



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**VARIABLES CLÍNICAS Y HEMODINÁMICAS DE MAL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON
HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A ENFERMEDAD DE TEJIDO CONECTIVO
DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:
DULCE ILIANA NAVARRO VERGARA

TUTOR PRINCIPAL
DR RUBÉN BURGOS VARGAS
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR
DRA. MARGARITA PORTELA HERNÁNDEZ
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI IMSS

DR RAÚL CÍCERO SABIDO
FACULTAD DE MEDICINA UNAM

RESPONSABLE DE LA ENTIDAD ACADÉMICA PMDCMOS:
DR. JOSÉ DE JESUS RIVERA SÁNCHEZ
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

CIUDAD DE MÉXICO, DICIEMBRE 2021



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.

ABREVIATURAS

HP	Hipertensión pulmonar
RVP	Resistencia vascular pulmonar
PAPm	Presión arterial pulmonar media
CCD	Cateterismo cardíaco derecho
ETC	Enfermedades de tejido conectivo
ES	Esclerosis sistémica
EMTC	Enfermedad mixta de tejido conectivo
LES	Lupus eritematoso sistémico
HAP	Hipertensión arterial pulmonar
VD	Ventrículo derecho
ICD	Insuficiencia cardíaca derecha
HAPi	Hipertensión arterial pulmonar idiopática
REVEAL	Registry to Evaluate Early And Long-term PAH disease management
EEUU	Estados Unidos de América
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
AD	Aurícula derecha
TAPSE	<i>Tricuspid anular plane systolic excursión</i> , desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo
CF OMS	Clase funcional de la organización mundial de la salud
PC6M	Prueba de caminata de 6 minutos
PNC	Péptido natriurético cerebral
NT-propNC	Fracción N terminal de pro péptido natriurético cerebral
PAD	Presión de aurícula derecha
IC	Índice cardíaco
SvO2	Saturación venosa de oxígeno
VO2	Consumo máximo de oxígeno
VE/VCO2	Cociente entre ventilación por minuto y producción de dióxido de carbono
HAP-ETC	Hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad de tejido conectivo
Anti-U1RNP	Anticuerpos contra la forma U1 de ribonucleoproteínas nucleares pequeñas
Anti SSA	Anticuerpos anti síndrome de Sjögren A
Anti SSB	Anticuerpos anti síndrome de Sjögren B
DLCO	capacidad de difusión de monóxido de carbono
ETT	Ecocardiograma transtorácico
DETECT	<i>Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis</i> , detección basada en evidencia de hipertensión arterial pulmonar en esclerosis sistémica
ASIG	<i>Australian Scleroderma Interest Group</i> , grupo australiano de interés en esclerodermia
CVF	Capacidad vital forzada
HAPA	Hipertensión arterial pulmonar asociada a
TFGe	Tasa de filtrado glomerular estimada

iPDE-5	Inhibidores de fosfodiesterasa 5
sGCS	Estimuladores de la guanilato ciclasa soluble
ARE	Antagonistas de receptores de endotelina
CREST	Calcinosis, fenómeno de Raynoud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias
VA	Volumen alveolar
ANA	Anticuerpos antinucleares
AAC	Anticuerpos anticentrómero
Anti-DNA	Anticuerpos anti ADN
ANTI RNP	Anticuerpos anti ribonucleoproteina
HAP-no ETC	Hipertensión arterial pulmonar no asociada a enfermedad de tejido conectivo
ACR/ EULAR	American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism
V max RT	Velocidad máxima de regurgitación tricuspídea
PSAP	Presión sistólica de arteria pulmonar
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, colaboración en epidemiología de enfermedad renal crónica
VSG	Velocidad de sedimentación globular
PCR	Proteína C reactiva
Anti-Scl	Anticuerpos anti esclerodermia
HAP-no ETC	Hipertensión arterial pulmonar no asociada a ETC
IMC	Índice de masa corporal
PEAP	Presión de enclavamiento de la arteria pulmonar
UW	Unidades Wood
TSH	Hormona estimulante de tiroides
PSVD	Presión sistólica del ventrículo derecho
GC	Gasto cardíaco
CVF/DLCO	índice de capacidad vital forzada y difusión de monóxido de carbono
DLCO/VA	índice de difusión de monóxido de carbono y volumen alveolar
TAP	Tronco de la arteria pulmonar
EPID	Enfermedad pulmonar intersticial difusa
NINE	Neumonía intersticial no específica
NIU	Neumonía intersticial usual

RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: La hipertensión arterial pulmonar (HAP) asociada a enfermedad de tejido conectivo (ETC) es una complicación grave de las ETC, ya que se asocia con un aumento importante de morbi mortalidad, con una mortalidad a un año del 40% en enfermedad avanzada. Los datos en población mexicana son escasos, haciendo difícil entender las características de la enfermedad de los pacientes en nuestra región, así como su evolución y los factores que interfieren con el mal pronóstico de éstos. El objetivo de este estudio es identificar las variables clínicas, funcionales, de imagen y hemodinámicas que influyen en el mal pronóstico de los pacientes con HAP asociada a ETC.

Metodología: Estudio de cohorte prospectivo, observacional, analítico y longitudinal. Se incluyeron pacientes con enfermedad de tejido conectivo, mayores de 18 años de edad, con hipertensión pulmonar precapilar confirmada por cateterismo cardíaco derecho (CCD). Se realizó estadística descriptiva, comparación de medias entre grupos con prueba t de Student de muestras independientes y de pruebas relacionadas. Comparación de variables cualitativas con chi cuadrada y U de Mann Whitney; comparación de proporciones de variables cualitativas ordinales con prueba de Wilcoxon. Y análisis de correlación para determinar las variables de desenlaces asociadas, con coeficiente de correlación de Pearson y Spearman.

Resultados: Se incluyeron 51 pacientes, 46 mujeres (90%) y 5 hombres (10%), de los cuáles 26 pertenecen al grupo de HAP asociada a ETC (HAP-ETC) y 25 al grupo control de HAP no asociada a ETC (HAP-no ETC). No se encontraron diferencias significativas en la proporción de mujeres, edad, presencia de hipotiroidismo, en la CF OMS y distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos (PC6M). En los parámetros hemodinámicos del CCD, se encontraron diferencias significativas en las presiones de la arteria pulmonar sistólica, diastólica y media, siendo menores en el grupo de pacientes de ETC (p 0.011, 0.004 y 0.002, respectivamente). Las resistencias vasculares pulmonares (RVP) y la presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD) también fueron menores en el grupo de HAP-ETC respecto con los pacientes de HAP-no ETC (p 0.019 y 0.001, respectivamente).

Conclusión: Los pacientes con HAP-ETC mostraron un menor deterioro en la prueba de camina de 6 minutos y clase funcional a diferencia de lo reportado por la literatura. La prueba de DLCO y el resto de parámetros funcionales mostraron un grado de compromiso similar entre ambos grupos. La hemodinámica pulmonar durante el CCD muestra diferencias significativas en las presiones de la arteria pulmonar sistólica, diastólica y media, RVP y la PSVD; las cuales fueron menores en el grupo de HAP-ETC sin que refleje un mayor riesgo en la estratificación.

Palabras clave: hipertensión arterial pulmonar, enfermedad de tejido conectivo, pronóstico.

ANTECEDENTES

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) engloba un conjunto de entidades clínicas de diferente etiopatogenia, en las que la pérdida y remodelamiento obstructivo del lecho pulmonar son responsables del incremento de la presión arterial pulmonar y la resistencia vascular pulmonar (RVP), lo que resulta en insuficiencia cardíaca progresiva y deterioro funcional. (1, 2) Hemodinámicamente, se define como una presión arterial pulmonar media (PAPm) mayor de 20 mmHg medida por cateterismo cardíaco derecho (CCD). (3)

La HP es una complicación de las enfermedades de tejido conectivo (ETC), principalmente la esclerosis sistémica (ES), relativamente infrecuente en enfermedad mixta de tejido conectivo (EMTC) y lupus eritematoso sistémico (LES) y raro en síndrome de Sjögren y miopatías inflamatorias; y se asocia con aumento de morbilidad y mortalidad en estos pacientes. (4)

Se clasifica en 5 grupos de acuerdo a las condiciones clínicas asociadas. (Tabla 1) La HP del grupo 1, también llamada hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad que afecta la circulación arterial y venosa pulmonar, así como el ventrículo derecho; con lesiones vasculares, obstructivas e hiperproliferativas de las arteriolas precapilares y obstrucción venosa que ocasionan aumento de la RVP; lo que aumenta la poscarga del ventrículo derecho (VD) y promueve la insuficiencia cardíaca derecha (ICD), lo cual es la principal causa de muerte en este grupo de pacientes. (5) Dentro de este grupo se encuentra la HAP asociada a ETC. (Tabla 2) (3, 6)

Los estudios epidemiológicos que comparan la prevalencia de diferentes grupos de HP no son ampliamente disponibles, pero es claro que la enfermedad cardíaca izquierda es la causa más común. (2) Varios registros han descrito la epidemiología de HAP, estimándose la prevalencia más baja de 15 casos por millón de habitantes adultos, y la de HAP idiopática (HAPi) de 5.9 casos por millón de habitantes adultos. La incidencia de HAP más baja es de 2.4 casos por millón de adultos por año. En lo reportado por los registros de HAP, alrededor de la mitad de los pacientes tienen HAPi, HAP hereditaria o inducida por drogas. Hay referencias incluso que comentan que la HAP asociada a ETC es más frecuente que la HAPi. (7)

Valverde y cols. realizaron una revisión de los datos epidemiológicos de Latino América de 22 publicaciones, principalmente de Argentina, Brasil y Chile; incluyeron 6 estudios, con una media de edad entre 34 y 51 años, con una frecuencia mayor en mujeres en 60 a 86%. El subtipo reportado más común fue HAPi, el cual es mayor en Latino América comparado con los estudios europeos y el registro REVEAL de EEUU. Este estudio resalta las diferencias regionales de la epidemiología de la HAP, en contraste con Europa y Norte América, mostrando una heterogeneidad en la distribución de los subgrupos de HAP y el perfil de los pacientes descritos en estos registros. (8)

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE HIPERTENSIÓN PULMONAR (3)
<p>GRUPO 1. HAP HAP Idiopática HAP hereditaria HAP inducida por drogas y toxinas HAP asociada a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de tejido conectivo • Infección por VIH • Hipertensión portal • Cardiopatía congénita • Esquistosomiasis <p>HAP respondedores a bloqueadores de canales de calcio a largo plazo HAP con rasgos característicos de afección capilar HP persistente del recién nacido</p>
<p>GRUPO 2. HP debido a cardiopatía izquierda HP debido a insuficiencia cardíaca con FEVI preservada HP debido a insuficiencia cardíaca con FEVI reducida Enfermedad valvular Condiciones cardiovasculares congénitas o adquiridas que ocasionen HP post capilar</p>
<p>GRUPO 3. HP debido a enfermedad pulmonar y/o hipoxia Enfermedad pulmonar obstructiva Enfermedad pulmonar restrictiva Otras enfermedades pulmonares con patrones mixtos restrictivo/obstructivo Enfermedad pulmonar sin hipoxia Trastornos pulmonares del desarrollo</p>
<p>GRUPO 4. HP debido a obstrucción de arteria pulmonar HP tromboembólica crónica Otras obstrucciones de arteria pulmonar</p>
<p>GRUPO 5. HP con mecanismos multifactoriales y/o pocos claros Trastornos hematológicos Trastornos sistémicos y metabólicos Otros Cardiopatía cardíaca congénita compleja</p>

HAP: hipertensión arterial pulmonar, VIH: virus de inmunodeficiencia humana, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, HP: hipertensión pulmonar.

La HP puede mantenerse silente o puede presentar datos de insuficiencia cardíaca derecha severa. La manifestación típica incluye disnea con el ejercicio y fatiga, aunque puede también presentarse con dolor torácico y síncope. La exploración física puede ser normal en los estadios tempranos, conforme la enfermedad progresa puede encontrarse un soplo sistólico de regurgitación tricuspídea, reforzamiento de S2, un

tercer ruido cardíaco del VD, pulso venoso yugular elevado y otros signos de insuficiencia cardíaca derecha.(4)

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO Y MORTALIDAD

El diagnóstico de HAP ha sido asociado con un mal pronóstico, los tratamientos desarrollados en las últimas 2 décadas han mejorado significativamente el pronóstico y aumentado la supervivencia a largo plazo. Sin embargo, el tratamiento médico no es curativo y el trasplante pulmonar continúa siendo una consideración terapéutica importante. (9)

La función del VD es el principal determinante de desenlaces a largo plazo en este grupo de pacientes. Existen varios parámetros hemodinámicos que reflejan el aumento del tamaño del VD y aurícula derecha (AD) o disminución de la contractilidad del VD, los cuales son los mejores indicadores pronósticos en HAP. El aumento de riesgo de mortalidad puede predecirse por una función ventricular derecha sistólica y diastólica disminuida, presencia de derrame pericárdico, aumento del tamaño del VD y AD, disminución de TAPSE (*Tricuspid anular plane systolic excursión*, desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo) <18 mm, disminución del índice Tei, velocidad anular lateral tricuspídea sistólica pico reducida, disminución de la velocidad de contracción isovolumétrica y pared libre del VD anormal.(5, 9)

La clase funcional de la OMS (CF OMS), a pesar de su variabilidad inter observador, se mantiene como uno de los predictores de supervivencia más importantes, no solo al diagnóstico sino también durante el seguimiento. El empeoramiento en la clase funcional es uno de los principales indicadores de alarma de progresión de la enfermedad, lo cual debería desencadenar otros estudios para identificar la causa del deterioro. (Tabla 3) (2)

Tabla 3. Clasificación funcional de la OMS de hipertensión pulmonar. (2)

Clase I	Pacientes con HP con síntomas mínimos que no limitan su actividad física. La actividad física ordinaria no provoca disnea ni fatiga injustificada, dolor de pecho, palpitación o pre-síncope.
Clase II	Pacientes con HP con síntomas que limitan a levemente la actividad física. Los pacientes están cómodos en reposo, pero sienten disnea o fatiga injustificada, dolor de pecho o pre-síncope con la actividad física ordinaria.
Clase III	Pacientes con HP con síntomas que limitan la actividad física de forma marcada. El paciente está cómodo en reposo, pero siente disnea y fatiga injustificada, dolor de pecho o pre-síncope con una actividad física de intensidad inferior a la ordinaria.
Clase IV	Pacientes con HP síntomas que le incapacitan para realizar cualquier actividad física. Estos pacientes presentan signos de insuficiencia cardíaca derecha. Pueden sentir disnea y/o fatiga incluso en reposo. La incomodidad aumenta con cualquier actividad física.

Las concentraciones séricas de endotelina 1, catecolaminas, y péptido natriurético auricular han correlacionado con la severidad de la enfermedad. El aumento en factor de Von Willebrand, dímero D y troponina T o disminución en los niveles séricos de albúmina han sido individualmente asociados con pobre supervivencia en pacientes con HAP y otros subgrupos, sin embargo no son medidas habituales en la práctica clínica. (9)

La evaluación regular de los pacientes con HAP en un centro experto de HP es ampliamente recomendada. Esta evaluación es requerida dado que no hay una variable única que provea suficiente información de diagnóstico y pronóstico. Lo más importante a evaluar en cada visita es si hay evidencia de deterioro clínico, y si este deterioro clínico es por progresión de HP o por alguna comorbilidad; si la función del VD está estable y si el estado actual es compatible con buen pronóstico a largo plazo. Para esto las guías internacionales proveen un programa básico para el seguimiento de los pacientes con HAP con la mayoría de las variables y sus niveles de corte basados en recomendación de expertos. Con esta herramienta se puede obtener información del pronóstico y puede usarse para guiar las decisiones terapéuticas. (Tabla 4)(2, 10)

Tabla 4. Evaluación de riesgo en HAP (2)

Determinante de pronóstico (mortalidad estimada a 1 año)	Bajo riesgo < 5%	Riesgo intermedio 5-10%	Riesgo alto > 10%
Datos clínicos de insuficiencia cardíaca derecha	Ausente	Ausente	Presente
Progresión de síntomas	No	Lento	Rápido
Síncope	No	Ocasional	Recurrente
Clase funcional OMS	I, II	III	IV
PC6M ¹	> 440 m	165-440 m	< 165 m
Prueba de ejercicio cardiopulmonar	VO2* pico > 15 ml/min/kg (>65% predicho) Cociente VE/VCO2** < 36	VO2 pico 11-15 ml/min/kg (35-65% predicho) Cociente VE/VCO2 36-44.9	VO2 pico < 11 ml/min/kg (<35% predicho) Cociente VE/VCO2 ≥ 45
Niveles séricos de PNC ² o NT-ProPNC ³	PNC < 50 ng/l NT-proPNC < 300 ng/l	PNC 50-300 ng/l NT-proPNC 300-1400 ng/l	PNC > 300 ng/l NT-proPNC > 1400 ng/l
Imagen (Ecocardiograma, Resonancia Magnética)	Área de AD ⁴ < 18 cm ² Sin derrame pericárdico	Área de AD 18-26 cm ² Sin derrame pericárdico o mínimo	Área de AD > 26 cm ² Derrame pericárdico
Hemodinamia	PAD ⁵ < 8 mmHg IC ⁶ ≥ 2.5 l/min/m ² SvO2 ⁷ > 65%	PAD 8-14 mmHg IC 2.0- 2.4 l/min/m ² SvO2 60- 65%	PAD >14 mmHg IC < 2.0 l/min/m ² SvO2 < 60%

¹PC6M, Prueba de caminata de 6 minutos. ²PNC, péptido natriurético cerebral. ³NT-proPNC, fracción N terminal de pro péptido natriurético cerebral. ⁴AD, Aurícula derecha. ⁵PAD, presión auricular derecha. ⁶IC, índice cardíaco. ⁷SvO2, Saturación venosa de oxígeno. * VO2, consumo máximo de oxígeno. **VE/VCO2 cociente entre ventilación por minuto y producción de CO2.

La evaluación del pronóstico en los pacientes con HAP ha sido considerada una parte importante del seguimiento en estos pacientes. Sobre el tiempo se han incluido

diferentes parámetros clínicos, funcionales, invasivos y no invasivos, individuales o combinados en formulas o calculadoras para predecir el desenlace. De manera interesante las variables con el más alto rendimiento han sido similares en los análisis de los registros, como la clase funcional, la PC6M, niveles de NT-proPNC o PNC, índice cardíaco, PAD y saturación venosa de O₂ (SvO₂). Estas variables son útiles al diagnóstico y para el seguimiento, incluyendo para valorar la respuesta al tratamiento.(10)

La sobrevida a largo plazo en pacientes con HAP ha mejorada significativamente en las ultimas 2 décadas, siendo actualmente de 6 años, comparada con 2.8 años en los años 80. La tasa de sobrevida a un año en pacientes con HAP se encuentra entre 86 y 90%, respecto a 65% en los años 90. (5)

HIPERTENSIÓN PULMONAR Y ENFERMEDADES DE TEJIDO CONECTIVO

Las enfermedades de tejido conectivo (ETC) representan la segunda causa de HAP después de la HAPi, ocupando alrededor de una cuarta parte del total de la población de HAP.(11, 12) La HAP asociada a ETC (HAP-ETC) comparada con la HAPi tiene características clínicas únicas, como involucro venoso y cardíaco, y respuesta a la inmunosupresión. En éstos pacientes la HP puede ocurrir en asociación con enfermedad pulmonar intersticial (Grupo 3 de HP), lo que es muy común en ES; o como resultado directo de un proceso proliferativo de la vasculatura pulmonar en ausencia de enfermedad parenquimatosa difusa significativa o hipoxia crónica. Además puede haber compromiso cardíaco izquierdo, lo cual se ha documentado en pacientes con ES, EMTC, LES, y miopatías inflamatorias idiopáticas; lo cual correspondería al grupo 2 de HP. Así como también pueden presentarse asociada a enfermedad tromboembólica crónica especialmente en pacientes con LES con anticuerpos antifosfolípidos positivos (Grupo 4 de HP) o por asociación a enfermedad venooclusiva pulmonar. (7, 11, 13, 14)

La HAP-ETC ha sido identificada históricamente por tener un mal pronóstico. Las tasas de sobrevida a 1 y 3 años de pacientes con HAP asociada a ES eran reportadas en 78 y 47%, respectivamente. En los últimos años se ha observado un mejor pronóstico en pacientes identificados por programas de tamizaje comparado con aquellos que se identifican de manera rutinaria; lo que sugiere un beneficio potencial de una intervención temprana en el curso de la HAP.(15)

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS DE HIPERTENSIÓN PULMONAR EN ENFERMEDADES DE TEJIDO CONECTIVO

En la mayoría de los estudios la PAPm ha sido estimada por ecocardiograma, por lo que la prevalencia en las enfermedades de tejido conectivo es desconocida, sin embargo se ha visto que la HP es una causa importante de mortalidad en este grupo de pacientes. La posibilidad de HP en estos pacientes debe ser considerada en presencia de disnea de esfuerzo u otros síntomas respiratorios y deben evaluarse de manera temprana. (9, 14)

Alrededor del 90% de los casos de HAP-ETC son asociados a ES (74%), EMTC (8-9%) y LES (8-19%); y se ha reportado raramente asociada en Síndrome de Sjögren (1%), miopatías inflamatorias idiopáticas (4%) y artritis reumatoide (3-5%).(11) La prevalencia de HAP en pacientes con ES ha sido estimada en 10% basada en un estudio de cohorte multicéntrico y meta análisis. Una corte francesa observó una incidencia de HAP entre pacientes con ES de 0.61 casos por 100 pacientes/año. La HAP asociada a otras ETC, incluyendo LES, EMTC y síndrome de Sjögren primario, es más común que HAP asociada a ES en Asia. La prevalencia precisa de HAP en pacientes con ETC no ES, se mantiene sin determinar por la falta de estudios de cohorte largos; sin embargo se estima que en LES puede ser detectada en 1-5% de los pacientes y en EMTC alrededor de 3 a 4 %.(11, 12, 16)

Comparado a pacientes con HAPi, los pacientes con HAP-ETC son principalmente mujeres, son más grandes de edad, tienen un gasto cardíaco significativamente bajo, y muestran una tendencia hacia una menor supervivencia. En el registro del Reino Unido, el promedio del tiempo entre el diagnóstico de esclerosis sistémica e HAP fue de 14 años, con un promedio de edad de 66 años.(14)

PATOGENIA DE HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR EN ENFERMEDAD DE TEJIDO CONECTIVO

Se han encontrado datos de una vasculopatía distinta en HAP-ETC, particularmente en HAP asociada a ES, comparada con la arteriopatía pulmonar plexogénica de la HAPi, incluyendo fibrosis de la íntima y proliferación celular de músculo liso y endotelio. En un estudio se encontró que los pacientes con ETC mostraban no solamente arteriopatía obstructiva sino también lesiones obstructivas venosas y venulares pulmonares; así como también se han descrito datos de remodelamiento de venas y vénulas pulmonares en pacientes con HAP-ETC y se han descrito datos de enfermedad veno-oclusiva pulmonar en pacientes con HAP asociada a ES.(16)

Además de la afección de las venas pulmonares, la afección cardíaca se cree que es otro fenotipo distinto de HAP asociada a ES; se ha documentado el aumento de NT-proPNC en este grupo de pacientes comparado con HAPi, a pesar de PAPm más bajas respecto a estos. Los típicos hallazgos patológicos en estos pacientes incluyen la presencia de complejos inmunes mediados por vasculitis pulmonar y una arteriopatía plexogénica similar a la HAPi. Además se han identificado datos de mal adaptación del VD.(16)

Como en la forma idiopática, la alteración en la producción de vasoconstrictores y mediadores proliferativos como endotelina 1, afectan el tono vascular y promueven remodelamiento vascular. Sin embargo, hay evidencia creciente que sugiere que la inflamación y la autoinmunidad pueden contribuir a la generación y progresión de HAP-ETC, principalmente en LES y EMTC; pacientes quienes requieren administración temprana de corticoesteroides e inmunosupresores para evitar los cambios patológicos irreversibles en los vasos pulmonares. Contrariamente en los pacientes con ES, los agentes inmunosupresores son inefectivos, quienes requieren tratamiento agresivo con

terapia específica combinada para HAP; esto probablemente debido al proceso fibrótico que ocasiona remodelamiento de la vasculatura pulmonar, más que al mecanismo autoinmune e inflamatorio como en LES y EMTC. (11, 17)

FACTORES DE RIESGO Y PRONÓSTICO

Entre los factores de riesgo identificados para el desarrollo de HAP, la ES es el más común reportado, en el registro Francés 76% de los pacientes con HAP-ETC tenían ES, lo que correspondía con 11.6% de todos los pacientes ingresados. (9)

La presencia de autoanticuerpos, particularmente algunos anticuerpos antinucleares, son también asociados con la presencia de HAP. El anticuerpo Anti-U1RNP ha sido mostrado como un predictor independiente para desarrollar HAP en pacientes con LES, y fue el auto anticuerpo más prevalente, seguido de anti-SSA/Ro y anti-SSB/La en pacientes con LES con HAP comparada con aquellos sin HAP. (16)

Los pacientes con HAP-ETC sin enfermedad pulmonar intersticial, habitualmente tienen una DLCO (capacidad de difusión de monóxido de carbono) baja, comúnmente en el rango de 40-80% del predicho, y reducción de volúmenes pulmonares de leve a moderado. Un TAPSE <18 mm, que indica disfunción de VD, y se ha asociado con disminución de la sobrevida, así como la presencia de derrame pericárdico. (4, 14)

El tamizaje de HAP en los pacientes con ETC, especialmente ES, es esencial para un diagnóstico temprano, y los datos sugieren que el tratamiento temprano puede mejorar el desenlace de los pacientes. En los últimos 5 años ha habido evidencia de varios métodos de tamizaje, incluyendo el ecocardiograma transtorácico (ETT)(2), y hay evidencia que el uso combinado de ETT y pruebas de función respiratoria, incorporados a algoritmos de detección, como DETECT (*Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis*, detección basada en evidencia de HAP en ES) o ASIG (Australian Scleroderma Interest Group, grupo australiano de interés en esclerodermia), pueden mejorar los desenlaces. El algoritmo ASIG propuesto en 2012, está basado principalmente en pruebas de función respiratoria y la concentración de pro-PNC, además de parámetros ecocardiográficos o tomográficos. El algoritmo DETECT, desarrollado en 2013, es un algoritmo de 2 pasos, en el primer paso se evalúan 6 variables, índice CVF%/DLCO% (capacidad vital forzada/difusión de monóxido de carbono), telangiectasias, anticuerpos anticentrómero, NT-pro-PNC, ácido úrico y desviación del eje a la derecha por electrocardiograma para valorar pacientes candidatos a ecocardiograma y de acuerdo al puntaje obtenido, y en el segundo paso se consideran 2 variables ecocardiográficas, área de AD y velocidad de regurgitación tricuspídea, para identificar pacientes candidatos a CCD. (7, 12, 16) El ecocardiograma como herramienta de detección de HP se recomienda realizar anualmente en los pacientes con ES, incluso en asintomáticos, debería ser realizado en otros grupos de ETC en presencia de síntomas. (4)

Como en los otros subgrupos de HAP, el CCD es recomendado en todos los casos de HAP-ETC para confirmar el diagnóstico, determinar la severidad y excluir enfermedad cardíaca izquierda. La utilidad de la prueba de vasorreactividad aguda y el tratamiento a largo plazo con bloqueadores de los canales de calcio en pacientes con HAP asociada a una enfermedad de base, como ETC o cardiopatía congénita es menos claro comparado con HAPi. De todos modos los expertos sugieren realizar la prueba en estos casos así como el tratamiento con bloqueadores de los canales del calcio en los pacientes apropiados.(14)

En México, Hernández JL et al, evaluaron el valor pronóstico de la prueba de vasorreactividad pulmonar con iloprost inhalado en pacientes con HAP-ETC; incluyeron 25 pacientes, 88% mujeres, 64% con diagnóstico de LES, 24% con ES y 12% con EMTC; en los que encontraron como factores protectores el tener respuesta parcial a la prueba de vasorreactividad pulmonar con HR de 0.36 (IC 95% 0.021-1.302) la presencia de anticuerpos anti U1 RNP con HR 0.50 (IC 95% 0.032-1.403) y el uso de bloqueadores de canales de calcio HR 0.34 (IC 95% 0.042-2.780).(18)

La mortalidad de los pacientes con HAP-ETC es mayor que la observada en los pacientes con HAPi, 40% a un año en pacientes con enfermedad avanzada. Y los predictores de desenlace fueron los mismos que para HAPi, presión de aurícula derecha, presión de la arteria pulmonar e índice cardíaco. La sobrevida entre los diferentes tipos de HAP es menor en los pacientes con ETC e hipertensión portal. (Tabla 5) (14, 19) Entre los grupos de las ETC, la sobrevida a un año con HAP es de 82% en ES, 94% en LES, 88% en EMTC y 96% en artritis reumatoide. (12)

Tabla 5. Sobrevida a 5 años en pacientes con HAP por subgrupos del Registro REVEAL(19)

SUBGRUPO DE HAP	SOBREVIDA A 5 AÑOS (%)
HAPA a Cardiopatía congénita	74.4
HAPA a drogas y toxinas	73.5
HAP idiopática	64.3
HAPA a VIH	63.8
HAP hereditaria	60.1
HAPA a enfermedad de tejido conectivo	43.7
HAPA a hipertensión portal	39.4

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, la prevalencia de alteración renal moderada a severa (definida como una tasa de filtrado glomerular estimada, TFGe, <60 ml/min/1.73 m²) es aproximadamente del 30 a 60%. La disfunción renal esta asociada con anormalidad hemodinámicas cardiopulmonares, muerte intrahospitalaria, y pobre sobrevida en pacientes con HAP. Por lo tanto cambios en la función renal, como

creatinina sérica o TFGe, pueden también declinar la función cardíaca, y pueden ser predictores potenciales de desenlaces en HAP.(20)

La prevalencia de disfunción renal en HAP no ha sido determinada, y puede variar de acuerdo al subtipo, estimándose entre 4-36%; lo cual excede la prevalencia de disfunción renal en la población general (0.6% en hombres y 0.3% en mujeres). Los pacientes con HAP-ETC tienen la tasa más alta de alteración renal, aunque la disfunción renal también es una característica de otras formas de HAP. La edad avanzada, presión arterial elevada, diabetes y PAD elevada se han asociado con alteración renal en pacientes con HAP.(21)

TRATAMIENTO

El tratamiento de pacientes con HAP-ETC parece más complejo comparado con los pacientes con HAPi. La terapia inmunosupresora se ha visto efectiva solo en una minoría de pacientes principalmente en pacientes sin esclerodermia. Actualmente se cuenta con una variedad de opciones disponibles para tratar la HAP, incluyendo prostanoides, inhibidores de fosfodiesterasa 5 (iPDE-5), estimuladores de la guanilato ciclasa soluble (sGCS) y antagonistas de los receptores de endotelina (ARE). Sin embargo, en este grupo de pacientes se ha visto una heterogeneidad significativa en cuanto a respuesta al tratamiento, incluyendo pobre respuesta a éste, principalmente en los pacientes con HAP asociada a ES. (14, 22)

Un estudio aleatorizado doble ciego de 12 semanas, que incluyó un grupo de 47 pacientes con ETC, mostró que bosentan mejora significativamente la capacidad de ejercicio comparada con placebo; y en los pacientes con ES, bosentan previene el deterioro en la PC6M en comparación con el grupo placebo. La terapia con epoprostenol continuo ha mostrado mejoría de la capacidad de ejercicio, síntomas y parámetros hemodinámicos en 3 meses de aleatorización de pacientes con ES, sin embargo no se mostró mejoría en la sobrevida. En un estudio aleatorizado controlado, el sildenafil, mostró mejoría en la capacidad de ejercicio y parámetros hemodinámicos en un subgrupo de 80 pacientes con ETC. (14) Datos recientes sugieren que los pacientes con HAP-ETC pueden responder mejor a regímenes de terapia combinada para HAP, mostrándose reducciones de hasta el 57% de eventos de insuficiencia cardíaca con ambrisentan y tadalafil comparado con monoterapia.(23)

La recomendación de la guías de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Respiratoria Europea para los pacientes con HAP-ETC, es que se siga el mismo algoritmo de manejo que se describe para HAPi. Dentro de éste no se incluye tratamiento inmunosupresor, sin embargo se comenta que la combinación de glucocorticoides y ciclofosfamida puede resultar en mejoría clínica en algunos pacientes con HAP asociada a LES o EMTC. (17, 24)

En los pacientes con HAP-ETC hay controversia de la efectividad del uso de terapia inmunosupresora, sin embargo lo que se ha encontrado es que los pacientes que mejor respuesta pueden tener a esta son los que tienen HAP asociada a LES o EMTC. Yasuoka

et al, realizaron un estudio retrospectivo para identificar predictores favorables de respuesta al tratamiento inmunosupresor, incluyendo a 30 pacientes. Encontraron como predictores independientes de respuesta favorable a tratamiento el diagnóstico simultáneo de HAP y ETC (p 0.004), así como el uso de ciclofosfamida más glucocorticoides (p 0.002).(17)

ESCLEROSIS SISTÉMICA

La afección pulmonar en esclerodermia esta dada principalmente por fibrosis pulmonar, la cual ocurre en el 80% de los casos, seguida de HAP en el 50% de los casos. Según el método de diagnóstico la incidencia varia entre el 6 y el 60%, por CCD la prevalencia es del 8 al 12%.(14)

El registro de 722 pacientes con esclerosis sistémica del Reino Unido, mostró una prevalencia del 12%; en otras series de 930 pacientes con ES la incidencia acumulada fue del 13%; en el registro Francés que incluyó confirmación hemodinámica la incidencia de HAP en ES fue del 10%.(16)

La HAP ocurre más frecuentemente en pacientes con enfermedad limitada o síndrome de CREST (calcinosis, fenómeno de Raynoud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias) con compromiso cutáneo limitado con anticuerpos anticentrómero positivos; las estimaciones varían ampliamente, pero cuando se evalúa por CCD se ha encontrado entre 7 y 29%. El pronóstico de los pacientes con HAP asociada a ES es peor que en aquellos con ES que desarrollan fibrosis pulmonar. La media de sobrevida de pacientes con HAP-ES es de 1 a 3 años, versus 3 años en los que tienen ES y fibrosis pulmonar. Incluso con el uso de terapia específica, la sobrevida en pacientes con HAP asociada a ES es menos que en pacientes con HAPi.(9, 14)

Una reducción de DLCO menor al 43% del predicho, tiene 85% de sensibilidad para predecir HAP. EL NT-proPNC también se ha evaluado como marcador temprano de HAP en ES.(14) Las guías actuales recomiendan el escrutinio anual en pacientes con ES asintomáticos, con un ETT, estudios de función pulmonar, NT-ProPNC y/o el algoritmo DETECT. El tamizaje regular y temprano de HAP en pacientes con ES puede mejorar la sobrevida.(16)

Los factores de riesgo clínico para desarrollo de HP que se han detectado en ES son variedad imitada, edad avanzada, estado post menopausia, grado de involucro de la piel, fenómeno de Raynaud, presencia de enfermedad pulmonar intersticial, microstomia, reflujo gastroesofágico y disfagia, telangiectasias y capilaroscopia ungueal anormal. Además, se ha encontrado que niveles bajos de DLCO preceden el diagnóstico de HP en este grupo de pacientes, así como el índice DLCO/VA (volumen alveolar) < 70%, índice FVC%/DLCO% >1.6 más niveles elevados de NT-ProPNC como predictores de HP en ES.(12, 14, 25, 26)

Además del aspecto clínico, se han identificado la presencia de ciertos anticuerpos relacionados a HP en estos pacientes como anticuerpos antinucleares (ANA) con patrón

nucleolar, anticuerpos antifibrilarina (anti U3 RNP), activador de plasminógeno tisular unido a fibrina, anticuerpos anti topoisomerasa II α , particularmente en asociación con antígeno HLAB35, anticuerpos IgG antiendoteliales, anti Th/To y anticuerpos anticentrómero (AAC). Cierta evidencia sugiere que los anticuerpos anti U1 RNP y anti DNAs, pueden promover una vasculopatía pulmonar inflamatoria y contribuir a la patogénesis del remodelamiento vascular en HAP.(25)

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

La prevalencia de HAP en LES se ha estimado entre 0.5 a 17.5%, sin embargo hay estudios en los que se ha reportado hasta en el 43%. Esta variación en la prevalencia reportada puede estar relacionada con los diferentes criterios diagnósticos y métodos de evaluación, ETT o CCD. Con estos datos, y tomando en cuenta que muchos pacientes con HAP-LES pueden estar asintomáticos por un largo periodo, hace difícil desarrollar un consenso para la detección de HP en pacientes con LES de alto riesgo, incluidas embarazadas y pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. (24)

Las características histopatológicas de HAP asociada a LES son similares a aquellas por HAPi con arteriopatía pulmonar plexogénica incluyendo proliferación de células musculares y endoteliales. Además, se presenta vasculitis fibrinoide y depósito de complejos inmunes incluyendo IgG, IgM, C3 y C1q en la íntima y media de los vasos pulmonares, lo que soporta el rol de la inmunosupresión.(26)

En el contexto de LES, se ha encontrado asociación con la presencia de anticuerpos anti ribonucleoproteína (anti RNP), factor reumatoide y niveles séricos elevados de endotelina 1. Se ha descrito la presencia de fenómeno de Raynaud en el 75% comparado en el 25 a 40 % en los pacientes con LES sin HAP. Otros factores identificados han sido raza negra, duración de la enfermedad prolongada, pericarditis, involucro de sistema nervioso periférico y presencia de anticuerpos anti Smith y anticardiolipina.(14)

Las exacerbaciones de HAP pueden ser desencadenadas por actividad de LES, lo que sugiere un componente inmune e inflamatorio en la fisiopatología de éste grupo de pacientes; por lo que el control de inflamación y terapia inmunosupresora, combinado con vasodilatadores pulmonares, pueden beneficiarlos, reportándose reducción en parámetros hemodinámicos como PAPm, índice cardíaco y RVP comparado con terapia inmunosupresora sola. (24)

ARTRITIS REUMATOIDE

Actualmente la prevalencia de HP en AR solo puede ser estimada por datos ecocardiográficos y de acuerdo a varios estudios, se encuentra entre 0.8% a 7.5%. (21) En un estudio que analizó los datos del registro francés del 2004 al 2012 de pacientes con HP y AR, se encontró una prevalencia de 0.35% (IC 95% 0.23-0.54), encontrando predominio de mujeres (70%) con una media de edad de 52 \pm 17 años. En el 85% de los casos el diagnóstico de AR precedió el diagnóstico de HP con una media de 6 años.

Se encontró una tasa de sobrevida a 1 y 3 años de 84 y 78%, respectivamente. (27) El tratamiento inmunosupresor en la HAP asociada a AR es controversial. (28)

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO

Para el diagnóstico de EMTC, es necesario la presencia de Anti U1 RNP, en combinación con síntomas característicos de ES, LES, miositis o dermatomiositis y/o AR. En éste contexto, la HP puede desarrollarse en base a la enfermedad pulmonar intersticial o como resultado de arteriopatía pulmonar aislada. Se estima una frecuencia de 24% en éste grupo de pacientes. (7)

En un estudio retrospectivo de pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna y Reumatología de un hospital de Polonia, entre 2005 y 2017, que incluyó a 14 pacientes con diagnóstico de EMTC, los cuales fueron clasificados en baja, intermedia y alta probabilidad de HP, Niklas et al, encontraron diferencias encontrados entre los grupos de baja y alta probabilidad, como aumento de tamaño del VD y TAPSE por ecocardiografía. No hubo diferencias entre datos de disfunción de VD, telangiectasias, edad, sexo o duración de enfermedad.(7)

DESARROLLO DE INVESTIGACIÓN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La HAP asociada a ETC representa la segunda causa más frecuente de HAP. Es una complicación severa de las ETC, ya que se asocia con un aumento importante de morbi mortalidad en este grupo de pacientes, reportándose una mortalidad a un año del 40% en enfermedad avanzada, principalmente por disfunción del VD.

Se han reportado factores de mal pronóstico en este grupo de pacientes, como la presencia de esclerodermia, fenómeno de Raynaud, elevación de biomarcadores de autoinmunidad específicos y no específicos, y que el deterioro de la disfunción del VD medido por variables clínicas, de imagen y hemodinámicas (disnea, CF OMS, síncope, distancia recorrida en la PC6M, PNC, área de AD, PAD, índice cardíaco y SvO2) están relacionadas con la alta morbi mortalidad.

Por lo que se plantea la siguiente pregunta: ¿cuáles son las variables clínicas y hemodinámicas de mal pronóstico en los pacientes con HAP asociada a ETC?

JUSTIFICACIÓN

Este estudio surge de la necesidad de identificar cuales son las variables clínicas, funcionales, de imagen y hemodinámicas que influyen en el empeoramiento de la hipertensión pulmonar con datos de disfunción de ventrículo derecho, de los pacientes con HAP asociada a ETC de nuestra población.

Los elementos que se puedan identificar en este estudio pueden ser la base para estudios posteriores que permitan la creación de herramientas de detección temprana y que permitan un manejo oportuno.

HIPÓTESIS

Si los pacientes con HAP asociada a ETC tienen características propias de su enfermedad de base, clínicas y séricas por biomarcadores; que les confieren mal pronóstico con morbi mortalidad elevada, entonces tendrán mayores datos de progresión de disfunción ventricular derecha, medidos por disnea, síncope, CF OMS, distancia recorrida en la PC6M, niveles de PNC, PAD, índice cardíaco y SvO2; que los pacientes con HAP no asociada a ETC.

OBJETIVO GENERAL

Identificar las variables clínicas y hemodinámicas que se asocian a mal pronóstico y riesgo elevado de complicaciones en pacientes con HAP asociada a ETC.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Comparar las variables con valor pronóstico de los pacientes con HAP- ETC vs los pacientes con HAP no asociado a ETC (HAP-no ETC)
- Identificar la presencia de algunos biomarcadores de autoinmunidad y su relación con marcadores clínicos y hemodinámicos de peor pronóstico.
- Identificar a los pacientes de bajo, intermedio y alto riesgo de desarrollar complicaciones
- Identificar las variables de mal pronóstico de los pacientes con HAP no asociada a ETC
- Determinar la asociación entre la TFG estimada y el pronóstico en los pacientes con HAP

METODOLOGÍA

Tipo y diseño del estudio:

Estudio de cohorte prospectivo, observacional, analítico y longitudinal.

POBLACIÓN Y TAMAÑO DE MUESTRA

Pacientes con enfermedad de tejido conectivo (Esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico, Enfermedad mixta de tejido conectivo, dermatomiositis/polimiositis, Síndrome de Sjögren y artritis reumatoide), diagnosticadas y clasificadas según los criterios ACR/EULAR por reumatología, con hipertensión pulmonar precapilar confirmada por CCD, canalizados al servicio de Neumología o Reumatología del Hospital General de México.

Tamaño de muestra

El tamaño de muestra se determinó mediante el método de comparación de medias de dos grupos independientes, basado en una muestra tomada del registro de HAP de la clínica de circulación pulmonar del Hospital General de México (datos no publicados, tomados del registro del Dr. Guillermo Cueto Robledo); un grupo de HAPi (n 54) comparada con HAP-ETC (n 43) respecto a la variable de PAPm medida por CCD, encontrando un tamaño del efecto de 0.78. Se tomó la variable de PAPm dado que es una medida reproducible tomada por CCD en base a la cual se realiza el diagnóstico hemodinámico de hipertensión pulmonar. Estimando con una hipótesis de dos colas, una confiabilidad del 95%, un poder estadístico del 80%, con estas características se calcula una muestra de 54 mediante el programa estadístico GPower versión 3.1.

Tabla 2 . Comparación de PAPm entre 2 grupos. Tomada de registro de HAP de clínica de circulación pulmonar del Hospital General de México.

PAP media		
	HAP idiopática	HAP-ETC
n	54	43
Media	58	44.94
Desv est.	19.55	13.43
Valor p	0.9992	

n1 = n2

Mean group 1

Mean group 2

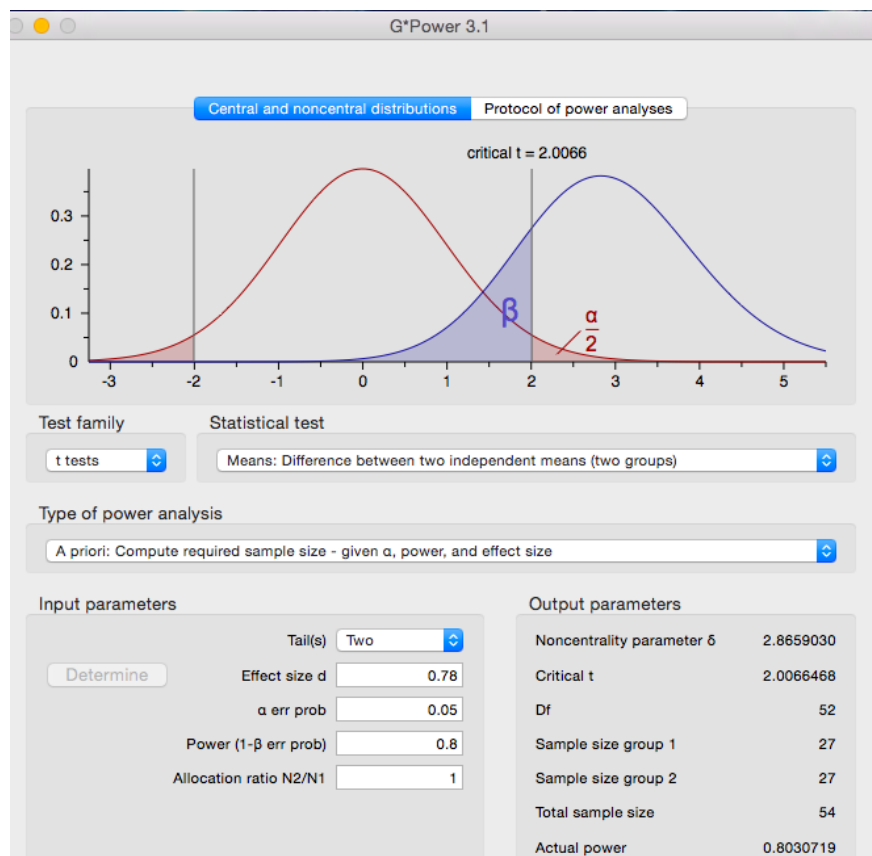
SD σ group 1

SD σ group 2

Calculate Effect size d 0.7787182

Calculate and transfer to main window

Close effect size drawer



CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

Criterios de elegibilidad

- Pacientes con ETC con disnea de esfuerzos, enfermedad pulmonar intersticial con compromiso parenquimatoso de leve a moderado, con ecocardiograma que reporte Velocidad máxima de regurgitación tricuspídea (V max de RT) > 2.8 m/s o PSAP (presión sistólica de arteria pulmonar) > 36 mmHg .
- Pacientes con disnea y estudios de imagen con datos indirectos de hipertensión pulmonar, sin cardiopatías congénitas, enfermedad pulmonar grave, datos de tromboembolia pulmonar.

Criterios de inclusión

- Pacientes con ES, LES, EMTC, AR, síndrome de Sjögren, dermatomiositis/polimiositis, con hipertensión pulmonar precapilar y/o combinada.
- Pacientes con HAP que cumplan criterios de la ACR/EULAR para una de las ETC
- Pacientes con datos de HAP no asociada a ETC (incluyendo HAPi)
- Pacientes con HAP asociada a ETC que cuenten con PC6M y pruebas funcionales respiratorias (espirometría, gasometría y DLCO)

Criterios de exclusión

- Pacientes con ETC e hipertensión pulmonar del grupo 2, 3 o 4.
- Pacientes con FEVI <35% o valvulopatía primaria moderada a severa
- Menores de 17 años de edad
- Pacientes que no puedan realizar caminata de 6 minutos

Criterios de eliminación

- Pacientes que no hayan completado seguimiento
- Pacientes que durante el seguimiento a 2, 4 y 6 meses no cuenten con PC6M, PNC

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Atributo	Tipo de variable
DEPENDIENTES				
Disnea	Sensación subjetiva de falta de aire	Determinada por el paciente de acuerdo a la clasificación mMRC	0, 1, 2, 3, 4	Cualitativa ordinal
Síncope	Pérdida del estado de conciencia	Determinada por el paciente	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Clase funcional de la OMS	Clasificación que determina el impacto de la hipertensión pulmonar en las actividades de la vida cotidiana	Determinada por el paciente	I II III IV	Cualitativa ordinal
PNC	Hormona que se libera a la circulación en respuesta a dilatación ventricular	Cifra reportada por laboratorio	pg/ml	Cuantitativa continua
Tasa de filtrado glomerular estimada	Calculo que permite estimar la tasa de filtrado glomerular real basado en la concentración sérica de creatinina	Cifra calculada mediante la ecuación de CKD-EPI	ml/min/1.73m ²	Cuantitativa continua
Metros recorridos	Distancia total recorrida durante la prueba de caminata de 6 minutos	Cifra reportada en PC6M	metros	Cuantitativa discreta
Estratificación de riesgo	Disposición en grupos de acuerdo al riesgo de mortalidad de acuerdo a ciertas variables	Calculada de acuerdo a la tabla de estratificación de las guías de HP	Bajo Intermedio Alto	Cualitativa ordinal
Disfunción del Ventrículo derecho	Si cuenta con datos de insuficiencia cardíaca derecha	Evaluada durante su seguimiento por datos clínicos, de laboratorio y de imagen	Presente Ausente	Cualitativa nominal
INDEPENDIENTES				
Sexo	Característica orgánica que identifica hombres y mujeres	Reportada por el paciente y con la observación	Femenino Masculino	Cualitativa nominal
Edad	Tiempo de vida de una persona	Reportada por el paciente	Años	Cuantitativa discreta
Etiología de HAP	Causa asociada de hipertensión arterial pulmonar	De acuerdo al estudio y análisis del paciente por la clínica de circulación pulmonar	*Asociada a ETC *HAP idiopática *HAP hereditaria *HAP asociada a cardiopatía congénita	Cualitativa nominal
Tipo de ETC	Enfermedad de tejido conectivo diagnosticada de acuerdo a los criterios ACR/EULAR	Determinada por reumatología	*Esclerosis sistémica *Lupus eritematoso sistémico *Artritis reumatoide *Síndrome de Sjögren *Enfermedad mixta del tejido conectivo *Poli/dermato miositis	Cualitativa nominal

PROCEDIMIENTO

Se identificaron los pacientes enviados del servicio de reumatología con ETC, así como los pacientes con hipertensión pulmonar de la clínica de HP del Hospital General de México, que tuvieran un CCD en el cual se confirmaba la HAP o HP del grupo 1; se revisó que contaran con estudios de laboratorio y gabinete para su evaluación, PC6M, perfil reumatológico básico (ANA, factor reumatoide, velocidad de sedimentación globular -VSG-, proteína C reactiva -PCR-) y/o específicos de acuerdo al caso: anti-CCP, anti Scl 70, anti Ro, anti La, anti smith, Ac anti topoisomerasa, anti DNA; ecocardiograma, PNC, TFG estimada mediante la ecuación CKD-EPI.

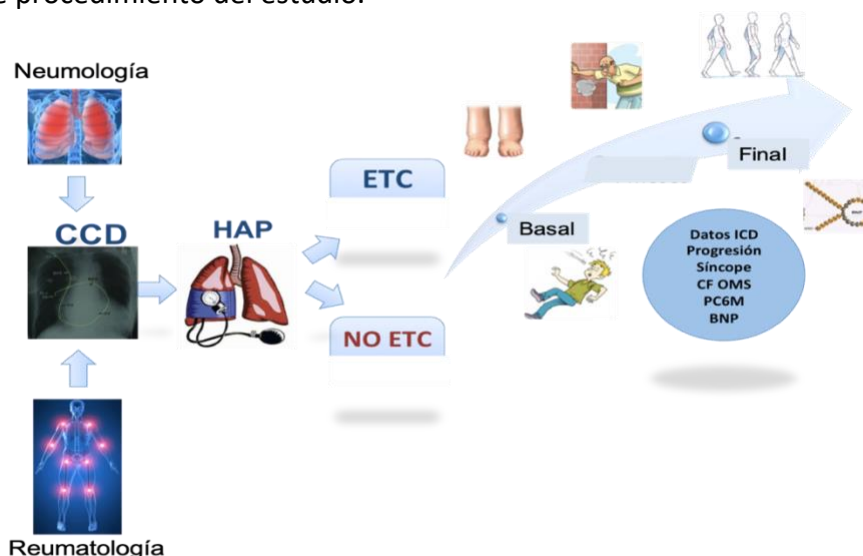
A quienes cumplieran con los criterios de inclusión, se explico el proyecto de investigación y se les invitó a participar en el estudio. Quienes aceptaron, firmaron el consentimiento informado, y se ubicaron en alguno de los 2 grupos de acuerdo al tipo de HAP, asociada a ETC o no asociada a ETC y se realizó la recolección de datos en la hoja de captura inicial.

Seguimiento

Para los pacientes de ambos grupos el seguimiento planeado era a los 2, 4 y 6 meses, sin embargo se modifico por las restricciones en cuanto atención médica que hubo por COVID 19, por lo que se tomó una evaluación inicial y la final a los pacientes que se pudieron contactar después y aceptaron acudir a la valoración.

En la visita subsecuente se valoraron sintomas y signos de insuficiencia cardíaca derecha, se registro si hubo o no progresión de los mismos, así como presencia o no de síncope, clase funcional de la OMS de HP, y se obtuvieron determinaciones de PNC y distancia recorrida de PC6M. Con los datos obtenidos se realizó estratificación de riesgo y se clasificó en riesgo bajo, intermedio o alto.

Diagrama de procedimiento del estudio.



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva mediante frecuencias absolutas y relativas, diferencia de medias y proporciones. Para comparación de medias entre grupos se realizó con prueba t de Student de muestras independientes, y para la comparación de medias de variables cuantitativas basales y finales por grupo se uso prueba t de Student de pruebas relacionadas. Para la comparación de variables cualitativas nominales entre grupos se realizó chi cuadrada y para variables ordinales U de Mann Whitney; para la comparación de proporciones de variables cualitativas ordinales basales y finales de cada grupo se realizó prueba de Wilcoxon.

Se realizó análisis de correlación para determinar las variables que tuvieron asociación positiva o negativa con los desenlaces, principalmente estratificación de riesgo; con coeficiente de correlación de Pearson si la distribución fue normal, o con coeficiente de correlación de Spearman para variables no normales.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Durante el desarrollo de la investigación, la obtención de datos, las determinaciones y los procesos se realizaron de acuerdo a las normas y estatutos establecidos por el Comité de Ética y Bioseguridad de esta institución así como por las establecidas por la declaración de Helsinki, los lineamientos internacionales establecidos por las guías CIOMS y guías de Buena Práctica Clínica.

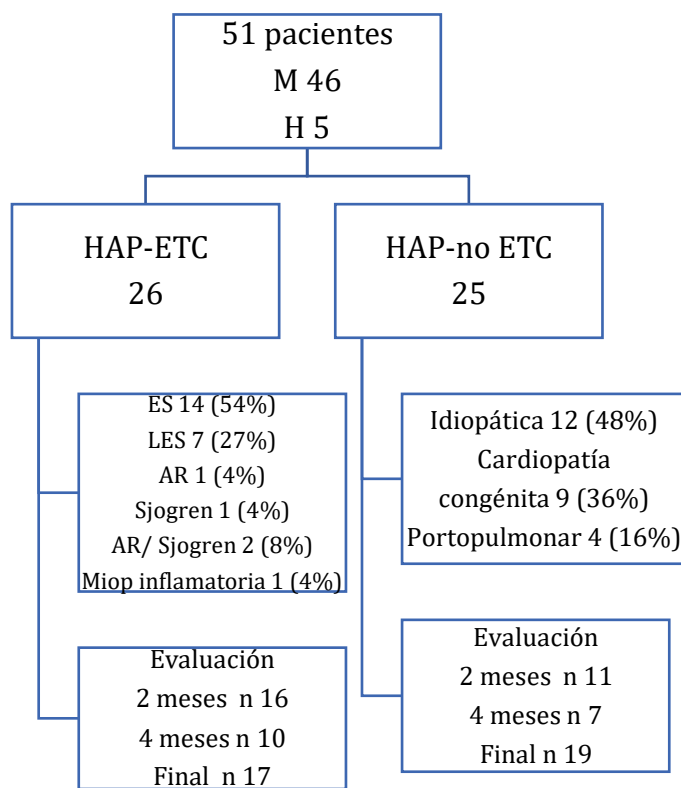
Los datos obtenidos al ingreso y durante el seguimiento del estudio se resguardaron en una base de datos digital, con los datos personales codificados como parte de la protección de datos, a los cuales solo tiene acceso el personal identificado como parte de este proyecto de investigación.

La mayoría de los estudios necesarios para las valoraciones iniciales y subsecuentes fueron los habituales del seguimiento de los pacientes con HAP en la clínica de circulación pulmonar de éste hospital. Solo la prueba de caminata de 6 minutos en el seguimiento a los 2 y 4 meses y la determinación de creatinina sérica al 6º mes son los estudios adicionales solicitados, así como el panel reumatológico completo.

La participación en este estudio permitió a los participantes una evaluación mas minuciosa de las variables que puedan estar en relación con desenlaces negativos de su enfermedad, así como la identificación temprana de alteraciones que puedan beneficiarse de un manejo oportuno como la disfunción renal. Así también uno de los principales beneficios fue el manejo de acuerdo a la estratificación de riesgo, lo cual se ha documentado que mejora los desenlaces en los pacientes con HAP.

RESULTADOS

Se reclutaron 51 pacientes, 46 mujeres (90%) y 5 hombres (10%), de los cuáles 26 pertenecen al grupo de HAP-ETC y 25 al grupo control de HAP no asociada a ETC (HAP-no ETC). De los pacientes incluidos en el grupo de ETC, 14 (54%) corresponden a pacientes con ES, 7 (27%) a LES, 3 (12%) a AR, 2 de ellos con síndrome de Sjögren, 1 paciente (4%) a síndrome de Sjögren y 1 (4%) con polimiositis. Del grupo de pacientes sin ETC, 12 (48%) tienen diagnóstico de HAPi, 9 (36%) HAP con cardiopatía congénita y 4 (16%) de hipertensión portopulmonar. De los 51 pacientes, 36 pudieron completar seguimiento en promedio de 8 meses, 17 del grupo de HAP-ETC y 19 del grupo de HAP-no ETC. Diagrama 1.



De los pacientes incluidos, 46 (90%) pertenecen al sexo femenino, con una edad promedio de 51 años. No se encuentran diferencias significativas en la proporción de mujeres, edad, peso, índice de masa corporal (IMC) o la presencia de hipotiroidismo, la cual fue una de las comorbilidades más comunes después de hipertensión arterial sistémica. En cuanto a la presencia de disnea, clase funcional de la OMS, distancia recorrida en la PC6M y algunos datos ecocardiográficos basales, así como en algunos datos terapéuticos como uso de tratamiento combinado para HAP y oxígeno suplementario, no hubo diferencias significativas entre los grupos. El tiempo de seguimiento fue similar en ambos grupos, con un promedio de 8 meses desde la evaluación inicial a la final. Tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas general y por grupos

Variable	General N 51	HAP-ETC n 26	HAP-no ETC n 25	Estadístico	p	IC 95%
Sexo, femenino	46 (90)	25(96.1%)	21 (84%)	2.13 ⁺	0.19	
Edad, años	51 (14.7)	53 .04(12.5)	49.2 (16.9)	0.89 [*]	0.37	-4.72 a 12.27
Peso, kg	64 (16.1)	61.8 (11.4)	66.9 (19.8)	-1.11 [*]	0.27	-14.58 a 4.22
IMC, kg/m ²	27.14 (5.8)	25.9 (3.9)	28.5 (7.1)	-1.53 [*]	0.13	-5.98 a 0.84
Disfunción tiroidea	18 (35%)	8 (30.7%)	10 (40%)	0.15 ⁺	0.69	
Disnea	4 (8)	1 (3.8%)	3 (12%)	-1.52 ^C	0.13	
mMRC 0	17 (33)	7 (26.9%)	10 (40%)			
mMRC 1	25 (49)	15 (57.7%)	10 (40%)			
mMRC 2	5 (10)	3 (11.5%)	2 (8%)			
mMRC 3						
CF OMS						
I	18 (35)	7 (26.9%)	11 (44%)	-1.48 ^C	0.14	
II	26 (51)	14 (53.8%)	12 (48%)			
III	7 (14)	5 (19.2%)	2 (8%)			
PC6M, mts		398.9 (94.5)	380.6 (88.9)	0.70 [*]	0.48	-33.90 a 70.46
PNC, pg/dl	236.41 (403.4)	295.3 (488.4)	177.5 (294.1)	1.03 [*]	0.31	-11.36 a 347.11
TAPSE, mm	20.7 (4.9)	20.2 (4.2)	21.1 (5.5)	-0.62 [*]	0.53	-3.97 a 2.09
Derrame pericárdico	6 (12)	3 (11.5%)	3 (12%)	0.026 ⁺	0.87	
Área de AD, mmHg	21.6 (9.1)	18.4 (5.9)	25.5 (10.9)	-2.22 [*]	0.048	-14.25 a -0.05
PAPm, mmHg	47.3 (19.1)	39.6 (13.3)	55.3 (21.03)	-3.2 [*]	0.002	-25.56 a -5.84
PEAP, mmHg	8.2 (4.1)	8.4 (4.02)	8.1 (4.3)	0.25 [*]	0.803	-2.09 a 2.68
RVP, UW	8 (6.6)	5.8 (3.3)	10.2 (8.3)	-2.43 [*]	0.021	-8.01 a -0.71
Doble terapia	14 (27.5)	4 (15.4%)	10 (40%)	5.26 ⁺	0.72	
Diuréticos	30 (69)	9 (34.6%)	19 (76%)	9.34 ⁺	0.009	
Oxígeno	13 (25.5)	8 (30.7%)	5 (20%)	0.315 ⁺	0.575	

Tiempo de evaluación	8.16 (3.4)	8.9 (3)	7.5 (3.7)	1.25*	0.217	-0.85 a 3.63
----------------------	------------	---------	-----------	-------	-------	--------------

*t de student +Chi cuadrado ¢ U Mann Whitney

IMC: índice de masa corporal, disnea mMRC: escala de disnea modificada de MRC -Medical Research Council-, CF OMS: Clase funcional de la organización mundial de la salud, PC6M: prueba de caminata de 6 minutos, PNC: Péptico natriurético cerebral, TAPSE: excursión sistólica del anillo tricúspide, AD: aurícula derecha, PAPm: presión arterial pulmonar media, PEAP: presión de enclavamiento de la arteria pulmonar, RVP: resistencia vascula pulmonar, UW: unidades Wood

En la comparación entre ambos grupos, HAP-ETC y HAP-no ETC se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de diagnóstico de HAP (p 0.006), siendo en el grupo de HAP-no ETC de 21 meses contra 6 meses en el grupo de ETC. No hubo diferencias en la presencia de comorbilidades (p 0.74), siendo la hipertensión arterial sistémica e hipotiroidismo los más frecuentes en ambos grupos. El número de hospitalizaciones durante el seguimiento fue similar en ambos grupos (0.90); en el grupo de ETC un paciente por neumonía por SARS CoV 2 y otro paciente por deterioro de su clase funcional. Del grupo de HAP-no ETC, ambos por deterioro de clase funcional, uno de ellos falleció durante la hospitalización, el cual representa el único paciente finado durante el estudio. (Tablas 2 y 3)

En relación con los parámetros clínicos como progresión de síntomas basal y final, disnea, CF OMS y edema en miembros pélvicos no se encontraron diferencias entre los grupos. En cuanto a los estudios de laboratorio que se han considerado como marcadores de mal pronóstico en los pacientes con HAP, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en el PNC (p 0.31), ácido úrico (p 0.50), sodio (p 0.46), creatinina (p 0.21) así como en la TFGe (p 0.94). Solo se encontró diferencia en la cuenta plaquetaria (p 0.03). (Tablas 2 y 3)

Tabla 2. Comparación entre grupos, variables cuantitativas (t de Student)

Variable	HAP-ETC	HAP-no ETC	Prueba t	p	IC 95%
Edad, años	53.04(12.5)	49.2 (16.9)	0.89	0.37	-4.72 a 12.27
Peso, kg	61.8 (11.4)	66.9 (19.8)	-1.11	0.27	-14.58 a 4.22
IMC, kg/m ²	25.9 (3.9)	28.5 (7.1)	-1.53	0.13	-5.98 a 0.84
Meses de diagnóstico HAP	6.1 (10.0)	21.2 (23.7)	-2.93	0.006	-25.54 a -4.63
Tiempo de evaluación, meses	8.9 (3)	7.5 (3.7)	1.25	0.217	-0.85 a 3.63
Plaquetas /µl	250,720 (94023.7)	196,280 (78419)	2.22	0.03	5206.12 a 103673.87
Creatinina, mg/dL	0.77 (0.16)	0.834 (0.18)	-1.27	0.21	-0.16 a 0.04

TFGe, ml/min/1.73m ²	88.5 (18.2)	88.12 (18.8)	0.06	0.94	-10.29 a 10.99
Acido úrico, mg/dL	6.2 (2.4)	6.6 (2.2)	-0.67	0.50	-1.82 a 0.91
Sodio, mEq/L	139.52 (2.4)	138.9 (3.1)	0.74	0.46	-1.13 a 2.45
TSH, mUI/L	4.3 (3.1)	5.3 (5.9)	-7.44	0.46	-3.64 a 1.67
PNC, pg/	295.3 (488.4)	177.5 (294.1)	1.03	0.31	-11.36 a 347.11
Vmax RT, m/s	2.97 (1.29)	4.2 (0.72)	-2.96	0.006	-1.76 a 0.33
TAPSE, mm	20.2 (4.2)	21.1 (5.5)	-0.62	0.53	-3.97 a 2.09
Área de AD, mm	18.4 (5.9)	25.5 (10.9)	-2.22	0.048	-14.25 a -0.05
FEVI, %	64.9 (8.4)	66.1 (7.6)	-0.59	0.55	-6.13 a 3.34
PC6M, mts	398.9 (94.5)	380.6 (88.9)	0.70	0.48	-33.90 a 70.46
PADm, mmHg	5 (4.5)	6.8 (4.8)	-1.37	0.17	-4.42 a 0.82
PAPm, mmHg	39.6 (13.3)	55.3 (21.03)	-3.2	0.002	-25.56 a -5.84
PSVD, mmHg	62.46 (22.41)	88.48 (29.45)	-3.56	0.001	-40.70 a -11.33
PEAP, mmHg	8.4 (4.02)	8.1 (4.3)	0.25	0.803	-2.09 a 2.68
RVP, UW	5.8 (3.3)	10.2 (8.3)	-2.43	0.021	-8.01 a -0.71
GC, l/min	5.6 (1.4)	6.1 (2.3)	-0.93	0.35	-1.61 a 0-59
IC, l/min/m ²	3.5 (0.80)	3.7 (1.6)	-0.69	0.49	-0.97 a 0.48
DLCO, %	52.11 (22.30)	59.74 (28.21)	-0.59	0.57	-35.55 a 20.28
CVF/DLCO	2.5 (3.04)	1.5 (0.99)	0.70	0.49	-2.06 a 4.06
DLCO/VA	109.9 (22.3)	134.7 (27.6)	-1.17	0.26	-70.59 a 21.02
Diametro TAP, mm	31.4 (5.4)	40.6 (7.5)	-4.47	<0.001	-13-34 a -5-03

IMC: índice de masa corporal, HAP: hipertensión arterial pulmonar, TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada, TSH, hormona estimulante de tiroides, PNC: péptido natriurético cerebral, Vmax RT: velocidad máxima de regurgitación tricuspíde, TAPSE: excursión sisólica de anillo tricuspíde, AD: aurícula derecha, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, PC6M, prueba de caminata de 6 minutos, PAD: presión de aurícula derecha, PAPm: presión arterial pulmonar media, PSVD: presión sistólica del ventrículo derecho, PEAP: presión de enclavamiento de la arterial pulmonar, RVP: resistencia vascular pulmonar, GC: gasto cardíaco, IC: índice cardíaco, DLCO: difusión de monóxido de carbono, CVF/DLCO: índice de capacidad vital forzada y difusión de monóxido de carbono, índice de difusión de monóxido de carbono y volumen alveolar, TAP: tronco de arteria pulmonar.

Dentro de los parámetros ecocardiográficos, se encontraron diferencias en la Vmax RT p 0.006, área y dilatación de AD y la presencia de movimiento paradójico, (p 0.006, 0.048, 0.002, 0.04, respectivamente,) siendo mayores en los pacientes del grupo de

HAP-no ETC. Dentro de otros datos tomográficos y en la prueba de DLCO que se han considerado como variables pronósticas, se encontraron diferencias significativas en el diámetro del tronco de la arteria pulmonar (TAP) $p < 0.001$, encontrándose mayor diámetro en los pacientes del grupo de HAP-no ETC; sin diferencias en la prueba de DLCO, FVC/DLCO y DLCO/VA (p 0.57, 0.49, 0.26, respectivamente). (Tablas 2 y 3)

En relación con las características hemodinámicas del CCD, se encontraron diferencias significativas en las presiones de la arteria pulmonar sistólica, diastólica y media, siendo menores en el grupo de pacientes de ETC (p 0.011, 0.004 y 0.002, respectivamente). Las resistencias vasculares pulmonares (RVP) y la presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD) también fueron menores en el grupo de HAP-ETC respecto con los pacientes de HAP-no ETC (p 0.019 y 0.001, respectivamente). En el resto de parámetros hemodinámicos no se encontraron diferencias entre los grupos, como presión de enclavamiento de la arteria pulmonar (PEAP), presión media de la aurícula derecha (PADm), gasto cardíaco (GC) e índice cardíaco (IC). (Tabla 2)

Tabla 3. Comparación entre grupos, variables cualitativas

Variable	HAP-ETC	HAP-no ETC	Estadístico	Valor p
Sexo, femenino	25(96.1%)	21 (84%)	2.13 ⁺	0.19
Comorbilidades	19	18	2.71 ⁺	0.74
Disfunción tiroidea	8 (30.7%)	10 (40%)	0.15 ⁺	0.69
Disnea				
mMRC 0	1 (3.8%)	3 (12%)	2.71 [Ⓞ]	0.438
mMRC 1	7 (26.9%)	10 (40%)		
mMRC 2	15 (57.7%)	10 (40%)		
mMRC 3	3 (11.5%)	2 (8%)		
CF OMS				
I	7 (26.9%)	11 (44%)	-1.48 [Ⓞ]	0.14
II	14 (53.8%)	12 (48%)		
III	5 (19.2%)	2 (8%)		
Edema miembros pélvicos	12	15	0.98 ⁺	0.32
Progresión de síntomas final	7	9	0.14 ⁺	0.71
Datos disfunción VD final	1	7	4.97 ⁺	0.031
Hospitalizaciones	2	2	0.14 ⁺	0.90
Movimiento paradójico	2 (7.6%)	7 (28%)	4.12 ⁺	0.04
Dilatación AD	10 (38.4%)	19 (76%)	9.9 ⁺	0.002
Derrame pericárdico	3	3	0.26 ⁺	0.87
Bendopnea	5	4	0.008	0.93

Desaturación en PC6M	18	24	5.36	0.021
Alteraciones intersticiales	17	8	5.05	0.025
Aneurisma	2 (7.6%)	12 (48%)	10.36	0.001
Signo huevo y banana	0	4	4.91	0.03
Doble terapia	4 (15.4%)	10 (40%)	5.26	0.72
Diuréticos	9 (34.6%)	19 (76%)	9.34	0.009
Oxígeno	8 (30.7%)	5 (20%)	0.315	0.575
Uso calcioantagonistas	8	5	0.77	0.37
Estratificación de riesgo				
Bajo	20			
Intermedio	6	17	-0.70 ^c	0.48
		8		

^aChi cuadrada ^cU Mann Whitney

Disnea mMRC: escala de disnea modificada de MRC -Medical Research Council-, CF OMS: clase funcional de la organización mundial de la salud, VD: ventrículo derecho, AD: aurícula derecha, PC6M: prueba de caminata de 6 minutos

Durante el seguimiento, en las comparaciones entre las medidas basales y finales, en el grupo de HAP-ETC hubo diferencia significativa en cuanto al número de variables de riesgo bajo, intermedio y alto, siendo menores en la evaluación final ($p < 0.001$, 0.024, 0.033, respectivamente), sin embargo, esta diferencia no se vió reflejada en la estratificación de riesgo. (Tabla 4)

Del grupo de pacientes con HAP-ETC, 10 (38.5%) tenían un trastorno esofágico diagnosticado, 18 (25%) datos tomográficos de enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), la mayoría con un patrón de neumonía intersticial no específica (NINE) y neumonía intersticial usual (NIU) (23% y 15%, respectivamente), 8% con patrón de neumonía linfocítica y 19% con alteraciones intersticiales, pero sin criterios característicos de algún patrón. En cuanto al tratamiento, 92% tenían manejo inmunomodulador y 61% uso de esteroides orales; y 30% de los pacientes se encontraban con uso de oxígeno suplementario. 17 de los 26 pacientes tenían determinación de anticuerpos antinucleares (ANAs), en 14 de ellos positivos siendo el patrón moteado y citoplasmático los más frecuentes (19 y 23%, respectivamente), seguido por el patrón homogéneo (18%), 6% con patrón centrómero y 6% un patrón combinado.

En el análisis de correlaciones de los parámetros que se han identificado como factores pronósticos, se encontraron correlaciones significativas moderadas en los meses de diagnóstico de HAP con área de AD (0.45 $p < 0.004$), PAPm (0.46 $p < 0.001$) y PSVD (0.48 $p < 0.001$); en el nivel de creatinina con DLCO (0.56 $p < 0.028$); ácido úrico con PAPm (0.52 $p < 0.001$), PSVD (0.54 $p < 0.001$), PC6M (-0.48 $p < 0.001$); los niveles de PNC con TAPSE (-0.45 $p < 0.002$), PADm (0.57 $p < 0.001$); ANAs con área de AD (0.65 $p < 0.001$), PNC (0.47 $p < 0.014$); anti RO con área de AD (0.78 $p < 0.007$), anti RNP con PNC (0.52 $p < 0.019$), TFGe

(0.53 p 0.019) y PADm (0.47 p 0.034); TAPSE con variables de riesgo alto (-0.53 p <0.001), calificación de estratificación de riesgo (-0.46 p 0.002), RVP UW (-0.57 p <0.001), PAPm (-0.51 p <0.001); PAPm con calificación de estratificación de riesgo 0.58 p <0.001), variables de bajo riesgo (-0.51 p <0.001), variables de alto riesgo (0.60 p <0.001).

Se encontró correlación fuerte con significancia estadística entre la VSG y el índice CVF/DLCO (0.82 p 0.002).

DISCUSIÓN

La HAPi y la HAP-ETC tienen muchas similitudes clínicas y anatomopatológicas, aunque siempre se ha descrito un peor pronóstico para la HAP-ETC.(29, 30) Definir las diferencias entre la HAP en ambas enfermedades puede revelar las razones del peor pronóstico, pero la mayoría de los estudios que comparan las características de la HAP entre ambos grupos han incluido un pequeño número de pacientes. Además, algunos de los estudios se realizaron antes del uso de epoprostenol y faltaron datos sobre el estado hemodinámico y funcional. (31)

Tabla 4. Comparación de variables basales y finales por grupos.

Variable	HAP-ETC basal	HAP-ETC final	Valor p	HAP-no ETC basal	HAP- no ETC final	Valor p
CF OMS						
I	7 (27%)	5 (19%)	0.33±	11 (44%)	8 (42%)	0.20±
II	14 (54%)	10 (38%)		12 (48%)	7 (37%)	
III	5 (19)	2 (8%)		2 (8%)	4 (21%)	
Síncope	1 (4%)	2 (12%)	0.70+	3 (12%)	3 (16%)	0.33+
Progresión de síntomas	15 (58%)	7 (41%)	0.63+	15 (60%)	9 (47%)	0.11+
PC6M, mts	383.8 (88.6)	413.3 (98.7)	0.24*	384.7 (94.2)	386.4 (110.5)	0.94*
BNP	306.9 (469.2)	132.2 (264.3)	0.16*	141.6 (317.4)	631.8 (1451.1)	0.17*
No. V. Riesgo bajo	7.4 (2.64)	4.12 (1.61)	<0.001*	8.1 (2.2)	3.74 (1.8)	<0.001*
No. V. Riesgo intermedia	2.59 (1.6)	1.35 (1.4)	0.024*	1.89 (1.2)	1.16 (1.3)	0.035*
No. V. Riesgo alto	1.18 (1.7)	0.18 (0.4)	0.033*	0.84 (1.5)	0.63 (0.9)	0.52*
Calificación estratificación de riesgo	1.37 (0.3)	1.26 (0.3)	0.31*	1.31 (0.3)	1.47 (0.5)	0.10*
Estratificación de riesgo						
Bajo	20 (77%)	14 (82%)	0.70±	17 (68%)	11 (58%)	0.059±
Intermedio	6 (23%)	3 (18%)		8 (32%)	8 (42%)	

*t de student +Chi cuadrada ±Wilcoxon

CF OMS: clase funcional de la OMS, PC6M: Prueba de caminata de 6 minutos, BNP: péptido natriurético cerebral, No. V: número de variables

Hasta donde sabemos, el presente estudio es el primer reporte de una serie de pacientes mexicanos con HAP idiopática y pacientes con HAP asociada a ETC que compara las características clínicas, funcionales y hemodinámicas.

El 90% de los pacientes con HAP y ETC fueron mujeres, y el 54% correspondió a esclerosis sistémica. Las comorbilidades son comunes en las ETC y se asocian con resultados adversos, aumento de la morbilidad y la mortalidad. Aunque la prevalencia de comorbilidades ha sido bien estudiada en enfermedades aisladas, los estudios comparativos entre diferentes enfermedades autoinmunes son limitados(32), sin embargo, en la serie actual no encontramos diferencias significativas en hipotiroidismo e HAS las cuales fueron las comorbilidades más frecuentes. Ambos grupos tuvieron una clase funcional similar. La PC6M es una medida estandarizada, factible y confiable de la capacidad de ejercicio submáxima que nunca se ha validado completamente en la esclerosis sistémica. Una variedad de datos sugiere que muchos aspectos no pulmonares de la ES contribuyen a los resultados de la prueba, lo que disminuye la capacidad de la caminata para medir los cambios en la función pulmonar. Las fuentes de variabilidad son un efecto de entrenamiento, experiencia técnica, estímulo del sujeto, medicación, otras actividades el día de la prueba, acondicionamiento y los efectos de las afecciones musculoesqueléticas y el dolor.(32)

Sin embargo, en nuestros pacientes la distancia caminada en ambos grupos fue muy parecida, sin alcanzar diferencia estadística. La supervivencia de la HAP-ETC se mantiene por debajo de la de la HAPi o la HAP por otras causas. Kawut et al llamaron la atención sobre esto en 2003 cuando publicaron una supervivencia del 55% a un año en pacientes con HAP asociada a ES en comparación con el 84% de supervivencia a un año en otros pacientes con HAP.(33) Hoy en día, con más opciones de terapia disponibles, la supervivencia ha mejorado, pero la supervivencia de la HAP-ETC continúa rezagada. La supervivencia a tres años de HAP asociada a ES, en publicaciones más recientes reporta un 56-75%. En un reciente estudio observacional multicéntrico con sede en Estados Unidos de pacientes con HAP asociada a ES, la supervivencia a largo plazo (8 años) fue del 49%.(34)

El filósofo y escritor estadounidense Ralph Waldo Emerson dijo una vez: '¡Cuánta vida humana se pierde en la espera! Que no haga esperar a sus semejantes'.(35) En el momento en que los pacientes con HAP reciben un diagnóstico, la mayoría ha sufrido un período angustiante de espera e incertidumbre. El retraso en el diagnóstico de la HAP en nuestra serie es parecido a la reportada por otros grupos.(36) Evidentemente las manifestaciones de toda ETC harán que el clínico sospeche la existencia de HP y por ello la realización del CCD implicará un diagnóstico temprano.

Los resultados del ecocardiograma y del estudio hemodinámico de nuestros pacientes muestran mayor dilatación y grado de disfunción del VD en el grupo de HAP-no ETC que en pacientes con HAP-ETC, hallazgos frecuentemente reportados en la literatura.

CONCLUSION

En este estudio de pacientes con HAP avanzada, los pacientes con HAP-ETC mostraron un menor deterioro en la prueba de camina de 6 minutos y clase funcional a diferencia de lo reportado por la literatura. La supervivencia durante el seguimiento a 8 meses reporta la muerte de una paciente con HAP-ETC asociada a proceso infeccioso respiratorio (neumonía). La prueba de DLCO y el resto de parámetros funcionales mostraron un grado de compromiso similar. La hemodinámica pulmonar durante el CCD muestra diferencias significativas en las presiones de la arteria pulmonar sistólica, diastólica y media, RVP y la PSVD; las cuales fueron menores en el grupo de HAP-ETC, sin que esto se refleje en una sobrevida diferente.

REFERENCIAS

1. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmuller P, Klinger JR, Nicolls MR, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *European Respiratory Journal*. 2019;53(1).
2. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, 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). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119.
3. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2019;53(1).
4. Aithala R, Alex AG, Danda D. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases: an update. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2017;20(1):5-24.
5. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *Bmj-British Medical Journal*. 2018;360.
6. Kim D, George MP. Pulmonary Hypertension. *Med Clin North Am*. 2019;103(3):413-23.
7. Niklas K, Niklas A, Mularek-Kubzdela T, Puszczewicz M. Prevalence of pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Medicine*. 2018;97(28).
8. Valverde AB, Soares JM, Viana KP, Gomes B, Soares C, Souza R. Pulmonary arterial hypertension in Latin America: epidemiological data from local studies. *Bmc Pulmonary Medicine*. 2018;18.
9. Taichman DB, Mandel J. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med*. 2013;34(4):619-37.
10. Galie N, Channick RN, Frantz RP, Grunig E, Jing ZC, Moiseeva O, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2019;53(1).
11. Zanatta E, Polito P, Famoso G, Larosa M, De Zorzi E, Scarpieri E, et al. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue disorders: Pathophysiology and treatment. *Experimental Biology and Medicine*. 2019;244(2):120-31.
12. Thakkar V, Lau EMT. Connective tissue disease-related pulmonary arterial hypertension. *Best Practice & Research in Clinical Rheumatology*. 2016;30(1):22-38.
13. Young A, Nagaraja V, Basilious M, Habib M, Townsend W, Gladue H, et al. Update of screening and diagnostic modalities for connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019;48(6):1059-67.
14. Galiè N, Manes A, Farahani KV, Pelino F, Palazzini M, Negro L, et al. Pulmonary arterial hypertension associated to connective tissue diseases. *Lupus*. 2005;14(9):713-7.
15. Miyanaga S, Kubota K, Iwatani N, Higo K, Miyata M, Horizoe Y, et al. Predictors of exercise-induced pulmonary hypertension in patients with connective tissue disease. *Heart and Vessels*. 2019;34(9):1509-18.

16. Kato M, Atsumi T. Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases: A review focusing on distinctive clinical aspects. *European Journal of Clinical Investigation*. 2018;48(2).
17. Yasuoka H, Shirai Y, Tamura Y, Takeuchi T, Kuwana M. Predictors of Favorable Responses to Immunosuppressive Treatment in Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Connective Tissue Disease. *Circulation Journal*. 2018;82(2):546-+.
18. Hernandez-Oropeza JL, Rodriguez-Reyna TS, Carrillo-Perez DL, Rodriguez-Andoney JD, Narvaez-David R, Salado-Morales Y, et al. PULMONARY VASOREACTIVITY AND PHENOTYPES IN PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED TO CONNECTIVE TISSUE DISEASES. *Revista De Investigacion Clinica-Clinical and Translational Investigation*. 2018;70(2):82-7.
19. McGoon MD, Miller DP. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *Eur Respir Rev*. 2012;21(123):8-18.
20. Chakinala MM, Coyne DW, Benza RL, Frost AE, McGoon MD, Hartline BK, et al. Impact of declining renal function on outcomes in pulmonary arterial hypertension: A REVEAL registry analysis. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2018;37(6):696-705.
21. Nickel NP, O'Leary JM, Brittain EL, Fessel JP, Zamanian RT, West JD, et al. Kidney dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary Circulation*. 2017;7(1):38-54.
22. Raina A, Benza RL, Farber HW. Replacing a phosphodiesterase-5 inhibitor with riociguat in patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a case series. *Pulmonary Circulation*. 2017;7(3):741-6.
23. Gaine S, Chin K, Coghlan G, Channick R, Di Scala L, Galie N, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2017;50(2).
24. Bazan IS, Mensah KA, Rudkovskaia AA, Adonteng-Boateng PK, Herzog EL, Buckley L, et al. Pulmonary arterial hypertension in the setting of scleroderma is different than in the setting of lupus: A review. *Respiratory Medicine*. 2018;134:42-6.
25. Volkmann ER, Chung A, Saggar R, Belperio JA, Lynch JP. Pulmonary Hypertension Complicating Connective Tissue Disease. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017;38(5):619-35.
26. Kato M, Sugimoto A, Atsumi T. Diagnostic and prognostic markers and treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: current recommendations and recent advances. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(10):993-1004.
27. Montani D, Henry J, O'Connell C, Jais X, Cottin V, Launay D, et al. Association between Rheumatoid Arthritis and Pulmonary Hypertension: Data from the French Pulmonary Hypertension Registry. *Respiration*. 2018;95(4).
28. Panagiotidou E, Sourla E, Kotoulas SX, Akritidou S, Bikos V, Bagalas V, et al. Rheumatoid arthritis associated pulmonary hypertension: Clinical challenges reflecting the diversity of pathophysiology. *Respiratory Medicine Case Reports*. 2017;20:164-7.
29. A. J. MacGregor, R. Canavan, C. Knight, C. P. Denton, J. Davar, Coghlan J, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology* 2001;40:453-9.

30. MORSE JH, ANTOHI S, KASTURI K, SAITO S, FOTINO M, HUMBERT M, et al. Fine Specificity of Anti-Fibrillin-1 Autoantibodies in Primary Pulmonary Hypertension Syndrome. *Scand J Immunol.* 2000;51:607-11.
31. Olivier Sanchez, Marc Humbert, Olivier Sitbon, Simonneau Gr. Treatment of pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases. *Thorax* 1999;54:273-7.
32. Panopoulos S, Tektonidou M, Drosos AA, Liossis SN, Dimitroulas T, Garyfallos A, et al. Prevalence of comorbidities in systemic sclerosis versus rheumatoid arthritis: a comparative, multicenter, matched-cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):267.
33. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest.* 2003;123(2):344-50.
34. Chung L, Domsic RT, Lingala B, Alkassab F, Bolster M, Csuka ME, et al. Survival and predictors of mortality in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: outcomes from the pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma registry. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(3):489-95.
35. McGoon MD, Ferrari P, Armstrong I, Denis M, Howard LS, Lowe G, et al. The importance of patient perspectives in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1).
36. Khou V, Anderson JJ, Strange G, Corrigan C, Collins N, Celermajer DS, et al. Diagnostic delay in pulmonary arterial hypertension: Insights from the Australian and New Zealand pulmonary hypertension registry. *Respirology.* 2020;25(8):863-71.

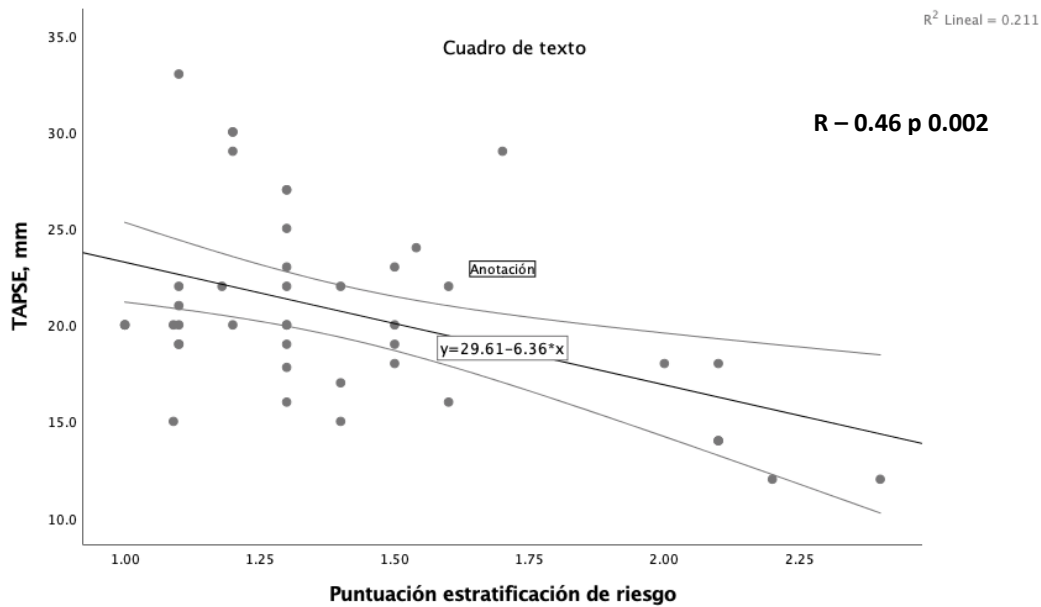
Anexo 1. Hoja de recolección de datos inicial del proyecto Variables Clínicas Y Hemodinámicas De Mal Pronóstico En Pacientes Con Hipertensión Arterial Pulmonar Asociada A Enfermedad De Tejido Conectivo

Nombre				Sexo		No Exp	
Edad		Peso		Talla		IMC/SC	
Servicio				Fecha CCD		Subgrupo HAP	
Dirección				Teléfono		GRUPO	A B
Diagnóstico (ETC)						Fecha de Dx	
Tx farmacol. previo	Inmunomoduladores			Fármacos especif HP		Fecha inicio	
Esteroides				Bloq ca ca			
Comorbilidades	Disfunción tiroidea	HAS	ERC	DM2	Arritmia	EPID	OTRAS
DATOS CLINICOS							
Disnea / mMRC		Dolor torácico		Síncope		Presíncope	
CF OMS		Arritmia		Acropaquias		Trast. esofágic	
microstomia		Edema de MPs		Reforzamiento de 2R		FC	
Ulceras digitales		esclerodactilia		telangiectasias		capilaroscopia	
Fenómeno de Raynoud		Hemoptisis/ hemoptoicos		Esclerodermia (extensión)		Progresión de síntomas	
Otros							
DATOS DE LABORATORIO							
Hb		Hto		Pla _q		Cr	
Ac úrico		Na		BNP		TFGe	
ESTUDIOS INMUNOLOGICOS							
PERFIL TIROIDEO		TSH		T4T		AC Antioglobulina/ antiperoxidasa	
PERFIL INMUNOLOGICO		ANA/patrón		ANTI DNA		FR	
VSG		PCR		Ant smith		ANTI CCP	
ANTI RO		ANTI SCL 70		Anti Jo		TOPOISOMERASA	
ANTI LA		Anti RNP		Otros			
ECOCARDIOGRAMA							
FEVI		PSAP		TAPSE		Mov parad	
<u>Derrame pericárd</u>		Jet RT		<u>Área AD</u>		Pared libre VD	
ESPIROMETRÍA /DLCO							
DLCO		DLCO/VA		FVC/DLCO		Otro	
TC TÓRAX /ANGIO TC							
Datos de EPID				Diámetro TAP		Otros	
Defectos de llenado A pulm				Relación AP/Ao		Signo del huevo y banana	
GAMAGRAFIA VP							
CAMINATA DE 6 MINS							
<u>Distancia m</u>		O2		Desaturación		Respuesta TA	
Disnea Borg		So2 inicial		SO2 final		Minutos tot	
HEMODINAMIA							
	TA sistólica	TA diastólica	media	pH	pO2	pCO2	SO2
Sistémicas							
Arteria pulmonar							
VD			Ga-vO2		GC		RVP (UW/dinas)
AD			QS-QT		IC		RS (UW/dinas)
ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO	BAJO		INTERMEDIO		ALTO		
MODIFICACIONES DE MANEJO							
Tx específico	Monoterapia	Combinada	Medicamentos/ dosis				
Fecha inicio			Otros				

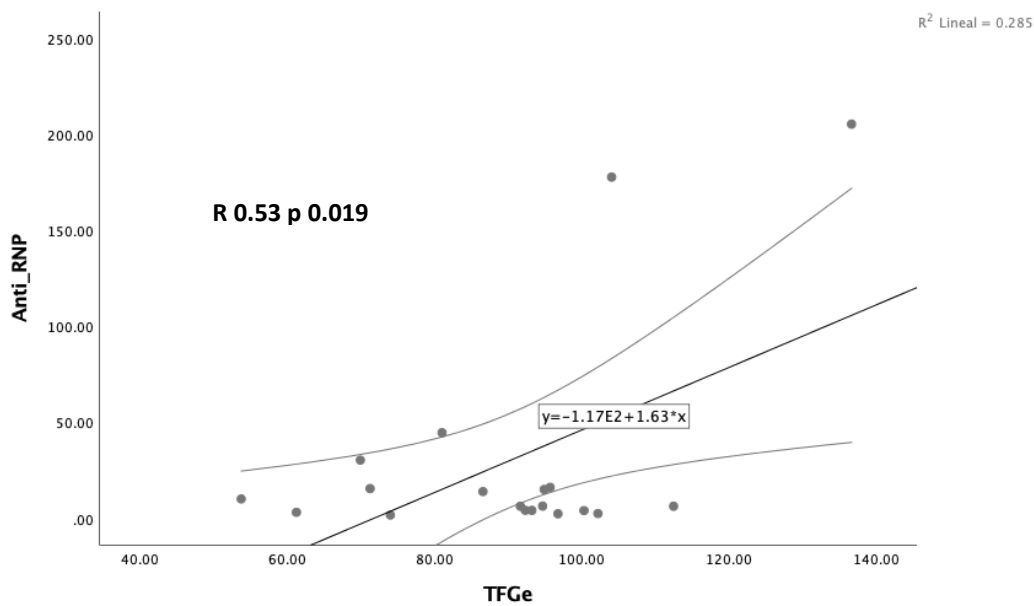
Anexo 2. Hoja de recolección de datos durante seguimiento del proyecto Variables Clínicas Y Hemodinámicas De Mal Pronóstico En Pacientes Con Hipertensión Arterial Pulmonar Asociada A Enfermedad De Tejido Conectivo

Nombre			No exp		
Grupo		No. Paciente			
Peso		Talla			
Determinante de pronóstico					
	2 meses		4 meses		6 meses
Datos clínicos de insuficiencia cardíaca derecha					
Progresión de síntomas					
Sincope					
Clase funcional OMS					
Distancia PC6M (mts)					
Niveles séricos de BNP					
Estratificación riesgo puntos					
ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO	B () I () A ()	B () I () A ()	B () I () A ()		B () I () A ()
Datos EKG					
DATOS DE DISFUNCIÓN DE VD					
Modificaciones de manejo					
Otros					
Panel reumatológico completo	Anexado si () no ()				
Fecha					

ANEXO 3. Gráficos de correlación




Gráfica 1. Se observa una correlación negativa moderada en cuanto al valor de TAPSE, medido por ecocardiografía, y estratificación de riesgo; lo cual indica que a mayor valor de TAPSE, la estratificación de riesgo es menor ($p = 0.002$).




Gráfica 2. Se observa una correlación positiva moderada entre el valor de los anticuerpos Anti-RNP y la TFGe; lo cual indica que a mayor nivel de RNP, la TFG estimada por CKD-EPI es mayor ($p = 0.019$).

ANEXO 4. Carta de aprobación de protocolo, comité de investigación del Hospital General de México (clave de registro DI/19/406/03/067).

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



 **HOSPITAL GENERAL de MÉXICO**
DR. EDUARDO LICEAGA

Of. No. HCM-DG-375-DI-2019

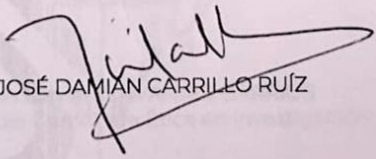
Ciudad de México, a 31 de julio de 2019.


DR. GUILLERMO CUETO ROBLEDO
Servicio de NEUMOLOGÍA
Presente

Estimado Dr. Cueto:

Por medio de la presente hago de su conocimiento que la última versión del protocolo titulado: "VARIABLES CLÍNICAS Y HEMODINÁMICAS DE MAL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADAS A ENFERMEDAD DE TEJIDO CONECTIVO" con clave de registro DI/19/406/03/067, fue presentado a los Comités de Ética en Investigación y Comité de Investigación, quienes dictaminaron su **A P R O B A C I Ó N**. Por lo tanto, puede dar inicio a su investigación.

"A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida"
Atentamente
Director de Investigación


DR. JOSÉ DAMIÁN CARRILLO RUÍZ

 **DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN**
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Cauhtémoc 06720

T +52 (55) 5004 3842
Con +52 (55) 2789 2000