

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

---

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO  
XXI**

**“HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR  
Y  
SINDROME ANTIFOSFOLIPIDOS ”**

**Prevalencia de Hipertensión arterial pulmonar en pacientes  
con síndrome antifosfolipidos**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA**

**PRESENTA**

**DR. OMAR GUERRERO SOTO**

**TUTOR DE TESIS**

**DRA. LEONOR ADRIANA BARILE FABRIS**  
Jefe del servicio de Reumatología  
Hospital Especialidades, CMN Siglo XXI

**ASESOR:**

**DRA. MARIA DE JESUS FERNANDEZ MUÑOZ CARDIOLOGA**  
Medico Adscrito Del Servicio De Cardiología  
Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI

2013



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.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Comisión de Investigación en Salud

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO TORRALBA GUTIERREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SINDO  
XOQ, D.F., MX

Fecha: 20/11/2012

**DRA. LEONOR ADRIANA BARILE FABRIS**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**Síndrome de Antifosfolípidos y prevalencia de hipertensión arterial pulmonar,**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **AUTORIZADO** con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2012-3601-206

ATENTAMENTE

**DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

**IMSS**

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

*DOCTORA*  
**DIANA G. MENEZ DIAZ**  
*JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD*  
*UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI*

*DOCTORA*  
**ADRIANA BARILE FABRIS**  
*JEFE DEL CURSO DE REUMATOLOGIA*  
*UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI*

*DOCTORA*  
**MARIA DE JESUS FERNANDEZ MUÑOZ**  
*MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE CARDIOLOGIA*  
*UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI*

## INDICE

<b>RESUMEN</b>	<b>5</b>
<b>DEFINICIÓN DEL PROBLEMA</b>	<b>7</b>
<b>ANTECEDENTES</b>	<b>8</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>12</b>
<b>OBJETIVO</b>	<b>13</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODO</b>	<b>14</b>
Tipo y diseño estudio	<b>14</b>
Población y tamaño de muestra	<b>14</b>
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	<b>14</b>
Procedimiento	<b>15</b>
Definición de variables	<b>16</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>17</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>20</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>21</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>22</b>
Hoja de consentimiento informado	<b>23</b>
Hoja de recolección de datos	<b>24</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>25</b>

## RESUMEN.

El síndrome antifosfolípido (SAAF) se caracteriza por la asociación de trombosis, tanto venosas como arteriales, abortos o pérdidas fetales de repetición y con frecuencia trombocitopenia moderada, junto con la presencia de anticuerpos Antifosfolípido (AAF), ya sea en forma de anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipina<sup>10</sup>. Su espectro clínico es bastante grande y obliga a pensar en él para su diagnóstico. El pulmón es un blanco en esta enfermedad y el embolismo pulmonar agudo es la manifestación pulmonar más frecuente<sup>14</sup> constituyendo hasta un tercio de los pacientes con SAAF y trombosis venosa profunda<sup>15</sup>. En otras series se estima que el 40% de pacientes con AFS sufrirá TEP durante el curso de su enfermedad y en más del 55% la TVP de las extremidades inferiores precederá el cuadro<sup>16</sup>. La TEP recurrente o crónica puede dar lugar a hipertensión arterial pulmonar (HAP) y es considerada como la principal causa<sup>17</sup> aunque otras relacionadas con AFS también se han asociado a su desarrollo; como la insuficiencia cardíaca izquierda por valvulopatía (lesión valvular tricuspídea aislada), infarto de miocardio, miocardiopatías, hipertensión portal, enfermedad pulmonar veno-oclusiva. En la literatura mundial la prevalencia de HAP en pacientes con SAAF primario-secundario varía del 0.5-5%<sup>7,8,9,32,33,3</sup> sin embargo no se incluyen pacientes asintomáticos. Además en la mayoría de estudios no se menciona acerca de las condiciones pulmonares primarias o secundarias concomitantes no asociadas AAF que pudieran condicionar HAP. Lo que puede sobre-estimar su prevalencia por otra parte el no incluir a pacientes asintomáticos con probables estadios tempranos de HAP pudieran subestimarla. Por lo que nosotros decidimos realizar un estudio para conocer la prevalencia de HAP en pacientes con SAAF. El estudio se llevo a cabo durante enero a octubre del 2012 en la consulta externa del departamento de Reumatología y cardiología del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Centro Médico Nacional siglo XXI. Se incluyeron en total 55 pacientes con diagnóstico de síndrome de antifosfolípido, 35/55 (63.6%) sexo femenino y 20/55 (36.4%) masculino; con una edad media 40.62 años y una evolución de la enfermedad media de 8.2 años. El 65.5 % correspondió SAAF secundario y 34.5% primario. A cada uno se le realizó un cuestionario incluyendo el numero de eventos tromboticos (arteriales-venosos), territorio anatómico afectado, antecedentes de tromboembolia pulmonar y de otras causas que pudieran contribuir o ser la causa directa del desarrollo HAP (infecciones pulmonares crónicas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y/o valvulopatías cardiacas). La determinación de HAP se determino mediante el cálculo de la velocidad máxima del flujo retrógrado tricuspídea, utilizando la formula  $(4v^2 + \text{presión de aurícula derecha})$  por ecocardiografía convencional. Se estratifico sin HAP una PSAP menor 35 mmHg, HAP leve a una PSAP de 35-40mmHg, moderada de 40-60mmHg y grave mayor 60 mmHg y. Solo un clínico realizó los ecocardiogramas. En el 36.3% se encontró hipertensión arterial pulmonar o una PSAP mayor de 35 mmHg (5 con SAAF 1° y 15 con SAAF 2°); del total, 55% correspondió a HAP leve, 10% moderada y 35% grave. Del total de la población el 25.5% tenían antecedente TEP en algún momento de su enfermedad. Dentro de los pacientes con HAP moderada el 100 % contaban con antecedente TEP, en tanto que aquellos con HAP leve y

moderada el 36.4 % y 28.6 % respectivamente. Sólo en 2 pacientes se documentó neumopatía ( 1 con EPOC ; 1 daño intersticial secundario a hemorragia alveolar difusa); en el primer caso se encontró una PSAP normal en tanto que el segundo quedó dentro del grupo HAP grave. Podemos considerar en este estudio que la frecuencia de HAP en pacientes con síndrome antifosfolípido primario-secundario en nuestra población es mayor a la reportada en la literatura. Esta variabilidad podría explicarse por las diferencias en el tipo de estudio, grupos étnicos, definición y metodología empleada para su diagnóstico.

<b>DATOS DEL ALUMNO</b>	
Apellido paterno:	GUERRERO
Apellido materno:	SOTO
Nombres:	OMAR
Universidad:	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
Facultad:	MEXICO
Especialidad:	FACULTAD DE MEDICINA
Número de cuenta:	ESPECIALIDAD EN REUMATOLOGIA <b>509228644</b>
<b>DATOS DE LOS ASESORES</b>	
Apellido paterno:	BARILE
Apellido materno:	FABRIS
Nombres:	LEONOR ADRIANA
Apellido paterno:	FERNANDEZ
Apellido materno:	MUÑOZ
Nombres:	MARIA
<b>DATOS DE LA TESIS</b>	
Título:	<b>Prevalencia de Hipertensión arterial pulmonar en pacientes con síndrome antifosfolipidos primario y secundario servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI”</b>
Número de páginas:	25
Año:	2013



## Definición de Problema

La Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) constituye un síndrome cardiovascular complejo. Su incidencia y prevalencia varía de acuerdo a las series y las distintas clasificaciones propuestas en la literatura mundial. La clasificación más reciente es el producto del 4° Simposio Mundial celebrado en el 2008 Dana Point, California (EEUU). De acuerdo a esta clasificación existen 5 grupos para su clasificación. En el 2009 la Sociedad Americana de Tórax (ATS) publico los resultados del estudio PAH-QUERI (Quality Enhancement Research Initiative). Sus objetivos fueron conocer las prácticas clínicas, calidad de vida e intervención diagnóstica y terapéutica en pacientes con HAP. El estudio incluyó 786 pacientes con HAP, reclutados entre los años 2006 y marzo del 2009. El 37% presentaban HAP idiopática, 30% asociada a enfermedad del tejido conectivo (ETC) y 33 % para otras causas. Dentro del grupo de ETC, la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) fue la más frecuente; seguida por esclerosis sistémica (SSc); lupus eritematoso sistémico (LES), en tanto que síndrome de Sjögren y artritis reumatoide (AR) en el último lugar<sup>1</sup>. La relación entre la presencia de HAP y los AAF en el LES fue descrita por primera vez en 1983 donde cinco de los seis pacientes con HAP y LES presentaban anticoagulante lúpico<sup>2</sup>. Desde esta primera descripción han aparecido otros artículos confirmando esta asociación no sólo en pacientes con LES si no también en otras enfermedades de la colágena<sup>3,4</sup>. El desarrollo de HAP en el SAF puede se ha atribuido a varias causas siendo la tromboembolia pulmonar (TEP) la más frecuente; pero otras como la lesión valvular tricuspídea aislada también han sido descritas. Cabe mencionar que dentro de las múltiples y variadas manifestaciones trombóticas la trombosis venosa profunda es la más frecuente y hasta un tercio se asocia a embolismo pulmonar<sup>5,6</sup>. En la literatura mundial la prevalencia de HAP en pacientes con SAF asociado a LES y SAF primario oscila desde 0.5 hasta 5 %<sup>7,8,9,32,33,34</sup>. Está variabilidad se explica por las diferencias en el tipo de estudio, medidas desenlace, grupos étnicos, la definición y metodología empleada para el diagnóstico. Si bien la mayoría analiza las manifestaciones clínicas y serológicas, cabe mencionar que sólo un estudio de los revisados busco de forma intencionada HAP en aquellos pacientes con síntomas o signos sugestivos de la misma encontrando una prevalencia del 1.8%<sup>34</sup> sin embargo el grupo estuvo formado solamente por pacientes con diagnóstico de SAF asociado a LES sin incluir SAF primario. Otro punto importante a mencionar es que en la mayoría de estudios presentados no se menciona acerca de las condiciones pulmonares primarias o secundarias concomitantes no asociadas AAF que pueden condicionar HAP. Lo que puede sobre-estimar su prevalencia; en tanto que el no incluir a pacientes asintomáticos con probables estadios tempranos de HAP pudiera subestimarla. Por otra parte en ninguna de estas grandes series se incluyó grupos de pacientes mexicanos.

Por lo antes mencionado nosotros decidimos realizar este estudio con el objetivo de determinar si la prevalencia de HAP en pacientes con diagnóstico de SAF primario y secundario sin o con antecedentes de TEP o datos clínicos sugestivos de HAP es mayor a la reportada en la literatura mundial.

## Antecedentes

El síndrome antifosfolípido (SAAF) o síndrome de Hughes se caracteriza por la asociación de trombosis, tanto venosas como arteriales, abortos o pérdidas fetales de repetición y con frecuencia trombocitopenia moderada, junto con la presencia de anticuerpos Antifosfolípidos (AAF), ya sea en forma de anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipina<sup>10</sup>. El SAF puede aparecer en pacientes que no presentan manifestaciones clínicas ni biológicas de ninguna otra enfermedad, lo que constituye el llamado SAF primario<sup>11</sup>. También puede presentarse asociado a otra enfermedad de base, principalmente a lupus eritematoso sistémico (LES) y lo que se ha denominado “síndrome similar al lupus”, es decir, pacientes que no cumplen estrictamente cuatro criterios del American College of Rheumatology para el LES. También puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren, la esclerosis sistémica, las vasculitis, diversas enfermedades infecciosas o neoplásicas o estar inducido por fármacos<sup>12</sup>. Afecta predominantemente a mujeres en el 80% de los casos entre 20 y 40 años de edad. El espectro clínico de las condiciones asociadas al síndrome es bastante grande y obliga a pensar en él para su reconocimiento. De acuerdo a criterios de clasificación, el síndrome de anticuerpos antifosfolípido se define con base en la presencia de al menos un criterio clínico y un criterio de laboratorio acorde a la última actualización del consenso internacional de trombosis y hemostasia 2006<sup>13</sup>. El pulmón puede constituir un órgano diana de esta enfermedad, de manera que se han descrito diversas alteraciones en los pacientes con SAF, tanto en la forma primaria como en la asociada a LES (Tabla 1).

**Tabla I. Manifestaciones pulmonares en el síndrome de antifosfolípidos**

Embolismo e infarto pulmonar  
Hipertensión pulmonar  
Trombosis arterial pulmonar  
Microtrombosis pulmonar  
Síndrome de distrés respiratorio agudo  
Hemorragia pulmonar intra-alveolar  
Síndrome postparto  
Alveolitis fibrosante

De estas el embolismo pulmonar agudo constituye la manifestación pulmonar más frecuente<sup>14</sup> constituyendo hasta un tercio de los pacientes con SAF y trombosis venosa profunda, en algunos casos siendo la manifestación inicial<sup>15</sup> En otras series se estima que aproximadamente el 40% de pacientes con AFS sufrirá tromboembolismo pulmonar durante el curso de su enfermedad y en más del 55% la TVP de las extremidades inferiores precede el cuadro<sup>16</sup>. La tromboembolia pulmonar recurrente o crónica puede dar lugar a hipertensión pulmonar y es considerada como la principal causa (HAP)<sup>17</sup> aunque otras causas relacionadas con AFS también se han asociado a su desarrollo; como la insuficiencia cardíaca izquierda por valvulopatía (lesión valvular tricuspídea aislada), infarto de miocardio, miocardiopatías, hipertensión portal, enfermedad pulmonar veno-oclusiva.

Sin embargo otras sin relación directa con los antifosfolípidos pueden ser la causa o contribuir a su desarrollo, en especial cualquier afección pulmonar primaria que condicione hipoxemia crónica (enf. pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, alveolitis fibrosante)<sup>18,19</sup>. Algunas publicaciones reportan que aproximadamente el 3% de los pacientes con tromboembolia pulmonar aguda genera cambios vasculares que llevarán a tromboembolia pulmonar crónica (TEPC) en el transcurso de la enfermedad. Es importante mencionar que las manifestaciones clínicas de estos pacientes no difieren de aquellos pacientes con HAP de cualquier etiología<sup>20</sup>. Por otra parte, cabe destacar que la ausencia de antecedentes de TEP aguda no descarta la presencia o desarrollo de HAP<sup>21</sup>.

La relación entre la presencia de HAP y los AAF en el LES fue descrita por primera vez en 1983<sup>22</sup>. Cinco de los seis pacientes descritos con HAP y LES presentaban anticoagulante lúpico. Desde esta primera descripción han aparecido otros artículos confirmando esta asociación no sólo en pacientes con LES si no también en pacientes con lupus cutáneo crónico<sup>23</sup>, enfermedad mixta del tejido conjuntivo<sup>24</sup> y SAF primario<sup>25-29</sup>.

En otros dos estudios, la prevalencia de HAP en pacientes con LES fue del 2%<sup>30</sup> y el 5%<sup>31</sup>, respectivamente. El primero tuvo como objetivo primario una propuesta acerca de los criterios preliminares sobre síndrome antifosfolípidos asociado a LES en una cohorte de 667 pacientes, donde 10 % cumplieron criterios definidos para SAF; el segundo se describe las características clínicas y serológicas de 24 pacientes con HAP, de los que 22 tenían LES, un paciente tenía SAF primario y otro presentaba un síndrome de sobreposición (LES-esclerosis sistémica). Dos de estos pacientes presentaban HAP tromboembólica y el síndrome de sobreposición fibrosis pulmonar. En el resto, la HAP fue etiquetada de "primaria". Sin embargo, el hecho de que no

se realizaran estudios isotópicos ni angiográficos pulmonares a todos los pacientes, resta valor a esta clasificación de HAP “primaria”. El 68 % de los pacientes tuvo al menos una determinación de anticuerpos antifosfolipidos, siendo mayor a la reportada en otros estudios; sin embargo los autores no reportan un significado clínico.

Vianna et.al en un estudio multicéntrico de 3 centros europeos, con objetivo primario comparar las manifestaciones clínicas de 114 pacientes 66 con SAF asociado a LES y 58 SAAF primario durante un periodo de 2 años; encontró en ambos grupos perfiles clínicos similares; aunque la enfermedad valvular cardiaca, anemia hemolítica, bajos niveles de C4 y la neutropenia fueron más frecuentes en el grupo con SAF secundario los pacientes SAAF primario desarrollaron mas eventos trombóticos a pesar de anticoagulación. En cuanto a la prevalencia de HAP en pacientes con SAF asociado a LES y SAAF primario se reporto 1,8 y el 3,5%, respectivamente, sin embargo solo aquellos pacientes con datos clínicos de TEP aguda y/o sugestivos de HAP se estudiaron para descartar-confirmar el diagnóstico <sup>7</sup>.

Lei Yx et.al publica los resultados de un estudio retrospectivo una prevalencia de HAP del 4.2 % (79/1982) pacientes con enfermedad del tejido conectivo. La esclerosis sistémica progresiva y enfermedad mixta del tejido conectivo con la mayor incidencia (18.8% y 12%) respectivamente, en tanto que un 6.2% para polimiositis-dermatomiositis; 4.4% LES; 3.8% Sx. Sjögren; 0.8% artritis reumatoide y sólo 0.5 % para SAAF<sup>32</sup>.

R Cervera et.al en el 2009 reporta los resultados de un estudio multicéntrico con la participación de 13 países europeos, se incluyeron un total de 1000 pacientes con síndrome de antifosfolipidos primario en el 53.1 %, secundario 36% y 10.7% otras enfermedades asociadas; 820 mujeres con el 82%, 189 hombres (18%); 985 blancos (98.5%) con una edad media 42 años; el objetivo primario fue analizar las características clínicas e inmunológicas e identificar principales causas de morbilidad y mortalidad. El 20 % de pacientes presento manifestaciones trombóticas durante seguimiento y el 16% eventos trombóticos recurrentes, el evento cerebral vascular fue el más común con 2.4%, seguido de accidente isquémico transitorio 2.3%, trombosis venosa profunda 2.1 % y embolismo pulmonar 2.1%.

Un 5.3 % murieron en los 5 años, la causa de muerte por orden de frecuencia fueron las infecciones bacterianas en el 20.8%, infarto miocardio 18.9%, síndrome catastrófico 9.4% y tromboembolismo pulmonar en el 9.4%. Sin embargo no se determino la prevalencia HAP pese las manifestaciones pulmonares reportadas <sup>33</sup>.

Ayşe CeXe et.al 2011 publica resultados de un estudio sobre HAP en pacientes con LES y los factores asociados a un pronóstico desfavorable. Se analizaron los expedientes médicos de 544 pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico en un periodo de tiempo de 20 años (1980-2000), todos cumplieron los criterios de clasificación del ACR de 1982 para LES. Se definió HAP una medición mediante ecocardiograma doppler a una presión sistólica de la arteria pulmonar mayor o igual a 30 mmHg; solo aquellos pacientes con sospecha clínica de 1) derrame pericárdico, 2) disnea y/o dolor torácico que no pudiera ser explicado por otras causas, con ausencia de patología parenquimatosa pulmonar descartada por radiografía, 3) sospecha valvulopatía, 4) cono pulmonar prominente por radiografía tórax, 5) aumento del componente pulmonar de segundo ruido cardiaco por auscultación, 6) evidencia de hipertrofia ventricular derecha por electrocardiografía, se sometieron a ecocardiograma. En total se realizaron 104 ecocardiogramas de los cuales 10 pacientes resultaron con HAP con una prevalencia 1.8 %. El 80 % de los pacientes con HAP tenían APF positivos y sólo 4/10 pacientes cumplieron criterios SAF<sup>34</sup>. Sin embargo al ser un estudio sobre LES no se incluyeron a pacientes SAF primario.

Autor	Tipo de estudio	Pacientes SAF + HAP	Comentarios
Alarcón Segovia D. <sup>1</sup>	Retrospectivo	N= 667 pacientes IgA + HAP ; 2 desviaciones estandar 10% SAF asociado LES	Estudio 667 pacientes LES determinación basal / 8 meses de aCL (IgM, IgG, IgA) y su asociación con diversas manifestaciones clínicas ( TVP, trombocitopenia, anemia hemolítica, pérdidas fetales recurrentes, Úlceras maleolares); IgA + HAP 2 desviaciones estándar. <i>* Objetivo primario criterios preliminares SAF asociado a LES</i>
Vianna JL <sup>2</sup>	Retrospectivo	N= 114 LES + SAF, 2 (1.8 %) SAF primario, 4 (3.5 %)	Estudio multicéntrico europeo ; 3 países ; recolección de datos /2 años; comparación entre 58 pacientes con SAF primario y 56 secundario; más eventos trombóticos en SAF primario Vs SAF secundario, pese ACO. • <i>objetivo primario no fue Dx. HAP</i> • <i>No especifica método diagnóstico HAP.</i>
Lei YX <sup>3</sup>	Retrospectivo	N= 79 / 1892 4.1 %	Estudio sobre la prevalencia de HAP en 1892 pacientes con diagnóstico de ETC ; HAP 4.2%, 79 / 1892 ; EMTC 18.8%, SSc 12% ; DM-PM 6.2%, <b>LES 4.4%</b> ; Sx. Sjögren 3.8%, AR 0.8%. <i>* Análisis de características clínicas, serológicas de 79 pacientes con HAP con enfermedad de tejido conectivo; fenómeno Raynaud y el grado de HAP; asociación p &lt; 0.05 grado HAP (AAF, anti-U1-RNP, pericarditis, neumopatía intersticial).</i>
R.Cervera <sup>4</sup>	Cohorte	N= 21/1000 2.1 %	Características clínicas e inmunológicas de 1000 pacientes; seguidos por 5 años 13 países europeos 820 mujeres (82%), 189 hombres (18%); edad media 42 años, 53.1 % SAF 1°, 36% SAF 2°, 10.7% otras Causas; que habían sido seguidos desde 1999 a 2004. El 2.1% TVP y 2.1 % TEP, Mortalidad 9.4 % TEP. <i>* Sin embargo no se reporta prevalencia de HAP.</i>
Cefle. A <sup>5</sup>	Transversal	N= 10/ 544 1.8%	Revisión expedientes 544 pacientes con diagnóstico LES 1980-2000 ;; 104 ( disnea, alt. Radiográficas , EKG ); ecocardiograma en reposo; HAP > 30 mmHg ( 10 pacientes, 1.8%); 9 mujeres / 1 hombre; edad 25 +- 6.9 años; con seguimiento 93.4 +- 52.8 meses ; intervalo entre diagnóstico LES / HAP 9 +- 4.6 años ; los pacientes LES + HAP afección renal, neuropsiquiátrica, serositis > LES /sin HAP.En ninguno se documento valvulopatía , las pruebas de función respiratoria, tomografía alta resolución pulmonar fueron normales. 5/10 HAP > 45 mm Hg, 5/10 HAP > 65 mm Hg; 4 Sx Antifosfolípidos secundario; 6 asociada LES; 1/10 antecedente TVP. <i>* No se incluyen SAF primario; asintomáticos</i>

- a) Alarcón-Segovia D, Pérez-Vázquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992;21:275-86.
- b) Vianna JL, Cervera R, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 patients. *Am J Med.* 1994 Jan;96(1):3-9.
- c) Lei YX, Zhang X, Cui Y, Dong GF, Luo RQ. Clinical analysis of 79 pulmonary arterial hypertension cases from 1892 connective tissue disease patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2009 Nov 10;89(41):2934-7.
- d) Cervera R, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1428-1432
- e) Ayse CeXe, Murat Inanc, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: relationship with antiphospholipid antibodies and severe disease outcome. *Rheumatol Int* (2011) 31:183–189.

*\*Tabla2. TEP: tromboembolia pulmonar, SAF: Síndrome antifosfolípidos, HAP: hipertensión arterial pulmonar, LES: lupus eritematoso sistémico, ETC: enfermedad tejido conectivo, EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo, AR: artritis reumatoide, SSc: esclerosis sistémica, aCL: anticardiolipinas, DM-PM: dermatomiositis-polimiositis. ACO: anticoagulación oral.*

## JUSTIFICACION

La Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) independientemente de su causa, es una enfermedad grave con pronóstico vital malo a corto plazo en ausencia de tratamiento. Genera grandes costos de atención en salud pública, incapacidad laboral y alta morbilidad. Su incidencia y prevalencia varía de acuerdo a las series y las distintas clasificaciones propuestas en la literatura mundial.

Acorde a los estudios revisados la prevalencia de HAP en pacientes con SAF primario-secundario varía del 0.5-5%<sup>7,8,9,32,33,34</sup>. Esta variabilidad se explica por las diferencias en el tipo de estudio, medidas de desenlace, grupos étnicos, la definición y metodología empleada para el diagnóstico.

Si bien la mayoría analiza las manifestaciones clínicas y serológicas, cabe mencionar que sólo un estudio de los revisados busco de forma intencionada HAP en aquellos pacientes con síntomas o signos sugestivos de la misma, encontrando una prevalencia del 1.8%<sup>34</sup> sin embargo el estudio incluyo solamente a pacientes con diagnóstico de SAF secundario asociado a LES. Otro punto importante a mencionar es que en la mayoría de estudios presentados no se menciona acerca de las condiciones pulmonares primarias o secundarias concomitantes no asociadas AAF que pueden condicionar HAP. Lo que puede sobre-estimar su prevalencia; en tanto que el no incluir a pacientes asintomáticos con probables estadios tempranos de HAP pudiera subestimarla. Por último en ninguna de estas grandes series se incluyó grupos de pacientes mexicanos.

En base a lo antes mencionado nosotros decidimos realizar este estudio con el fin de conocer la prevalencia de HAP en pacientes con SAF ya sea primario/secundario con/sin antecedentes de embolismo pulmonar incluyendo también aquellos asintomáticos para compararla con la reportada en la literatura internacional.

Esperando que los resultados de esta investigación sirvan como primer paso para la detección temprana y el manejo oportuno en este grupo de pacientes, que genera altos costos en la atención de la salud, incapacidad laboral y alta morbilidad.

### **Objetivo primario.**

Determinar la prevalencia de hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes con diagnóstico de síndrome antifosfolípido primario y secundario en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

### **Material y Métodos.**

#### **Diseño del estudio.**

Descriptivo-trasversal

#### **Población de estudio / tamaño de la muestra**

Se incluirán los pacientes de la consulta externa (reumatología–hematología) del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de síndrome antifosfolípido. Los pacientes deberán cumplir los criterios para el diagnóstico SAF del consenso internacional de trombosis y hemostasia del 2006.

#### **Criterios de Inclusión/No inclusión y Eliminación:**

##### **Inclusión.**

- Pacientes con diagnóstico definido de síndrome antifosfolípido primario y secundario, con/sin síntomas sugestivos de HAP, con/sin antecedentes de embolia pulmonar

##### **No inclusión.**

- Pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar antes del diagnóstico de síndrome antifosfolipidos, y que está, según la literatura se asocia al desarrollo de HAP.

**Eliminación.** Aquellos con datos insuficientes en expediente clínico.



**Procedimiento.** Se recabara la información durante la consulta externa del servicio de reumatología y la clínica de síndrome de antifosfolípido del departamento de hematología mediante la ficha de recolección de datos diseñada. Previa explicación del protocolo, se invitara a participar a todo paciente que cuente con los criterios de inclusión para nuestro estudio. Cada paciente llenara el consentimiento informado correspondiente. El tiempo del estudio se calcula a 6 meses en base a la estadística de ambos servicios contamos con 65 pacientes con SAF secundario y 52 primario con un tamaño de muestra estimado 117 en total. Además se podrán incluir pacientes de nuevo ingreso ambos servicios durante el periodo de tiempo del estudio siempre y cuando cumplan con los criterios de inclusión. Desde el primer contacto con paciente en consulta externa se programara la cita para la realización del ecocardiograma. El ecocardiograma se realizará por un solo médico especialista en ecocardiografía para reducir la variabilidad. La medición de presión arterial se realizara con el equipo US doppler del servicio de cardiología del hospital cede y realizará mediante el cálculo de la velocidad máxima del flujo retrógrado tricuspídea, utilizando la formula ( $4v^2 +$  presión de aurícula derecha); se denominara HAP leve a una PSAP de 30-40mmHg, moderada de 40-60mmHg y grave cuando está sea mayor 60 mmHg. Con la a información recolectada se procederá a realizar el análisis mediante programa EXEL y SPSS. Los resultados se presentaran en frecuencias y percentiles con tablas simples.

### **Definición de las variables.**

**Hipertensión Arterial Pulmonar.** Elevación de la presión arterial sistólica (PSAP) igual o superior a 30 mmHg (PSAP) obtenida mediante la medición ecocardiográfica doppler y aplicando la fórmula de  $4v^2 +$  presión de aurícula derecha. Se definen tres grados o estadios Hipertensión pulmonar leve: PSAP 30-40 mmHg. Moderada: PSAP 40-60 mmHg, grave: PSAP > 60 mmHg.

**Síndrome antifosfolípidos primario.** En base a los criterios de clasificación del consenso internacional de trombosis y hemostasia del 2006 es todo paciente que cumpla con criterio clínico + 1 criterio serológico de los siguientes:

- Uno o más eventos trombóticos arteriales y/o venosos más la presencia de anticuerpos anticardiolipina isotipo IgM, IgG o Anticoagulante lúpico en dos o más ocasiones, separados al menos por 12 semanas

- Uno o más muertes no explicadas de fetos morfológicamente normales después de la semana 10 de gestación; o uno o más nacimientos prematuros morfológicamente normales antes de la semana 34 de gestación; o tres o más abortos espontáneos consecutivos no explicados, antes de la semana 10 de gestación venosos más la presencia de anticuerpos anticardiolipina isotipo IgM, IgG o Anticoagulante lúpico en dos o más ocasiones, separados al menos 12 semanas.

**Síndrome antifosfolípido secundario.** Todo paciente que además de contar con un criterio clínico más un criterio serológico en base a los criterios de clasificación del consenso internacional de trombosis y hemostasia del 2006 tenga alguna otra enfermedad asociada.

**Análisis estadístico:** La base datos se elaborará en el programa de computación Excel; para su análisis se “Programa Estadístico para Ciencias Sociales” (SPSS) versión disponible.

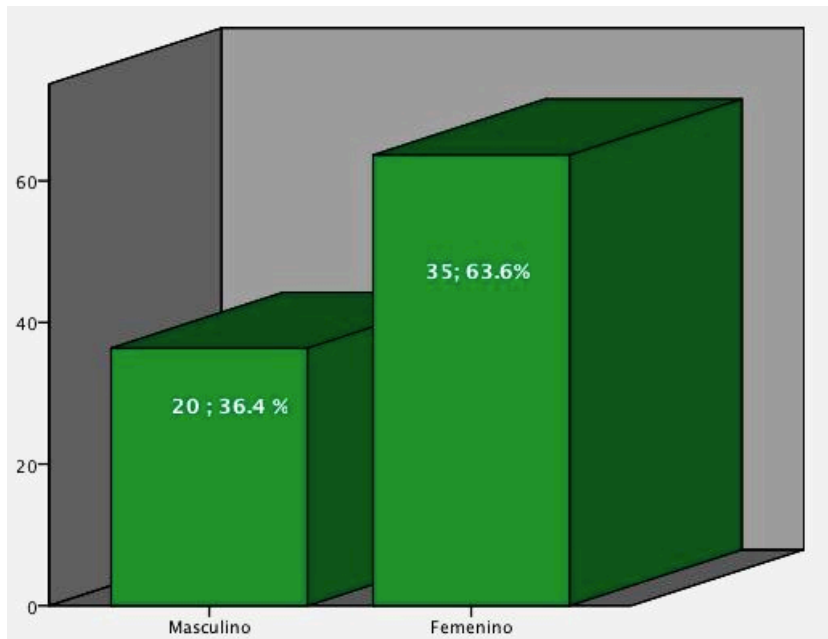
**Consideraciones éticas y legales:** Previa explicación del protocolo, se invitara a participar a todo paciente que cuente con los criterios de inclusión para nuestro estudio. Cada paciente llenara el consentimiento informado correspondiente a pesar de tratarse de una investigación sin riesgo (método diagnóstico no invasivo).

**Presupuesto.** Al ser un estudio de descriptivo y contar con el equipo humano y material dentro del instituto, no se requiere.

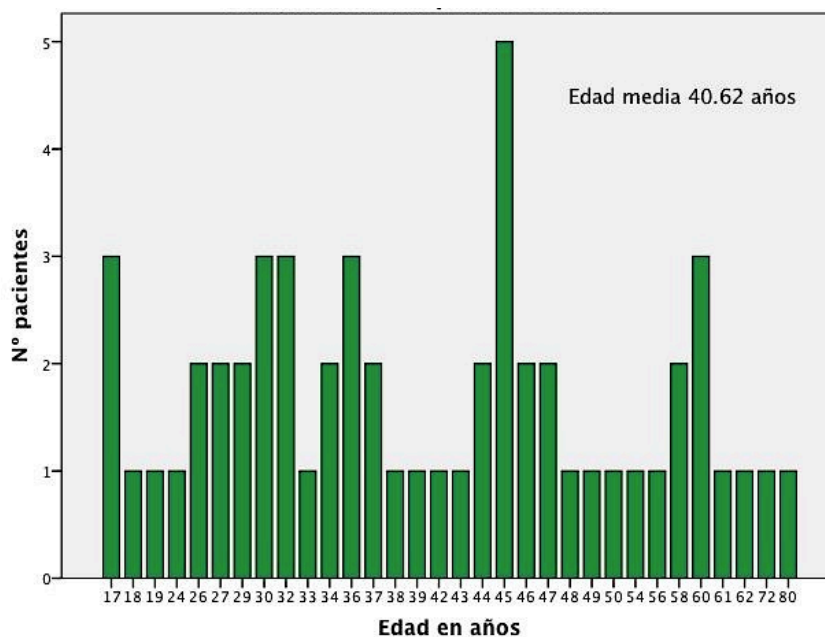
**Recursos Humanos.** El trabajo se realizará en el área de consulta externa del servicio de reumatología y cardiología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI mediante el llenado de la hoja de recolección de datos, previa explicación e invitación de los pacientes. El ecocardiograma será realizado por un solo Ultrasonógrafo. El investigador aportará el material de oficina, el hardware y el software necesarios para construir la base de datos.

**Resultados.**

El estudio se llevo a cabo durante enero a octubre del 2012 en la consulta externa del departamento de Reumatología y cardiología del Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Centro Médico Nacional siglo XXI. Se incluyeron en total 55 pacientes con diagnóstico de síndrome de antifosfolípido, 35/55 (63.6%) sexo femenino y 20/55 (36.4%) masculino; con una edad media 40.62 años y una evolución de la enfermedad media de 8.2 años.

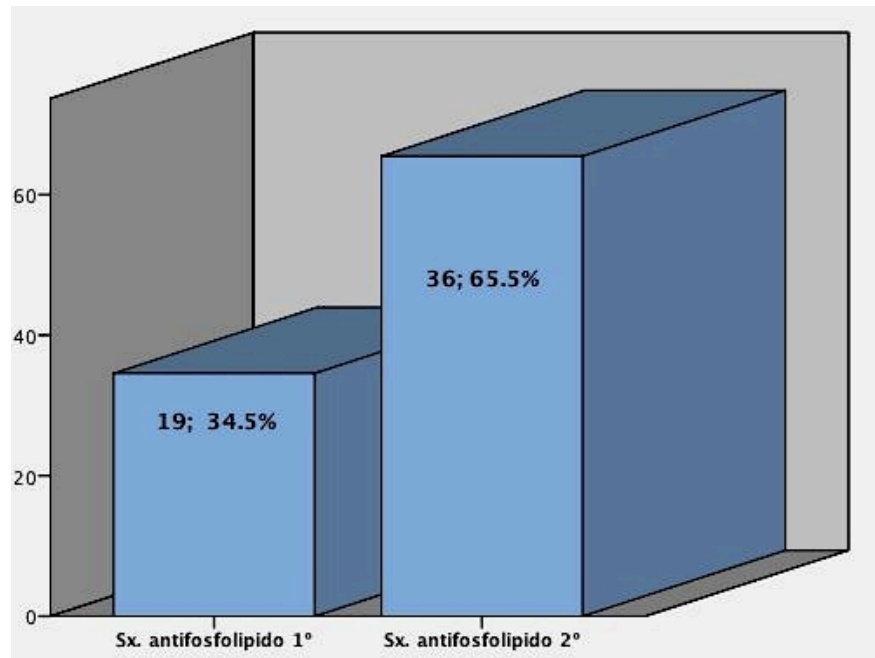


**Gráfica 1. Distribución por género de los 55 pacientes incluidos.**



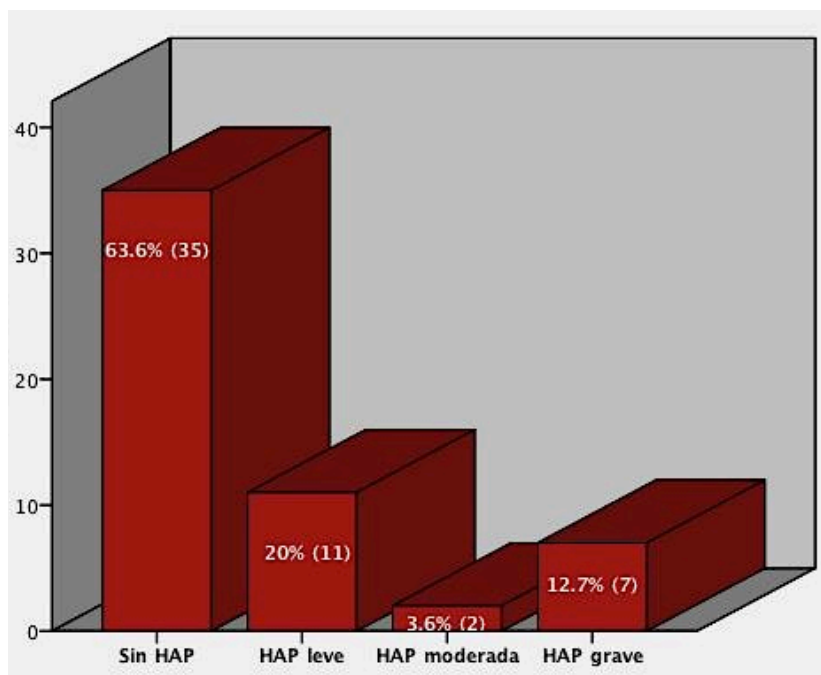
**Gráfica 2. Frecuencia y distribución por edad de la población (edad media de 40.62 años).**

El 65.5 % correspondió SAAF secundario y 34.5% primario.



**Gráfica 3.** Frecuencia y porcentaje de pacientes con síndrome antifosfolipidos primario y secundario.

En el 36.3% se encontró hipertensión arterial pulmonar o una PSAP mayor de 35 mmHg (5 SAAF 1° y 15 SAAF 2°); del total 55% correspondió a HAP leve, 10% moderada y 35% grave.



**Gráfica 4.** Frecuencia y porcentaje de los pacientes con/sin HAP; de los 20 pacientes con HAP el 75 % contaban al menos con 1 evento de TVP y 40% tenían antecedente de TEP en algún momento de la evolución de su enfermedad.

Sólo en 2 pacientes se documentó neumopatía (1 con EPOC; 1 daño intersticial secundario a hemorragia alveolar difusa); en el primer caso se encontró una PSAP normal en tanto que el segundo quedó dentro del grupo HAP grave.

## DISCUSION.

La Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) independientemente de su causa, es una enfermedad grave con pronóstico vital malo a corto plazo en ausencia de tratamiento. Su incidencia y prevalencia varía de acuerdo a las series y las distintas clasificaciones propuestas en la literatura mundial. Nuestro estudio mostró una prevalencia de HAP asociada a SAAF 6 veces mayor (36.3%) a diferencia de los estudios revisados 0.5-5%<sup>7,8,9,32,33,34</sup>. Lo que podría explicarse al ser el objetivo primario de nuestro estudio. Por ejemplo, Vianna et.al en un estudio multicéntrico de 3 centros europeos, con objetivo primario comparar las manifestaciones clínicas de 114 pacientes, 66 con SAAF asociado a LES y 58 SAAF primario durante un periodo de 2 años; encontró una prevalencia de HAP en pacientes con SAAF secundario y SAAF primario de 1,8 y el 3,5%, respectivamente, sin embargo solo aquellos pacientes con datos clínicos de TEP aguda y/o sugestivos de HAP se estudiaron para descartar-confirmar el diagnóstico<sup>7</sup>. En tanto que, R Cervera et.al en el 2009 reporta los resultados de un estudio multicéntrico con la participación de 13 países europeos, sobre las manifestaciones clínicas en SAAF el objetivo primario fue analizar las características clínicas e inmunológicas e identificar principales causas de morbilidad y mortalidad. Un 5.3 % murieron en los 5 años, la causa de muerte por orden de frecuencia fueron las infecciones bacterianas en el 20.8%, infarto miocardio 18.9%, síndrome catastrófico 9.4% y tromboembolismo pulmonar en el 2.1-9.4%. Sin embargo no se determino la prevalencia HAP pese las manifestaciones pulmonares reportadas<sup>33</sup>. Por otra parte, Lei Yx et.al, reporta en un retrospectivo una prevalencia de HAP del 4.2 % (79/1982) en pacientes con enfermedad del tejido conectivo. Sin embargo no se especifica sobre las características de los pacientes como estado clínico (sintomático-asintomático) o algunos otros factores que pudieran influenciar los resultados como enfermedad pulmonar primaria, cardiopatía y antecedentes de TEP o episodios TVP. Si bien la mayoría de estudios analiza las manifestaciones clínicas y serológicas, cabe mencionar que sólo en el estudio de Ayse CeXe et.al<sup>34</sup> se busco de forma intencionada HAP, sin embargo solo aquellos pacientes con síntomas o signos sugestivos fueron evaluados. Por lo tanto el incluir solo a pacientes sintomáticos pudiera subestimar la presencia de HAP en estadios iniciales o asintomáticos. En cuanto la frecuencia de episodios de TVP y antecedente de TEP nuestros resultados son comparables con los reportados en la literatura<sup>14,15</sup>. Con una prevalencia de TVP del 75% y antecedente de TEP 25% lo que sugiere un papel importante en su desarrollo<sup>16,17</sup>. Aunque la limitación más importante de este trabajo constituye la utilización del ecocardiograma como método diagnóstico y no el cateterismo cardíaco. Nuestros resultados sugieren que un porcentaje no despreciable de pacientes con SAAF pueden estar en estadios tempranos o subclínicos de HAP. Además el excluir otras causas de HAP no asociadas AFP le da valor a nuestros resultados.

## **CONCLUSIONES.**

La Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) constituye un síndrome cardiovascular complejo de etiología múltiple de inicio insidioso y diagnóstico tardío. Independientemente de su causa, es una enfermedad grave con pronóstico vital malo a corto plazo a pesar de tratamiento. Nuestro estudio mostró una prevalencia de HAP asociada a SAAF 6 veces mayor a la reportada en la literatura. En tanto que la frecuencia de episodios de TVP y el antecedente de TEP en pacientes es comparable a estudios previos, lo que refleja un papel importante en el proceso etiopatogénico. En base a lo expuesto consideramos que la detección mediante ecocardiograma transtorácico constituye una herramienta útil no invasiva asequible para la detección de estadios iniciales de HAP a pesar de no ser el método diagnóstico o goldstandart.

**ANEXOS 1.**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLITICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(ADULTOS)**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN**

Nombre del estudio:	Síndrome de Antifosfolípidos y la prevalencia de hipertensión arterial pulmonar (HAP)
Patrocinador externo (si aplica):	X
Lugar y fecha:	Hospital Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda CMN siglo XXI Ciclo 2012-2013
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	Detección temprana y manejo oportuno HAP . Conocer la prevalencia HAP pacientes con SAF
Procedimientos:	No invasivo / ecocardiograma transtorácico
Posibles riesgos y molestias:	Ninguno al ser no invasivo
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Detección , envío y manejo oportuno al momento de diagnóstico de HAP
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	A todo paciente le será informado los resultados y en base a ellos la conducta a seguir
Participación o retiro:	Se realizara en una ocasión el ecocardiograma transtorácico , en caso de resultar positivo para HAP o alguna otra anomalía como hallazgo se informara al
Privacidad y confidencialidad:	X
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	X
Beneficios al término del estudio:	Seguimiento y manejo en caso de resultado positivo a a prueba
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dra. Leonor Adriana Barile Fabris JSR / Dr. Omar Guerrero Soto Residente Reumatología
Colaboradores:	Dra. María de Jesús Fernández Cardióloga

_____ Nombre y firma del sujeto	_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
_____ Testigo 1	_____ Testigo 2
_____ Nombre, dirección, relación y firma	_____ Nombre, dirección, relación y firma

**Clave: 2810-009-013**



## ANEXOS 2.

### Hoja de recolección de datos.

Nombre \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_  
NSS: \_\_\_\_\_ Teléfono. \_\_\_\_\_  
TA. \_\_\_\_\_ FC \_\_\_\_\_ FR \_\_\_\_\_ TEM \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_ Talla \_\_\_\_\_ IMC \_\_\_\_\_  
SAF primario \_\_\_\_\_ SAF secundario \_\_\_\_\_ enf. asociada \_\_\_\_\_  
Años de diagnóstico \_\_\_\_\_ Manifestación inicial al diagnóstico \_\_\_\_\_  
Títulos aCL \_\_\_\_\_ anticoagulante lúpico \_\_\_\_\_  
Nº episodios trombóticos \_\_\_\_\_ Arteriales \_\_\_\_\_ venosos \_\_\_\_\_  
Morbilidad obstétrica \_\_\_\_\_ Tratamiento Actual \_\_\_\_\_  
Diagnóstico previo enfermedad pulmonar: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Cual \_\_\_\_\_  
Manifestaciones pulmonares /durante su enfermedad NO \_\_\_\_\_ Si \_\_\_\_\_ Cual \_\_\_\_\_  
ECOCARDIO.TT. HAP SI \_\_\_\_\_ Grado \_\_\_\_\_ Estadio. Leve \_\_\_\_\_ Moderado \_\_\_\_\_ Grave \_\_\_\_\_  
Otros Estudios. ANGIOTAC \_\_\_\_\_ Hallazgos. \_\_\_\_\_  
TACAR toracica SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_ Hallazgos \_\_\_\_\_

## BIBLIOGRAFIA

1. Galiè N et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(12):1464.e1-e58
2. Asherson RA, Mackworth-Young CG, Boey ML, Hull RG, Saunders A, Gharavi AE, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Br Med J* 1983;287:1024-5
3. Tam L-S, Li EK. Successful treatment with immunosuppression, anticoagulation and vasodilator therapy of pulmonary hypertension in SLE associated with secondary antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1998;7:495-7.
4. Koike T, Tsusumi A. Pulmonary hypertension and the antiphospholipid syndrome. *Intern Med* 1995;34:938.
5. Kunieda T. Antiphospholipid syndrome and pulmonary hypertension. *Intern Med* 1996;35:842-3.
6. Turjanski AA, Finkielman JD, Vázquez-Blanco M. Isolated tricuspid valve disease in antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1998;8:474
7. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Font J, Cervera R, López-Soto A, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: an European multicenter study of 114 patients. *Am J Med* 1994;96:3-9.
8. Alarcón-Segovia D, Pérez-Vázquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992;21:275-86.
9. Asherson RA, Higenbottam TW, Dinh Xuan AT, Khamashta MA, Hughes GRV. Pulmonary hypertension in a lupus clinic: experience with twenty-four patients. *J Rheumatol* 1990;17:1292-8.
10. Khamashta MA, Hughes GRV. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome. *Curr Op Rheumatol* 1995;7:389-94. 2.
11. Hughes GRV. The anticardiolipin syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1985;3:285-6. 3. Asherson RA, Cervera R, Lahita RG. Latent, incomplete or lupus at all? *J Rheumatol* 1991;18:1783-6.
12. Asherson RA, Cervera R, Lahita RG. Latent, incomplete or lupus at all? *J Rheumatol* 1991;18:1783-6.
13. Miyakis S, Lockwhin MD, Atsumit T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
14. Asherson RA, Cervera R. The antiphospholipid syndrome: a syndrome in evolution. *Ann Rheum Dis* 1992;51:147-50.
15. Cervera R, Font J, López-Soto A, Casals F, Pallarés L, Bové A, et al. Isotype distribution of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: prospective analysis of a series of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 1990;49:109-13.
16. Ordi Ros J, O'Callaghan AS, Vilardell M. Thrombotic manifestations in the antiphospholipid syndrome. In: Asherson RA, Cervera R, Piette J-C, et al, editors. *The antiphospholipid syndrome II: autoimmune thrombosis*. Amsterdam: Elsevier Science; 2002. p. 145–54.
17. Koike T, Tsusumi A. Pulmonary hypertension and the antiphospholipid syndrome. *Intern Med* 1995;34:938.
18. Kunieda T. Antiphospholipid syndrome and pulmonary hypertension. *Intern Med* 1996;35:842-3.
19. Turjanski AA, Finkielman JD, Vázquez-Blanco M. Isolated tricuspid valve disease in antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1998;8:474-6.
20. Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3(7):564–7.
21. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension—not so rare after all. *N Engl J Med* 2004; 350(22):2236
22. Asherson RA, Mackworth-Young CG, Boey ML, Hull RG, Saunders A, Gharavi AE, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Br Med J* 1983;287:1024-5.
23. Asherson RA, Morgan SH, Harris EN, Gharavi AE, Hughes GRV, Millar AB. Pulmonary hypertension and chronic cutaneous lupus erythematosus: association with lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum* 1985;28:118.
24. Hainaut P, Lavanne E, Magy JM, Lebacqz G. Circulating lupus type anticoagulant and pulmonary hypertension associated with mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol* 1986;5:96.
25. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RHW, Machin SJ, Barquinero J, et al. The “primary” antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989;68:366-74.
26. Font J, López-Soto A, Cervera R, Balasch J, Pallarés L, Navarro M, et al. The “primary” antiphospholipid syndrome: antiphospholipid antibody pattern and clinical features of a series of 23 patients. *Autoimmunity* 1991;9:69-75.
27. Jeffrey P, Asherson RA, Rees PJ. Recurrent deep venous thrombosis and thromboembolic pulmonary hypertension in the “primary” antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1989;7: 567-9.
28. Alarcón-Segovia D, Sánchez-Guerrero J. Primary antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1989;16:482-8.
29. Nagai H, Yasuma K, Katsuki T, Shimakura A, Usuda K, Nakamura Y, et al. Primary antiphospholipid syndrome and pulmonary hypertension with prolonged survival. A case report. *Angiology* 1997;48:138-7.
30. Alarcón-Segovia D, Pérez-Vázquez ME, Villa AR, Drenkard C, Cabiedes J. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992;21:275-86.
31. Asherson RA, Higenbottam TW, Dinh Xuan AT, Khamashta MA, Hughes GRV. Pulmonary hypertension in a lupus clinic: experience with twenty-four patients. *J Rheumatol* 1990;17:1292-8.
32. Lei YX, Zhang X, Cui Y, Dong GF, Luo RQ. Clinical analysis of 79 pulmonary arterial hypertension cases from 1892 connective tissue disease patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2009 Nov 10;89(41):2934-7.
33. Cervera R, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1428-1432
34. Ayse CeXe, Murat Inanc, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: relationship with antiphospholipid antibodies and severe disease outcome. *Rheumatol Int* (2011) 31:183–189