleroderma, la ET-1 está elevada. De forma similar, la ET-1 es mayor en LES que en controles. La ET-1 es un vasoconstrictor potente y un péptido que favorece la proliferación endotelial. Los niveles de ET-1 correlacionan con títulos de anticuerpos anti-células endoteliales IgM y complejos inmunes en LES. Los anticuerpos anti-células endoteliales IgM pueden estimular ET-1 e iniciar la lesión vascular.<sup>13</sup> Este mecanismo de HP es diferente del de esclerosis sistémica, donde no se han encontrado anticuerpos anti-células endoteliales IgM.<sup>12</sup> En la literatura no es claro si la HP es más común en pacientes con actividad lúpica o en pacientes que tienen fenómeno de Raynaud.<sup>6</sup> La prevalencia de fenómeno de Raynaud en LES es de 25%. Aproximadamente, la mitad de los pacientes con LES y HP tienen fenómeno de Raynaud.<sup>7</sup>

Otro mecanismo fisiopatológico involucra depósito del complemento y de inmunoglobulinas en las paredes en las paredes arteriales. Los mecanismos inmunes e inflamatorios juegan un papel importante en la patogénesis y la progresión de la HP, especialmente en pacientes con enfermedades del tejido conjuntivo. Se ha validado la hipótesis inflamatoria en HP en múltiples estudios; esto es porque se ha encontrado infiltrado de macrófagos y linfocitos en las lesiones plexiformes. Otro hallazgo que sustenta la hipótesis inflamatoria es el depósito de IgG y complemento en la pared pulmonar. Además se ha encontrado niveles séricos elevados de citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento en arterias pulmonares en pacientes con HP grave.<sup>7</sup>

La proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1) es una citocina proinflamatoria que tiene una potente actividad quimioatrayente para monocitos y macrófagos. Ésta activa a los monocitos y macrófagos para producir citocinas y moléculas de adhesión. La MCP-1 se produce en respuesta a la inflamación. Sus niveles elevados en plasma se han reportados en pacientes con HP idiopática.<sup>14</sup>

#### HP asociado al síndrome antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido se define por la presencia continua de anticuerpos antifosfolípidos con trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos, y/o pérdidas fetales recurrentes o morbilidad obstétrica. Este síndrome puede ocurrir de forma aislada o en asociación con LES. Es bien conocido la alta prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en la HP asociada a LES; se presentan en el 83% de los pacientes con HP asociado a LES y en el 30% al 50% de los pacientes con LES sin HP, comparado con el 7% de los pacientes con esclerosis

sistémica. Estos anticuerpos se han reportado en el 10% al 15% de los pacientes con HP idiopática; estos pacientes tienen un alto riesgo de desarrollar alguna enfermedad del tejido conjuntivo, especialmente LES. Los anticuerpos antifosfolípidos activan las células endoteliales, monocitos y plaquetas, generando un estado protrombótico. Los pacientes con estos anticuerpos son más susceptibles de desarrollar arteriopatías trombóticas que pueden causar tromboembolia pulmonar e HP tromboembólica crónica. Se han reportado niveles elevados de endotelina-1 (ET-1) en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos, que posiblemente pueden causar vasoconstricción en la HP. Los pacientes con síndrome antifosfolipídico asociado a LES y niveles elevados de anticuerpos antifosfolípidos tienen una alta prevalencia de enfermedad valvular (endocarditis de Libman-Sacks que puede contribuir con HP venosa).<sup>3,15</sup>

En un estudio realizado en Toronto con 120 pacientes lúpicos que tenían ecocardiograma, el 14% tuvo una presión sistólica del ventrículo derecho  $\geq 40$  mmHg, 37% tuvo 30–39 mmHg, y 51% tuvo  $< 30$  mmHg. No hubo diferencia estadística para la serología, actividad de la enfermedad, y daño a órgano entre los tres grupos.<sup>7</sup> En otro estudio realizado en Túnez con 100 pacientes lúpicos, la frecuencia de HP fue mayor en los pacientes con anticuerpos anti- $\beta 2$  glucoproteína 1 (anti- $\beta 2$ gp1) (25% de los pacientes tenían anti- $\beta 2$ gp1 positivos contra 2% que tuvieron anticuerpos negativos,  $P < 0.00001$ ).<sup>16</sup>

## Diagnóstico

El ecocardiograma es el método de imagen no invasivo de elección para evaluar la anatomía y la función del corazón. Aunque la ecocardiografía sólo

permite estimaciones de la presión de la arteria pulmonar, la facilidad y alta accesibilidad del estudio lo han colocado como el estudio de imagen de primera elección en caso de sospecha de HP. Recientemente se han propuesto criterios arbitrarios para la detección de HP. De acuerdo con este sistema, el diagnóstico de HP es improbable cuando se demuestra una velocidad de regurgitación tricuspídea  $\leq 2.8$  m/s-1 y PSAP  $\leq 36$  mm Hg en ausencia de otras características sugestivas de HP; es posible cuando se encuentra una velocidad de regurgitación tricuspídea  $\leq 2.8$  m/s-1 y PSAP  $\leq 36$  mm Hg en presencia de otras características ecocardiográficas sugestivas de HP, o cuando la velocidad de regurgitación tricuspídea está entre 2.9 y 3.4 m/s -1 con PSAP de entre 37 y 50 mmHg. Por último, el diagnóstico de HP es probable cuando la velocidad de regurgitación tricuspídea es  $> 3.4$  m/s-1 en presencia de PSAP  $> 50$  mm Hg.<sup>2,4</sup>

El cateterismo cardíaco derecho es el estudio diagnóstico de elección para la HP. Las variables utilizadas incluyen la medición de la presión de la arteria pulmonar (sistólica, diastólica y media), presión del ventrículo derecho, presión de la aurícula derecha, gasto cardíaco, saturación de oxígeno central y presión capilar pulmonar/presión de enclavamiento pulmonar. Con estos parámetros es posible estadificar el daño hemodinámico del corazón derecho así como identificar si la HP es de origen precapilar o postcapilar. En pacientes con HAP (grupo 1) se debe evaluar la reactividad vascular de la circulación pulmonar para identificar aquellos individuos que pudieran beneficiarse de la terapia vasodilatadora con bloqueantes de los canales de calcio. La prueba de tolerancia vasodilatadora se realiza habitualmente mediante la infusión de adenosina o epoprostenol, o la

inhalación de óxido nítrico. Sólo un 10% de los pacientes con HAP tendrán una respuesta de vasodilatación aguda; la mitad de ellos también mostrarán una respuesta sostenida al tratamiento a largo plazo con altas dosis de bloqueantes de los canales de calcio. Éstos son los únicos pacientes que pueden ser sometidos de manera segura a este tipo de terapia. No se recomienda realizar estudios de vasorreactividad en pacientes con HP de los grupos clínicos 2, 3, 4 y 5 (Tabla 1).<sup>2,4</sup>

## JUSTIFICACIÓN

La hipertensión pulmonar es una complicación cardiopulmonar que tiene lugar en diferentes enfermedades autoinmunes. Aun cuando el lupus eritematoso sistémico es la segunda enfermedad reumática en frecuencia que se asocia con HP, la mayor parte de la información proviene de pequeñas series de casos o reporte de casos de pacientes de origen étnico caucásico o mediterráneo. Esto sugiere que parte de la información disponible no es aplicable en nuestra población.

También, se ha detectado que la disfunción endotelial puede ser un factor importante para el inicio de HP, posiblemente éste genera vasoespasmo. Se han encontrado niveles elevados de ET-1 en pacientes con HP asociada a LES en pequeñas series de casos o reporte de casos de pacientes de origen étnico caucásico o mediterráneo.<sup>13</sup>

Se han encontrado en HP idiopática niveles plasmáticos elevados de MCP-1.<sup>14</sup> No se ha estudiado en pacientes con HP asociada a LES.

## **HIPÓTESIS**

Los niveles séricos de ET-1 y MCP1 están elevados en pacientes con HP asociada a LES.

## **OBJETIVOS GENERALES**

Explorar el papel de la ET-1 y la MCP-1 en HP asociada a LES.

### Objetivos específicos

1. Definir las características basales, asociaciones clínicas y serológicas y los hallazgos ecocardiográficos a largo plazo en una cohorte mexicana de pacientes con HP asociada a LES.
2. Valorar si los niveles en suero de endoteína-1 y la MCP-1 se encuentran asociados a HP en LES y al grado de PSAP.

## MÉTODOS

### 1. Diseño

Se realizó un estudio analítico de corte transversal sobre una cohorte de seguimiento longitudinal conformada en 2005 con 139 pacientes ambulatorios con LES.

En el 2005, se reclutaron pacientes con diagnóstico establecido de LES de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología, provenientes del departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. Previa aceptación y firma de consentimiento, todos los pacientes fueron revisados clínicamente y se analizaron los expedientes clínicos y los reportes de laboratorio para evidenciar la actividad de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas fueron definidas de la siguiente manera: Artritis, presencia de 2 o más articulaciones con dolor e inflamación o derrame articular confirmada por examen físico. Involucro renal, proteínas en orina  $\geq 0.5$  g/día, tasa de filtrado glomerular  $\leq 50\%$  del esperado, sedimento urinario activo con presencia de  $>5$  leucocitos o eritrocitos por campo de alto poder, cilindros urinarios, o insuficiencia renal crónica que requiera terapia de sustitución. Involucro mucocutáneo, eritema malar, alopecia difusa o en parches, ulceraciones nasales u orales, fotosensibilidad o lesiones lúpicas discoides. Involucro neuropsiquiátrico, epilepsia, psicosis no asociada a glucocorticoides, estado confusional agudo, migraña lúpica, neuropatía craneal, disfunción cognitiva o mielitis transversa. Vasculitis, ulceraciones, gangrena, infartos periungueales o hemorragias “en astilla”. Serositis, frote o derrame pleural o pericárdico, confirmados por radiografía

de tórax o ecocardiografía, respectivamente. Involucro hematológico, conteo plaquetario  $\leq 100,000$  células/mm<sup>3</sup>, leucopenia  $\leq 3,000$  células/mm<sup>3</sup> o anemia hemolítica autoinmune. El grado de actividad de la enfermedad se evaluó mediante el instrumento clinimétrico Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), mientras que el daño orgánico acumulado se determinó mediante el instrumento Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR). Por último, se registraron los resultados de los siguientes análisis de laboratorio: Biometría hemática con conteo diferencial, creatinina y proteína C reactiva de alta sensibilidad en suero, examen general de orina con análisis de sedimento, volúmenes urinarios y proteínas en orina de 24 horas. Cuantificación de proteínas séricas C3 y C4 del complemento así como actividad hemolítica al 50% (CH50%). Además, titulación y patrón de inmunofluorescencia de anticuerpos antinucleares (sustrato de células HEp-2), perfil de autoanticuerpos anti-dsDNA (fluorescencia en *Crithidia luciliae*), anti-RNP, anti-Sm, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anticardiolipina (aCL) en isotipos IgG e IgM y anti- $\beta_2$ gp1 IgG e IgM mediante inmunoensayo enzimático (ELISA). Finalmente, a cada paciente se le tomó una muestra sanguínea a través de punción venosa antecubital, y se almacenó 1 mL de suero en condiciones estándar. Se llevó un seguimiento clínico regular en intervalos de aproximadamente 3 meses para cada paciente.

Estudio actual (2012):

De la base de datos previamente realizada en 2005, se seleccionaron a los pacientes que por cualquier motivo hubieran sido sometidos a un ECO TT en 2005

(+6 meses del momento del reclutamiento). De acuerdo con las guías de diagnóstico y tratamiento de HP de la Sociedad Europea de Cardiología, la cohorte se dividió en tres grupos según la PSAP: improbable (PSAP  $\leq$ 36 mmHg), posible (PSAP 37-50 mmHg) y probable (PSAP >50 mmHg). A partir del suero almacenado en 2005, se midió la concentración de ET-1 y MCP-1 por ELISA.

## 2. Pacientes

Criterios de inclusión:

1. Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico establecido de LES de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología.
2. Ecocardiograma realizado en el 2006.
3. En el año 2005 fueran registrados en la base de datos.
4. En el año 2005 se les haya tomado muestra sérica.
5. Edad mayor a 18 años.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con LES que no contaran con ecocardiograma del 2006.

## 3. Análisis estadístico

Las variables discretas se describen mediante porcentajes o proporciones y el contraste de hipótesis se realizó mediante la prueba de chi cuadrada para tendencias. Para las variables continuas se usaron medianas con intervalo

intercuartilar y el contraste se realizó mediante prueba de Kruskal-Wallis con post-prueba de Dunn.

La asociación entre variables se calculó mediante el coeficiente de correlación ( $\rho$ ) de Spearman con intervalos de confianza al 95%.

La significancia estadística se fijó con un valor de  $p < 0.05$ . Todos los cálculos se procesaron en el paquete estadístico GraphPad Prism versión 4.02 (GraphPad Inc, San Diego CA, USA).

## RESULTADOS

Cincuenta y cinco pacientes satisficieron los criterios de inclusión. De acuerdo a la PSAP, se conformaron tres grupos: HP improbable, HP posible e HP probable. En la Tabla 3 se pueden observar las características clínicas y demográficas de los 3 grupos. Veintiséis pacientes se encontraron en el grupo de HP improbable, del cual el 96% fue femenino y tuvieron una mediana de edad de 34.5 años con un rango intercuartilar de 24 a 46 años. Dieciséis pacientes se encontraron en el grupo de HP posible, el 81% era de género femenino y tuvieron una mediana de edad de 49 años, con un rango intercuartilar de 38 a 53 años. Trece pacientes presentaron HP probable; el 100% era femenino y tuvieron una mediana de edad de 41 años, con un rango intercuartilar de 38 a 56 años. La duración de la enfermedad fue similar entre los tres grupos, así como los medicamentos que tenían indicados los pacientes.

Se observó mayor daño orgánico acumulado en los pacientes con HP según índice SLICC/ACR. Los pacientes con PSAP  $\leq 36$  mmHg tuvieron una mediana de 1 con un rango intercuartilar de 1 a 2. En los pacientes con PSAP de 37 a 50 mmHg la mediana fue de 3 con un rango intercuartilar de 2 a 4, y en los pacientes con PSAP  $>50$  mmHg la mediana fue de 3 con rango intercuartilar de 2 a 6. Hubo una diferencia entre los tres grupos con una P de 0.0009. El número de pacientes con daño renal, neurológico, vasculitis y mucocutáneo fue similar para los tres grupos. Hubo mayor número de pacientes con artritis activa en pacientes con HP. La mediana de pacientes con PSAP  $<36$  mmHg y artritis fue de 3, la mediana de pacientes con PSAP 37 a 50 mmHg fue de 2, y la mediana de

pacientes con PSAP >50 mmHg fue de 5. Hay diferencia entre los grupos con P de 0.05. También, mayor número de pacientes con historia de TEP tuvieron HP. 8% de los pacientes con PSAP <36 mmHg tuvieron TEP; 10% de los pacientes con PSAP 37 a 50, y 46% de los pacientes con PSAP >50 mmHg tenían historia de TEP. Hubo una diferencia entre los grupos con una P de 0.005. Un número similar de pacientes presentaron síndrome de Sjögren y esclerosis sistémica en los tres grupos.

Tabla 3. Características clínicas y demográficas. Las cifras están en proporción o en mediana (intervalo intercuartilar), según corresponda.

	PSAP ≤36 mmHg (n=26)	PSAP 37-50 mmHg (n=16)	PSAP >50 mmHg (n=13)	P
Género femenino	25	13	13	NS
Edad	34.5 (24-46)	49.5 (38-53)	41 (38-56)	NS
Duración del LES	4.5 (2-7.5)	5 (4-10)	7 (4-15)	NS
CFM	1	2	1	NS
AZA	8	2	3	NS
MFM	2	2	1	NS
MTX	5	1	3	NS
HCQ	22	8	8	NS
GC <10 mg/d	7	6	4	NS
GC >10 mg/d	11	8	5	NS
Anticoagulación	9	8	7	NS
HAS	9	6	5	NS
DM2	1	2	1	NS
SLEDAI	6 (2-12)	5 (4-12)	12 (8-14)	NS
SLICC/ACR	1 (1-2)	3 (2-4)	3 (2-6)	0.0009
Renal	8	3	4	NS
Neurológico	1	1	3	NS
Vasculitis	3	1	3	NS
Artritis	3	2	5	0.05
Mucocutáneo	8	4	4	NS
Historia de TEP	8%	13%	46%	0.005
Síndrome de Sjögren	5	4	2	NS
Esclerosis sistémica	2	0	1	NS

Tabla 4. Análisis de laboratorio. Las cifras están en proporción o en mediana (intervalo intercuartilar), según corresponda.

	PSAP $\leq$ 36 mmHg (n=26)	PSAP 37-50 mmHg (n=16)	PSAP >50 mmHg (n=13)	P
PCR	6.1 (2.4-8)	5.8 (1.1-15.3)	4.3 (1.1-10.4)	NS
VSG	27 (16.5-40)	26.5 (13-32.5)	22 (19-25)	NS
BUN	14.4 (11.2-19.1)	15.5 (10.3-24.2)	16.4 (12-43.3)	NS
Crea	0.97 (0.8-1)	0.98 (0.8-1.2)	1.09 (0.8-1.2)	NS
Proteínas en orina 24 h	171 (59-793)	232 (117-459)	137 (75-1161)	NS
Depuración de creatinina	61 (43-76)	59.5 (37-78)	65.4 (33-82)	NS
C3	90.3 (72-108)	77.6 (65-93)	79.9 (70-85)	NS
C4	15.5 (8.5-18.8)	15.4 (8.4-20.1)	12.4 (9.7-17.5)	NS
AAN +	26	16	13	NS
Anti-dsDNA +	19	7	9	NS
Anti-Sm +	7	5	5	NS
Anti-Ro +	13	8	8	NS
Anti-La +	3	3	3	NS
Anti-RNP	12	8	6	NS
Anti-centrómero +	0	1	1	NS
Anti-Scl70 +	0	1	0	NS
AL +	4	1	2	NS
Anti- $\beta$ 2gp1 IgG +	6	0	2	NS
Anti- $\beta$ 2gp1 IgM +	7	0	3	NS
aCL IgG +	12	12	6	NS
aCL IgM +	9	8	3	NS

En los estudios de laboratorio (Tabla 4), los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG) tuvieron niveles semejantes en los 3 grupos. La función renal, evaluada con el nitrógeno ureico (BUN), la creatinina, la cuantificación de proteínas en 24 horas y la depuración de creatinina, tampoco fue diferente entre los grupos. No hubo diferencia significativa para los niveles de complemento, tanto C3 como C4. Todos los pacientes tuvieron anticuerpos antinucleares (AAN) positivos. No existió

diferencia estadísticamente significativa entre grupos en relación al número de pacientes con los diferentes anticuerpos específicos positivos (anti-dsDNA, anti-Sm, anti-Ro, anti-La, anti-RNP, anti-centrómero y anti-Scl70). Tampoco hubo diferencias entre el número de pacientes que presentaron los anticuerpos antifosfolípidos positivos (AL, anti- $\beta$ 2gp1 IgG e IgM, aCL IgG e IgM).

Al analizar los resultados del ecocardiograma, se observa que en las características ecocardiográficas sí se encontraron diferencias entre los grupos (Tabla 5). En el grosor del septum, los pacientes con PSAP  $\leq 36$  mmHg tuvieron una mediana de 9 con un rango intercuartilar de 9 a 10. En los pacientes con PSAP de 37 a 50 mmHg la mediana del fue de 10.5 con un rango intercuartilar de 9 a 12, y en los pacientes con PSAP  $>50$  mmHg la mediana fue de 10 con rango intercuartilar de 9 a 12. Hubo una diferencia significativa entre los tres grupos con una P de 0.04. También, el diámetro del ventrículo derecho (DD VD) fue mayor para los pacientes con HP. Los pacientes con PSAP  $<36$  mmHg tuvieron una mediana del DD VD de 27.5 con un rango intercuartilar de 27 a 30; los pacientes con PSAP 37 a 50 tuvieron una mediana de 37 con un rango intercuartilar de 35.5 a 39; los pacientes con PSAP  $>50$  mmHg tuvieron una mediana de 41 con un rango intercuartilar de 35.5 a 46. Hubo una diferencia entre los grupos con una P de 0.004. El TRIVI, el movimiento paradójico y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos.

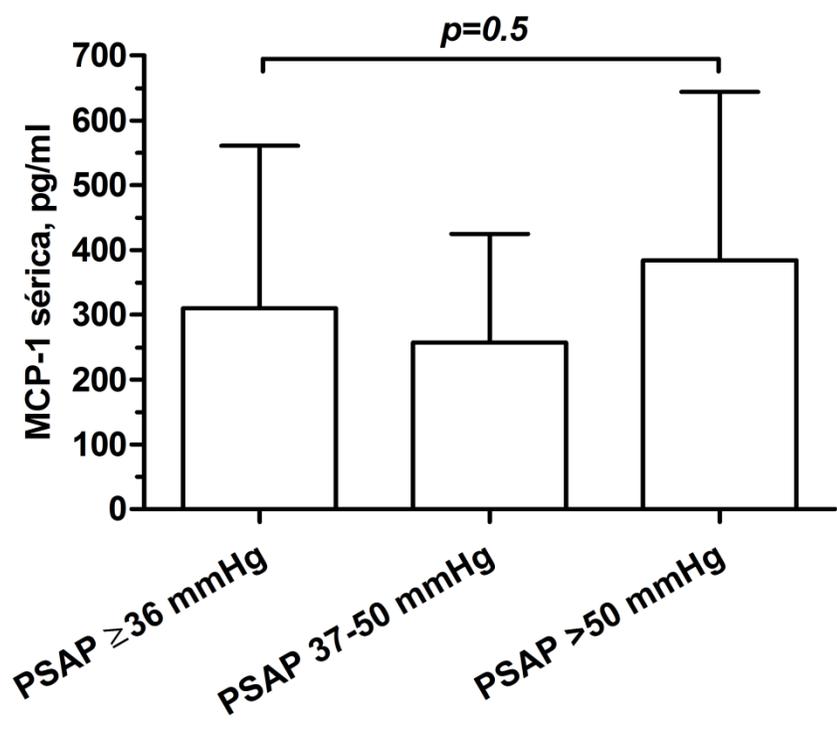
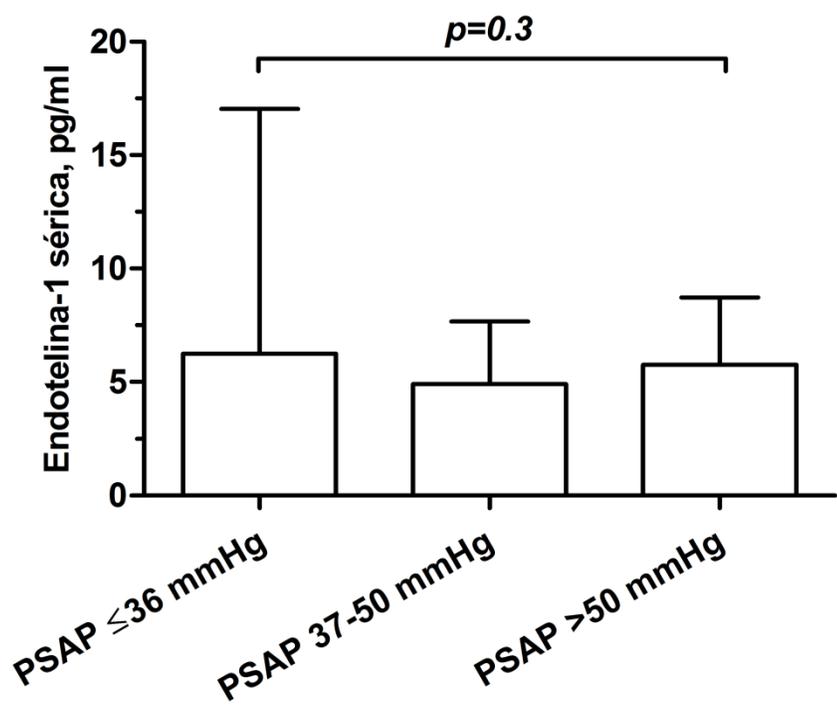
Tabla 5. Características ecocardiográficas. Las cifras están en proporción o en mediana (intervalo intercuartilar), según corresponda.

	PSAP ≤36 mmHg (n=26)	PSAP 37-50 mmHg (n=16)	PSAP >50 mmHg (n=13)	P
TRIVI	90 (80-100)	80 (75-100)	103 (87-112)	NS
Movimiento paradójico	4	1	2	NS
Septum IV, grosor	9 (9-10)	10.5 (9-12)	10 (9-12)	0.04
FEVI	63 (60-66)	60 (59-67)	60 (55-65)	NS
DD VD	27.5 (27-30)	37 (35.5-39)	41 (35.5-46)	0.004

Se tomaron muestras séricas para valorar si la concentración de ET-1 y MCP-1 están asociados a la gravedad de PSAP (Tabla 6). No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de ET-1 y MCP-1 entre los tres grupos.

Tabla 6. Concentración de ET-1 y MCP-1. Las cifras están en mediana (intervalo intercuartilar)

	PSAP ≤36 mmHg (n=26)	PSAP 37-50 mmHg (n=16)	PSAP >50 mmHg (n=13)	P
ET-1 pg/mL	6.2 (4.8-12)	4.9 (4.3-6)	5.75 (3.9-7.5)	NS
MCP-1 pg/mL	310 (166-548)	257 (181-399.5)	384 (262-634)	NS



Al analizar las causas de HP (PSAP  $\geq 37$  mmHg) se encontró a la enfermedad del tejido conjuntivo, enfermedad cardiaca intrínseca, tromboembolismo pulmonar, enfermedad pulmonar en el 32%, 26%, 26% y 16% de los pacientes, respectivamente (Tabla 7).

Tabla 7. Causas de hipertensión pulmonar en pacientes con lupus y PSAP  $\geq 37$  mmHg.

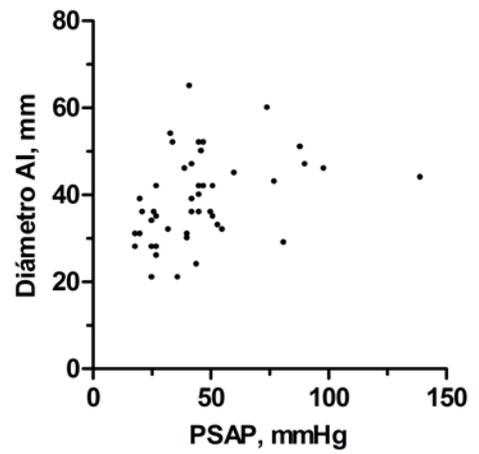
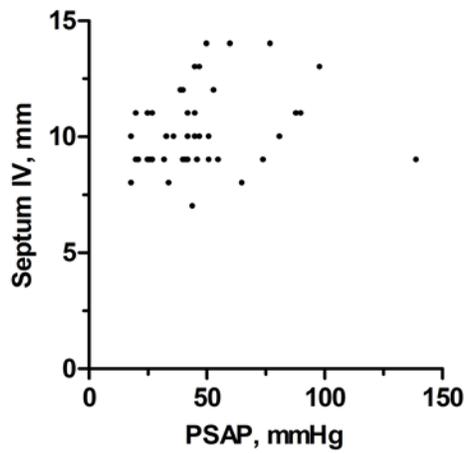
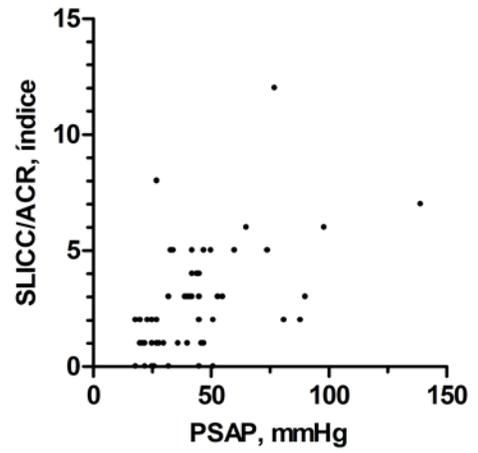
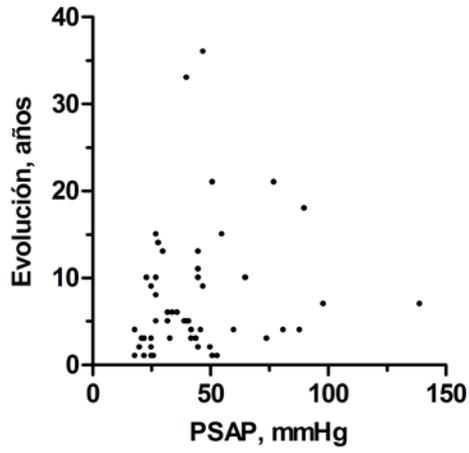
Causa	%*
Enfermedad del tejido conjuntivo	32
Enfermedad cardiaca intrínseca	26
Tromboembolismo pulmonar comprobado	26
Enfermedad pulmonar	16

\*En algunos pacientes se encontró más de una causa para la HP.

Se realizó un análisis de correlación con el índice  $\rho$  de Spearman (Tabla 8), entre la PSAP y diferentes variables. La PSAP mostró correlación directa con la edad ( $\rho$  0.29), tiempo de evolución del LES ( $\rho$  0.32), creatinina sérica ( $\rho$  0.26), SLEDAI-2K ( $\rho$  0.26), SLICC/ACR ( $\rho$  0.55), diámetro de la aurícula derecha ( $\rho$  0.45), grosor del septum ( $\rho$  0.33) y diámetro diastólico del VD ( $\rho$  0.71). La PSAP presentó una correlación inversa con complemento C3 ( $\rho$  -0.25) y CH50% ( $\rho$  -0.25).

Tabla 8. Análisis de correlación (índice  $\rho$  de Spearman) entre la PSAP y diferentes variables, en la cohorte total incluyendo los 55 pacientes con lupus. Cálculos realizados a una sola cola. \*P<0.05; \*\*P<0.01; \*\*\*P<0.001.

	$\rho$ de Spearman
Edad	0.29 (0.01 a 0.52)*
Evolución LES	0.32 (0.06 a 0.55)**
PCR	-0.01 (-0.2 a 0.2)
VSG	-0.1 (-0.38 a 0.16)
BUN	0.21 (-0.05 a 0.46)
Creatinina sérica	0.26 (-0.008 a 0.5)*
Proteínas orina 24 h	0.12 (-0.15 a 0.38)
Depuración creatinina	-0.19 (-0.44 a 0.09)
C3	-0.25 (-0.49 a 0.01)*
C4	-0.07 (-0.34 a 0.2)
SLEDAI	0.26 (-0.008 a 0.5)*
SLICC	0.55 (0.33 a 0.71)***
TRIVI	0.2 (-0.17 a 0.53)
Diámetro AI	0.45 (0.18 a 0.66)***
FEVI	-0.04 (-0.33 a 0.25)
Septum IV, grosor	0.33 (0.04 a 0.57)*
DD VD	0.71 (0.37 a 0.88)***
ET-1	-0.05 (-0.33 a 0.23)
MCP-1	0.01 (-0.26 a 0.3)



## DISCUSIÓN

El estudio analiza las características demográficas, clínicas, serológicas y ecocardiográficas de pacientes con HP asociado a lupus. Los pacientes se dividieron (tres grupos), dependiendo de la presión pulmonar medida por ecocardiograma, en improbable, posible y probable. Los tres grupos tuvieron características demográficas y clínicas similares (Tabla 3). La mayoría de nuestras pacientes eran mujeres en edad reproductiva. En el estudio REVEAL, así como en otros estudios de cohorte, se reportan características demográficas similares a las encontradas en nuestro estudio.

La HP se presentó como una manifestación tardía de LES. La presión de la arteria pulmonar correlaciona directamente (Figura 5) con los años de evolución de LES (coeficiente de Spearman = 0.31). Existe una asociación entre el grado de actividad del LES, medida por SLICC/ACR, y la gravedad de la HP. En cuanto a las manifestaciones clínicas la artritis activa se presentó más frecuentemente en pacientes con PSAP >50 mmHg. También, un mayor número de pacientes con HP probable presentaron tromboembolia pulmonar. No hubo correlación entre los datos serológicos y la HP. En un estudio realizado en Toronto con 120 pacientes lúpicos que tenían ecocardiograma, el 14% tuvo una presión sistólica del ventrículo derecho >40 mmHg, 37% tuvo 30–39 mmHg, y 51% tuvo <30 mmHg. No hubo diferencia estadística para la actividad de la enfermedad y daño a órgano entre los tres grupos.<sup>7</sup>

Sobre los anticuerpos característicos de LES, la frecuencia de anticuerpos antinucleares, anti-DNA de doble cadena, anticuerpos extraíbles del núcleo (anti-Ro, anti-La, anti-Sm y anti-RNP), anti-centrómero y anti-Scl70 fueron similares entre los pacientes con HP y sin HP (Tabla 4). Es bien conocido la alta prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en la HP asociada a LES. Algunos estudios reportan que estos anticuerpos se presentan en hasta el 83% de los pacientes con HP asociado a LES. En nuestra cohorte una cantidad semejante de pacientes con HP y sin HP tuvieron anticuerpos antifosfolípidos positivos, por lo que no hubo diferencias entre los dos grupos. Un estudio que incluyó 93 pacientes franceses con LES encontró que los individuos con HP presentaron mayor frecuencia de anticuerpos anti-Sm y anti-cardiolipinas.<sup>5</sup> En una cohorte en Birmingham, Inglaterra, los anticuerpos anti-La/SSB y el anticoagulante lúpico fueron los anticuerpos asociados con HP.<sup>8</sup> En una cohorte turca de pacientes con HP asociada ES, se describieron a los anticuerpos antifosfolípidos como los únicos asociados a HP.<sup>15</sup>

Uno de los objetivos principales de este estudio era valorar la relación que existe entre la HP y la ET-1. Se han reportado en estudios anteriores que los pacientes con HP asociada a LES tienen niveles más elevados de ET-1 sérica que los pacientes sin HP con LES. El nivel de ET-1 se ha correlacionado con la gravedad de la HP.<sup>6</sup> En nuestra cohorte no se encontró diferencia entre los niveles y los tres grupos de pacientes. Tampoco hubo diferencia con los niveles de MPC-1. Probablemente este resultado se deba a que la expresión de ET-1 está regulada por el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ).<sup>17</sup> En LES la

producción de TGF- $\beta$  activa está disminuida. Esto se debe a que las células NK son la única línea linfocitaria que produce TGF- $\beta$  activa, y hay escasas células NK en LES.<sup>18</sup>

Al analizar los resultados del ecocardiograma se observa que los pacientes con PSAP >50 tienen mayor diámetro del ventrículo derecho y mayor grosor del septum. La PSAP correlaciona de manera directa con las alteraciones estructurales hipertróficas en el tabique interventricular. La ecografía también aporta información útil sobre las causas de HP en pacientes con LES. En primer lugar se encontró a la enfermedad del tejido conjuntivo, seguido de enfermedad cardíaca intrínseca, tromboembolismo y por último enfermedad pulmonar.

## **CONCLUSIÓN**

La HP en LES se asocia con mayor daño orgánico acumulado según el índice SLICC/ACR, mayor incidencia de artritis activa e historia previa de TEP. En el estudio ecocardiográfico los pacientes con HP tienen mayor grosor del septum y DD VD. Los biomarcadores útiles en la HP idiopática como la ET-1 y MCP-1 no funcionan en HP asociada a LES en pacientes mexicanos.

## BIBLIOGRAFÍA

---

- <sup>1</sup>Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension complicating connective tissue diseases. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009;30:429–39.
- <sup>2</sup>Galie N, HoeperMM, HumbertM, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *EurRespir J*. 2009;34:1219–63.
- <sup>3</sup>Dhala A. Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus: Current Status and Future Direction. *Clinical and Developmental Immunology*. 2012 doi:10.1155/2012/854941
- <sup>4</sup>Amezcu-Guerra LM. Pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *Salud i Ciencia*. 2012;18:746-50.
- <sup>5</sup>Fois E, Le Guern V, Dupuy A, Humbert M, Mouthon L, Guillevin L. Noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure in systemic lupus erythematosus: retrospective analysis of 93 patients. *ClinExpRheumatol*. 2010;28:836-41.
- <sup>6</sup>Shen JY, Chen SL, Wu YX y col. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *RheumatolInt*. 1999;18:147-51.
- <sup>7</sup>Johnson SR, Gladman DD, Urowitz MB, IbañezD, Granton JT. Pulmonary hypertension in systemic lupus. *Lupus*. 2004;13:506-9.
- <sup>8</sup>Prabu A, Patel K, Yee CS, et al. Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in patients with lupus. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:1506-11.
- <sup>9</sup>Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA y col. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J RespirCrit Care Med*. 2003;167:735-40.
- <sup>10</sup>Chung L, Liu J, Parsons L, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest*. 2010;138:1383–94.
- <sup>11</sup>Matsuda J, Tsukamoto M, Gohchi K, Saitoh N, Miyajima Y, KazamM. Effect of total-body cold exposure on plasma concentrations of von Willebrand factor,

---

endothelin-1 and thrombomodulin in systemic lupus erythematosus patients with or without Raynaud's phenomenon. *Acta Haematol.* 1992; 88:189–93.

<sup>12</sup>Pope J. An update in pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus - do we need to know about it? *Lupus.* 2008;17:274-7.

<sup>13</sup>Yoshio T, Masuyama J, Mimori A, et al. Endothelin-1 release from cultured endothelial cells induced by sera from patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1995;54:361–5.

<sup>14</sup>Itoh T, Nagaya N, Ishibashi-Ueda H, Kyotani S, Oya H, Sakamaki F, et al. Increased plasma monocyte chemoattractant protein-1 level in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Respirology.* 2006;11:158–63.

<sup>15</sup>Cefle A, Inanc M, Sayarlioglu M, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: relationship with antiphospholipid antibodies and severe disease outcome. *Rheumatol Int.* 2011;31:183–9.

<sup>16</sup>Houman MH, Smiti-Khanfir M, Ben Ghorbell I, Miled M. Systemic lupus erythematosus in Tunisia: demographic and clinical analysis of 100 patients. *Lupus.* 2004;13:4–11.

<sup>17</sup>Castañares C, Redondo-Horcajo M, Magán-Marchal N, Dijke P, Lamas S, Rodríguez-Pascual F. Signaling by ALK5 mediates TGF- $\beta$ -induced ET-1 expression in endothelial cells: a role for migration and proliferation. *J Cell Sci.* 2007;120:1256-66.

<sup>18</sup>Youinou P, Le Corre R. The multi-faceted role of transforming growth factor-beta in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1999;8:87-8.