



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHÁVEZ”.**

**TÍTULO DE TESIS:**

**“HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO:  
ASOCIACIONES CLÍNICAS Y SUPERVIVENCIA DE UNA COHORTE  
EVALUADA DURANTE SEIS 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. SELMA GALLEGOS NAVA**

**TUTOR Y ASESOR DE TESIS**

**DR. LUIS MANUEL AMEZCUA GUERRA**

**MEXICO D. F.**

**AGOSTO DE 2012.**



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.

**DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DR. MANUEL MARTÍNEZ-LAVIN GARCÍA-LASCURAIN**  
**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA.**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

**DR. LUIS MANUEL AMEZCUA GUERRA**  
**INVESTIGADOR EN CIENCIAS MÉDICAS**  
**DEPARTAMENTOS DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA**  
**ASESOR Y TUTOR DE LA TESIS**

## **AGRADECIMIENTOS.**

A JORGE POR SU AMOR Y APOYO INCONDICIONAL, POR SU PACIENCIA, POR SU COMPAÑÍA EN MOMENTOS DE DESVELO, POR ESTAR A MI LADO PARA APRENDER JUNTOS A COMPARTIR LA VIDA Y EL AMOR; POR ENSEÑARME QUE PUEDO SER MEJOR. CADA DÍA A TU LADO ES DE APRENDIZAJE, CADA DÍA JUNTOS ES UNA NUEVA AVENTURA Y UNA OPORTUNIDAD PARA CRECER. GRACIAS POR SER EN MI VIDA, MOTIVO DE FELICIDAD.

A MI MAMA ANA POR DEDICAR SU VIDA ENTERA PARA QUE CUMPLIERA MIS METAS, POR SIEMPRE ALENTAR MIS SUEÑOS.

A MIS HERMANOS MANUEL, TOMY, TACHO, FREYA Y ALKI POR TODAS LAS ENSEÑANZAS APRENDIDAS JUNTOS, POR EL AMOR Y RESPETO QUE TENGO HACIA CADA UNO DE USTEDES.

A MIS SOBRINOS MANUEL, ALEX, JHONA, TANI, SHIRLEY, ANITA, ALDAIR, MONTSE, FÁTIMA Y SELMITA, PARA QUIENES ESPERO SER FUENTE DE INSPIRACIÓN.

A MIS MAESTROS DR. MANUEL MARTÍNEZ-LAVIN, DR. LUIS H. SILVEIRA TORRE, DR. LUIS M. AMEZCUA GUERRA, DRA. ANGÉLICA VARGAS GUERRERO Y DRA. ALINE MARTÍNEZ MARTÍNEZ, POR COMPARTIR CONMIGO SUS CONOCIMIENTOS Y CONTRIBUIR EN MI FORMACIÓN.

## TABLA DE CONTENIDOS

ANTECEDENTES.....	5
JUSTIFICACIÓN.....	6
HIPÓTESIS.....	6
OBJETIVO.....	7
MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	9
RESULTADOS.....	9
DISCUSIÓN.....	14
CONCLUSIONES.....	16
BIBLIOGRAFÍA.....	17

## **HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: ASOCIACIONES CLÍNICAS Y SUPERVIVENCIA DE UNA COHORTE EVALUADA DURANTE SEIS AÑOS.**

### **ANTECEDENTES.**

La hipertensión pulmonar (HP) se define como un incremento en la presión arterial pulmonar media (PAPm) > 25mmHg en reposo o PAP sistólica >30mmHg con el ejercicio, presión arterial pulmonar en cuña (PAPc), o presión telediastólica del ventrículo izquierdo <15 mmHg e incremento de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) <sup>[1, 2, 3, 4]</sup>. La HP puede ser idiopática, hereditaria o asociada a otras enfermedades, tales como enfermedades del tejido conectivo incluyendo al lupus eritematoso sistémico (LES); esta última es categorizada en el grupo 1 de la organización mundial de la salud <sup>[3,5]</sup>.

La HP en el lupus ha sido infravalorada, sin embargo es reconocida como una causa mayor de mortalidad en algunas cohortes <sup>[4]</sup>. La prevalencia de HP en LES es de 0.5-14%. Las variaciones en la prevalencia estimada son atribuibles a las diferencias de la población estudiada y los criterios usados para el diagnóstico. En cuanto a la prevalencia por género, se ha descrito en algunos estudios que el 90% son mujeres, la edad al diagnóstico de la HP entre 30 y 39 años, y la duración media del LES entre 3 y 9 años <sup>[4, 6]</sup>.

Los síntomas de HP en lupus pueden ser sutiles o graves; pueden incluir disnea, fatiga y alteración de la tolerancia al esfuerzo. Estos síntomas no son específicos de HP y hay muchas causas para las cuales un paciente con LES los manifieste: serositis, enfermedad parenquimatosa o vascular pulmonar, enfermedad valvular, cardiomiopatía, enfermedad coronaria o síndrome de pulmón encogido. Por tal motivo, el diagnóstico de HP debe ir también encaminado a descartar otros diagnósticos diferenciales <sup>[4,7]</sup>.

Hay varias causas potenciales de HP en LES. Por ejemplo la HP en LES se ha asociado con enfermedad tromboembólica recurrente especialmente en síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAAF) en un 10% o más; otras causas de HP en LES son vasculitis pulmonar y enfermedad intersticial pulmonar (<5%) <sup>[4]</sup>.

La HP en LES parece estar asociada a un componente genético-ambiental, presencia de anticuerpos, vasculopatía, SAAF y sustancias producidas en el endotelio <sup>[4, 6, 7, 8]</sup>.

La presencia de HP en LES se ha asociado a mal pronóstico. La supervivencia de pacientes con LES e HP no tratada tiene una supervivencia del 45% a 3 años <sup>[4]</sup>. Se ha reportado que la supervivencia de HP en LES es pobre en comparación con hipertensión arterial pulmonar idiopática (HPi), 17 versus 68% a 5 años, respectivamente, y en comparación

con pacientes controles con LES que no tiene HP. Un estudio encontró que la supervivencia de pacientes con LES y HP versus controles con LES sin HP fue de 86% comparada con 90% a los 5 años y 68% comparada con 83% a 10 años. Entre los pacientes vivos, hubo una reducción de presión pulmonar media del 21% sobre el tiempo, debido a agentes inmunosupresores, antimaláricos, diltiazem y warfarina. La hidroxiclороquina fue el único tratamiento asociado a una reducción significativa en la PSAP en 8 pacientes <sup>[4, 6,9]</sup>. La terapia con dosis altas de esteroides combinada con vasodilatadores ha mostrado mejoría de la HP en estudios pequeños con pacientes con LES <sup>[10]</sup>.

De manera interesante, más pacientes con HP y LES mueren de infecciones en comparación con pacientes con HPi, sugiriendo que estos pacientes son más susceptibles a infección, sea debido a la enfermedad por si misma o a la terapia inmunosupresora concurrente <sup>[4, 6,9]</sup>.

La HP como causa de mortalidad en LES se ha atribuido en el 11 al 15%, en países como Corea y con menor frecuencia en países de Norteamérica. Se ha calculado que la mortalidad de HP en LES es del 25 a 50% a 2 años del diagnóstico <sup>[4, 6,9]</sup>.

La identificación de factores que predigan la supervivencia de pacientes con HP asociada a LES es necesaria para optimizar el cuidado, monitoreo, intervención terapéutica y trasplante pulmonar.

## **JUSTIFICACIÓN**

El LES es la segunda causa de HP de origen autoinmune. El desarrollo de la HP en LES parece estar influenciado por factores como la raza; también se han descrito asociaciones clínicas como el género, edad, presencia de anticuerpos y tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador. Sin embargo, esto se encuentra descrito en poblaciones asiáticas o caucásicas y es causa preponderante de morbimortalidad; así, es importante saber cuáles son estas asociaciones y el pronóstico de supervivencia en nuestra población.

## **HIPÓTESIS**

La HP en pacientes con LES disminuye la supervivencia, por lo que determinar las asociaciones clínicas entre estas dos enfermedades, puede dar información de los pacientes que están en riesgo de desarrollar HP.

## **OBJETIVO.**

El objetivo de nuestro estudio fue identificar las asociaciones clínicas entre lupus eritematoso sistémico e HP y analizar la supervivencia a largo plazo en una cohorte de pacientes mexicanos.

## **MATERIALES Y MÉTODOS.**

Estudio longitudinal de cohortes incluyendo pacientes con LES en seguimiento en nuestro departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

### **Pacientes.**

Este trabajo fue realizado de acuerdo a los principios de la declaración de Helsinki. El comité de ética local aprobó el protocolo y se obtuvo un consentimiento informado de cada paciente. Se incluyeron 155 pacientes de nuestro departamento de Reumatología que cumplían los criterios del American College of Rheumatology (ACR) de acuerdo a la actualización de 1997 de los criterios de 1982 para LES <sup>[11]</sup>.

Descripción de la cohorte original:

Todos los pacientes fueron revisados por un solo médico; sus expedientes clínicos, exámenes de laboratorio y radiográficos fueron evaluados para encontrar evidencia de actividad de la enfermedad. Ningún paciente se consideró que tenía infección activa al momento de la inclusión. Los datos demográficos fueron recolectados con las características clínicas presentes al momento de la visita o en los 10 días que precedían.

Las manifestaciones clínicas fueron definidas como sigue: artritis, 2 articulaciones con dolor e inflamación o derrame confirmado a la exploración física. Involucro renal, proteinuria mayor a 0.5 g/día o menos del 50% de filtración glomerular, sedimento activo urinario con más de 5 eritrocitos o leucocitos en el campo de alto poder, cilindros urinarios, o falla renal que requiriera diálisis. Involucro mucocutáneo, eritema malar, alopecia difusa o en parches, úlceras orales o nasales, fotosensibilidad o rash discoide. Involucro neuropsiquiátrico, convulsiones, psicosis (no asociada a corticoesteroides), estado confusional agudo, migraña por LES, neuropatía craneal, alteración cognitiva, o mielitis transversa. Vasculitis, ulceración, gangrena, infarto periungueal o hemorragias en astilla. Serositis, derrame pleural o pericárdico, confirmada por radiografía de tórax o ecocardiograma respectivamente. La actividad de la enfermedad fue evaluada por medio

del Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K)<sup>[12]</sup>. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index evaluó el daño orgánico acumulado<sup>[13]</sup>.

Otras variables como edad, sexo, duración de la enfermedad, medicamentos actuales y dosis de corticoesteroides, estatinas, inmunosupresores (ciclofosfamida, mofetil micofenolato, ciclosporina A, tacrolimus, metotrexato, azatioprina, sulfasalazina y leflunomida fueron incluidos), antimaláricos, así como comorbilidades y otros tratamientos fueron obtenidos al tiempo de la visita.

### **Recolección de datos y variables.**

Se obtuvieron de manera basal las variables clínicas, índices de actividad (SLEDAI-2K) y daño orgánico acumulado (SLICC/ACR), pruebas de laboratorios generales y especiales, tales como nitrógeno ureico, creatinina, depuración de creatinina de 24 horas, proteinuria de 24 horas, proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), complemento (fracción C3, C4 y CH50) y anticoagulante lúpico; perfil de anticuerpos (anticuerpos antinucleares, antiDNA de doble cadena, anti Ro, anti La, anti Sm, anti RNP, antiB2 glucoproteína I del isotipo IgM e IgG, anticardiolipinas del isotipo IgM e IgG ) y en caso que se requiriera se tomaron anti SCL70 y anti centrómero.

El seguimiento clínico se hizo en intervalos de cada 3 meses.

La información se recolectó a partir de la base de datos original. Las causas de muerte fueron evaluadas del expediente clínico.

Se incluyeron 55 paciente y se dividieron en tres grupos de acuerdo a la clasificación arbitraria para estimar la presencia de HP de la ESC/ERS Guidelines<sup>[14]</sup>; basada en la velocidad pico de la regurgitación tricuspídea y la presión pulmonar sistólica en reposo, calculada por Doppler. El grupo 1 se clasificó como HP improbable cuando tenían presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) <36 mmHg, sin variables ecocardiográficas adicionales sugerentes de HP. El grupo 2 o HP posible, cuando tenían una PSAP entre 37 a 50 mmHg con o sin variables ecocardiográficas adicionales sugerentes de HP. Finalmente, el grupo 3 o HP probable, cuando tenían una PSAP mayor a 50 mmHg con o sin variables ecocardiográficas adicionales, sugerentes de HP.

## 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%. Para los análisis de supervivencia se trazaron curvas mediante el método de Kaplan-Meier y las diferencias fueron calculadas mediante la prueba del logaritmo de rangos (*log rank*) para tendencias a una sola cola. 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.

Se incluyeron 55 pacientes que contaban con ecocardiograma y se les dio seguimiento durante 6 años (hasta junio de 2012). De acuerdo a la PSAP obtenida, se conformaron tres grupos: HP improbable o grupo 1 (n=26, 96% femenino, edad 34.5, 24-46 años); HP posible o grupo 2 (n=16, 81% femenino, edad 49, 38-53 años); HP probable o grupo 3 (n=13, 100% femenino, edad 41, 38-56 años).

No hubo diferencias en las características demográficas o serológicas entre los 3 grupos (tabla 1 y 2).

**Tabla 1. Características clínicas y demográficas.** Las cifras están en proporción o en mediana (intervalo intercuartilar), según corresponda.

	Grupo 1 PSAP $\leq$ 36 mmHg (n=26)	Grupo 2 PSAP 37-50 mmHg (n=16)	Grupo 3 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
HQC	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 2. Análisis de laboratorio.** 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
PCR, mg/L	6.1 (2.4-8)	5.8 (1.1-15.3)	4.3 (1.1-10.4)	Ns
VSG, mm/hr	27 (16.5-40)	26.5 (13-32.5)	22 (19-25)	Ns
BUN, mg/dl	14.4 (11.2-19.1)	15.5 (10.3-24.2)	16.4 (12-43.3)	Ns
Crea, mg/dl	0.97 (0.8-1)	0.98 (0.8-1.2)	1.09 (0.8-1.2)	Ns
Proteínas en orina 24 h, mg	171 (59-793)	232 (117-459)	137 (75-1161)	Ns
Depuración de creatinina, ml/min	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
ANA +	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-b2gp1 IgG +	6	0	2	Ns
Anti-b2gp1 IgM +	7	0	3	Ns
aCL IgG +	12	12	6	Ns
aCL IgM +	9	8	3	Ns

### Asociaciones clínicas de PSAP.

#### *Afección orgánica.*

Se observó mayor daño orgánico acumulado en los pacientes con HP según el índice SLICC/ACR de 1 (1-2) en el grupo de HP improbable, 3 (1.7-4) en el grupos de HP posible y 3 (2-6) de HP probable, estadísticamente significativa, con una  $p=0.0009$ ; presentaron artritis activa en 12% (grupo 1), 13% (grupo 2) y 38% (grupo 3), con una  $p=0.05$ ; y tenían antecedente de tromboembolia pulmonar en 8% (grupo 1), 13% (grupo 2) y 46% (grupo 3), con un valor de  $p=0.005$ .

#### *Características ecocardiográficas.*

Los hallazgos ecocardiográficos (tabla 3) fueron: el grosor del septum de 9 mm (9-10) en el grupo 1, 10.5 mm (9-12) en el grupo 2 y 10 mm (9-12) en el grupo 3, con una  $p=0.04$ ; el diámetro diastólico del VD fue de 27.5 (27-30.2), 37 (35.5-39) y 41 mm (35.5-45.7;  $P=0.004$ ), respectivamente; ambos parámetros con diferencias entre los 3 grupos. No hubo diferencia significativa para el TRIVI, movimiento septal paradójico y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI).

**Tabla 3. Características ecocardiográficas.** 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
TRIVI	90 (80-100)	80 (75-100)	103 (87-112)	Ns
Movimiento paradójico	4	1	2	Ns
Septum, 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

*Correlación de PSAP y 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 AI ( $\rho$  0.45), grosor del septum ( $\rho$  0.33) y diámetro diastólico del VD ( $\rho$  0.71); y mostró correlación inversa con el complemento C3 ( $\rho$  -0.25) y CH50% ( $\rho$  -0.25), como se muestra en la tabla 4.

**Tabla 4. 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. \* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.01$ ; \*\*\* $P < 0.001$ .

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

### *Causas de HP.*

Se determinaron las causas de HP en los pacientes del grupo 2 y 3 (PSAP  $\geq 37$  mmHg), las cuales fueron: enfermedad del tejido conjuntivo en un 32%, enfermedad cardiaca intrínseca en un 26%, tromboembolismo pulmonar en el 26% y enfermedad pulmonar en el 16% (tabla 5).

**Tabla 5. Causas de hipertensión pulmonar en pacientes con lupus y PSAP  $\geq 37$  mmHg.**

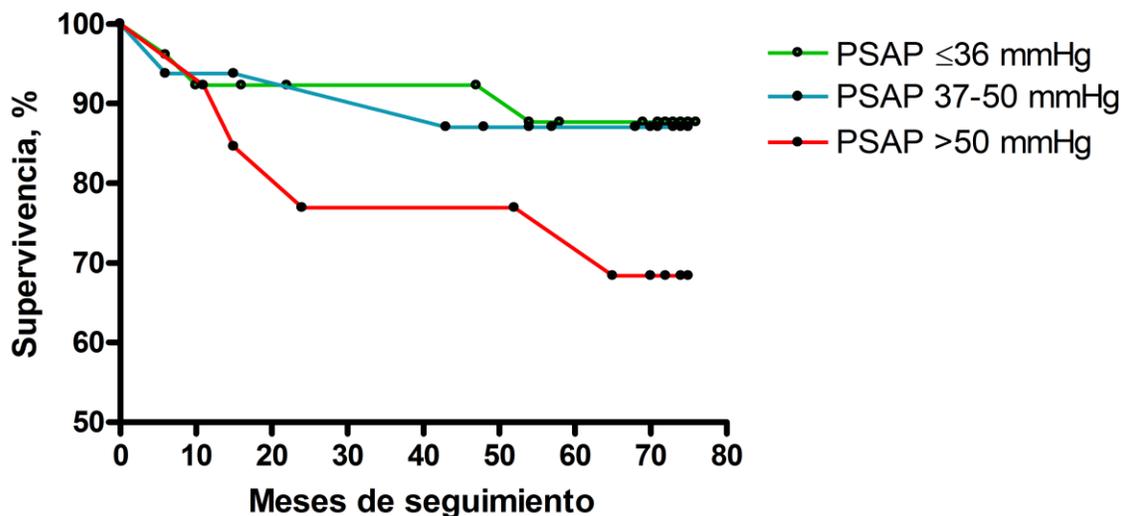
<b>Causa</b>	<b>%*</b>
<b>Enfermedad del tejido conjuntivo</b>	32
<b>Enfermedad cardiaca intrínseca</b>	26
<b>Tromboembolismo pulmonar comprobado</b>	26
<b>Enfermedad pulmonar</b>	16

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

### **Supervivencia.**

Se calcularon las tasas de supervivencia de los 3 grupos. La supervivencia al primer año: 92% para HP improbable, 94% para HP posible y 90% para HP probable. A los 3 años: 92% para el grupo 1, 89% para el grupo 2 y 77% para el grupo 3. A los 6 años: 88%, 87% y 68%, respectivamente. No hubo diferencias en cuanto a supervivencia entre el grupo 1 y 2 (PSAP  $< 50$  mmHg) al año, 3 y 6 años de seguimiento, sin embargo la supervivencia disminuyó en el grupo 3 (PSAP  $> 50$  mmHg) a largo plazo (Gráfica 3).

Gráfica 3. Supervivencia al año 1, 3 y 6 de seguimiento.



## DISCUSIÓN.

La HP en LES es una causa significativa de mortalidad. Los pacientes con LES pueden presentar HP al momento del diagnóstico o desarrollarlo en el transcurso de la enfermedad [6, 7].

La HP en LES parece estar asociada a un componente genético-ambiental, ya que es más frecuente en Asia que en Norteamérica. Un estudio realizado en China estimó que 11% de sus 84 pacientes tenían PSAP por ecocardiograma. En Canadá, 14% de los pacientes con LES tuvieron ecocardiograma anormal, pero ninguno confirmación con cateterización cardiaca [4]. En nuestros pacientes se encontró que de 55 pacientes, 29 (52.7%) presentaron alteración de la PSAP. Refuerza el hecho de que, de todos los estudios de HP en LES, en ninguno hay confirmación por cateterismo y la relevancia de esta limitación.

La edad de inicio de la HP se ha descrito en un promedio de 33 años y una duración media de LES entre 3 y 9 años. La HP en LES se ha asociado al género femenino, serositis, fenómeno de Raynaud, enfermedad renal, vasculitis cutánea, factor reumatoide, anti RNP, anticuerpos anticardiolipinas, anticuerpos anti células endoteliales, niveles de ET 1 elevadas y elevación de reactantes de fase aguda como la PCR, mientras que la MCP 1 se ha descrito que tiene un papel importante en la fisiopatología de la HPi, y se encuentra en niveles séricos altos en este grupo de pacientes [1, 4, 6, 15, 19, 20]. La asociación de HP en LES y

actividad de la enfermedad es controversial <sup>[4, 6]</sup>. En nuestro grupo de pacientes la edad promedio de presentación de la HP osciló entre 41 a 49.5 años y tenían historia de LES de 5 a 7 años como media. No hubo correlación con la PCR, presencia de anticuerpos, pero si una correlación positiva con el SLEDAI 2K, con el daño acumulado por SLICC ACR y un alto porcentaje tenía antecedente de tromboembolismo pulmonar. Hubo una tendencia en un mayor número de pacientes con PSAP >50mmHg, de presentar artritis ( $p$  0.05).

Las causas potenciales de HP en LES son TEP, SAAF, vasculitis o enfermedad intersticial pulmonar; algunas de estas causas se encontraron en nuestra población estudiada, en las cuales la causa principal de HP fue por enfermedad de tejido conjuntivo, seguida de enfermedades cardiacas, TEP y enfermedad pulmonar, sin embargo hubo varios pacientes con causas mixtas de la misma.

Una revisión publicada recientemente mostró que tres cohortes encontraron que una PSAP elevada fue asociada con mal pronóstico, en especial en pacientes no tratados, con RVSP >80 mmHg y al compararlos con pacientes con LES sin HP o con pacientes con HPi; pero mejor pronóstico a 3 años que pacientes con esclerosis sistémica <sup>[4, 6, 9, 17, 18]</sup>. Los factores que han sido asociados con una menor supervivencia de pacientes con HAP y LES son: PSAP >69mmHg, RSVP 91 mmHg, lesión plexiforme, embarazo, vasculitis pulmonar, fenómeno de Raynaud, trombocitopenia, trombosis y la presencia de anticuerpos anticardiolipina <sup>[6]</sup>.

Un estudio en Corea de 43 pacientes con LES que habían fallecido, encontró que la HP fue la tercer causa de muerte (15%); estos pacientes tenían HP (presión de 70-100mmHg) al diagnóstico con un intervalo corto hasta la muerte. El tiempo medio del diagnóstico de LES hasta la HP fue de 53.5 meses versus 2.5 meses del diagnóstico de HP a la muerte ( $p=0.01$ ). También se ha reportado la reducción de la PSAP con el uso de inmunosupresores, inmunomoduladores, anticoagulantes o vasodilatadores <sup>[6, 10, 16, 17]</sup>. En nuestra cohorte encontramos que la PSAP > 50 mmHg disminuyó la supervivencia de manera significativa a largo plazo, pero no se encontró diferencias en cuanto al tipo de medicamentos inmunosupresores en los 3 grupos.

La HP puede ser sospechada de acuerdo a hallazgos en la radiografía de tórax, electrocardiograma de 12 derivaciones, pero la prueba diagnóstica de primera línea es el ecocardiograma Doppler. Los cambios encontrados por ecocardiograma son hipertrofia ventricular derecha, dilatación, elevación de la PSAP e insuficiencia valvular tricuspídea <sup>[2, 20]</sup>. Los hallazgos ecocardiográficos asociados de manera significativa a HP en nuestros pacientes fueron aumento de grosor del septum y del diámetro diastólico del ventrículo derecho.

Se ha sugerido que el ecocardiograma para detección de HP se realice anualmente en pacientes asintomáticos con esclerosis sistémica y solo en la presencia de síntomas en otras enfermedades del tejido conectivo <sup>[21]</sup>, por lo que se debe hacer énfasis en el interrogatorio acerca de síntomas de HP, para su abordaje diagnóstico y terapéutico inmediato.

Las deficiencias de nuestro estudio fueron: no se recolectaron datos clínicos como fenómeno de Raynaud y falta de otros métodos diagnósticos como cateterismo cardiaco derecho para demostrar la elevación de PSAP encontrada por ecocardiograma.

## **CONCLUSIONES.**

En conclusión, la hipertensión pulmonar se presenta en pacientes lúpicos con mayor daño orgánico acumulado e historia de tromboembolia pulmonar. Además la PSAP correlaciona de manera directa con el tiempo de evolución de la enfermedad, el diámetro de la aurícula izquierda y el diámetro diastólico del ventrículo derecho. Los marcadores de inflamación como la PCR y la VSG, así como el perfil de auto anticuerpos no son útiles para el diagnóstico de HP en LES.

La supervivencia en pacientes con HP >50 mm Hg se encontró disminuida a los 3 y 6 años de seguimiento en un 77 y 68%, respectivamente.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Dhala A. Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus: Current Status and Future Direction. *Clin Dev Immunol* 2012, Article ID 854941, 12 pages doi:10.1155/2012/854941.
2. Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension complicating connective tissue diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30(4): 429–39.
3. Thompson MA, McKee AP, Patel H. Pulmonary Hypertension for Primary Care Providers. *Ochsner J* 2009; 9:234–40.
4. Pope J. An update in pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus - do we need to know about it? *Lupus* 2008; 17:274-77.
5. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 53(17):1573–1619. *Circulation* 2009; 119(16):2250–94.
6. Chow SL, Chandran V, Fazelzad R and Johnson SR. Prognostic factors for survival in systemic lupus erythematosus associated pulmonary hypertension. *Lupus* 2012; 21: 353-64.
7. Pego-Reigosa JM, Medeiros DA and Isenberg DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23:469-80.
8. Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov NS, Vujasinovic Stupar NZ, Marcetic DR, Sefik-Bukilica MN and Petrovic RR. Is there a difference in systemic lupus erythematosus with and without Raynaud's phenomenon? *Rheumatol Int DOI 10.1007/s00296-012-2449-6*.
9. Kang KY, Kwok SK, Ju JH, Park KS, Cho CS, Kim HY and Park SH. The causes of death in Korean patients with systemic lupus erythematosus over 11 years. *Lupus* 2011; 20: 989-97.
10. Kato M, Kataoka H, Odani T, Fujieda Y, Otomo K, Oku K, Horita T, Yasuda S, Atsumi T, Ohira H, Tsujino I, Nishimura M and Koike T. The short-term role of corticosteroid therapy for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases: report of five cases and a literature review. *Lupus* 2011; 20: 1047–56.
11. Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40(9): 1725.

12. Gladman DD, Ibáñez D, Urowitz MB. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000. *J Rheumatol* 2002; 29: 288-91.
13. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 363-9.
14. Galié N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA et al. ESC/ERS Guidelines. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 1219–1263.
15. Lee SS, Singh S, Link K and Petri M. High-Sensitivity C-Reactive Protein as an Associate of Clinical Subsets and Organ Damage in Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 38(1): 41–54.
16. McGoon MD and Kane GC, Pulmonary Hypertension: Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(2):191-207.
17. Gladwin MT and Ghofrani HA. Update on Pulmonary Hypertension 2009. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:1020–26.
18. Hennigan S, Channick RN and Silverman GJ. Rituximab treatment of pulmonary arterial hypertension associated with systemic lupus erythematosus: a case report. *Lupus* 2008; 17: 754-56.
19. Kherbeck N, Tamby MC, Bussone G, Dib H, Perros F, Humbert M and Mouthon L. The Role of Inflammation and Autoimmunity in the Pathophysiology of Pulmonary Arterial Hypertension. *Clinic Rev Allerg Immunol* DOI 10.1007/s12016-011-8265-z.
20. Kamel SR, Omar GM, Darwish AF, Asklany HT and Ellabban AS. Asymptomatic Pulmonary Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2011; 4:77–86.
21. Galié N, Manes A, Farahani KV, Pelino F, Palazzini M, Negro L, Romanazzi S and Branzi A. Pulmonary arterial hypertension associated to connective tissue diseases. *Lupus* 2005; 14:713-17.