

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”**

**Utilidad del algoritmo DETECT en la detección temprana de Hipertensión Pulmonar en pacientes
mexicanos con Esclerosis Sistémica Generalizada**

**PROTOCOLO DE TESIS
PARA OBTENER GRADO DE
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA**

PRESENTA:

**DR. ERICK ADRIAN ZAMORA TEHOZOL
achuzy87@hotmail.com
Teléfono: 5563502449**

**Residente de 4 año de Reumatología
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

TUTOR DE TESIS

**DR. MARIO PÉREZ CRISTOBAL
drmariopc@hotmail.com
Teléfono: 5516505984**

**Médico Adscrito al Servicio de Reumatología
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

TUTOR DE TESIS

**DRA. MARGARITA PORTELA HERNÁNDEZ
marportel@yahoo.com
Teléfono: 5515108760**

**Médico Adscrito al Servicio de Reumatología
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

TUTOR DE TESIS

**DRA. LEONOR ADRIANA BARILE FABRIS
Teléfono: 555627 6980
barilita@yahoo.com**

**Jefe de Servicio de Reumatología
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**Ciudad de México
Mayo del 2016
Ciudad de México, México, Mayo Del 2016.**



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.

Índice

1. Introducción
 - 1.1 Clasificación
 - 1.2 Prevalencia
 - 1.3 Presentación clínica
 - 1.4 Método de medición de Hipertensión Arterial Pulmonar
2. Antecedentes
3. Justificación
4. Planteamiento de problema
5. Objetivos
 - 5.1 Objetivo general
 - 5.2 Objetivos específicos
6. Hipótesis de trabajo
 - 6.1 Hipótesis nula
 - 6.2 Hipótesis alterna
7. Material y métodos
 - 7.1 Tipo y diseño del estudio
 - 7.2 Población y muestra
 - 7.3 Tamaño de muestra
 - 7.4 Marco temporal
 - 7.5 Análisis estadístico
 - 7.6 Sitio del estudio
 - 7.7 Presentación de la información
 - 7.8 Criterios de selección
 - 7.8.1 Criterios de inclusión
 - 7.8.2 Criterios de exclusión
 - 7.8.3 Criterios de eliminación
 - 7.9 Procedimiento
 - 7.10 Variables
 - 7.10.1 Definición operacional
 - 7.10.2 Variables dependientes
 - 7.10.3 Variables independientes
 - 7.11 Análisis estadístico
8. Recursos, financiamiento y factibilidad
9. Cronograma de actividades
10. Aspectos éticos
11. Resultados
12. Discusión
13. Conclusiones
14. Anexos
15. Referencias bibliográficas

RESUMEN

Introducción: La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una complicación grave, que se desarrolla en el 8-12% de los pacientes con esclerosis sistémica, principalmente en la variedad limitada, detectada por cateterismo cardíaco derecho, siendo sobrestimada por ecocardiograma, donde encontramos una prevalencia hasta del 38%, se ha establecido un algoritmo de detección de HAP, DETECT, el cual no ha sido validado en todas las poblaciones, sin embargo nace con la intención de evitar el sobre-diagnóstico de esta entidad y descartar, por métodos no invasivos, la realización de cateterismo cardíaco derecho.

Se tiene el conocimiento que los pacientes con esclerosis sistémica e HAP, que no son diagnosticados de manera temprana tienen un cociente de riesgo de 4.15, comparados con el grupo de vigilancia, a favor de la supervivencia (30-40%) en aquellos que se realizó una exploración inicial.

En estudios recientes se han encontrado anticuerpos dirigidos contra el receptor de angiotensina II (AT1R) y endotelina 1 tipo A (ETAR), los cuales se han ligado a las manifestaciones graves de esclerosis sistémica sobre la vasculatura pulmonar. Los niveles séricos de angiotensina II y endotelina I se han encontrado elevados en pacientes con esclerosis sistémica; estos contribuyen a la inflamación crónica y fibrosis causada por su mecanismo típico de receptores tipo proteína G, se ha demostrado la presencia de receptores AT1R y ETAR en macrófagos y monocitos, ligando la respuesta de anticuerpos y su relación con la comunicación linfocitaria como mecanismos de daño y progresión de la hipertensión pulmonar.

El algoritmo DETECT, presenta un árbol de decisiones, ramificado en dos pasos, en un principio se realizan pruebas de función pulmonar, autoanticuerpos, electrocardiograma y evaluación clínica con el fin de enviar únicamente a los paciente con un riesgo aumentado de tener HAP a ECOTT. En el siguiente paso, se evalúa el tamaño del atrio derecho y el jet de regurgitación tricuspídea; al completarse, si el paciente cumple con el puntaje mínimo es enviado a cateterismo cardíaco derecho.

Objetivo: El objetivo del estudio es evaluar la utilidad del algoritmo DETECT, para la detección temprana de Hipertensión Pulmonar en la población con esclerosis sistémica generalizada del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Métodos: Se trata de un ensayo longitudinal, con recolección retrolectiva de datos, con fines descriptivos y evaluación por incidencia de hipertensión arterial pulmonar en paciente diagnosticados con esclerosis sistémica generalizada. Las variables categóricas, serán analizadas por el test exacto de Fisher, representado en porcentajes, las variables continuas por t de Student, con resultados evaluados en medias y rangos intercuartiles. Además se realizará un análisis de correlación por Tau-b de Kendall para variables no paramétricas. Considerando una incidencia de esclerosis sistémica de 3 casos por cada millón de habitantes y un 10-14% de los cuales tendrán diagnóstico de HAP con base en las series internacionales, la muestra necesaria para alcanzar un límite de confianza de 95% es de 20 pacientes; utilizando el algoritmo DETECT en el primer paso se requieren 21 pacientes, con el 96% de sensibilidad y <11 falsos positivos.

Conclusiones:

Resultados:

Palabras clave: Esclerosis Sistémica, DETECT, Hipertensión arterial pulmonar.

MARCO TEÓRICO

La esclerosis sistémica (SSc) es una enfermedad reumatológica, multiorgánica, de origen desconocido, caracterizada por lesiones vasculares y fibrosis extensa; se relaciona a varios anticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares.⁽¹⁾ Existen dos subtipos en la clasificación de la variedad generalizada, en cuanto a la distribución y compromiso sistémico acompañante, propuesta por LeRoy *et al*, comprende: la dualidad limitada y difusa; en la esclerosis sistémica limitada la fibrosis principalmente se localiza en manos, brazos y cara. El fenómeno de Raynaud se presenta entre el 50 a 90% de los pacientes con anticuerpos anti-centrómero. Los casos de afección difusa, son definidos por engrosamiento cutáneo proximal a las metacarpofalángicas, que se extiende más allá de la articulación del codo; en las extremidades proximales o tórax, con mayor compromiso cardíaco, pulmonar y/o renal⁽²⁾.

Los datos epidemiológicos son variables en cuanto a la epidemiología, sin embargo la prevalencia es de 50 a 300 casos por millón de habitantes y una incidencia de 2.3 a 22.8 casos en personas/año⁽³⁾. Afecta frecuentemente a mujeres, con base en el registro EUSTAR, que comprende 9149 pacientes con SSc, la distribución es 6 veces más frecuente en el sexo femenino, con un rango 4-9:1 (M:H)⁽⁴⁾; es la enfermedad reumatológica con mayor mortalidad asociada⁽⁵⁾. Los casos de asociación familiar atribuyen un riesgo relativo (RR) de 11 (Intervalo de confianza (IC) 95%, 2.7-19.3)⁽⁶⁾, con una recurrencia familiar del 1.6% comparada contra la población general de 0.026%⁽⁷⁾, esto confiere a la historia familiar de esta patología el factor de riesgo más fuerte descrito para el desarrollo de la enfermedad.

En 1891, en una necropsia humana, el alemán, Ernest von Romberg, entre sus hallazgos describió la “esclerosis vascular pulmonar”, que hasta 1980 solo había recibido tratamiento con inhibidores de canales de calcio no selectivos y poco efectivos, no fue hasta 1995 con el nacimiento de la inhibición de la cascada de prostaciclina, que se logró mejoría objetiva contra la vasculopatía tensional pulmonar. La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una complicación grave, que se desarrolla en el 8-12% de los pacientes con esclerosis sistémica, principalmente en la variedad limitada, detectada por cateterismo cardíaco derecho, siendo sobrestimada por ecocardiograma, donde encontramos una prevalencia hasta del 38%⁽⁸⁾. En un registro Francés, la HAP obtenida por cateterismo cardíaco derecho, tuvo una incidencia de 0-61/100 personas/año⁽⁹⁾. Actualmente asociada a múltiples complicaciones, disminución en la calidad de vida y compromiso cardiovascular, tiene una supervivencia a 3 años del 52%.

Referencia	Metodología	Diagnóstico	Prevalencia de HAP
Mukerjee; 2003, Inglaterra ⁽⁵⁾	N= 722, unicéntrico Prospectivo: 1998-2002	CCD	12%
Hachulla; 2005, Francia ⁽¹⁰⁾	N=509, multicéntrico Prospectivo-Transversal	CCD	8%
Phung; 2009, Australia	N=184, unicéntrico Prospectivo-Transversal	CCD	13%
CCD: Cateterismo cardíaco derecho; HAP: Hipertensión Arterial Pulmonar			

Clasificación

La clasificación de Simmonneau ⁽¹¹⁾, actualizada en 2016, mantiene a la esclerosis sistémica dentro del tipo 1.4.1, en enfermedades de tejido conectivo y si se tiene evidencia de trastorno veno-oclusivo es 1.4.1. Este tipo de alteraciones vasculares llevan un trasfondo genético donde se han encontrado alteraciones en BMPR2, que traduce un receptor de *bone morphogenic proteins* relacionadas con la proliferación vascular, además de BMPR1B y SMAD9, que resaltan la

influencia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). En secuencias completas de exomas, también se han encontrado mutaciones en caveolina 1 (cav1) y la subfamilia de canales de potasio tipo 3 (KCNK3). Cuando la esclerosis ha comprometido el tejido pulmonar, con fibrosis o trastorno hipoxémico secundario, es reclasificada como tipo 3.2, esto con fines pronósticos y de tratamiento, dado que el subtipo 3 de HAP, la respuesta a tratamiento es menor y conllevan una mortalidad más alta que los trastornos tipo 1. En estudios recientes se han encontrado anticuerpos dirigidos contra el receptor de angiotensina II (AT1R) y endotelina 1 tipo A (ETAR), los cuales se han ligado a las manifestaciones graves de esclerosis sistémica sobre la vasculatura pulmonar⁽¹²⁾. Los niveles séricos de angiotensina II y endotelina I se han encontrado elevados en pacientes con esclerosis sistémica; estos contribuyen a la inflamación crónica y fibrosis causada por su mecanismo típico de receptores tipo proteína G, se ha demostrado la presencia de receptores AT1R y ETAR en macrófagos y monocitos, ligando la respuesta de anticuerpos y su relación con la comunicación linfocitaria^(13, 41, 42).

Las arterias que comúnmente se encuentran alteradas en la hipertensión arterial pulmonar por esclerosis sistémica son las distales (<500nm), causando hipertrofia de la media, proliferación de la íntima y cambios fibróticos, engrosamiento de la adventicia con inflamación perivascular leve a moderada y formación de centros germinales linfoides; también se pueden encontrar cambios plexiformes, dilatación y trombosis⁽¹⁴⁾.

Las variables hemodinámicas para los tipos de hipertensión pulmonar se muestran en la tabla 1⁽¹⁵⁾:

Definición	Características	Grupo Clínico
HP	PAP ≥25 mmHg	Todos
Pre-capilar	PAPm ≥25 mmHg PAWP ≤ 15mmHg	1.Hipertensión arterial pulmonar 3.HP debido a enfermedad pulmonar 4.Enfermedad pulmonar tromboembólica con HP 5. HP no esclarecida o multifactorial
Post-capilar	PAPm ≥25 mmHg PAWP >15 mmHg	2.HP con cardiopatía izquierda 5. HP no esclarecida o multifactorial
HP post-capilar aislada (HPa)	DPG <7 mmHg y/o PCR ≤ 3 WU	
HP combinada pre y post-capilar (Cpc-HP)	DPG ≥ 7 mmHg y/o PCR > 3 WU	
DPG: (Gradiente diastólico de presión (PAP diastólica – PAWP media); PAPm: media de tensión arterial pulmonar; PAWP: Presión de colusión de la arteria pulmonar; PH: Hipertensión pulmonar; PVR: Resistencia vascular pulmonar; WU: Unidades Wood.		

Actualmente el peor desenlace es explicado por un retraso en abordaje y baja sospecha, los reportes hasta ahora descritos incluyen pacientes recién diagnosticados, con compromiso funcional grave y deterioro hemodinámico; el diagnóstico temprano no había sido realizado, bien por baja sospecha y múltiples causas de disnea en el paciente con esclerosis sistémica⁽¹⁶⁾. En una comparación realizada por Humbert, de aquellos pacientes con diagnóstico por rutina contra la detección, se encontró un impacto en la supervivencia de 30-40% a 1, 3 y 5 años, con un Hazard Ratio (HR) de 4.15 para mortalidad en el grupo de vigilancia, esto a favor de la detección temprana de la enfermedad⁽¹⁶⁾. A pesar del tratamiento, el impacto en la mortalidad ha sido bajo, aun liderando las causas de muerte en esclerosis sistémica. El estudio EARLY, una publicación aleatorizada doble ciego, utilizando Bosentan, en pacientes con HAP clase funcional II de la NYHA, encontró una disminución de la media geométrica de la tensión arterial pulmonar de 22.6% contra 10.0% y mejora de 11.2 metros en la caminata de 6 minutos, demostrando el beneficio del tratamiento temprano y dejando en manifiesto que la HAP es una enfermedad rápidamente progresiva e incapacitante⁽¹⁷⁾. Teniendo en consideración, que solo 15 pacientes del total de los estudiados tenían esclerosis sistémica y que los esfuerzos hasta ahora realizados han demostrado una respuesta farmacológica deprimente en estos pacientes.

En un estudio prospectivo entre pacientes con enfermedades de tejido conectivo, comparadas con esclerosis sistémica, se encontró una supervivencia a 3 años; asociada al diagnóstico temprano, de 61.4% vs 80.9%, demostrando además como factores de mal pronóstico, pacientes de sexo masculino mayores a 60 años, tensión arterial sistólica menor a los 110 mmHg, Caminata de 6 Minutos <165 m, derrame pericárdico, DLCO <32% del predicho, presión media de la aurícula derecha >20 mmHg, resistencia vascular pulmonar >32 UW, clase funcional III y IV, BNP >180 pg/mL⁽⁹⁾.

Presentación clínica:

Los síntomas son inespecíficos y se encuentran relacionados con la progresión de la falla ventricular derecha, inicialmente provocados por el ejercicio como disnea, fatiga y síncope, en otras ocasiones debilidad, tos seca, náusea y vomito. En algunos pacientes la presentación está relacionada con las complicaciones mecánicas y distribución anormal del flujo vascular pulmonar. La hemoptisis, está asociada con la ruptura del lecho vascular hipertrófico, al igual que la disfonía y angina por compresión de las arterias pulmonares.

En la exploración física podemos encontrar evidencia de desviación del choque de la punta a la izquierda, acentuación del componente pulmonar del segundo ruido, S3, soplo pansistólico de regurgitación tricuspídea y soplo diastólico de regurgitación pulmonar. Elevación de la presión venosa yugular, hepatomegalia, ascitis, edema periférico y extremidades frías. En casos avanzados será frecuente encontrar telangiectasias, úlceras en los dedos y esclerodactilia⁽¹⁵⁾.

Definición de Hipertensión arterial pulmonar:

La hipertensión arterial pulmonar (HAP), se describe como la presión arterial pulmonar media > 25 mmHg en reposo, evaluada por cateterismo cardiaco derecho y <15 mmHg de presión de oclusión de la arteria pulmonar y resistencia vascular pulmonar >3 unidades Wood; en ausencia de enfermedades pre-capilares, como enfermedades intrínsecas pulmonares, enfermedades de tejido conectivo u otras causas raras⁽¹⁵⁾.

Los factores de riesgo para la presencia de hipertensión arterial en enfermedades del tejido conectivo, fueron descritos por Hassoun⁽¹²⁾, resumidos a continuación:

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Parámetros clínicos: <ul style="list-style-type: none"> o Esclerosis sistémica, variedad limitada. o Edad avanzada al diagnóstico. o Úlceras digitales. o Amputación de capilares por capilaroscopia. o Telangiectasias múltiples • Parámetros Respiratorios <ul style="list-style-type: none"> o Disminución de la difusión de | <ul style="list-style-type: none"> monóxido de carbono <ul style="list-style-type: none"> o FVC/DLCO >1.6 • Parámetros Biológicos <ul style="list-style-type: none"> o NT-proBNP elevado o Anticuerpos anti-centrómero (ACA) o Anticuerpos anti-RNP (anti U3-RNP) o Anticuerpos anti-fosfolípidos |
|--|---|

Detección de tensión arterial pulmonar

En los registros de enfermedad hipertensiva pulmonar se han utilizado múltiples algoritmos para su detección; como el propuesto por Hachula y cols, donde estudian la presencia de síntomas como disnea, fatiga, dolor precordial, edema de miembros inferiores, síncope/pre-síncope y resultados de Doppler cardíaco transtorácico, estimando el gradiente atrio derecho-atrio izquierdo utilizando la velocidad pico del jet de regurgitación tricuspídea, posteriormente confirmada por cateterismo derecho^(10,18). También son de utilidad clínica el NT-proBNP y DLCO/FVC mayor a 1.6.

El algoritmo DETECT (Evidence Based Detection of Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis) (*Apéndice 1*) es una herramienta de escrutinio basada en evidencia, con un sólido poder estadístico⁽¹⁹⁾, capaz de identificar pacientes en estadios tempranos de la enfermedad y promueve el tratamiento dirigido, en los casos necesarios, utiliza métodos costo-efectivos para detectar pacientes con HAP y realizar cateterismo en pacientes candidatos⁽¹⁹⁾. El análisis incluyó 644 pacientes con DLCO menor al 60% del predicho, de 18 regiones de Estados Unidos de Norteamérica, Europa y Asia, combina ocho variables desglosadas a continuación, obteniendo una mejoría del 71% de las guías de la SEC/SR hasta 91% al aplicar el algoritmo⁽²⁰⁾.

Planteado en un árbol de decisión ramificado en dos pasos, el primero incluye las variables con alto rendimiento estadístico (ROC 84%) para encontrar pacientes con HAP, las cuales incluyen el porcentaje de capacidad vital forzada y DLCO, telangiectasias actualmente o en el pasado; determinación sérica de anticuerpos anti-centrómero, NT-proBNP, urato (3.3, 4.7 y 7.1 mg/100ml) y por último desviación del eje cardíaco a la derecha con una sensibilidad de 97%. Únicamente aquellos pacientes con un puntaje >300 en el paso 1, son candidatos a la realización de ecocardiograma con atención al área de la aurícula derecha y velocidad de regurgitación tricuspídea (2, 2.5 y 3.4 m/s); solo si obtenemos un puntaje >35 pts, el paciente es referido a cateterismo cardíaco derecho. En caso de desconocer alguna de las variables en el paso 1, el impacto en los resultados pierde validez y no puede continuar.

Este algoritmo ha demostrado un valor predictivo negativo de 98% en el primer paso y valor predictivo positivo de 35% en el segundo. Solo 4% de los pacientes con esclerosis sistémica con un puntaje menor a 300 puntos en el paso uno, tuvieron un cateterismo cardíaco derecho positivo para hipertensión arterial pulmonar, excluidos por DETECT, comparado con el 29% no detectados conforme a las guías de la Sociedad Europea de Cardiología.

Rendimiento: Comparación de abordaje y detección de HAP						
Abordaje	Referencia a Cateterismo derecho, % (Detección positiva)	Diagnósticos inadecuados totales de HAP (Falsos Negativos)	Sensibilidad total	Especificidad Total	VPP Total	VPN Total
Análisis Primario: Algoritmo DETECT N=319	62	4	96	48	35	98
Otros Análisis; Algoritmo DETECT con 65% de especificidad al paso 2 N=319	41	15	85	72	47	94
Guías ESC/ERS N=371*	40	29	71	69	40	89
Evaluada con base en los siguientes criterios de referencia: (a) Velocidad de jet de regurgitación tricuspídea >3.4 m/s o (b) Velocidad de jet de regurgitación tricuspídea >2.8<3.2 m/s con síntomas en una ocasión a lo largo del desarrollo de DETECT: Angina, síncope/pre-síncope, disnea, edema periférico o (c) Velocidad de jet de regurgitación tricuspídea <2.8 m/s con síntomas y variables ecocardiográficas sugestivas de hipertensión pulmonar (Área del atrio derecho >16 m ² , rango de diferencia entre el diámetro al final de la diástole de ventrículo derecho sobre el izquierdo (dVD/dVI) >0.8.						
1. ESC/ERS: Sociedad española de Cardiología/Sociedad Española de Respiriología; VPN: Valor predictivo negativo; HAP: Hipertensión arterial pulmonar; VPP: Valor predictivo positivo (HAP confirmada de todas las referencias).						

Medición de tensión arterial pulmonar:

La medición de la tensión de la arteria pulmonar se realiza por cateterismo cardíaco derecho, hasta ahora descrito como estándar de oro, sin embargo, existen herramientas como el ecocardiograma que están en proceso de validación y es efectivo como escrutinio; en caso de encontrar tensión sistólica de la arteria pulmonar $>36 \text{ mmHg}^{(21)}$ y la resonancia magnética; Éstos estudios han puesto a prueba a los procedimientos invasivos⁽²²⁾, por otro lado, debido a la complejidad geométrica del ventrículo derecho y la situación posterior conforme al esternón, dificultan la obtención exacta de la señal de regurgitación tricuspídea para medir la presión arterial pulmonar, además de ser operador dependiente y llevar a la sobrestimación de los valores adquiridos. La imagen por Doppler Tisular, ofrece información del movimiento segmentario y deformación de ambos ventrículos, siendo utilizada actualmente para evaluar la función diastólica y sistólica con resultados que han cambiado el pronóstico y estratificación del riesgo de los pacientes con enfermedad cardiovascular⁽²³⁾. Por lo anterior el ecocardiograma es utilizado como método de vigilancia y en casos de encontrar tensión arterial pulmonar elevada (v.g, JR $>3 \text{ m/s}$) la sospecha será confirmada por cateterismo.

A pesar de ser raras, las complicaciones del cateterismo del ventrículo derecho son graves, entre las que encontramos taquiarritmias, perforación vascular o ventricular, hemorragia, neumotórax o muerte, sin embargo, el no realizarlo puede llevar a un retraso en el diagnóstico y tratamiento. El sitio más comúnmente abordado es el yugular, con un índice de complicaciones de 0.3%, desenlaces fatales de 0.052% (95% IC, CI 0-0.11%) y eventos serios de 1% (95% IC, 0.7%-1.3%).

Electrocardiograma:

Descrito por Rich et al, la hipertrofia del ventrículo derecho está presente en el 87% de los pacientes y desviación del eje a la derecha en el 79%. Se encuentra más frecuente en pacientes con daño grave por hipertensión pulmonar, aunque un electrocardiograma normal no descarta el diagnóstico. Otras alteraciones son: P pulmonar con desviación del eje a la derecha, bloqueos de rama derecha y prolongación del intervalo QT. La prolongación del QRS y QTc sugiere enfermedad grave.

Ecocardiograma

Incluye un examen bidimensional, flujo de color, Doppler espectral y Doppler tisular, con medición de tensión arterial sistémica antes del estudio. En el protocolo de detección pulmonar se toman imágenes con ejes paraesternal y apical, modo M corriendo a 50 mm/s, evaluando 3 ciclos completos para cada parámetro. El volumen de ejecución del ventrículo izquierdo se extrae por el método biplanar de Simpson, en reposo. Para el ventrículo derecho se busca el diámetro telediastólico y el grosor de la pared libre por el eje paraesternal largo; Las áreas telesistólica y telediastólica serán medidas por la vista de cuatro cámaras para evaluar el cambio fraccional de área^(43, 13).

Para la estimación de la tensión arterial pulmonar, se mide la máxima velocidad del jet de regurgitación y posteriormente calculada por ecuación de Bernoulli; adicionando a este valor, la presión estimada del ventrículo derecho, con base en el tamaño de la vena cava y el cambio en el diámetro de la misma durante la inspiración⁽⁶⁾. En caso de realizarse por Doppler pulsado (DP), será en vista apical de cuatro cámaras buscando la velocidad de llenado diastólico del ventrículo derecho transtricuspídea (onda E), velocidad de llenado más alta, tardía (onda A) y el rango (E/A). La presión estimada del ventrículo derecho refleja la presión sistólica de la arteria pulmonar, por lo que se determina la tensión arterial pulmonar media (PAPm) con la siguiente fórmula: $\text{PAPm} = 0.61 \times \text{PAP} + 2 \text{ mmHg}^{(24)}$.

Por medición de onda DP, se evalúa la velocidad de desplazamiento del anillo tricuspídeo (TAPSE), con límite de 15 a 20 cm/s, tomando en consideración la velocidad durante la sístole (mS), diastólica temprana (md) y diastólica tardía (mD) y el rango (md/mD). Ha sido propuesto desde 1984 y en publicaciones posteriores ha demostrado una correlación

clínica suficiente con ventriculografía nuclear y resonancia magnética.

Función pulmonar:

En el año 2003, Virginia Stenn y Thomas Medsger Jr ⁽²⁵⁾, fueron los primeros en describir la función pulmonar de 106 casos de pacientes con esclerosis sistémica e hipertensión arterial pulmonar, 90% con variedad limitada, 85% mujeres, con una duración de 14.6 años, desde el primer síntoma atribuido a Ssc hasta el diagnóstico de HAP, al momento del diagnóstico la capacidad vital forzada (CVF) fue 78% de la predicha y la DLCO de 40% de la predicha (DLCO_p), 80% de los 79 pacientes que tenían estudios pulmonares antes del diagnóstico de HAP, tenían DLCO <55%. En cuanto al perfil inmunológico, el 43% de los pacientes tenía anticuerpos anticentrómero, todos los pacientes con anti-U3-RNP tenían HAP, ninguno de los casos tuvo SCL-70 positivo en comparación con los controles ($p<0.001$); anti Th/To y anti-U1-RNP fueron similares entre casos y controles. Encontraron además en 62 casos y 42 controles, 4.5 y 6 años antes del diagnóstico la media de DLCO_p fue menor en orden de 52% vs 81% ($p<0.0001$) y por asociación retrospectiva, aquellos pacientes con diagnóstico de HAP tenían deterioro de la difusión de monóxido de carbono tras 15 años de seguimiento.

Actualmente se utiliza como apoyo en el diagnóstico de la HAP-SSc gracias al estudio antes descrito y lo publicado Mukerjee y cols ⁽²⁶⁾, donde demostraron en 85 pacientes con SSc, que el DLCO_p menor a 50%, está asociado a hipertensión arterial pulmonar, con una sensibilidad de 39% y 100% de especificidad. Del estudio ItinerAir⁽¹⁰⁾, se obtiene una alta especificidad con DLCO_p>60% para descartar el diagnóstico de HAP.

Los biomarcadores como NT-proBNP, han sido descritos como marcadores fieles de HAP, un corte de 395 pg/mL⁽²⁷⁾, tiene una sensibilidad de 55% y especificidad de 95.1% para identificar HAP-SSc, sugiriendo que un valor menor es suficiente para descartar esta patología⁽²⁸⁾. Los niveles se han encontrado mucho más elevados que en los pacientes con HAP idiopática, a pesar de que no cuentan con tanto desorden hemodinámico⁽²⁹⁾.

ANTECEDENTES:

El método más comúnmente utilizado para la detección de hipertensión arterial pulmonar es con base en las guías de la Sociedad Europea de Cardiología⁽¹⁵⁾, las cuales estudian síntomas y ecocardiografía transtorácica. Para enviar a un paciente a cateterismo derecho, requiere un JRT > 3.4 m/s ó $2.8 < \text{JRT} \leq 3.4$ con síntomas (disnea, síncope/presíncope, edema periférico) o JRT < 2.8 , con área atrial $> 18 \text{ cm}^2$ ⁽⁹⁾.

Existen limitantes debido a que los síntomas tempranos en la HAP son inespecíficos e inadvertidos. Particularmente en los pacientes con esclerosis sistémica, el diagnóstico de neumopatía intersticial hace más difícil esta diferenciación. El jet de regurgitación tricuspídea no es fácilmente obtenido en todos los pacientes, complicando el 20-39% de los diagnósticos por ecocardiografía^(30,31). Conforme a estas limitaciones, han surgido algoritmos de diagnóstico que utilizan pruebas de función pulmonar y biomarcadores. En 2012, Vivek Thakar y su grupo^(32, 38), propusieron un método de escrutinio basado en NT-proBNP, encontrando una correlación directa con la tensión sistólica de arterial pulmonar, resistencia vascular pulmonar; con valores $> 209.8 \text{ pg/ml}$ y $\text{DLCO}_{\text{corr}} < 70.3\%$ con $\text{FVC}/\text{DLCO} \geq 1.82$ con una sensibilidad de 100% y 77.8% de especificidad para el diagnóstico de HAP en SSc. Utilizando el algoritmo, comparado con las guías de la SEC/SR se obtuvo en 49 pacientes con SSc una sensibilidad de 94.1%, especificidad de 54.1%, valor predictivo positivo 61.5% y 92.3% de valor predictivo negativo contra 94.1%, 31.8%, 51.6% y 87.5%, demostrando un mejor rendimiento⁽⁴¹⁾.

Con base en los registros, la hipertensión arterial pulmonar en esclerosis sistémica, varía entre el 15 a 30%⁽³³⁾, aunque la prevalencia evaluada en cohortes con una mayor cantidad de pacientes es de 5 a 12%⁽¹⁵⁾. En el estudio DETECT, 644 pacientes con SSc, la HAP fue encontrada en 87 pacientes (19%)⁽¹⁹⁾; en el estudio multicéntrico ItinérAIR, la incidencia estimada es de 0.61 casos por 100 pacientes/año⁽¹⁴⁾. El diagnóstico de HAP, es realizado en etapas avanzadas, el estudio EARLY, sugiere que el tratamiento temprano en pacientes con clases funcionales NYHA II, se asocia con mejoría a largo plazo⁽¹⁷⁾.

JUSTIFICACIÓN:

La hipertensión arterial pulmonar (HAP), es una forma grave y devastadora de la vasculopatía en pacientes con esclerosis sistémica, manifestación poco frecuente, con una prevalencia de 7.85% e incidencia anual de 0.61%; con reducción en la supervivencia a 3 años de 56% vs 94% comparada con aquellos pacientes sin HAP ^(10, 18,27, 34). Si bien no es común encontrarla, en el registro Francés de HAP describe que las enfermedades de tejido conectivo son la causa más frecuente de presentación y de ellas el 76% son debidas a esclerosis sistémica ⁽³⁵⁾. La resistencia vascular pulmonar resulta en cambios estructurales cardíacos importantes, limita la capacidad del ejercicio y eventualmente conlleva a falla cardíaca derecha y muerte ⁽³⁶⁾. Reveille y colaboradores demostraron en un estudio de tipo cohorte prospectivo, que los Hispanos y Africano-Americanos, están más propensos que los blancos para afección difusa, ulceraciones digitales e hipertensión pulmonar ^(37, 40).

El algoritmo DETECT no es aplicado en México y la referencia, además del tratamiento es implementado con base en un ecocardiograma; con una indicación poco precisa, alta probabilidad de sobrestimar el diagnóstico y una gran cantidad de pacientes con características que empobrecen los resultados será necesario evaluar que pacientes requieren de la búsqueda de hipertensión pulmonar.

Planteamiento del problema:

A pesar del tratamiento actual no se ha impactado en la mortalidad, por lo que el diagnóstico temprano es el objetivo principal ⁽¹³⁾. En estudios recientes se ha reportado una disminución en la progresión de la enfermedad al tratamiento con Ciclofosfamida y Ácido Micofenólico, cuando son implementados de manera temprana.

Por lo descrito previamente se plantea el siguiente problema de investigación:

¿Cuál es la prevalencia de hipertensión arterial pulmonar en pacientes con esclerosis sistémica generalizada detectada conforme al paso 1 y 2 del algoritmo DETECT en Centro Médico Nacional Siglo XXI?

Objetivos:

Objetivo General:

El objetivo de este estudio: Trata de la búsqueda sistemática de HAP en pacientes con esclerosis sistémica generalizada utilizando el algoritmo DETECT en los pasos 1 y 2, en exploración de prevalencia de hipertensión arterial pulmonar, con el fin de disminuir el sobre diagnóstico de esta entidad y en un segundo tiempo enviar a cateterismo cardíaco derecho a los pacientes que lo requieran.

Objetivo Específico:

Detección temprana de hipertensión arterial pulmonar en pacientes clasificados como esclerosis sistémica generalizada.

Disminuir el número de ecocardiogramas realizados en pacientes con esclerosis sistémica generalizada.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Hipótesis nula

El algoritmo DETECT NO es útil para la detección temprana de hipertensión arterial pulmonar, en pacientes con esclerosis sistémica generalizada.

Hipótesis alterna

El algoritmo DETECT es útil para la detección temprana de hipertensión arterial pulmonar en pacientes con esclerosis sistémica generalizada.

Metodología:

Tipo de Estudio:

Con el fin de resolver las preguntas de identificación, el diseño del estudio se planteó con las siguientes características:

- Enfoque Arquitectónico: De proceso
- Enfoque Metodológico:
 - Maniobras del Investigador: Experimental
 - Número de mediciones: Longitudinal
 - Recolección de datos: Retrolectiva
 - Dirección: Prospectiva
 - Descriptiva
 - Medición del Desenlace: Incidencia
 - Diseño: cohorte comparativa

Población:

El universo del estudio serán los pacientes que cumplen criterios de clasificación para esclerosis sistémica generalizada según ACR⁽³⁹⁾ (Apéndice 4), pertenecientes al servicio de Reumatología, en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, en la Ciudad de México, México. La diferencia entre esclerosis sistémica limitada y difusa será evaluada conforme a la extensión cutánea.

Muestra:

Se incluirán en el análisis, variables demográficas, clínicas, electrocardiográficas, ecocardiográficas de pacientes que pertenecen al hospital Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Tercer Nivel de Atención, en acuerdo con las recomendaciones de escrutinio con DETECT. El método de ELISA será utilizado para los anticuerpos anti-centrómero. Para la medición del péptido natriurético cerebral, se utilizará un método de electroquimioluminiscencia del servicio de Epidemiología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Tamaño de la Muestra:

Los pacientes se incluirán por cuota.

Temporalidad:

1. Cálculo del primer paso del algoritmo DETECT, en el período comprendido entre el 1° marzo del 2016 a julio 2016, con la fórmula en línea (<http://detect-pah.com/pah-risk-calculator/calculator-step-1>) u hoja de recolección de datos (anexo 2).
 - Análisis y cálculo del puntaje del segundo paso del algoritmo DETECT, del 1° de marzo del 2016 a julio del 2016, con la fórmula en línea (<http://detect-pah.com/pah-risk-calculator/calculator-step-2>) u hoja de recolección de datos.
 - Puntaje >35 por ecocardiograma, julio a noviembre de 2016 serán enviados a cateterismo cardíaco derecho.

Análisis estadístico

- Las variables categóricas (sexo, anticuerpos anti-centrómero, IMC, variedad de esclerosis sistémica, etc) serán analizadas por método de Fisher, para variables continuas será utilizada T de Student, con resultado expresado en medias. Análisis de correlación por Tau-b de Kendall, para variables no

paramétricas.

- **Lugar del estudio:**

- Tendrá lugar en el Servicio de reumatología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Presentación de la información:

- Se realizará estadística descriptiva de los datos obtenidos, presentados en tablas y gráficas. Para el análisis de los datos se utilizará el paquete estadístico SPSS® Versión: 11.0.

Criterios de Selección

Se incluirán todos los pacientes con esclerosis sistémica generalizada, pertenecientes al servicio de Reumatología, en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Criterios de Inclusión:

Pacientes de edad mayor a 18 años, con autorización por consentimiento informado, clasificados con esclerosis sistémica con base en los criterios de ACR o la propuesta de LeRoy y Medsger (Anexo 4), con riesgo alto para hipertensión arterial sistémica⁽³³⁾ de más de 3 años de duración. Actualmente las guías internacionales proponen la realización de escrutinio anual en pacientes con esclerosis sistémica.

Criterios de Exclusión

Se excluyen pacientes con enfermedad arterial coronaria, infarto agudo al miocardio, cardiomiopatía, enfermedad valvular cardíaca, si presentan signos o síntomas de insuficiencia cardíaca derecha y trastornos del ritmo; con la premisa de que todas estas condiciones alteran la movilidad segmentaria de ambos ventrículos, causando disfunción diastólica y una estimación incierta de la tensión arterial pulmonar. En cuanto a las alteraciones pulmonares, si por espirometría se encuentra una capacidad vital forzada, capacidad pulmonar total y volumen expiatorio forzado en el primer segundo <60%, hipertensión arterial pulmonar secundaria a tromboembolismo crónico u otras causas de enfermedad pulmonar o hipoxemia crónica, pacientes en tratamiento para hipertensión arterial pulmonar, insuficiencia renal crónica y embarazo.

Criterios de Eliminación

- Clasificación como esclerosis sistémica limitada, síndromes esclerodifformes.
- Pacientes que no tengan capacidad de firmar el consentimiento informado, por cualesquiera que fueran las razones.
- Al tiempo cero, que tengan >1 variable faltante del primer paso del algoritmo DETECT.
- Diagnóstico previo de Hipertensión arterial pulmonar.

Procedimiento:

- Comenzará con la revisión retrospectiva del expediente clínico en búsqueda de variables faltantes y solicitar las necesarias para el cálculo del primer paso del algoritmo DETECT, en el período comprendido entre el 1° marzo del 2016 a julio 2016.
- En un segundo tiempo y a la par del análisis retrospectivo, los pacientes con un puntaje >300 obtenido por el algoritmo DETECT, serán analizados por ecocardiograma.
- En un tercer evento, se analizará la sensibilidad del algoritmo DETECT para la realización de ecocardiograma.
- En el cuarto tipo, aquellos pacientes con puntaje >35 del algoritmo DETECT, serán enviados a cateterismo cardíaco derecho para confirmación.

Definición operacional de las Variables:*Clínicas:*

- Duración de la enfermedad: Desde el inicio del diagnóstico hasta el momento de completar el primer paso del algoritmo DETECT.
- Con/Sin manifestación de fenómeno de Raynaud,
- Subtipo de Esclerosis Sistémica: Generalizada Limitada/Difusa.
- Síntomas y daño a órgano, se utilizará un ajuste al método de SLICC/ACR de daño.
- Historia clínica general.
- Pruebas de función pulmonar: Realización de Espirometría

Laboratorio:

- Anticuerpos antinucleares: Método de detección por ELISA y subtipo de inmunofluorescencia.
- Anticuerpos anti-centrómero: Método de detección por ELISA.
- NT-proBNP, niveles para cada paciente con un corte, proteína c reactiva, ácido úrico, creatinina, velocidad de sedimentación globular, tasa de filtración glomerular por MDRD.

Electrocardiograma:

- Bloqueo atrio-ventricular, PR >200 milisegundos
- Desviación del eje a la derecha, QRS >90 grados
- Bloqueo de rama derecha, QRS >120 milisegundos, R' que da lugar a un complejo rSR; Onda S en I, aVL, V5-V6; la onda T concordante polaridad del QRS en v1-v2.

Difusión de monóxido de carbono

- Se tomará como corte 50% de la medición predicha para la edad.

Capacidad Vital Forzada

- Se realizará por espirometría convencional, tomando en consideración resultados predichos para la edad.

Variables ecocardiográficas:

- Referencia a ecocardiograma: Pacientes con más de 300 puntos por DETECT.
- Velocidad de Jet de regurgitación tricuspídea en metros sobre segundo.
- Área del atrio derecho en centímetros cuadrados.

Tiempo Cero: Definido como el máximo tiempo tolerable para completar el primer paso del algoritmo DETECT.

RESULTADOS

Con un universo de 120 pacientes, se encontró que el 93.3% (112 años) eran mujeres y 6.6% hombres(8 años)

ASPECTOS ÉTICOS

Asociación Médica Mundial Declaración De Helsinki

Principios Éticos para la Investigación Médica en Seres Humanos ⁽⁴⁵⁾

Adoptada por la 18ª. Asamblea Médica mundial Helsinki, Finlandia, junio 1964

Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre 1975

35ª. Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983

41ª. Asamblea Médica Mundial, Hong-Kong. Septiembre 1989

48ª. Asamblea Médica Mundial, Somerset West, República de Sudáfrica, octubre 1996

52ª. Asamblea Mundial, Edimburgo, Escocia, octubre 2000.

Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002

Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004

59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008

64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013

Principios Generales:

1. La Asociación Médica Mundial ha desarrollado la Declaración de Helsinki como una recopilación de principios éticos para guiar a los médicos y a otros participantes en estudios de investigación médica en seres humanos. La investigación médica que involucra la participación de seres humanos, incluye la investigación sobre material o datos identificados provenientes de seres humanos.
2. Es obligación del médico promover y salvaguardar la salud de las personas. Su conocimiento y su conciencia deben estar dedicados al cumplimiento cabal de esta misión.
3. La declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial, enlaza al médico con las palabras “la salud de mi paciente será mi primera consideración”, y el Código Internacional de Ética Médica declara que, “Un médico debe actuar sólo en el mejor interés del paciente cuando le brinde cuidados médicos, que pudieran tener un efecto de debilitamiento del estado físico y mental del paciente.
4. El progreso médico se basa en la investigación, la cual debe sustentarse en parte en estudios experimentales que involucren la participación de seres humanos.
5. En el marco de la investigación médica en seres humanos, deberán prevalecer las condiciones relacionadas con el bienestar del sujeto sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
6. El propósito primario de la investigación médica que involucra seres humanos debe de ser la búsqueda de mejores procedimientos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos, así como la comprensión de la etiología y la patogénesis de las enfermedades. Aun los mejores métodos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos ya probados, deberán de continuar evaluándose a través de la investigación de su efectividad, eficiencia, accesibilidad y calidad.

Requisitos científicos y protocolos de investigación.

1. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de

información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

- a. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos deben describirse claramente y ser justificados en un protocolo de investigación- El protocolo debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y la información sobre las estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación.
- b. En los ensayos clínicos, el protocolo también debe describir los arreglos apropiados para las estipulaciones después del ensayo

Comité de ética de investigación:

1. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación al comité de ética de investigación pertinente antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser transparente en su funcionamiento, debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida y debe estar debidamente calificado. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración.
 - a. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ninguna enmienda en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité. Después que termine el estudio, los investigadores deben presentar un informe final al comité con un resumen de los resultados y conclusiones del estudio

Consentimiento Informado:

1. La participación de personas capaces de dar su consentimiento informado en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona capaz de dar su consentimiento informado debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.
2. En la investigación médica en seres humanos capaces de dar su consentimiento informado, cada participante potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento, estipulaciones post estudio y todo otro aspecto pertinente de la investigación. El participante potencial debe ser informado del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada participante potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información.

- Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.
 - Todas las personas que participan en la investigación médica deben tener la opción de ser informadas sobre los resultados generales del estudio.
- 3. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el participante potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.
- 4. Cuando el participante potencial sea incapaz de dar su consentimiento informado, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud del grupo representado por el participante potencial y esta investigación no puede realizarse en personas capaces de dar su consentimiento informado y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.
- 5. Si un participante potencial que toma parte en la investigación considerado incapaz de dar su consentimiento informado es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del participante potencial debe ser respetado.
- 6. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo, los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria del grupo investigado. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.
- 7. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe afectar de manera adversa la relación médico-paciente.
- 8. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, como la investigación sobre material o datos contenidos en biobancos o depósitos similares, el médico debe pedir el consentimiento informado para la recolección, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones excepcionales en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Esta investigación requiere:

- Revisión de expedientes y análisis de los datos de pacientes a cargo del servicio de reumatología.
- La investigación no requiere financiamiento económico ya que las recomendaciones internacionales solicitan ecocardiograma, Tomografía de Tórax y análisis funcional como seguimiento de los pacientes con esclerosis sistémica cutánea, en cualquiera de sus variedades.
- Empleo de recursos especiales:
 - NT-proBNP: Servicio de Laboratorio Clínico, del Hospital de Cardiología, de Centro Médico Nacional Siglo XXI.
 - Cateterismo Cardíaco: Servicio de Hemodinamia, del Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Recursos humanos:

Médicos:

- Reumatólogos: Pertenecientes al servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Cardiólogos: Pertenecientes al servicio de Cardiología, del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Cardiólogo: Servicio de Hemodinamia, del Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Laboratorio Clínico:
 - Laboratorio del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Recursos materiales:

- Computadora
- Paquete estadístico SPSS
- Expedientes clínicos del servicio de reumatología.
- Hojas de recolección de datos
- Consentimiento Informado

Conflicto de Intereses

No existe ningún conflicto de intereses por parte de los autores de esta tesis.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Búsqueda de expedientes			Marzo del 2016
Revisión de expedientes	Marzo-Junio del 2016		
Intervenciones	Primer paso, DETECT Laboratorio-histórico	Marzo-Junio del 2016	
	Segundo paso, DETECT Ecocardiograma	Julio-Agosto 2016	
	Cateterismo	Septiembre del 2016	
Análisis Estadístico	Octubre del 2016		
Publicación e impresión	Noviembre 2016		

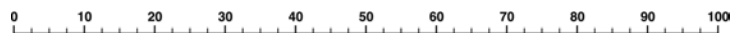
Anexos:

ANEXO 1: Hoja de recolección de dato: Variables

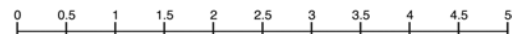
Variable		Número de pacientes/porcentaje		Total, de pacientes/media
Sexo	Masculino			
	Femenino			
Edad				
Raza	Mestizo			
	Caucásico			
	Asiático			
	Otros			
Índice de Masa Corporal				
Características de Esclerosis Sistémica	Duración de la enfermedad (media)			
	Fenómeno de Raynaud			
	Índice de Rodnan modificado			
	Úlceras en mordedura de ratón			
Subtipo	Difusa			
	Limitada			
	Mixta/Superposición			
Telangiectasias	Actuales			
	Historia			
Clase funcional OMS	I/II			
	III/IV			
Marcadores serológicos	NTproBNP (pg/ml)			
	Ácido úrico (mg/dl)	<4.5		
		>4.5		
Anti centrómero	Positivo			
	Negativo			
Electrocardiografía	Desviación del eje cardíaco a la derecha			
Ecocardiografía	Área de aurícula derecha (cm ²)			
	Área ventricular derecha (cm ²)			
	Jet de Regurgitación Tricuspídea	Sin muestra		
		<2.8		
		>2.8<3.4		
		>3.4		
Pruebas de función Respiratoria	FVC			
	DLCO			
	FVC/DLCO	< 1.5		
		>1.5		

ANEXO 2: Algoritmo DETECT

Factores de riesgo del individuo Primer paso



CVF % predicho/DLC50, % predicho



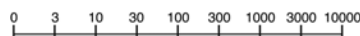
Telangiectasias actuales/históricas



Anticuerpos anticentrómero



NTproBNP sérico



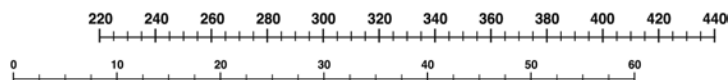
Urato sérico



Desviación del eje cardíaco a la derecha: ECG



Puntaje Total de Riesgo, primer paso:



Factores de riesgo del individuo, Segundo paso:



Puntaje Total de riesgo, primer paso

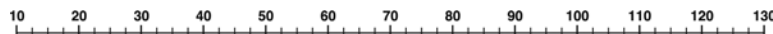
Área del atrio derecho



Velocidad de jet de regurgitación tricuspídea:



Puntaje Total de Riesgo, Segundo paso



1. Determinación del índice de verosimilitud de hipertensión arterial pulmonar y puntaje total para la decisión de referencia a un paciente a ecocardiografía (Paso 1) y cateterismo cardíaco subsecuente (Paso 2).
2. En el paso 1, los puntos de riesgo para cada una de las seis variables no ecocardiográficas son calculadas leyendo: "Los factores de riesgo individuales en el paso 1" y agregándolos para el puntaje total. Un puntaje mayor a 300 (Corresponde a 97% de sensibilidad, seleccionada por el comité experto) es referido a ecocardiografía.
3. De manera similar, en el paso dos, los puntos de riesgo se obtienen de las dos variables ecocardiográficas: área del atrio derecho y velocidad de JRT con la lectura de "factores de riesgo ecocardiográficos del paso 2", si el puntaje es mayor a 35 (Corresponde a 35% de especificidad, seleccionada por el comité experto) los pacientes son referidos a cateterismo.
4. Con una forma menos conservadora, los pacientes con >40 en el paso del paso 2 (65%, especificidad) es referido a cateterismo
5. Si falta alguna variable, contribuirá con 10 puntos para el total de riesgo. El algoritmo no puede ser utilizado si falta más de una variable.
6. DLCO: Capacidad de difusión de monóxido de carbono; CVF: Capacidad vital forzada; NTproBNP: Péptido natriurético pro-cerebral N-terminal; JRT: Velocidad de Jet de Regurgitación Tricuspídea.
7. Modificado de Coghlan JG, et al. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014;(7):1340–9.



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION

EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio: Utilidad del algoritmo DETECT en la detección temprana de Hipertensión Pulmonar en pacientes mexicanos con Esclerosis Sistémica Generalizada

Lugar y fecha: Ciudad de México, México. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Mayo 2016

Número de registro:

Justificación y objetivo del estudio: La detección temprana de hipertensión arterial pulmonar en esclerosis sistémica generalizada, ha demostrado en estudios internacionales un cambio en la evaluación y seguimiento, además de provocar un incentivo para la búsqueda de medidas que impactan en la sobrevida y morbilidad de los pacientes. El estudio será realizado con el fin de determinar si existe hipertensión arterial pulmonar asociada a esclerosis sistémica generalizada; en los pacientes del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Procedimientos: Encuesta personal y datos tomados del expediente. Realización de ecocardiograma transtorácico y de ser necesario cateterismo cardíaco.

Posibles riesgos y molestias: En el primer paso y segundo paso no existe ningún riesgo. En el cateterismo cardíaco se han reportado taquiarritmias, perforación vascular o ventricular, hemorragia, neumotórax.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: Diagnosticar y enviar al servicio correspondiente para el tratamiento, en caso de ser positivo para hipertensión arterial pulmonar; ya considerada como manifestación grave de la enfermedad reumatológica e impactar en la calidad de vida del paciente con esclerosis sistémica, requerirá cambio de medicación con base en el juicio del Reumatólogo a cargo del paciente.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: se le informará esta asociación y si requiere cateterismo, cambio de tratamiento o referencia con un especialista en hipertensión arterial pulmonar

Participación o retiro: el paciente puede decidir no participar en el estudio y la atención médica seguirá siendo la misma, ya que ser paciente de este servicio no lo obliga a dar una respuesta afirmativa de participación.

Privacidad y confidencialidad: su información y datos personales no serán públicos ya que serán manejados única y exclusivamente por el personal participante en la realización del estudio. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad, la cual será protegida al asignarle un número que utilizaremos para identificarle en nuestras bases de datos.

Beneficios al término del estudio: diagnosticar hipertensión arterial pulmonar, proponer tratamiento y vigilancia acompañante.

Declaración de Consentimiento Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato

En caso de dudas o aclaraciones: se puede comunicar con los doctores: Dr. Mario Pérez Cristóbal MAT 11720069 médico internista y reumatólogo ó con el Dr. Erick Adrian Zamora Tehozol, Residente de cuarto año de Reumatología (achuzy87@hotmail.com); Tel 56276900 ext. 21540, 21554 y 21536.

Nombre y Firma del Sujeto

Nombre y Firma de Quien Obtiene el Consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre y Firma del Médico a Cargo del Estudio

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, colonia Doctores, México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56276900 extensión 21230, correo electrónico: comisión.etica@imss.gob.mx

ANEXO 4: Criterios de clasificación de esclerosis sistémica⁽³³⁾.

Criterios ACR/EULAR para la clasificación de esclerosis sistémica		
Categoría		Puntaje
Engrosamiento cutáneo de los dedos de ambas manos, con extensión proximal a las MCF (criterio suficiente)		9
Engrosamiento cutáneo de los dedos de las manos	Dedos hinchados	2
	Esclerodactilia (Distal a las MCF, pero proximal a las IFP)	4
Lesiones en pulpejos	Úlceras en pulpejos	2
	Cicatriz puntiforme en pulpejos	3
Telangiectasias		2
Alteraciones en capilaroscopia		2
Hipertensión arterial pulmonar y/o enfermedad pulmonar intersticial	Hipertensión arterial pulmonar	2
	Enfermedad Pulmonar Intersticial	2
Fenómeno de Raynaud		3
Anticuerpos relacionados con esclerosis sistémica	Anticentrómero	3
	Anti-topoisomerasa I	3
	Anti-RNA polimerasa III	
Puntaje de 9 o mayor clasifica a un paciente con esclerosis sistémica cutánea		
Adaptado de: van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis 2013; 72:1750; y van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2013;65:2741.		
Sensibilidad y Especificidad >90%.		

Referencias:

1. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med* 2009;360(19):1989–2003.
2. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-5
3. Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37(4):223–35
4. Elhai M, Avouac J, Walker UA. A gender gap in primary and secondary heart dysfunctions in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Annals of the ...* [Internet] 2014;Available from: <http://ard.bmj.com/content/early/2014/10/31/annrheumdis-2014-206386.short>.
5. Almeida C, Almeida I, Vasconcelos C. Quality of life in systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews* [Internet] 2015;14(12):1087–96. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997215001615>.
6. Englert H, Small-McMahon J, Chambers P, et al. Familial risk estimation in systemic sclerosis. *Aust N Z J Med* 1999;29(1):36–41.
7. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, et al. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum* 2001; 44(6):1359–62.
8. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1088-93.
9. Chung L, Farber HW, Benza R, et al. Unique predictors of mortality in patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in the REVEAL registry. *Chest* 2014;146(6):1494–504.
10. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis & Rheumatism* 2005;52(12):3792–800.
11. Simonneau G, Galie` N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43 (Suppl 1):S5–S12.
12. Riemekasten G, Philippe A, Näther M, et al. Involvement of functional autoantibodies against vascular receptors in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):530–6.
13. Günther J, Kill A, Becker MO, et al. Angiotensin receptor type 1 and endothelin receptor type A on immune cells mediate migration and the expression of IL-8 and CCL18 when stimulated by autoantibodies from systemic sclerosis patients. *Arthritis Res Ther* 2014;16(2):R65.
14. Avouac J, Airò P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheum J Rheum*. 2010;37:2290–8.
15. Galie` N, Humbert M, Vachiery J-LL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Enrrored by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Hear and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37(1):67-119.
16. Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011;63(11):3522–30.

17. Galiè N, Rubin L J, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9630):2093–100
18. Hachulla E, de Groote P, Gressin V, et al. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis & Rheumatism* 2009;60(6):1831–9.
19. Hachulla E, de Groote P, Gressin V, et al. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis & Rheumatism* 2009;60(6):1831–9.
20. Hao Y, Thakkar V, Stevens W, et al. A comparison of the predictive accuracy of three screening models for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Arthritis Research & Therapy* 2015;17(1):7.
21. Bonderman D, Wexberg P. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal* [Internet] 2011; Available from: <http://erj.ersjournals.com/content/37/5/1096.short>.
22. Arcasoy S; Christie JD, Ferrari VA, et al: Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 167:733-740.
23. Pitsiou G, Papadopoulos C, Karvounis H, Karamitsos T, Parhardis G. Utility of Tissue Doppler Imaging in Predicting Outcome in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Hellenic J Cardiol* 2007, 48: 143-151.
24. Chemla D, Castelain V, Humbert M, et al. New formula for predicting mean pulmonary artery pressure using systolic pulmonary artery pressure. *Chest* 2004;126(4):1313–7.
25. Steen V, Medsger TA. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003;48(2):516–22.
26. Mukerjee. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004;43(4):461–6. 26.
27. Hesselstrand, Wildt, Ekmeahag, Wuttge, Scheja. Survival in patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis from a Swedish single centre: prognosis still poor and prediction difficult. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2010;;1–6. 27.
28. Williams MH, Handler CE, Akram R. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *European heart ...* [Internet] 2006;Available from: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/27/12/1485.short>.
29. 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(6):1383–94.
30. Kowal-Bielecka O, Avouac J, Pittrow D, Huscher D, Behrens F, Denton CP, et al. Echocardiography as an outcome measure in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension: a systematic literature analysis by the EPOSS Group. *J Rheumatol.* 2009;37:105–15.
31. Mathai SC, Sibley CT, Forfia PR, Mudd JO, Fisher MR, Tedford RJ, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion is a robust outcome measure in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol.* 2011;38:2410–8.

32. Thakkar V, Stevens WM, Prior D, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a novel screening algorithm for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a case-control study. *Arthritis Res Ther* 2012;14(3):R143.
33. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D51–9.
34. Hachulla E, Carpentier P, Gressin V, Diot E. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinérAIR-Sclérodémie study. ... [Internet] 2009; Available from: <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/48/3/304.short>
35. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(9):1023–30.
36. Galie N, Rubin L, eds. Pulmonary arterial hypertension. Epidemiology, pathobiology, assessment and therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S1–90.
37. Hassoun M. P. Lung involvement in systemic sclerosis. *Presse Med* 2011;40: 769 e25–39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2010.08.006>.
38. Thakkar V, Stevens W, Prior D, et al. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther* 2013;15(6):R193.
39. Pope J, Johnson S. New Classification Criteria for Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Rheum Dis Clin N Am* 2015;41(3):383–98
40. Reveille JD, Fischbach M, McNearney T. Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups: a comparison of clinical, sociodemographic, serologic, and immunogenetic determinants. *Seminars in arthritis and ...* [Internet] 2001; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049017201943367>.
41. Rabinovitch M. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *The journal of clinical investigation* [Internet] 2012;122(12):4306. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles>
42. Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369(4):351-61).
43. Schiller NB: Pulmonary artery pressure estimation by Doppler and two-dimensional echocardiography. *Cardio Clin* 1990; 8:277-287.
44. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(1 Suppl):S78–84.
45. <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>.