



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIA MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

**EVALUACIÓN DEL DAÑO MIOCÁRDICO DEL VENTRÍCULO  
DERECHO EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTEMICA.**

**TESIS**  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**LA ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGÍA**

PRESENTA  
**DR. LUIS FRANCISCO VALDÉS CORONA**

TUTORES DE TESIS  
**DRA. TATIANA SOFÍA RODRÍGUEZ REYNA**  
**DRA. CONSUELO ORIHUELA SANDOVAL**

México, Distrito Federal  
2018





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

Hoja de firmas

**TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGIA.  
EVALUACIÓN DEL DAÑO MIOCÁRDICO DEL VENTRÍCULO DERECHO EN PACIENTES CON  
ESCLEROSIS SISTEMICA.**



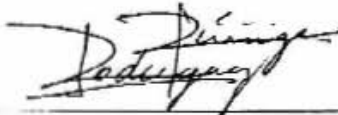
Dr. Sergio Ponce de León Rosales.  
Director de Enseñanza, INCMNSZ.



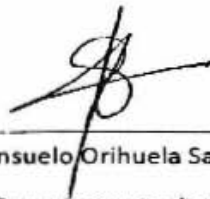
**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
México, D.F.



Dra. Marina Rull Gabayet.  
Jefa del Departamento de Inmunología y Reumatología, INCMNSZ.  
Profesora titular del curso de Reumatología.



Dra. Tatiana Sofia Rodríguez Reyna.  
Investigadora en Ciencias Médicas,  
Departamento de Inmunología y Reumatología, INCMNSZ.  
Tutora de tesis.



Dra. Consuelo Orihuela Sandoval.  
Profesor Adjunto del Departamento de Cardiología, INCMNSZ.  
Tutora de tesis.



Dr. Luis Francisco Valdés Corona.  
Residente de segundo año de Reumatología, INCMNSZ.

### **Agradecimientos y dedicatorias.**

A Geraldine, por su cariño e ilusión por la vida. Por haber decidido caminar la vida conmigo.

A mis padres, porque han creído en mí y me han dado más cuando menos han podido.

A mis amigos, que siempre han estado aquí y entienden cuando he dicho: "hoy no, tengo guardia".

A todos mis maestros, sin olvidar de que en medicina los hay en muchas ocasiones: los compañeros de residencia de los cuales se aprende y mucho; Dr. Cabral y Dr. Granados que me permitieron aprender de ellos, del Dr. Díaz Borjón y Dr. Efraín Díaz Jouanen por formarme y guiarme; Dra. Rull y Dra. Pascual porque han creído en mí, por enseñarme y por ayudarme cuando más me ha hecho falta.

A la Dra. Tatiana Rodríguez, por su confianza en mí, por ayudarme, por sus enseñanzas y amistad.

Este trabajo de tesis es resultado del esfuerzo de muchas personas del INNSZ y estoy muy orgulloso de realizarlo. Sin duda representa la grandeza del Instituto. Difícilmente se podrían hacer estudios serios sin un equipo bueno y cooperador. En este sentido agradezco mucho al Departamento de Cardiología por todas las facilidades que nos han dado para realizar este estudio (Dra. Orihuela, Dr. Hernández, Berenice, Miguel, los residentes); a la Unidad de Investigación de Enfermedades Metabólicas por la disposición para trabajar juntos y por ayudarnos siempre (Dr. Aguilar Salinas, Dra. Liliana Muñoz, Dra. Tania Viveros, Dr. Francisco Lozano, pasantes y asistentes); y al equipo del Departamento de Reumatología (Dr. Sergio Benavides, Dra. Alexia Esquinca, Patricia Espinosa).

"Tú y yo amamos la vida. Tengo fe en ti y tú en mí. Confío en la sinceridad, en el esfuerzo. Comparto la alegría de vivir y agradezco la existencia".

Dedicado a nuestros pacientes.

## Índice

1. Resumen.....	5
2. Marco teórico.....	6
3. Definición del problema.....	8
4. Justificación.....	8
5. Hipótesis.....	8
6. Objetivos.....	9
7. Pacientes y métodos.....	9
8. Resultados.....	11
9. Discusión.....	13
10. Tablas.....	18
11. Referencias.....	25

## **Resumen**

*Título:* evaluación del daño miocárdico del ventrículo derecho en pacientes con esclerosis sistémica.

*Introducción:* la presencia de daño cardíaco en pacientes con esclerosis sistémica (ES), en particular aquellos con hipertensión arterial pulmonar (HAP) asociada, tienen una tasa de sobre vida a 3 años de 47 – 56%. Actualmente, el ecocardiograma transtorácico (ECOTT) es el método de elección para el tamizaje de HAP. Estudios recientes han mostrado que la HAP inducida con ejercicio evaluada por ECOTT con esfuerzo físico puede detectar cambios sugerentes de HAP de manera más temprana que el ECOTT en reposo. Sin embargo, comorbilidades metabólicas, disfunción del ventrículo izquierdo y sarcopenia pueden alterar la interpretación de los resultados.

*Objetivo:* evaluar el uso del ECOTT cicloergómetro como una herramienta de tamizaje para la detección temprana de HAP en pacientes con esclerosis sistémica que reciben atención médica en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), evaluados durante 2017-2018.

*Pacientes y métodos:* es un estudio observacional de tipo transversal, que incluyó pacientes con diagnóstico de ES, en clase funcional de disnea 1 – 2 de acuerdo a la escala de New York Heart Association (NYHA) y velocidad máxima de reflujo tricuspídeo <3m/s. Se excluyeron pacientes con diagnóstico previo de HAP, neumopatía intestinal con extensión mayor al 20%, cardiopatías, insuficiencia renal, diabetes mellitus, dislipidemias, hipertensión arterial sistémica, enfermedad tiroidea sin control, tromboembolia pulmonar, consumo de tabaco relevante, uso de vasodilatadores, embarazo o pacientes con contraindicación para realizar las pruebas. Se realizó estadística descriptiva. Las diferencias entre grupos fueron evaluadas con prueba t de student o U de Mann-Whitney para variables continuas y  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher para variables categóricas.

*Resultados:* Se incluyeron 30 pacientes (11 con ES cutánea difusa y 19 con ES cutánea limitada); 27 fueron mujeres. La evaluación cardiovascular mostró una PSAP en reposo de 24.7 mmHg ( $\pm$  6.7), PSAP al esfuerzo máximo de 48.3 mmHg (DE 8.6), con  $\Delta$ PSAP de 23.5 mmHg (DE 6.8). Se observó una  $\Delta$ PSAP >18 mmHg en el 83.3% de nuestra población. La RVP se encontró elevada 3.3 (DE 0.51). La relación E/e' fue de 7.6, sugerente de función diastólica izquierda conservada. En la PCPE destacó que se alcanzó una VO2 máxima de 77.6% y el umbral para ventilación anaeróbica fue de 61.9%, ambos en parámetros normales. El RSMI de la población estudiada fue de 6 (DE1.1), descartando sarcopenia como causa de lo reportado en los estudios.

*Conclusiones:* el 83.3% de los pacientes con ES sin otros factores de riesgo cardiovascular y PSAP normal en reposo, mostraron cambios sugestivos de vasculopatía pulmonar en el ecocardiograma con ejercicio. Este hallazgo no se relacionó a disfunción diastólica o a problemas musculares y pueden representar cambios tempranos de la vasculatura que lleven al desarrollo de HAP durante el seguimiento.

### *Marco teórico.*

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la presencia de inflamación crónica, fibrosis tisular y daño microvascular en varios órganos.<sup>1</sup> El daño a órganos internos incluye fibrosis pulmonar y cardíaca, hipertensión arterial pulmonar, crisis renal, miopatías inflamatorias, lesión gastrointestinal, artritis, afección en tendones y vasculopatía.<sup>1</sup> Las manifestaciones cardíacas son fibrosis miocárdica, inflamación del pericardio, defectos del sistema de conducción y arritmias, sin embargo, el mecanismo subyacente para el desarrollo de fibrosis miocárdica no se comprende por completo. Existe información que sugiere que algunas anomalías de la microperfusión y daño por reperfusión, pueden preceder al proceso fibrótico.<sup>1,9</sup>

La presencia de daño cardíaco ensombrece el pronóstico de la enfermedad.<sup>3,4</sup> Actualmente, las principales causas de mortalidad de estos pacientes, son las complicaciones pulmonares y cardíacas.<sup>1,2</sup> Estudios de autopsia han reportado que 50 – 80% de los pacientes presentan fibrosis del miocardio independientemente de la causa de defunción.<sup>2</sup> Es importante destacar que presentar manifestaciones clínicas por daño al miocardio es un factor de mal pronóstico. En particular, los pacientes con HAP asociada a ES tienen una tasa de supervivencia a 3 años de 47 – 56% y el doble de posibilidades de morir comparados con pacientes con HAP idiopática.<sup>3,4,5</sup>

El ecocardiograma transtorácico es un método no invasivo para la evaluación del corazón y que ha demostrado tener relevancia clínica. Es el estudio de elección para el tamizaje y seguimiento de los pacientes con ES ya que permite detectar cambios tempranos que sugieren fibrosis miocárdica e hipertensión pulmonar. Actualmente, las recomendaciones para el cuidado de los pacientes con ES sugieren realizar ECOTT una vez al año en pacientes asintomáticos o sin involucro cardíaco y cada 6 meses en pacientes sintomáticos o con factores de riesgo para desarrollar manifestaciones por fibrosis del miocardio y/o HAP.<sup>9,11</sup>

En estudios previos se ha estudiado la función del ventrículo izquierdo (VI) como parte primordial de la afección cardíaca en ES, sin embargo, hay evidencia de que el ventrículo derecho (VD) también sufre de cambios patológicos y funcionales en pacientes con ES, algunos de ellos asociados a HAP. De hecho, estudios recientes sugieren que la reserva funcional del VD, así como el acoplamiento de la arteria pulmonar con el VD durante el ejercicio pueden predecir mejor el estado clínico y supervivencia del paciente en comparación con los análisis del VD en reposo, aunque estos hallazgos, no han sido evaluados en pacientes con ES sin otras comorbilidades cardiovasculares relevantes.<sup>5</sup>

Se considera que la disfunción del VD contribuye de manera independiente a la disfunción multi-orgánica característica de la ES. En 2016, Hsu y colaboradores demostraron que a pesar de los hallazgos similares del VD en reposo, función del VI y la morfología de las cámaras del corazón, los pacientes con diagnóstico de HAP asociada a ES tienen reserva funcional del VD sustancialmente deprimida en comparación con pacientes con HAP idiopática. Esto fue evidenciado mediante la respuesta fuerza – frecuencia deprimida, presión – volumen del VD, disminución de la contractilidad y la reserva diastólica, así como acoplamiento anormal del VD con la arteria pulmonar durante el ejercicio. Esto destaca el papel central de la disfunción intrínseca del VD en HAP asociada a ES.<sup>5</sup>

Los parámetros ecocardiográficos del VD recomendados a evaluar de manera rutinaria son: el área de la aurícula izquierda (índice indirecto de disfunción del VD) y el desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo (TAPSE).<sup>9</sup> Sin embargo, estudios recientes sugieren que los estudios de ECOTT con ejercicio permiten evaluar mejor la reserva contráctil del VD de pacientes con ES, en quienes el ECOTT en reposo no mostraba

alteraciones. Esto mediante el análisis de la presión sistólica de la arteria pulmonar en reposo y al ejercicio, la reserva vascular pulmonar (RVP), la deformidad sistólica, el gasto cardiaco en reposo y ejercicio, la tasa de deformidad y la relación de la delta de la presión sistólica de la arteria pulmonar / delta del gasto cardiaco (con un límite superior normal de 3 mmHg/L/min).<sup>8,12,16,17</sup> La reserva vascular pulmonar ha demostrado tener una relación linear con la PSAP/gasto cardiaco, con un aumento esperado de PAPm de 1-2 mmHg/L/min; cualquier valor arriba de 3 mmHg/L/min es sugestivo de patología.<sup>30</sup> Estudios previos han mostrado que la presión de la arteria pulmonar media (PAPm) en sujetos sanos, no debería exceder los 30 mmHg incluso con el máximo gasto cardiaco; de hecho esta es la definición de HAP inducida por el ejercicio sugerida en 2015 por la sociedad europea de cardiología.<sup>16,17</sup> En el mismo sentido, otros estudios de pacientes con esclerosis sistémica sin HAP en reposo han documentado una respuesta anormal durante el cicloergómetro con PSAP >40 mmHg. En este estudio, el 6.6% de los pacientes desarrollaron HAP en un periodo de 12 meses. Un aumento en la PSAP de 18 mmHg ha mostrado tener sensibilidad del 50% y especificidad del 90% para el desarrollo de hipertensión pulmonar y es un factor predictivo independiente para HAP.<sup>27</sup> Recientemente, D'Alto y colaboradores han establecido los límites esperables de la reserva contráctil del VD ajustado a edad y sexo, en un grupo de 90 personas sanas. Ellos encontraron que lo esperable es observar una delta de TAPSE de 4 a 10 mm, S' de 6 a 14 cm/s y una relación TAPSE/PSAP de -1.2 a 0 mmHg.<sup>21</sup>

Uno de los principales factores que determinan la HAP inducida por el ejercicio es la reserva vascular pulmonar anormal, lo cual puede ocurrir de manera habitual en los pacientes con ES.<sup>8,12</sup>

Todo esto sugiere que la función apropiada del VD debería ser considerado como un objetivo específico del tratamiento de los pacientes con ES. Debido a la importancia de la HAP como comorbilidad para mortalidad en ES, estudios clínicos recientes apoyan el tratamiento agresivo (antagonista de ET-1 en conjunto con inhibidor de la PDE 5) en esta población.<sup>6</sup>

Recientemente, una revisión sistemática analizó 15 publicaciones sobre pacientes con esclerosis sistémica reportando 1242 pacientes incluidos, principalmente mujeres (76 – 100%), media de edad de cada estudio de entre 50 – 58 años de edad y tiempo transcurrido desde el diagnóstico de 16 meses hasta 12 años. La metodología reportada fue muy variable o heterogénea (cicloergómetro, banda, prueba con dos escalones) y analizados en distintas posiciones y tiempos (supino, semisupino). La media de PSAP en reposo fue de 22.2±2.9 y 43±4.3 al ejercicio. Pocos estudios reportaron la función del VI.<sup>17</sup> La mayor parte de los estudios han excluido pacientes con diagnóstico de HAP o aquellos en tratamiento con inhibidores de la endotelina y/o PDE5, enfermedad arterial coronaria, valvulopatías, arritmias, neumopatía intersticial importante (escala de Kazerooni >16 y/o capacidad vital forzada [CVF] <60% del predicho), evidencia de disfunción diastólica VI, incapacidad para realizar el ejercicio o imágenes de mala calidad durante el ecocardiograma. Sin embargo, no especifican sobre otras comorbilidades con repercusión el riesgo cardiovascular como DM2, dislipidemia, enfermedad tiroidea; o han incluido pacientes con presión arterial sistémica de hasta 150/90 mmHg. Algunos de estos estudios se han utilizado límite superior normal de PSAP en reposo de hasta 35 mmHg.<sup>17,18,20</sup>

Por otra parte, la prueba de ejercicio cardiopulmonar es considerada actualmente como una herramienta útil para la detección temprana y para valorar el efecto terapéutico de enfermedades cardiopulmonares (EPOC, neumopatía intersticial); de hecho, la Sociedad Americana del tórax y el Colegio Americano de médicos torácicos (ATS/ACCP por sus siglas en inglés) definen a esta prueba como un método de evaluación global de



la respuesta al ejercicio de manera integral, involucrando los sistemas pulmonares, cardiovascular, hematopoyético, neuropsicológico y músculo esquelético que no se identifican adecuadamente mediante la evaluación de la función de manera individual de cada órgano.<sup>13,14</sup> Estudios previos han mostrado que la prueba de ejercicio cardiopulmonar podría ayudar en la detección temprana de hipertensión pulmonar y disfunción del ventrículo izquierdo; de hecho, se ha sugerido que los pacientes con VO<sub>2</sub> máximo <75% tienen mayor riesgo de tener HAP.<sup>14,15</sup> Así mismo, se ha observado que el inicio de una ventilación anaeróbica (captura de CO<sub>2</sub> mayor a la del O<sub>2</sub>) a un VO<sub>2</sub> <40% es sugerente de ser patológico o de falta de acondicionamiento físico.<sup>26</sup>

Como se ha comentado, el uso de técnicas para evaluación no invasivas mejoran la comprensión de los procesos fisiopatológicos subyacentes<sup>10</sup>, sin embargo, aún no se conocen otros mecanismos fisiopatológicos que conllevan a la disfunción del VD en ES. El objetivo de nuestro estudio es evaluar el daño al miocardio mediante las alteraciones anatómicas y funcionales del VD de pacientes con esclerosis sistémica sin otras comorbilidades cardiovasculares, así como determinar su asociación con algunas características clínicas y serológicas, excluyendo pacientes con otras comorbilidades que podrían participar en exacerbar o acelerar estas alteraciones, mediante técnicas no invasivas y de alta sensibilidad como la resonancia magnética de corazón, espirometría, ecocardiograma transtorácico en reposo y con esfuerzo cardiopulmonar con bicicleta en supino.

Por otra parte, se ha demostrado en estudios previos que la grasa abdominal visceral y porcentaje de grasa corporal se correlacionan con los principales factores de riesgo cardiovascular y volúmenes pulmonares de pacientes con esclerosis sistémica.<sup>18,20</sup> Así mismo, se ha documentado que estos pacientes desarrollan sarcopenia relacionado principalmente con el tiempo de evolución desde el diagnóstico como factor de riesgo. Con el objetivo de tener en consideración estas variables con potencial efecto en el riesgo cardiovascular, los pacientes fueron analizados para índice de masa corporal (IMC), densitometría mineral ósea (DMO), composición corporal mediante el análisis con absorciometría dual de rayos X.<sup>19</sup>

#### *Definición del problema y justificación.*

Hasta nuestro conocimiento, no existen estudios que evalúen la utilidad del ecocardiograma con cicloergómetro como herramienta de tamizaje para HAP en pacientes con ES de nuestra población, excluyendo otras comorbilidades con posible repercusión cardiovascular.

Se pretende analizar la relación de los cambios tempranos por el daño miocárdico del VD con el pronóstico y evolución de los pacientes con ES.

La identificación temprana de estas complicaciones podría justificar modificaciones en los esquemas terapéuticos tradicionalmente empleados en estos pacientes.

#### *Pregunta de investigación*

¿El ECOTT cicloergómetro es una herramienta de tamizaje útil en pacientes con ES sin comorbilidades cardiovasculares para la detección de cambios tempranos sugerentes de HAP?

#### *Hipótesis nula*

Los cambios observados en los ECOTT de pacientes con ES no tiene diferencia al agregar esfuerzo físico durante su evaluación.

### *Objetivos*

Objetivo general: Evaluar las alteraciones anatómicas y funcionales del VD de pacientes con ES y su asociación con determinadas características clínicas y serológicas, excluyendo pacientes con otras comorbilidades que podrían exacerbar o acelerar estas alteraciones, mediante técnicas no invasivas y de alta sensibilidad como el ecocardiograma con respuesta al ejercicio con cicloergómetro.

### Objetivos específicos:

- Establecer una asociación entre las anomalías detectadas con las características clínicas, tiempo de evolución y serología de los pacientes con esclerosis sistémica.
- Determinar si las alteraciones observadas son atribuibles a cambios tempranos asociados a vasculopatía pulmonar, o consecuencia de otras manifestaciones de la ES como neumopatía intersticial, debilidad muscular, condición física, sarcopenia.

### *Pacientes y métodos*

Diseño: Estudio observacional de tipo transversal.

Población de estudio: se incluyeron pacientes con diagnóstico de ES cutánea limitada o difusa (EScl o EScd), definida de acuerdo a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología y la Liga Europea en contra del Reumatismo del 2013,<sup>22</sup> pertenecientes a la cohorte de ES del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) que han recibido atención durante 2017 y 2018. Como parte de su evaluación habitual los pacientes cuentan con estudios de laboratorios generales, radiografía o tomografía de tórax, espirometría simple, caminata de 6 minutos y ecocardiograma transtorácico. Se invitó a los pacientes a participar en estudios de ECOTT con cicloergómetro, prueba cardiopulmonar con ejercicio (PCPE) en banda (espiroergometría) y estudio de composición corporal.

Para analizar el estado de la enfermedad de los pacientes, se utilizó la escala de gravedad de Medsger para ES, la cual considera los síntomas generales, afección cutánea, vascular, articular, cardíaca, pulmonar, gastrointestinal, renal y muscular.<sup>23</sup>

### Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años de edad, de ambos sexos, con diagnóstico de ES de acuerdo a los criterios de clasificación de 2013,<sup>22</sup> pertenecientes a la cohorte de ES del INCMNSZ, que han sido atendido durante 2017 y 2018.
- Clase funcional de disnea 1 – 2 de acuerdo a la escala de New York Heart Association (NYHA) y velocidad máxima de reflujo tricuspídeo <3 m/s.
- Autorización de consentimiento informado.

### Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico previo de HAP.
- Neumopatía intersticial con extensión mayor al 20%.
- Cardiopatías (incluyendo arritmias e insuficiencia cardíaca).

- Insuficiencia renal.
- Diabetes mellitus.
- Dislipidemia sin control a pesar de 20 mg al día de atorvastatina o 10 mg de rosuvastatina.
- Hipertensión arterial sistémica (>130/80).
- Enfermedad tiroidea sin control.
- Tromboembolia pulmonar actual o previa.
- Consumo de tabaco relevante (>2 paquetes / año).
- Consumo de medicamentos con efecto vasodilatador.
- Embarazo.
- Anemia.
- Limitación física para realizar las pruebas (por ejemplo: arcos de movilidad limitados, debilidad muscular, cirugía reciente).

#### Criterios de eliminación:

- Arritmias documentadas durante el estudio.
- Calidad del estudio sub óptimo (por ejemplo: mala ventana acústica durante ECOTT, pérdida de gradiente IT durante cicloergómetro).
- HAP durante ECOTT basal el día del estudio.
- Retirar consentimiento informado.

#### Tamaño de muestra:

Actualmente, la cohorte de ES del INCMNSZ cuenta con 350 pacientes, sin embargo no es posible definir cuantos no tienen otras comorbilidades descritas en criterios de exclusión.

Para los fines de este estudio la muestra fue realizada con una N a conveniencia.

#### Metodología:

Todos los pacientes fueron evaluados clínicamente por al menos un reumatólogo o residente del departamento de reumatología del INCMNSZ para determinar estado de la enfermedad y valorar criterios de inclusión y exclusión. Los pacientes candidatos para participar en el estudio recibieron información clara y detallada sobre las pruebas de ECOTT, ECOTT cicloergómetro, composición corporal y prueba cardiopulmonar con ejercicio. Para ser elegibles los pacientes firmaron consentimiento informado.

Se registraron características demográficas como sexo, edad e índice de masa corporal; variedad de esclerosis sistémica, presencia o no de manifestaciones vasculares como fenómeno de Raynaud, calcinosis, presencia de frotos tendinosos, engrosamiento cutáneo evaluado mediante la escala cutánea de Rodnan modificada (mRSS),<sup>24</sup> así como tiempo de evolución de la enfermedad, datos de espirometrías como CVF y volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1), información de neumopatía intersticial, clase funcional de disnea de acuerdo a la escala del NYHA.

Todas las pruebas se agendaron para ser realizadas en un lapso no mayor a una semana y nunca dos pruebas de esfuerzo físico el mismo día. El día de la prueba de ECOTT cicloergómetro y antes de comenzar el estudio,

se obtuvo una muestra de sangre para determinación de péptido natriurético cerebral (BNP). Se registraron las siguientes variables en reposo y durante el esfuerzo máximo: frecuencia cardiaca (FC), la integral tiempo velocidad (ITV) de la válvula aórtica, gasto cardiaco, PSAP, TAPSE, onda S', relación E/e', así como la presión arterial pulmonar media (PAPm). Para determinar la RVP se analizó la relación de la PAPm / gasto cardiaco. La reserva contráctil del VD se evaluó con el porcentaje de cambio del TAPSE y la onda S'. Se examinó el acoplamiento ventrículo arterial mediante la relación TAPSE/PSAP.<sup>21</sup>

La prueba del ECOTT cicloergómetro se realizó con el paciente en posición semisupino con inclinación de la cabeza de 0 a 20° y se permitió un calentamiento de 5 minutos. El estudio inició a 15 watts (W), aumentando 10W cada 2 minutos hasta un máximo de 40 W.

La prueba cardiopulmonar con ejercicio se realizó en banda con el protocolo de Bruce modificado en un cicloergómetro controlado por computadora. Se evaluó el porcentaje de tareas de equivalencia metabólica (METs) alcanzadas como unidad de medida del índice metabólico,<sup>25</sup> frecuencia cardiaca, tiempo del ejercicio, máxima inclinación alcanzada, captación de oxígeno y dióxido de carbono.

El estudio de composición corporal se realizó mediante el análisis con absorciometría dual de rayos X.<sup>19</sup> Se evaluó el índice de masa muscular esquelética relativa (RSMI) para definir sarcopenia. Esta se consideró con niveles <5.45 kg/m<sup>2</sup>.<sup>19</sup>

#### Análisis estadístico:

- Se utilizó estadística descriptiva. Las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar (DE) o mediana con intervalo mínimo y máximo; las categóricas como número y porcentaje. Las diferencias entre grupos se evaluaron con prueba t de student o U de Mann-Whitney para las variables continuas, y chi cuadrada o exacta de Fisher para las categóricas. Un valor de p<0.05 se consideró significativo y se reportó valores de 2 colas. El análisis de correlación se realizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Se utilizó el software SPSS versión 24.

#### Resultados

Se realizó un escrutinio a 110 pacientes con diagnóstico de ES en seguimiento por la cohorte del INCMNSZ y de la consulta externa de Reumatología. De estos, 22 pacientes fueron excluidos por tener ECOTT basal previo con probabilidad intermedia o alta para HAP. Del resto de pacientes incluidos en el tamizaje inicial, se retiraron 32 por considerarse con criterios de exclusión, 3 pacientes no acudieron al estudio y 16 pacientes por cumplir criterios de eliminación. La causa más frecuente de eliminación fue presentar mala ventana acústica el día del estudio; en otros 3 pacientes se documentó probabilidad intermedia o alta para HAP el día del estudio a pesar de ECOTT previo con baja probabilidad, 2 pacientes se encontraron en fibrilación auricular el día del estudio y un paciente se documentó con hipocinesia bi ventricular. Los pacientes eliminados recibieron atención oportuna para evaluación inicial (por ejemplo Holter, resonancia cardiaca para viabilidad y evaluación por cardiología y servicio de cardiología – neumología). De los 37 pacientes que realizaron ECOTT cicloergómetro, en 7 de ellos se obtuvo mala ventana acústica para definir variables ecocardiográficas durante el esfuerzo. El estudio se completó de manera satisfactoria en 30 pacientes. La **figura 1** resume la evaluación y distribución de los pacientes del estudio.

### Características de los pacientes con ES incluidos.

La mayoría de los pacientes fueron mujeres (n=27; 90%), con una mediana de edad al momento de incluir al estudio de 51 años (20-68); 11 pacientes eran variedad EScd. La media del tiempo de evolución de la enfermedad fue de 64 meses (6-148). La media de mRSS fue de 12.1 (DE 6.4) para los pacientes con EScd y de 3.3 (DE 2.7) para el grupo de EScl (p=0.001). Se documentaron frotos tendinosos en 3 pacientes.

Respecto a la función pulmonar, 7 pacientes se encontraron en clase funcional II de la NYHA (23.3%); 4 de ellos pertenecían al grupo de pacientes con EScl. La media del porcentaje predicho de la CVF fue 86.6% (DE 17.7); al separarlo por grupos, los pacientes con EScd tuvieron una media de 78.5% y los pacientes con EScl de 93.1%. Nueve pacientes (30%) tenían datos de neumopatía intersticial <20% evaluados por tomografía de tórax; 7 de ellos (63.6%) pertenecían al grupo con EScd (p=0.022).

Las medias de los estudios de laboratorio de seguimiento habitual fueron las siguientes: colesterol total de 175.7 mg/dl (DE 43.5), colesterol LDL 102.2 mg/dl (DE 30.3), colesterol HDL 47 mg/dl (DE 14.7), CPK 98.8 U/L (DE 103.2; 39-530), creatinina sérica 0.69 mg/dl (DE 0.2), hemoglobina en suero 13.9 g/dl (DE 1.3), sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Respecto a los tratamientos, ningún paciente había recibido ciclofosfamida durante la evolución de su enfermedad. El 26% de los pacientes recibieron dosis bajas de prednisona (<7.5 mg/d) durante el último año de evaluación.

Todos los pacientes incluidos son mexicanos mestizos.

La **tabla 1** muestra las características demográficas de los pacientes y las diferencias entre los grupos.

### Estudio de composición corporal de los pacientes con ES.

Se analizaron 23 pacientes de los que realizaron el ECOTT cicloergómetro. Los pacientes tuvieron una media de IMC de 24.2 (DE 3.8; 15.8-32.1); para el grupo de pacientes con EScl fue de 25.2 (DE 3.4; 20.6-32.1), mientras que para el grupo con EScd fue de 22.8 (DE 4.0; 15.8-27.9).

La media del porcentaje de grasa corporal de los pacientes fue de 36.6% (13.2 – 47%); en el grupo de EScl fue de 37.6% (13.2 – 47%), mientras que en los pacientes con EScd fue de 35.2% (25.4 – 44.4%), sin significancia estadística.

La media del RSMI de los pacientes fue de 6.0 kg/m<sup>2</sup> (DE 1.1; 3-8.4); para el grupo con EScl fue de 6.2 kg/m<sup>2</sup> (DE 0.7; 5.2-7.8), mientras que para los pacientes con EScd fue de 5.8 kg/m<sup>2</sup> (DE 1.4; 3-8.4). Se detectó con sarcopenia a 2 pacientes del grupo con EScl (15.3%) contra 3 pacientes del grupo con EScd (30%) destacando niveles de RSMI más bajos para los pacientes de éste último grupo. De los pacientes con neumopatía intersticial, solo 1 tenía sarcopenia con un RSMI de 4.6 kg/m<sup>2</sup>.

El 52.1% de los pacientes tuvieron una DMO anormal. Se detectó osteopenia en 9 (39.1%) y osteoporosis en 3 (13%). De los pacientes con osteoporosis, 2 tienen EScd, mientras que de los pacientes con osteopenia, 3 son del grupo con EScd.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para estas variables.

La **tabla 2** muestra la composición corporal de los pacientes y las diferencias entre los grupos.

### Estudio de prueba cardiopulmonar con ejercicio de los pacientes con ES.

Se incluyeron a 23 pacientes de los que realizaron ECOTT cicloergómetro. Realizaron el ejercicio sobre la banda durante una media de 0:17:45 (DE 0:03:49; 0:09:14-0:23:17), alcanzando una media de FC máxima de 160 (DE 26.8) latidos por minuto (lpm). La media de las METs máximas alcanzadas por los pacientes fueron 5.7 (DE 1.5; 1.8-9.1), representando una media de porcentaje de METs predichas del 68.4% (DE19.1; 21-100). Al analizarlo por grupos, los pacientes con EScl tuvieron una media de tiempo del ejercicio de 0:18:07 (0:03:28; 0:10:04-0:23:17) mientras que los pacientes con EScd lo realizaron por 0:17:13 (DE 0:03:22; 0:09:14-0:22:25).

La FC máxima alcanzada en el grupo de EScl fue de 162 lpm (DE 32.2) mientras que para los pacientes con EScd fue de 157 lpm (DE 18.1). La media de las METs alcanzadas por los pacientes con EScl fue de 5.8 (DE 1.8; 1.8-9.1), mientras que para los pacientes con EScd fue de 5.5 (DE 1.1; 3.2-6.8); se alcanzaron una media del porcentaje de METs predichas del 72.3% (DE 20.8) para los pacientes con EScl y de 63.4% (DE16.2) para los pacientes con EScd.

El porcentaje de máxima captación de oxígeno (VO<sub>2</sub>) respecto al predicho de la población fue de 77.6% (DE 21; 23-101); para los pacientes con EScl fue de 82.7% (DE 22.3; 23-101) y de 71% (DE19.1; 40-92) para los pacientes con EScd, lo cual tuvo una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.049$ ).

Se determinó la media de los porcentajes de VO<sub>2</sub> para detonar el inicio de ventilación anaeróbica (umbral anaeróbico) encontrando un valor de 61.9% (DE 15; 30-94); para los pacientes con EScl fue de 64 (DE14; 40-94) mientras que para los pacientes con EScd fue de 58.1 (DE15.6; 30-72) con significancia estadística ( $p=0.03$ ). Solo 2 pacientes se encontraron por debajo del 40% y ambos pertenecen al grupo con EScd.

Al analizar a los pacientes reportados con neumopatía intersticial se encontró que estos alcanzaron una media del VO<sub>2</sub> máximo respecto al predicho del 71.2% (20.2; 40-92), mientras que los pacientes sin neumopatía intersticial lograron el 81% (21.8; 23-101), con significancia estadística ( $p=0.049$ ). La media del porcentaje de METs alcanzadas respecto al predicho fue de 62.1% (DE 17.3; 39-81) en los pacientes con neumopatía intersticial en contra del 71.8% (DE 19.6; 21-100) de los pacientes sin afección pulmonar. De manera interesante, el porcentaje de máxima VO<sub>2</sub> para detonar el inicio de ventilación anaeróbica fue más alto en los pacientes con neumopatía intersticial (65.4% contra 78.7%), sin significancia estadística.

Respecto a los pacientes con sarcopenia, las medias de porcentaje de máxima captación de oxígeno (VO<sub>2</sub>) fue de 70.7% (DE15.1; 57-88), mientras que para los pacientes sin sarcopenia fue de 79.1% (DE 22.5; 23-101). La media del porcentaje de METs alcanzadas respecto al predicho fue de 60.5% (DE 11.2; 45-71) en los pacientes con sarcopenia, contra 70.1% (DE 20.2; 21-100) en los pacientes que no la tenían. No existieron diferencias clínicamente relevantes en las medias del porcentaje máximo de VO<sub>2</sub> para detonar el inicio de la ventilación anaeróbica (58.3% en los pacientes con sarcopenia contra 62.6% en los pacientes sin sarcopenia).

La **tabla 3** muestra el desempeño de los pacientes con ES durante la PCPE.

### **Estudio de ECOTT reposo y ECOTT cicloergómetro.**

De la evaluación cardiovascular destacó una media de FC basal de 74 lpm (DE 12; 54-106); en el grupo con EScl fue de 71 lpm (DE 10; 58-103) y en el de EScd de 80 lpm (DE 14; 54-106). La media del BNP basal previo al ECOTT cicloergómetro fue de 47.4 pg/mL (DE 41.4; 6-196), al analizarlo por subgrupos se encontró

que los pacientes con EScl tuvieron una media de 48.6 pg/mL (DE 32.4; 10-113), mientras que para los pacientes con EScd fue de 45.5 pg/mL (DE 54.9; 6—196).

La media de PSAP en reposo fue de 24.7 mmHg (DE 6.7; 15-39); para el grupo con EScl fue de 23.5 mmHg (DE 6.2; 15-39) y para los pacientes con EScd de 26.8 (DE 7.5; 17-39).

La media del gasto cardiaco fue de 5.1 L/min (DE1.2; 3-8); en los pacientes con EScl fue de 5.2 L/min (DE 1.3; 3-8), mientras que para el grupo con EScd fue de 5 L/min (DE 1.1; 3.1-7.3).

La media del TAPSE en reposo fue de 22.2 mm (DE 3; 16-27); en el grupo con EScl fue de 22.3 mm (DE 3; 16-27) y en los pacientes con EScd de 22 mm (DE 3.1; 18-27). Por otro lado, se evaluó también la velocidad sistólica del anillo tricuspídeo mediante la onda S' encontrando una media de 13 cm/s (DE 2.6; 9-24); para el grupo con EScl fue de 12.8 cm/s (DE1.7; 9-16), mientras que para el grupo con EScd fue de 13.4 cm/s (DE 3.8; 10-24). Se valoró la relación TAPSE/PSAP encontrando una media de 0.54 mm/mmHg (DE 0.13; 0.3-0.8); para el grupo con EScl fue de 0.57 mm/mmHg (DE 0.11; 0.39-0.77), mientras que para el grupo con EScd fue de 0.50 mm/mmHg (DE 0.16; 0.3-0.8).

Para evaluar la función diastólica del ventrículo izquierdo se analizó la relación E/e' encontrando una media de 7.6 (DE 1.6; 3.5-11); para el grupo con EScl fue de 7.7 (DE 1.4; 5.6-10.5) y de 7.4 (DE 2; 3.5-11) en los pacientes con EScd.

Durante el ECOTT cicloergómetro se encontró una FC máxima de 124 lpm (11.3; 100-148); en los pacientes con EScl fue de 122 lpm (DE 9.9; 101-136) y de 128 (DE 13.2; 100-148) en los pacientes con EScd.

El gasto cardiaco al esfuerzo máximo fue de 9.4 L/min (DE 1.4; 7-12.2); para el grupo con EScl fue de 9.4 L/min (DE 1.5; 7-12.2) y de 9.4 L/min (DE 1.23; 7.2-11.2) para EScd.

La PSAP al esfuerzo máximo fue de 48.3 mmHg (DE 8.6; 35-67); para los pacientes con EScl fue de 47.2 mmHg (DE 8; 35-65), mientras que para los pacientes con EScd fue de 50.1 mmHg (DE 9.7; 35-67). Al compararlos con la PSAP basal se encontró una media de la delta de 23.5 mmHg (DE 6.8; 9-39); al analizarlo por grupos se encontró que en los pacientes con EScl fue de 23.6 mmHg (DE 6.7; 11-39), mientras que para los pacientes con EScd fue de 23.3 mmHg (DE 7.2; 9-32). Esto representa una respuesta anormal y un riesgo aumentado para el desarrollo de HAP.

La media de la RVP observada en nuestros pacientes fue de 3.3 mmHg/L/min (DE 0.51; 2.3-4.4) sugerente de vasculopatía pulmonar. Al analizar por subgrupos se encontró una media de 3.2 mmHg/L/min (DE 0.52; 2.3-4.4) para los pacientes con EScl y de 3.3 mmHg/L/min (DE 0.5; (2.7-4.3) para los pacientes con EScd. Un valor por arriba de 3 mmHg/L/min fue reportado en el 71.4% de la población estudiada.

La media del TAPSE en ejercicio máximo fue de 28.6 mm (DE 3.5; 23-36); para los pacientes con EScl fue de 28.7 mm (DE 3.3; 23-36), mientras que para los pacientes con EScd fue de 28.4 (DE 4.1; 23-36). Comparándolo con el basal se encontró una media de la delta del TAPSE de 6.3 mm (DE 4.4; 0-17); para el grupo con EScl fue de 6.1 mm (DE 4; 1-16), mientras que para los pacientes con EScd fue de 6.8 mm (DE 5.1; 0-17). Respecto a la onda S' al esfuerzo máximo se encontró una media de 17.9 cm/s (DE 3.3; 12-28); al analizarlo por grupos, se encontró que los pacientes con EScl tuvieron una media de 17.8 cm/s (DE 3.5; 12-28), mientras que para el grupo con EScd fue de 18 cm/s (DE 3; 15-26). Al compararlo con la onda S' basal se encontró una media de la delta de 4.8 cm/s (DE 3.3; -4-15); al separarlo por grupos se encontró una media de 4.9 cm/s (DE 3.9; -4-15) para los pacientes con EScl y de 4.7 cm/s (DE 2.1; 1-9) para los pacientes con EScd.

La media de la delta TAPSE/PSAP fue de 0.29 mm/mmHg (DE 0.24; 0-1.1); para los pacientes del grupo con EScl fue de 0.27 mm/mmHg (DE 0.19; 0-0.57), mientras que para los pacientes con EScd fue de 0.31 mm/mmHg (DE 0.31; 0.08-1.1).

Se evaluó la relación E/e' al esfuerzo máximo encontrando una media de 7.7 (DE 1.9; 0.7-11); para los pacientes con EScl fue de 7.4 (DE 2.1; 0.7-10), mientras que para los pacientes con EScd fue de 8.1 (DE 1.5; 5-11).

Al analizar si los pacientes con neumopatía intersticial tienen mayor compromiso en cuanto a la media de la delta del PSAP se encontraron valores de 24.3 mmHg (DE 6.8; 11-39) para el grupo sin neumopatía intersticial y de 21.7 mmHg (DE 6.9; 9-31) para los pacientes con neumopatía, sin significancia estadística. Respecto a la media de la delta TAPSE/PSAP se reportaron valores de 0.24 mm/mmHg (DE 0.17; 0-0.56), contra 0.39 mm/mmHg (DE 0.34; 0.08-1.1) en los pacientes con neumopatía intersticial, sin encontrar significancia estadística.

En un sub análisis de los pacientes con sarcopenia, se encontró que la media de la delta del PSAP fue de 27.2 mmHg (DE 4.6; 20-32), contra 22.8 mmHg (DE 7; 9-39) de los pacientes sin sarcopenia. Respecto a la media de la delta TAPSE/PSAP se encontró en 0.15 mm/mmHg (DE 0.12; 0-0.34) en los pacientes con sarcopenia, contra 0.32 (DE 0.24; 0.04-1.11) en los pacientes sin sarcopenia. La media de la delta del TAPSE fue de 4.6 mm (DE 4.1; 0-11) para los pacientes con sarcopenia y de 6.7 mm (DE 4.4; 1-17) en los pacientes sin sarcopenia. La media de la delta de la S' fue de 5.4 (DE 0.89; 4-6) en los pacientes con sarcopenia y de 4.7 (DE 3.6; -4 – 15) en los pacientes sin sarcopenia.

La **tabla 4** muestra un resumen de los resultados del ECOTT y ECOTT cicloergómetro de los pacientes con ES.

Respecto a los pacientes con PSAP >40 mmHg en el esfuerzo máximo, el 75% tenían una VO<sub>2</sub> máxima mayor al 75%; mientras que de los pacientes con PSAP <40 mmHg el 17% de los pacientes tenían una VO<sub>2</sub> máxima menor al 75%, esto sin significancia estadística.

En nuestro estudio, el 83.3% de los pacientes tuvieron una delta de PSAP >18 mmHg (p=0.00026). Para los pacientes con EScl esto ocurrió en 16 pacientes (84.2%), mientras que para los pacientes con EScd se encontró en 9 pacientes (81.8%), sin significancia estadística. De los pacientes que tuvieron un delta de PSAP <18 mmHg, 3 tenían EScl (15.7%) y 2 EScd (18.1%).

Se encontró una PSAP >40 mmHg al esfuerzo máximo en 24 pacientes (80%), con significancia estadística (p<0.00001). Dentro del grupo con EScl esto ocurrió en 15 pacientes (78.9%), mientras que en el grupo con EScd ocurrió en 9 pacientes (81.8%), con significancia estadística (p=0.001). De los pacientes que tuvieron una PSAP<40 mmHg al esfuerzo máximo, 4 tenían EScl (21%) y 2 EScd (18.1%).

Se documentó una PAPm >30 mmHg al esfuerzo en 17 pacientes (56.7%); para los pacientes con EScl ocurrió en 9 pacientes (47.4%), mientras que en los pacientes con EScd se detectó en 8 pacientes (72.7%), sin significancia estadística. De los pacientes con PAPm<30 mmHg, solo 3 tenían EScd.

Se documentaron 6 pacientes con una PSAP menor a 40 mmHg durante el esfuerzo máximo (20%). Todos eran NYHA 1, uno tenía neumopatía intersticial, 2 tenían EScd.

Para valorar la reserva contráctil del ventrículo derecho se reportaron los pacientes con una respuesta anormal. La delta de la TAPSE fue anormal en 14 pacientes (46.7%), mientras que la delta de la S' fue anormal



en 27 pacientes (90%). Esta misma tendencia ocurrió al analizarlos por subgrupos de EScl, EScd, con y sin neumopatía intersticial.

Respecto al acoplamiento ventrículo arterial estimado mediante la delta de las relaciones de TAPSE/PSAP en reposo y esfuerzo, se documentó una respuesta normal en 16 pacientes (52.5%). Esta misma tendencia ocurrió al analizarlos por subgrupos de EScl y EScd, con y sin neumopatía intersticial. En general, la mediana de la delta TAPSE/PSAP fue de -0.36 (DE 0.25; -0.96-0.07).

La **tabla 5** muestra el resumen de los hallazgos de vasculopatía pulmonar y reserva contráctil del VD estimados por ECOTT y ECOTT cicloergómetro.

### **Análisis de correlación.**

Al hacer un análisis de correlación de variables se encontró lo siguiente:

- Los pacientes con EScl tienen una correlación positiva para tener un VO<sub>2</sub> máximo menor al 75% (r=0.44; p=0.0013; n=30)
- Se encontró una correlación negativa para PSAP>40 mmHg con el resultado de E/e' (r=-0.51; p=0.003; n=30).
- Hubo una correlación positiva para la PSAP>40 mmHg con el resultado del TAPSE/PSAP (r=0.37; p=0.047; n=29).
- Al hacer un análisis por subgrupos se encontró que los pacientes con EScl tienen correlación negativa con la E/e' al esfuerzo (r=-0.67; p=0.002; n=19). Esta correlación no existió en el análisis de los pacientes con EScd.
- Los pacientes con EScl tuvieron una correlación positiva para la delta PSAP >18 mmHg (r=0.48; p=0.03; n=19). Esta correlación no existió para los pacientes con EScd.

## Discusión

Este es un estudio transversal de tipo observacional en donde evaluamos a pacientes con ES sin otras comorbilidades relevantes con potencial repercusión cardiovascular. Al inicio, mostramos que nuestro grupo de pacientes tienen una velocidad de flujo máximo de insuficiencia tricuspídea  $<2.8$  m/s y PSAP  $< 27$  mmHg lo cual representa baja probabilidad para HAP, sin embargo, al realizar el estudio con esfuerzo físico en cicloergómetro evidenciamos que tienen una respuesta anormal con cambios en la PSAP mayor de lo esperado y considerado como de mal pronóstico para el desarrollo de HAP y superior a lo observado en población sana.<sup>26,27</sup> Así mismo, encontramos que el 80% de esta población tiene una PSAP  $>40$  mmHg durante el esfuerzo máximo a un gasto cardíaco alcanzado de no más de 10 L/min. Estos son datos que ponen en claro la vasculopatía pulmonar de un grupo de pacientes al que la mayoría de reumatólogos actualmente daríamos vigilancia cada 6 – 12 meses. De manera interesante, solo el 56.7% de nuestros pacientes tuvieron una PAPm  $>30$  mmHg durante el esfuerzo. Esta definición de HAP inducida por el ejercicio establecida en 2015 por la sociedad europea de cardiología y la sociedad europea respiratoria ha sido abandonada debido a falta de estandarización, evaluación de impacto pronóstico y sobreposición con población sana.<sup>17,28</sup> De manera importante, el 71.4% de nuestra población tuvo una RVP comprometida al tener valores por arriba de 3 mmHg/L/min; esto no parece estar relacionado con disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y es sugerente de la vasculopatía. Se ha debatido si los cambios observados en la vasculopatía pulmonar de estos pacientes pudieran estar dados por disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, sin embargo, la variable E/e' se mantuvo en parámetros esperados durante nuestro estudio; de hecho, el estudio de correlación con PSAP  $>40$  mmHg apoya aún más que los cambios observados en nuestros pacientes no están asociados a disfunción diastólica.

Vale la pena destacar el papel de la reserva contráctil del VD de nuestros pacientes. En nuestro estudio, los pacientes muestran datos de disfunción del VD principalmente representados por los cambios en la onda S'. En este trabajo la delta del TAPSE no mostró un impacto tan relevante como la onda S', sugiriendo que ésta última variable tenga mayor utilidad en la evaluación de los pacientes con ES. Tal como se ha descrito en trabajos previos, estas alteraciones pueden estar relacionadas con una función del sarcómero disminuida para este grupo de pacientes.<sup>31</sup> En el mismo sentido, prácticamente la mitad de nuestros pacientes tienen compromiso del acoplamiento ventrículo arterial estimado mediante la delta de las relaciones TAPSE/PSAP y comparándolos con una población sana previamente publicada.<sup>21</sup>

Una parte importante del estudio es la PCPE. En esta fase mostramos que la mayor parte de nuestros pacientes son de bajo riesgo para HAP al tener una media de VO<sub>2</sub> máximo  $>75\%$ . Para los pacientes con ESCd este valor fue más bajo, considerando a este subgrupo con mayor riesgo para el desarrollo de HAP. El análisis para el umbral de ventilación anaeróbica muestra que el 91.4% de nuestra población tenía una condición física aceptable.<sup>26</sup> Nuevamente, los pacientes con menor umbral fueron del grupo con ESCd evidenciando que de hecho, dos de nuestros pacientes tenían un umbral  $<40\%$ . A pesar de esto, no encontramos correlación estadísticamente significativa al comparar estas variables con las variables ecocardiográficas sugerentes de vasculopatía pulmonar, baja reserva contráctil del VD, acoplamiento ventrículo arterial o disfunción diastólica del ventrículo izquierdo.

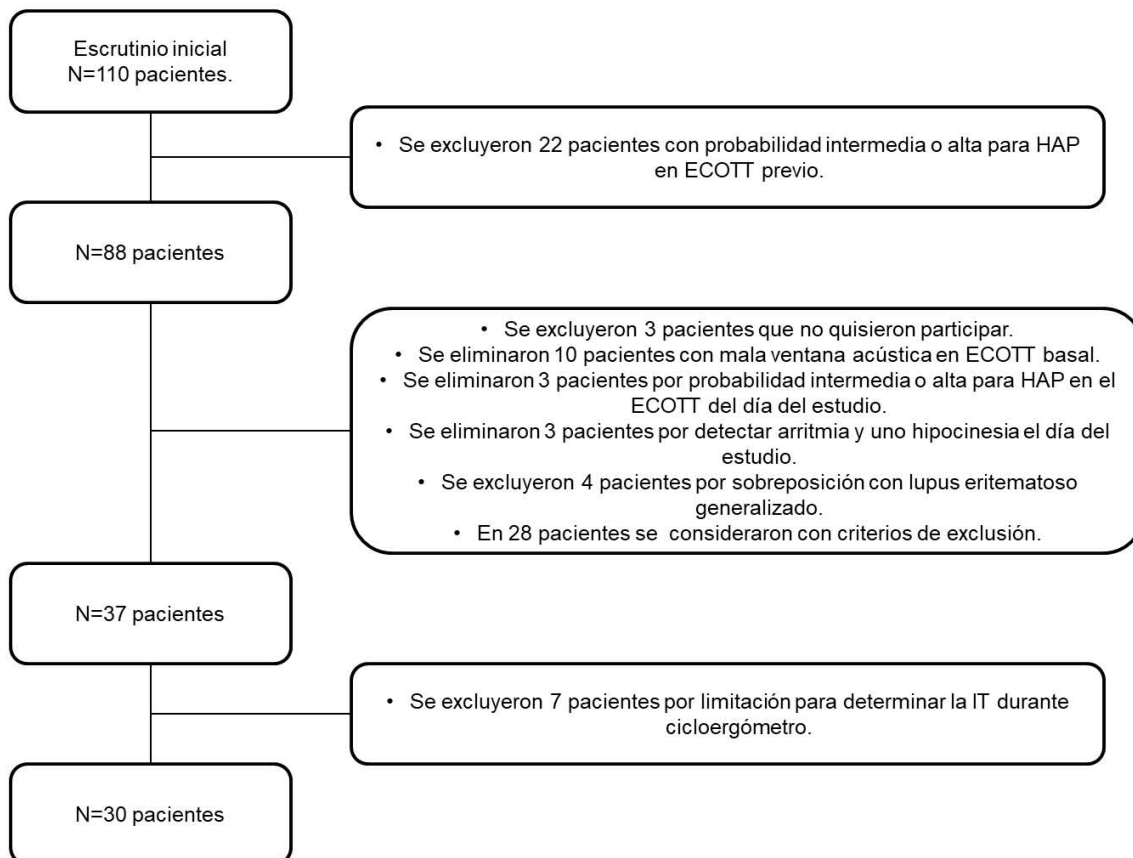
Con el objetivo de tener una mejor evaluación de nuestros pacientes, se realizó el estudio de composición corporal. De este estudio destaca que una cantidad importante de nuestros pacientes tienen

problema de sobrepeso y obesidad (34 y 8.6% respectivamente). Esto puede estar relacionado con el problema de sobrepeso y obesidad propio de nuestro país.<sup>29</sup> Solo uno de los pacientes tenía IMC <19 kg/m<sup>2</sup>. Sin embargo, es relevante que en nuestro estudio la media del RSMI fue de 6 kg/m<sup>2</sup>. En total, el 78.3% de la población no tenía sarcopenia. No encontramos correlación con significancia estadística de la sarcopenia con los cambios observados durante el ECOTT y ECOTT cicloergómetro. Haciendo menos probable que la sarcopenia tenga un impacto con el ECOTT cicloergómetro como estudio de tamizaje para HAP.

Existen varias limitantes en nuestro trabajo. Por una parte el número de pacientes en nuestra población aún no es lo suficientemente grande para realizar análisis con mayor relevancia estadística. No contamos con la información sobre composición corporal y PCPE del 100% de los pacientes. Esta pérdida representa una limitación para los análisis de correlación. Por otra parte, los estudios ecocardiográficos son dependientes de un operador y no contamos con un segundo examinador para validar por completo los datos reportados y establecer la relación inter operador. Así mismo, tal y como se ha establecido en estudios previos reportados por nuestro grupo, los pacientes con ES tienen un proceso fibrótico en el miocardio, por lo que sería de utilidad tener una resonancia magnética de corazón para determinar el grado de fibrosis que tiene nuestro grupo de pacientes, ya que esto podría influir en las alteraciones reportadas de la reserva contráctil del VD y el acoplamiento ventrículo arterial. Otra limitante es la falta de valores de referencia para nuestra población.

En conclusión, hasta nuestro conocimiento, este es el primer estudio que analiza un grupo de pacientes con ES sin otras comorbilidades cardiovasculares relevantes, con estudios de composición corporal y PCPE, en donde se demuestra que existe vasculopatía pulmonar en nuestros pacientes no evidenciada por el ECOTT en reposo. Este hallazgo no se relacionó a disfunción diastólica, alteraciones músculo esqueléticas, acondicionamiento físico o capacidad ventilatoria comprometida. Los cambios observados con repercusión en la reserva contráctil del VD y el acoplamiento ventrículo arterial sugieren que nuestra estrategia de tamizaje habitual está siendo tardía para limitar los daños del miocardio y cambios hemodinámicos.

Establecer el ECOTT cicloergómetro como estudio de tamizaje en pacientes seleccionados podría dar oportunidad a establecer manejos más tempranos para mejorar calidad funcional y disminuir la velocidad de progresión del daño por HAP en los pacientes con ES.

**Tablas y figuras.****Figura 1. Evaluación de los pacientes.**

**Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con ES (n=30).**

	<b>Total N=30</b>	<b>EScl N=19</b>	<b>Escd N=11</b>	<b>Valor de p</b>
Edad, años (mín – max)	51 (20-68)	49.9 (20-65)	47.4 (22-68)	N/S
Hombres/mujeres	3/27	0/19	3/8	N/S
Meses de duración de la enfermedad, meses (mín – max)	64 (6-148)	53.8 (6-148)	80.7 (34-132)	N/S
mRSS (DE)	6.0 (5.8)	3.3 (2.7)	12.1 (6.4)	0.001
Neumopatía intersticial, n (%)	9 (30)	2 (10.5)	7 (63.6)	0.022
CVF, % del predicho	86.6	93.1	78.5	N/S
Clase funcional II de la NYHA, n (%)	7 (23.3)	4 (21)	3 (27.2)	N/S
Colesterol total, mg/dl	175.7	185	159	N/S
Colesterol HDL, mg/dl	47	49.7	42.6	N/S
Colesterol LDL, mg/dl	102.2	108.9	90.8	N/S
CPK, U/L	98.8	76.1	131.6	N/S
Creatinina sérica, mg/dL	0.69	0.72	0.65	N/S
Hemoglobina, g/dL	13.9	14.2	13.4	N/S

Valores expresados en n (%), media (DE) o mediana (intervalo mínimo-máximo).

EScl, Esclerosis sistémica cutánea limitada; EScd, Esclerosis sistémica cutánea difusa; N/S, no significativo; mRSS, modified Rodnan Skin Score, CVF, capacidad vital forzada; NYHA, escala de disnea de la New York Heart Association; HDL, lipoproteína de alta densidad; LDL, lipoproteína de baja densidad; CPK, creatinfosfoquinasa.

**Tabla 2. Composición corporal de los pacientes con ES.**

	<b>Total N=23</b>	<b>EScl N=13</b>	<b>Escd N=10</b>	<b>Valor de p</b>
IMC, n (DE±)	24.2 (3.8)	25.2 (3.4)	22.8 (4)	N/S
Grasa corporal, % (mín – max)	36.6 (13.2 – 47)	37.6 (13.2-47)	35.2 (25.4-44.4)	N/S
RSMI (DE±)	6 (1.1)	6.2 (0.7)	5.8 (1.4)	N/S
Sarcopenia, n (%)	5 (21.7)	2 (15.3)	3 (30)	N/S
Osteoporosis, n (%)	3 (13)	1 (7.6)	2 (20)	N/S
Osteopenia, n (%)	9 (39.1)	6 (46.1)	3 (30)	N/S

Valores expresados en n (%) o media (intervalo mínimo-máximo).

EScl, Esclerosis sistémica cutánea limitada; Escd, Esclerosis sistémica cutánea difusa; IMC, índice de masa corporal; N/S, no significativo; RSMI, relative skeletal muscle mass index (kg/m<sup>2</sup>).

**Tabla 3. Desempeño de los pacientes con ES durante la PCPE.**

	<b>Total N=23</b>	<b>EScl N=13</b>	<b>Escd N=10</b>	<b>Valor de p</b>
Tiempo del ejercicio (hh:mm:ss)	0:17:45	0:18:07	0:17:13	N/S
FC máxima, n (DE)	160 (26.8)	162 (32.2)	157 (18.1)	N/S
METs máxima, n (DE)	5.7 (1.5)	5.8 (1.8)	5.5 (1.1)	N/S
METs predichas, % (DE)	68.4 (19.1)	72.3 (20.8)	63.4 (16.2)	N/S
VO2 máximo del predicho, % (DE)	77.6 (21)	82.7 (22.3)	71 (19.1)	0.049
VO2 para umbral anaeróbico, %	61.9	64	58.1	0.03
VO2 para umbral anaeróbico <40%, n	0	0	2	N/S

Valores expresados en unidades de tiempo, lpm o porcentajes (DE).

EScl, Esclerosis sistémica cutánea limitada; Escd, Esclerosis sistémica cutánea difusa; hh:mm:ss, horas, minutos, segundos; FC, frecuencia cardíaca, MET, metabolic equivalent for task; VO2, captación de oxígeno.

**Tabla 4. Resultados del ECOTT y ECOTT cicloergómetro de los pacientes con ES.**

	Total N=30	EScl N=19	Escd N=11	Valor de p
FC basal, lpm	74	71	80	N/S
FC esfuerzo, lpm	124	122	128	N/S
BNP basal, pg/mL	47.4	48.6	45.5	N/S
PSAP en reposo, mmHg	24.7	23.5	26.8	N/S
PSAP esfuerzo máximo, mmHg	48.3	47.2	50.1	N/S
$\Delta$ PSAP, mmHg	23.5	23.6	23.3	N/S
Gasto cardiaco en reposo, L/min	5.1	5.2	5	N/S
Gasto cardiaco en esfuerzo, L/min	9.4	9.4	9.4	N/S
TAPSE en reposo, mm	22.2	22.3	22	N/S
TAPSE esfuerzo máximo, mm	28.6	28.7	28.4	N/S
$\Delta$ TAPSE, mm	6.3	6.1	6.8	N/S
S' reposo, cm/s	13	12.8	13.4	N/S
S' esfuerzo máximo, cm/s	17.9	17.8	18	N/S
$\Delta$ S', cm/s	4.8	4.9	4.7	N/S
TAPSE/PSAP, mm/mmHg	0.54	0.57	0.50	N/S
$\Delta$ TAPSE/ $\Delta$ PSAP, mm/mmHg	0.29	0.27	0.31	N/S
RVP, mmHg/L/min (DE)	3.3 (0.51)	3.2 (0.52)	3.3 (0.50)	N/S
E/e' reposo	7.6	7.7	7.4	N/S

EScl, Esclerosis sistémica cutánea limitada; EScd, Esclerosis sistémica cutánea difusa; N/S no significativo; FC, frecuencia cardiaca; BNP, brain natriuretic peptide; PSAP, presión sistólica de la arteria pulmonar; TAPSE, tricuspid annulus plane systolic excursion; S', velocidad sistólica del anillo tricuspídeo; RVP, reserva vascular pulmonar; DE, desviación estándar.



**Tabla 5. Resumen de los hallazgos sobre vasculopatía pulmonar y reserva contráctil del VD estimados por ECOTT y ECOTT cicloergómetro.**

	Total, n=30	EScl, n=19	EScd, n=19	Valor de p
PSAP >40, mmHg (%)	24 (80)	15 (78.9)	9 (81.8)	N/S
$\Delta$ PSAP >18, mmHg (%)	25 (83.3)	16 (84.2)	9 (81.8)	N/S
PAPm >30 mmHg esfuerzo, n (%)	17 (56.7)	9 (47.4)	8 (72.7)	N/S
$\Delta$ TAPSE <5 mm, n (%)	14 (46.7)	8 (42.1)	6 (54.5)	N/S
$\Delta$ S' <8 cm/s, n (%)	27 (90)	17 (89.5)	10 (90.9)	N/S
$\Delta$ TAPSE/PSAP normal*, n (%)	16 (52.5)	10 (52.6)	6 (54.5)	N/S

EScl, Esclerosis sistémica cutánea limitada; EScd, Esclerosis sistémica cutánea difusa; PSAP, presión sistólica de la arteria pulmonar; N/S, no significativo; Esf PAPm, presión arterial pulmonar media al esfuerzo; TAPSE, tricuspid annulus plane systolic excursion; S', velocidad sistólica del anillo tricuspídeo; VR, valor de referencia; mmHg, milímetros de mercurio; mm, milímetros; cm/s, centímetros entre segundos; \* $\Delta$ TAPSE/PSAP expresado en mm/mmHg; valor de referencia:  $-0.6 \pm 0.3$  mm/mmHg.

## **Referencias**

1. Rodríguez-Reyna TS, Morelos-Guzman M, et. Al. Assessment of myocardial fibrosis and microvascular damage in systemic sclerosis by magnetic resonance imaging and coronary angiotomography. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Apr;54(4):647-54.
2. Hachulla AL, Launay D, et. Al. Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec;68(12):1878-84.
3. Kahan A, Allanore Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Oct;45 Suppl 4:iv14-7.
4. Meune C, Vignaux O, et. Al. Heart involvement in systemic sclerosis: evolving concept and diagnostic methodologies. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010 Jan;103(1):46-52.
5. Hsu S, Houston BA, et. Al. Right Ventricular Functional Reserve in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2016 Jun 14;133(24):2413-22.
6. Hassoun PM, Zamanian RT, et. Al. Ambrisentan and Tadalafil Up-front Combination Therapy in Scleroderma-associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Nov 1;192(9):1102-10.
7. Maron BA. Independence Day: Separating Right Ventricular Function From Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis. *Circulation*. 2016 Jun 14;133(24):2345-7.
8. Suzuki K, Izumo M, et. Al. Influence of pulmonary vascular reserve on exercise-induced pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis. *Echocardiography*. 2015 Mar;32(3):428-35.
9. Bissell LA, Anderson M, et. Al. Consensus best practice pathway of the UK Systemic Sclerosis Study group: management of cardiac disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jun 1;56(6):912-921.
10. Bissell LA, Md Yusof MY, Buch MH. Primary myocardial disease in scleroderma-a comprehensive review of the literature to inform the UK Systemic Sclerosis Study Group cardiac working group. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jun 1;56(6):882-895.
11. Maione S, Cuomo G, et. Al. Echocardiographic alterations in systemic sclerosis: a longitudinal study. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Apr;34(5):721-7.
12. Chia EM, Lau EM, et. Al. Exercise testing can unmask right ventricular dysfunction in systemic sclerosis patients with normal resting pulmonary artery pressure. *Int J Cardiol*. 2016 Feb 1;204:179-86.
13. Martis N, Queyrel-Moranne V, et. Al. Limited Exercise Capacity in Patients with Systemic Sclerosis: Identifying Contributing Factors with Cardiopulmonary Exercise Testing. *J Rheumatol*. 2018 Jan;45(1):95-102.
14. American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jan 15;167(2):211-77.
15. Dumitrescu D, Oudiz RJ, et. Al. Developing pulmonary vasculopathy in systemic sclerosis, detected with non-invasive cardiopulmonary exercise testing. *PLoS One*. 2010 Dec 13;5(12):e14293.
16. Rudski LG, Gargani L, et. Al. Stressing the Cardiopulmonary Vascular System: The Role of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018 May;31(5):527-550.e11.
17. Baptista R, Serra S, et. Al. Exercise echocardiography for the assessment of pulmonary hypertension in systemic sclerosis: a systematic review. *Arthritis Res Ther*. 2016 Jul 2;18(1):153.
18. Caramaschi P, Biasi D, et. Al. Relationship between body composition and both cardiovascular risk factors and lung function in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2014 Jan;33(1):77-82.

19. Marighela TF, Genaro Pde S, et. Al. Risk factors for body composition abnormalities in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2013 Jul;32(7):1037-44.
20. D'Alto M, Ghio S, et. Al. Inappropriate exercise-induced increase in pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis. *Heart*. 2011 Jan;97(2):112-7. doi: 10.1136/hrt.2010.203471. Epub 2010 Oct 3.
21. D'Alto M, Pavelescu A, et. al. Echocardiographic assessment of right ventricular contractile reserve in healthy subjects. *Echocardiography*. 2017 Jan;34(1):61-68.
22. Van den Hoogen F, Khanna D, et. Al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov;72(11):1747-55.
23. Medsger TA Jr, Silman AJ, et. Al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol*. 1999 Oct;26(10):2159-67.
24. Khanna D, Merkel PA. Outcome measures in systemic sclerosis: an update on instruments and current research. *Curr Rheumatol Rep*. 2007 May;9(2):151-7.
25. Haskell WL, Lee IM, et. Al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007 Aug 8;116(9):1081-93. Epub 2007 Aug 1.
26. Mezzani A, Agostoni P, et. Al. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009 Jun;16(3):249-67.
27. Codullo V, Caporali R, et. Al. Stress Doppler echocardiography in systemic sclerosis: evidence for a role in the prediction of pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*. 2013 Sep;65(9):2403-11.
28. Galiè N, Humbert M, 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): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016 Jan 1;37(1):67-119.
29. Barquera S, Campos-Nonato I, et. Al. Prevalence of obesity in Mexican adults 2000-2012. *Salud Publica Mex*. 2013;55 Suppl 2:S151-60.
30. Claessen G, La Gerche A, et. Al. Accuracy of Echocardiography to Evaluate Pulmonary Vascular and RV Function During Exercise. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 May;9(5):532-43.
31. Hsu S, Kokkonen-Simon KM, et. Al. Right Ventricular Myofilament Functional Differences in Humans With Systemic Sclerosis-Associated Versus Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2018 May 29;137(22):2360-2370.