



---

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

**SECRETARÍA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
“DR. EDUARDO LICEAGA”  
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**

**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LAS ENFERMEDADES DE  
TEJIDO CONECTIVO EN PACIENTES DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL  
DE MÉXICO”**

**T E S I S D E P O S G R A D O  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**P R E S E N T A:**

**CARLOS ANDRÉS PRADO ANAYA**  
MÉDICO RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA DEL  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

**ASESORES DE TESIS**

**DR. JULIO CÉSAR CASASOLA VARGAS**  
M. en C.M. y MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA, HOSPITAL GENERAL DE  
MÉXICO

**DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA, UNAM  
JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA, HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

**Ciudad de México, 25 de Julio de 2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

<b>CONTENIDO</b>	
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>IV</b>
<b>ABREVIATURAS</b>	<b>V</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>VI</b>
<b><u>INTRODUCCIÓN</u></b>	<b><u>1</u></b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>5</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>6</b>
<b>OBJETIVO GENERAL</b>	<b>6</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>7</b>
<b>HIPÓTESIS</b>	<b>7</b>
<b><u>MATERIAL Y MÉTODOS</u></b>	<b><u>8</u></b>
<b>TIPO DE ESTUDIO</b>	<b>8</b>
<b>POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA</b>	<b>8</b>
<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN</b>	<b>8</b>
<b>VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN</b>	<b>10</b>
<b>RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS</b>	<b>25</b>
<b>IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO</b>	<b>26</b>
<b><u>RESULTADOS</u></b>	<b><u>27</u></b>
<b><u>DISCUSIÓN</u></b>	<b><u>32</u></b>
<b><u>CONCLUSIONES</u></b>	<b><u>34</u></b>
<b><u>REFERENCIAS</u></b>	<b><u>35</u></b>
<b><u>ANEXO I TABLAS</u></b>	<b><u>37</u></b>
<b><u>ANEXO II FORMATOS DE REGISTRO Y CARTA DE INICIO DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN</u></b>	<b><u>45</u></b>

## LISTA DE TABLAS

<i>Tabla 1 Clasificación de Hipertensión Pulmonar por Ecocardiografía</i> .....	35
<i>Tabla 2 Características demográficas</i> .....	35
<i>Tabla 3 Enfermedad reumática y frecuencia por criterios ACR</i> .....	36
<i>Tabla 4 Autoanticuerpos y gravedad de Hipertensión Pulmonar por Ecocardiografía</i> .....	37
<i>Tabla 5 Enfermedad de tejido conectivo, signos y síntomas de enfermedad reumática y gravedad de la Hipertensión Pulmonar por Ecocardiografía</i> .....	38
<i>Tabla 6 Enfermedad de tejido conectivo, radiografía de tórax y gravedad de la Hipertensión Pulmonar</i> .....	39
<i>Tabla 7 Enfermedad de tejido conectivo. Síntomas y signos de Hipertensión Pulmonar y gravedad de la Hipertensión Pulmonar por Ecocardiografía</i> .....	40
<i>Tabla 8 Principales datos hemodinámicos ecocardiográficos y gravedad de la Hipertensión Pulmonar</i> .....	41
<i>Tabla 9 Cateterismo cardíaco derecho con reto con Iloprost. Principales variables hemodinámicas de acuerdo a la enfermedad de tejido conectivo.</i> .....	41
<i>Tabla a Principales valores hemodinámicos obtenidos mediante Ecocardiografía</i> .....	42

## ***AGRADECIMIENTOS***

A Dios por permitirme llegar hasta donde estoy.

A mis padres por su inalcanzable apoyo y amor, porque sin ellos esto no sería posible.

A mis maestros por conducirme hacia la ruta correcta.

A mi asesor de tesis por su gran apoyo.

A mis amigos por no permitirme caer.

## **ABREVIATURAS**

**ACR:** American College of Rheumatology (Colegio Americano de Reumatología)

**Anti—U1RNP:** Anticuerpos antiRibonucleoproteína 1

**DLCO:** Capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono

**ETT:** Ecocardiografía transtorácica

**EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

**HAP:** Hipertensión Arterial Pulmonar

**HP:** Hipertensión Pulmonar

**INR:** Índice normalizado del Ratio

**LES:** Lupus eritematoso sistémico

**mmHg:** milímetros de Mercurio

**mPAP:** Valor medio de la Presión Arterial Pulmonar

**NT proBNP:** Porción N-terminal del pro-péptido natriurético cerebral

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**PDAP:** Presión Diastólica Arterial Pulmonar

**PNC:** Péptido natriurético cerebral

**PSAP:** Presión Sistólica Arterial Pulmonar

**REMEHIP:** Registro Mexicano de Hipertensión Pulmonar

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La hipertensión pulmonar es una enfermedad poco frecuente en los pacientes con enfermedad de tejido conectivo, más prevalente en esclerosis sistémica y lupus eritematoso generalizado. Se asocia con incremento en la morbilidad al ser el aparato respiratorio uno de los órganos más afectados, generando deterioro de la calidad de vida y alteraciones en la clase funcional. Existen pocos registros de la prevalencia de este padecimiento. Resulta necesario establecer la prevalencia de esta complicación en el Hospital General de México y determinar los factores que predicen peor pronóstico para actuar tempranamente en su tratamiento.

**OBJETIVOS:** Describir las características clínicas e identificar factores de mal pronóstico de los pacientes con Hipertensión Pulmonar y enfermedades del tejido conectivo más frecuentes en la consulta externa y hospitalización del servicio de Reumatología del Hospital General de México.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio observacional, retrospectivo y analítico. Se revisaron 25 expedientes de pacientes con enfermedad de tejido conectivo en quienes se realizó el diagnóstico de hipertensión pulmonar por ecocardiografía transtorácica y/o cateterismo cardiaco derecho. Se describieron las características ecocardiográficas y/o del cateterismo basal derecho encontradas por grupo; se realizó la caracterización clínica e identificación de factores de mal pronóstico mediante la aplicación de estadística descriptiva, prueba de t, prueba exacta de Fisher, U de Mann Whitney, Chi cuadrada y calculo de razón de momios (OR).

**RESULTADOS:** Se estudiaron 25 pacientes del Servicio de Reumatología con enfermedad de tejido conectivo e hipertensión pulmonar por ECOTT y/o cateterismo cardiaco derecho; 84% prevalentes. 92% fueron mujeres. La evolución de la enfermedad de tejido conectivo fue de 6 años ( $\pm$  4.8). El 7% eran hipertensos y 64% tenían neumopatía intersticial. 48% tuvo Lupus Eritematoso Generalizado; 24% Esclerosis sistémica limitada; 12% Esclerosis sistémica difusa; 8% Artritis reumatoide; 4% polimiositis y 4% síndrome antifosfolipido primario. Anticuerpos antinucleares con patrón citoplasmático estaban elevados en hipertensión pulmonar grave y el patrón homogéneo en hipertensión pulmonar moderada. El fenómeno de Raynaud se mantuvo a diferentes frecuencias en los tres grupos de hipertensión pulmonar. Se encontraron alteraciones en la motilidad esofágica e intestinal y úlceras cutáneas con hipertensión pulmonar grave en el grupo de esclerosis sistémica variedad difusa. Se presentó disnea en 96%, serositis en 68%. La PSAP media que se encontró en el grupo de hipertensión pulmonar leve fue 41.8 mmHg ( $\pm$  2.23); 53.8 mmHg ( $\pm$  4.20) en hipertensión pulmonar moderada y 77.2 mmHg ( $\pm$  22.3) en hipertensión pulmonar grave. En los pacientes con cateterismo cardiaco derecho se presentó respuesta a Iloprost en Esclerosis sistémica limitada y difusa.

**CONCLUSIONES:** La hipertensión pulmonar grave se presentó en el 44% de los casos, la esclerosis sistémica variedad cutánea limitada fue la que tuvo la mayor proporción de pacientes con hipertensión pulmonar grave. No se encontró diferencias estadísticas entre las variables clínicas y los grados de hipertensión pulmonar, ni entre las diferentes enfermedades estudiadas. La debilidad principal de nuestro estudio es la poca cantidad de casos, por lo que se deberán de reclutar más casos para poder tener un mayor poder estadístico.

**PALABRAS CLAVE:** Hipertensión pulmonar, ecocardiografía, cateterismo cardiaco derecho, enfermedad de tejido conectivo.

# INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) pertenece a un grupo de enfermedad vascular caracterizada por aumento progresivo de las resistencias vasculares pulmonares y de la presión arterial pulmonar, con remodelado vascular del ventrículo derecho, disfunción ventricular, síndromes de insuficiencia cardíaca y finalmente, muerte prematura.<sup>(1)</sup>

Se define como la media de la presión arterial pulmonar (mPAP) de 25 mmHg o mayor, medida por cateterismo derecho. Las causas de hipertensión pulmonar son diversas, pero independientemente de la causa, la elevación crónica de las presiones arteriales pulmonares conduce a tensión, dilatación, disfunción y finalmente falla cardíaca derecha.

Los principales registros de la asociación de Hipertensión Arterial Pulmonar y Enfermedad del Tejido Conectivo son el estudio francés US REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management, US Pulmonary Hypertension Connection Registry, español y COMPERA (europeo). En estos registros la hipertensión arterial pulmonar en pacientes con enfermedad de tejido conectivo oscila entre el 15% y 30%.<sup>(2)</sup> Es una complicación importante de las enfermedades de tejido conectivo, un grupo de enfermedades caracterizado por daño vascular, autoinmunidad, inflamación tisular y disfunción orgánica que incluye esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta de tejido conectivo y con menor frecuencia artritis reumatoide, polimiositis/dermatomiositis y síndrome de Sjögren.<sup>(3)</sup>

Entre las enfermedades del tejido conectivo la esclerosis sistémica es la forma más común con una prevalencia reportada entre el 7% y 12% basado en la proporción de pacientes que se han sometido a cateterismo cardíaco derecho, siendo la hipertensión arterial pulmonar la principal causa de muerte en este grupo de pacientes. Comparado con pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática los pacientes con enfermedades de tejido conectivo tienen mayor mortalidad, menor distancia en la prueba de caminata de los 6 minutos, niveles mayores de péptido natriurético cerebral, peor función del

ventrículo derecho, disfunción cardíaca izquierda, menor capacidad pulmonar e incremento en el riesgo de enfermedad pericárdica.<sup>(4)</sup>

Debido a las limitaciones para realización de cateterismo cardíaco derecho, se ha utilizado la ecocardiografía transtorácica como herramienta de detección en pacientes con esclerosis sistémica y sospecha de hipertensión arterial pulmonar. La sensibilidad y especificidad para detectar hipertensión arterial pulmonar estimada por ETT es de 0.79 a 1.00 y 0.60 a 0.98 respectivamente. El ecocardiograma transtorácico estima la presión sistólica arterial pulmonar por la presión sistólica del ventrículo derecho, la cual es equivalente a la presión sistólica arterial pulmonar en ausencia de obstrucción al flujo. Se debe sospechar hipertensión arterial pulmonar si la presión sistólica del ventrículo derecho es mayor de 40 mmHg.<sup>(5)</sup>

Las guías actuales recomiendan el tamizaje regular por ecocardiografía en pacientes con esclerosis sistémica y ciertas características de la enfermedad como esclerodactilia, anomalías en la capilaroscopia y presencia de autoanticuerpos específicos.<sup>(6)</sup> El estudio DETECT es un amplio estudio transversal e internacional que incluyó a más de 400 pacientes de 60 centros en 18 países mediante la creación de un algoritmo de detección de hipertensión arterial pulmonar en pacientes con esclerosis sistémica. Incluye anomalías del DLCO menor o igual al 60% y enfermedad con duración mayor a 3 meses.

El primer paso que utiliza es un simple test de tamizaje que incluye la presencia de telangiectasias, anticuerpos anti-centrómero, electrocardiograma con desviación del eje hacia la derecha, bajo DLCO y biomarcadores séricos urato y N-terminal péptido natriurético pro-B. Perfiles de autoanticuerpos específicos se han asociado con el incremento del riesgo de desarrollar HAP en estos pacientes; específicamente la ausencia del anticuerpo anti-scl 70 predice un riesgo más elevado, asimismo la presencia de anticuerpos anticentrómero, anti-U1RNP, anticuerpos antinucleares con patrón nucleolar y anticuerpos antifosfolípidos denotan un perfil de riesgo incrementado.<sup>(2,6,7)</sup> En las últimas dos décadas la

enfermedad intersticial pulmonar y la hipertensión arterial pulmonar han sido las principales causas de defunción en pacientes con esclerosis sistémica. La sobrevida estimada a 3 años en este grupo de pacientes sin tratamiento es del 50-60% y es peor que el pronóstico observado en la hipertensión arterial pulmonar idiopática. Algunos factores pueden explicar este pobre pronóstico, entre ellos se han propuesto la edad avanzada, cardiomiopatía y la alta prevalencia de enfermedad pulmonar veno-oclusiva.<sup>(8)</sup>

La hipertensión arterial pulmonar se caracteriza por el remodelado de las pequeñas a medianas arteriolas, histopatológicamente se caracteriza por crecimiento excéntrico y obliterante de la media que está compuesta principalmente por células de músculo liso y miofibroblastos.<sup>(2)</sup> La autoinmunidad parece tener un componente central del remodelado vascular en la hipertensión arterial pulmonar. Los cambios vasculares característicos, la apoptosis de células endoteliales, la expresión incrementada de moléculas de adhesión debido a la activación de células endoteliales, reclutamiento de células inflamatorias, un estado procoagulante, proliferación de la íntima y fibrosis adventicia debido a obliteración vascular han sido descritos como cambios tempranos en la esclerosis sistémica.<sup>(9)</sup> En las enfermedades de tejido conectivo la hipertensión arterial pulmonar puede existir con asociación entre fibrosis intersticial o de manera aislada, es decir en ausencia de enfermedad intersticial pulmonar o hipoxemia crónica, lo cual es resultado del compromiso vascular en donde ha sido directamente implicado un desbalance de la actividad de los mediadores que regulan el tono vasomotor y los niveles de endotelina 1 que se encuentran elevados en la circulación pulmonar y sistémica causando vasoconstricción, proliferación de células del endotelio vascular, hipertrofia del músculo liso y remodelado vascular irreversible a nivel pulmonar. La endotelina 1 parece tener un rol significativo en la patogénesis de la hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades del tejido conectivo.<sup>(10)</sup>

En lupus eritematoso sistémico la prevalencia de hipertensión arterial pulmonar ha sido reportada entre el 0.5 y 17%<sup>(11)</sup>. La prevalencia de HAP en lupus eritematoso sistémico se estima entre el 0.5% y 43% en algunos estudios previos y del 0.5% al 17.5% en dos estudios franceses.<sup>(12)</sup> El estudio REVEAL confirma determinadas características en el grupo de pacientes con lupus eritematoso sistémico e hipertensión

arterial pulmonar, predominancia del género femenino, edad de presentación de 18 a 40 años con una relación mujer: hombre de 10:1, el 37% de los pacientes eran caucásicos comparado con 87% de los pacientes con mismas características en HAP asociada a esclerosis sistémica. Los síntomas de presentación más comunes fueron disnea, dolor torácico, tos seca y fatiga. El comienzo de los síntomas no correlaciona con la duración de la enfermedad y el grado de manifestaciones extrapulmonares. Los hallazgos en la exploración física son ingurgitación yugular, reforzamiento del S2, soplos de insuficiencia pulmonar o tricúspideas, ascitis, edema de extremidades inferiores.<sup>(13)</sup> El estudio de Lian et al examina los predictores que contribuyen a la HAP asociada a lupus eritematoso sistémico utilizando modelos de regresión univariada y multivariada, identificando como factores de progresión la presencia de fenómeno de Raynaud, anticuerpos anti-U1 RNP, anticuerpos anticardiolipina positivos y serositis. El fenómeno de Raynaud como manifestación extrapulmonar es uno de los mayores predictores de hipertensión arterial pulmonar en lupus eritematoso sistémico y se presenta hasta en el 75% de los pacientes a diferencia del 10% al 45% en los pacientes con lupus sin diagnóstico de HAP.<sup>(14)</sup>

La elevada prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con HAP asociada a LES es muy bien conocida, ocurre en el 83% de estos pacientes y en el 30% a 50% de los pacientes con LES sin HAP. Los anticuerpos antifosfolípidos activan las células endoteliales, monocitos y plaquetas, favoreciendo un estado protrómbotico. Los pacientes con la presencia de estos anticuerpos son más susceptibles al desarrollo de arteriopatía trombotica y requieren una evaluación cuidadosa para detectar hipertensión pulmonar asociada a tromboembolia pulmonar crónica. Los niveles incrementados de endotelina 1 se han reportado en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos y posiblemente contribuyen a la vasoconstricción y a la hipertensión arterial pulmonar.<sup>(15)</sup>

Por otro parte el ácido úrico, un producto final del catabolismo de las purinas se ha encontrado a niveles elevados en pacientes con hipertensión pulmonar de diferentes etiologías. Hoy en día el significado clínico de la elevación de los niveles de ácido úrico en HAP asociada a LES es escasa. En 2015 en México se condujo un estudio post Hoc en el cual se determinaba la asociación entre hiperuricemia y desarrollo de

HAP en LES, sumándose este como un factor predictor.<sup>(16)</sup> Asimismo en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” de este mismo país se condujo otro análisis en el que se predecía la mortalidad asociada a hipertensión arterial pulmonar medida por ecocardiografía de acuerdo a las definiciones de la European Society of Cardiology (ESC), European Respiratory Society (ERS) y la International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) correlacionando además factores adicionales (asociaciones clínicas, biomarcadores, perfil de autoanticuerpos, sobrevida y mortalidad asociada por cualquier causa entre lupus eritematoso sistémico e hipertensión arterial pulmonar, encontrando útil la definición operacional de las instituciones comentadas para la determinación de HAP por ecocardiografía y que la historia de tromboembolismo pulmonar, vasculitis y hemorragia pulmonar, daño orgánico acumulado y enfermedad de larga duración son factores útiles para predecir la mortalidad a 6 años en este grupo de pacientes.<sup>(17)</sup>

Existen pocos datos de la prevalencia de hipertensión pulmonar en pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo. Un estudio reciente aplicado a una cohorte de 147 pacientes noruegos con enfermedad mixta del tejido conectivo demostró que mediante la evaluación ecocardiográfica y con cateterismo cardíaco derecho con presión sistólica del ventrículo derecho mayor de 40 mmHg, únicamente 5 pacientes (3.4%) desarrollaron hipertensión pulmonar en un seguimiento de 5.6 años.

Estudios publicados acerca de la frecuencia de hipertensión arterial pulmonar en otras enfermedades de tejido conectivo reportan una prevalencia relativamente elevada, únicamente basados en mediciones por ecocardiografía sin la confirmación mediante cateterismo cardíaco derecho. Tres estudios de cohorte en pacientes con artritis reumatoide estiman la prevalencia entre el 20% y 26.7% con valores de PSAP mayores de 30 mmHg en ausencia de enfermedad intersticial pulmonar o falla cardíaca izquierda, encontrando en los tres estudios solo dos pacientes con PSAP mayor de 50 mmHg.<sup>(2)</sup>

El diagnóstico temprano y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar del grupo 1 puede mejorar la calidad de vida y el desenlace en estos pacientes. La realización de un estudio tan básico como el electrocardiograma nos permite apreciar cambios, resultado de la adaptación estructural y funcional del

ventrículo derecho: la frecuencia cardíaca, duración del QRS y eje eléctrico. <sup>(18)</sup> De igual forma el tamizaje en pacientes con sintomatología mínima mediante la aplicación de pruebas de funcionamiento pulmonar, DLCO, caminata de 6 minutos, ecocardiografía transtorácica, medición de NT proBNP debe realizarse tan pronto como aparezca algún signo o síntoma sugestivo de hipertensión arterial pulmonar. <sup>(9)</sup>

## ***Justificación***

En el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga se atienden en promedio en la consulta externa de Reumatología 11,470 consultas en un período de 9 meses de las cuales 9059 son consultas subsecuentes de las diferentes clínicas. De este total el diagnóstico mas prevalente es el de artritis reumatoide seropositiva en 28.55%, lupus eritematoso generalizado con compromiso de órganos o sistemas 18.13%, y en menor proporción: esclerosis sistémica 3.17%, síndrome de Sjögren 2.53%, dermatomiositis 0.65%. Actualmente no se cuenta con registro de la prevalencia de hipertensión pulmonar en los pacientes con enfermedades de tejido conectivo, esto resulta difícil ya que se presenta con mayor frecuencia en esclerosis sistémica y lupus eritematoso generalizado por lo que la realización de este estudio nos permitirá caracterizar clínicamente esta complicación, identificar la asociación con factores del huésped que predicen peor pronóstico, identificar a los pacientes que ya reciben tratamiento, conocer la historia natural y conducir a estudios prospectivos para la identificación temprana y así poder incidir en un mejor pronóstico y menor afección a su calidad de vida.

## ***Objetivos***

### **Objetivo General**

Describir las características clínicas de la Hipertensión Pulmonar en pacientes con las enfermedades del tejido conectivo más frecuentes en la consulta externa y hospitalización del servicio de Reumatología del Hospital General de México.

## **Objetivos Específicos**

- a) Identificar los autoanticuerpos que se relacionen con mayor gravedad de la enfermedad.
  
- b) Determinar los principales signos y síntomas de enfermedad reumática y de hipertensión pulmonar que se relacionan con mayor gravedad por ecocardiografía y/o cateterismo cardiaco derecho.

## ***Hipótesis***

No aplica por tratarse de un estudio descriptivo.

# MATERIAL Y MÉTODOS

## ***Tipo de estudio***

Se realizó un estudio observacional, transversal y analítico de las principales variables predictoras en hipertensión pulmonar y enfermedades de tejido conectivo.

## ***Población en estudio y tamaño de la muestra***

Se revisaron 25 expedientes de pacientes de la consulta externa y Hospitalización del Servicio de Reumatología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. No se realizó cálculo de muestra debido al tipo de recolección de datos (muestreo no probabilístico por conveniencia). Se incluyeron los pacientes para los cuales se encontró disponible el expediente, sus antecedentes y los datos de interés. La duración total del estudio fue de aproximadamente 8 meses. Incluyó la Etapa Clínica (elaboración y aprobación de protocolos por parte del Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación del Hospital General de México), la Etapa de Reclutamiento de Pacientes y la redacción de Informes finales.

## ***Criterios de inclusión, exclusión y eliminación***

Los pacientes fueron seleccionados de acuerdo a las siguientes consideraciones:

- a) Criterios de inclusión:
  - a. Cualquier género
  - b. Edad entre 18 y 75 años
  - c. Pacientes atendidos en hospitalización ó consulta externa del Servicio de Reumatología con enfermedad de tejido conectivo según los siguientes criterios de clasificación:
    - i) Esclerosis sistémica limitada y difusa del ACR/EULAR 2013.
    - ii) Lupus eritematoso generalizado ACR 1997 y SLICC 2012.
    - iii) Artritis reumatoide ACR 2010.
    - iv) Síndrome de Sjögren en base a los criterios del consenso Americano-Europeo del 2002.

- v) Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario de acuerdo a los criterios de Sapporo y Sidney 2006.
  - vi) Dermatomiositis y polimiositis en base a los criterios de Bohan y Peter así como los criterios de clasificación de miopatías inflamatorias idiopáticas del Grupo de Estudio Muscular/Centro Neuromuscular Europeo del 2004.
  - vii) Criterios Diagnósticos de Alarcón–Segovia para Enfermedad Mixta del Tejido conectivo (1989).
- d. Pacientes que cumplan los criterios de clasificación de 2 o más enfermedades del tejido conectivo con exclusión del Síndrome de Sjögren.
  - e. Pacientes con enfermedad indiferenciada del tejido conectivo.
  - f. Pacientes con vasculitis de pequeños o de grandes vasos de acuerdo a los criterios ACR 1990.
  - g. Diagnóstico ecocardiográfico de hipertensión pulmonar cuando la presión sistólica del ventrículo derecho (equivalente a la presión sistólica arterial pulmonar) sea igual ó mayor de 40 mmHg ó por cateterismo cardíaco derecho basal cuando la presión arterial pulmonar media en reposo sea mayor de 25 mmHg ó de 30 mmHg con ejercicio.
- b) Criterios de exclusión:
    - a. Anomalías graves de la función pulmonar (capacidad vital < del 60% del predicho, VEF1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) < del 50% del predicho.
    - b. Otras causas de hipertensión pulmonar no asociada a enfermedad del tejido conectivo.

### ***Variables y escalas de medición***

En todos los pacientes se aplicó el instrumento de registro del protocolo **REMEHIP** (Registro Mexicano de Hipertensión Pulmonar), inscrito en [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) con el número de registro NCT02252705, cuyo investigador principal es el Dr. Julio Sandoval Zarate (coordinador nacional) en el cual se incluye en dicho cuestionario (Anexo 1) todas las variables con a) fecha de inicio de síntomas, b) historial médico, c) antecedentes personales y familiares, d) tratamiento médico al ingreso, e) examen médico, f) clase funcional de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), g) caminata de seis minutos, h) electrocardiograma (ECG), i) radiografía de tórax, j) ecocardiograma transtorácico, k) pruebas de función pulmonar, l) gammagrafía pulmonar ventilatoria/perfusoria (V/P) o angiografía pulmonar y/o angiotomografía pulmonar, m) cateterismo cardíaco derecho y, siempre que sea posible, reto vasodilatador agudo indicado, n) biomarcadores: troponina I (TnI), péptido natriurético cerebral (PNC), Dímero-D (DD), INR, o) tratamiento médico actual, p) evolución hospitalaria y durante el seguimiento.

Para fines de este protocolo solo se utilizaron algunas variables del REMEHIP: radiografía de tórax, electrocardiograma en reposo, pro péptido natriurético cerebral, péptido natriurético cerebral, ecocardiograma transtorácico, cateterismo cardíaco derecho, pruebas de función respiratoria (DLCO, espirometría, caminata de los 6 minutos), dímero D basal, troponina I, INR, gammagrama pulmonar y angiotomografía para descartar tromboembolismo pulmonar. El resto de las variables se integro a la base de datos del protocolo REMEHIP.

Para evaluar la prevalencia y caracterización clínica de las enfermedades de tejido conectivo asociadas a hipertensión pulmonar se incluyó el instrumento de registro de datos de este protocolo de investigación con Número DI/16/404-A/03/042 (Anexo 2) con variables en las que se determina la evolución de la enfermedad del tejido conectivo, criterios de clasificación, intervalo de los síntomas y el diagnóstico, datos que orienten a afección orgánica o sistémica, asociación con autoanticuerpos y clinimetría cuando aplique.

<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Unidad</b>	<b>Definición operacional</b>
<b>Género</b>	Cualitativa nominal	No aplica 1=Mujer 2=Hombre	Carácter que se le asigna a las especificaciones de un espécimen.
<b>Edad</b>	Cuantitativa continua	Años	Tiempo que ha vivido una persona.
<b>Peso</b>	Cuantitativa continua	Kilogramos	Fuerza de gravedad que actúa sobre el cuerpo del sujeto sobre un punto de apoyo.
<b>Talla</b>	Cuantitativa continua	Metros	Longitud del Cuerpo del sujeto.
<b>Frecuencia cardíaca</b>	Cuantitativa continua	Latidos por minuto	Número de sístoles que efectúa el corazón en un lapso de tiempo.
<b>Frecuencia respiratoria</b>	Cuantitativa continua	Número de movimientos respiratorios por minuto	Número de respiraciones que efectúa un ser vivo en un lapso de tiempo.
<b>Tensión arterial sistólica</b>	Cuantitativa continua	mmHg	Fuerza que ejerce la sangre sobre la pared de los vasos sanguíneos arteriales durante la sístole ventricular.
<b>Tensión arterial diastólica</b>	Cuantitativa continua	mmHg	Fuerza que ejerce la sangre sobre la pared de los vasos sanguíneos arteriales durante la diástole ventricular.
<b>Clase funcional</b>	Cualitativa ordinal	Clases	Clasificación en cuatro grados de acuerdo a la severidad de la HP, modificado del NYHA y OMS.
<b>Diabetes mellitus</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, consecuencia de defectos en la secreción y/o acción de la insulina.
<b>Hipertensión arterial sistémica</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de presión sanguínea en las arterias.
<b>Enfermedad pulmonar</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Grupo de enfermedades de diferente etiología con afección del parénquima pulmonar.
<b>Esclerosis sistémica limitada</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Trastorno autoinmunitario de causa desconocida y origen multifactorial caracterizada por afectación vascular y cambios inflamatorios (fibrosis) con

			principal afección a piel.
<b>Esclerosis sistémica difusa</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Trastorno autoinmunitario de causa desconocida y origen multifactorial caracterizada por afectación vascular y cambios inflamatorios (fibrosis) con principal afección a diversos órganos y sistemas.
<b>Lupus eritematoso generalizado</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Enfermedad autoinmune crónica que afecta al tejido conjuntivo, caracterizada por inflamación y daño de tejidos mediado por el sistema inmunitario, específicamente debido a la unión de anticuerpos a las células del organismo y al depósito de complejos.
<b>Artritis reumatoide seropositiva</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Enfermedad inflamatoria sistémica autoinmune, caracterizada por sinovitis persistente de las articulaciones, típicamente las pequeñas, produciendo destrucción progresiva y generando distintos grados de deformidad e incapacidad funcional.
<b>Síndrome de Sjögren</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por destrucción de las glándulas exocrinas.
<b>Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Enfermedad protrombótica autoinmune y sistémica caracterizada por trombosis vascular venosa y arterial, alteraciones obstétricas y hematológicas, trombocitopenia, anemia hemolítica y presencia de anticuerpos antifosfolípidos circulantes.
<b>Dermatomiositis</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Grupo heterogéneo de enfermedades autoinmunes adquiridas caracterizadas por un infiltrado inflamatorio del músculo estriado con microangiopatía trombótica mediada por complemento.
<b>Polimiositis</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Grupo heterogéneo de enfermedades autoinmunes adquiridas caracterizadas por un infiltrado inflamatorio del músculo estriado mediada por células T.
<b>Enfermedad mixta del tejido conectivo</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Conectivopatía caracterizada por la presencia de títulos elevados de anticuerpos antiRNP junto con una mezcla de datos clínicos de LES,

			esclerodermia y polimiositis.
<b>Síndrome de sobreposición</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Entidad que reúnen los criterios de clasificación para 2 o más enfermedades del tejido conectivo.
<b>Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Entidad en la que se presentan aisladamente datos clínicos asociados a enfermedad de tejido conectivo que no cumple los criterios de clasificación en ese momento para alguna particular.
<b>Vasculitis</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Afección caracterizada por inflamación de vasos de grande, pequeño o mediano calibre.
<b>Proteína C reactiva</b>	Cuantitativa continua	mg/dl	Reactante de fase aguda.
<b>Velocidad de sedimentación globular</b>	Cuantitativa continua	mm/hora	Método indirecto de medición de las diferentes proteínas en el plasma con elevación en el contexto de inflamación por diferentes causas.
<b>antiSCL70</b>	Cualitativa nominal	U/ml	Concentración sérica del autoanticuerpo antiSCL70.
<b>antiRNA polimerasa III</b>	Cualitativa nominal	U/ml	Concentración sérica del autoanticuerpo antiRNA polimerasa III.
<b>antiDNA dc</b>	Cualitativa nominal	UI/ml	Concentración sérica de antiDNA doble cadena.
<b>Anti SM</b>	Cualitativa nominal	U/ml	Concentración sérica del autoanticuerpo antiSM.
<b>Anticuerpos antinucleares patrón centromérico</b>	Cualitativa nominal	No aplica	Inmunoglobulinas que reaccionan contra proteínas del centrómero.
<b>Anticuerpos antinucleares patrón Citoplasmático</b>	Cualitativa nominal	No aplica	Inmunoglobulinas que reaccionan contra proteínas citoplasmáticas.
<b>Anticuerpos antinucleares patrón nuclear</b>	Cuantitativa discreta	No aplica	Inmunoglobulinas que reaccionan contra componentes autólogos nucleares.
<b>Anticuerpos antinucleares patrón nucleolar</b>	Cuantitativa discreta	No aplica	Inmunoglobulinas que reaccionan contra componentes autólogos nucleolares.

<b>Anticuerpos antinucleares patrón mitocondrial</b>	Cuantitativa discreta	No aplica	Inmunoglobulinas que reaccionan contra componentes autólogos mitocondriales.
<b>Anticuerpos antinucleares patrón moteado grueso</b>	Cuantitativa discreta	No aplica	Inmunoglobulinas que reaccionan por inmunofluorescencia indirecta con patrón de tinción moteado grueso.
<b>Anticuerpos antinucleares patrón moteado fino</b>	Cuantitativa discreta	No aplica	Inmunoglobulinas que reaccionan por inmunofluorescencia indirecta con patrón de tinción moteado fino.
<b>Anticuerpos antinucleares patrón homogéneo</b>	Cuantitativa discreta	No aplica	Inmunoglobulinas que reaccionan por inmunofluorescencia indirecta con patrón de tinción homogéneo.
<b>Anticuerpos antinucleares patrón periférico</b>	Cuantitativa discreta	No aplica	Inmunoglobulinas que reaccionan por inmunofluorescencia indirecta con patrón de tinción hacia la periferia.
<b>Anti CCP</b>	Cuantitativa discreta	U/ml	Concentración sérica de antiCCP.
<b>Factor reumatoide IgG</b>	Cuantitativa discreta	UI/ml	Concentración sérica de factor reumatoide IgG.
<b>Anti Ro/SSA</b>	Cuantitativa continua	U/ml	Concentración sérica del autoanticuerpo anti Ro/SSA.
<b>Anti La/SSB</b>	Cuantitativa continua	U/ml	Concentración sérica del autoanticuerpo Anti La/SSB.
<b>Anticardiolipinas IgA</b>	Cuantitativa continua	APL/ml	Concentración sérica de niveles de anticardiolipinas IgA.
<b>Anticardiolipinas IgG</b>	Cuantitativa continua	GPL/ml	Concentración sérica de niveles de anticardiolipinas IgG.
<b>Anticardiolipinas IgM</b>	Cuantitativa continua	MPL/ml	Concentración sérica de niveles de anticardiolipinas IgM.
<b>Anticoagulante lúpico</b>	Cualitativa nominal	No aplica	Inmunoglobulina que se une a los fosfolípidos y proteínas asociadas a la membrana celular.
<b>Antibeta 2 glicoproteínas 1</b>	Cuantitativa continua	U/ml	Concentración sérica del autoanticuerpo Antibeta 2 glicoproteína 1.
<b>antiJo1</b>	Cuantitativa continua	U/ml	Concentración sérica del autoanticuerpo antiJo1.
<b>antiMi2</b>	Cuantitativa continua	U/ml	Concentración sérica del autoanticuerpo antiMi2.

<b>AntiU1RNP</b>	Cuantitativa continua	U/ml	Concentración sérica de los autoanticuerpos antiU1RNP.
<b>p-ANCA</b>	Cuantitativa continua	U/ml	Concentración sérica de p-ANCA.
<b>c-ANCA</b>	Cuantitativa continua	U/ml	Concentración sérica de c-ANCA.
<b>Afección renal</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Compromiso de dichos órganos manifestado por cumplir los criterios de lesión renal aguda o enfermedad renal crónica de acuerdo a las guías KDIGO. Sedimento urinario activo definido por leucoeritrocituria y proteinuria subnefrótica o nefrótica.
<b>Afección pulmonar</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Compromiso del parénquima pulmonar manifestado por alteración intersticial.
<b>Afección hematológica</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Alteración a nivel de los componentes celulares de la sangre caracterizado por leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, anemia.
<b>Afección nerviosa</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Alteración a nivel del sistema nervioso central o periférico.
<b>Afección osteomuscular</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Compromiso a nivel articular, óseo o muscular.
<b>Afección gastrointestinal</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Alteraciones de la motilidad gastrointestinal.
<b>Afección a piel</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Lesión a nivel de piel caracterizado por compromiso directo de la microcirculación o alguna de sus capas.
<b>Afección ocular</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Compromiso a nivel de los globos oculares en alguno de sus segmentos.
<b>Afección a serosas</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Presencia de derrame pleural, pericardio ó ascitis.
<b>Afección cardiovascular</b>	Cualitativa nominal	No aplica	Presencia de alteraciones estructurales o funcionales de corazón y vasos
<b>Afección a otro nivel</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Afección en general a nivel de cualquier otro aparato o sistema humano.
<b>Capilaroscopia normal</b>	Cualitativa nominal	No aplica	Técnica diagnóstica no invasiva que permite visualizar la microcirculación

			de diversas áreas que se reporta como normal.
<b>Capilaroscopia Anormal</b>	Cualitativa nominal	No aplica	Técnica diagnóstica no invasiva que permite visualizar la microcirculación de diversas áreas que puede reportarse como: desorganización de microvasculatura, presencia de capilares microangiopáticos, megacapilares, hemorragias, zonas avasculares y neovascularización.
<b>Diagnóstico de Esclerodermia franca por capilaroscopia</b>	Cualitativa nominal	No aplica	Diagnóstico por capilaroscopia de esclerodermia franca.
<b>Capilaroscopia inespecífica</b>	Cualitativa nominal	No aplica	Resultado inespecífico por este método.
<b>Esclerodermia temprana</b>	Cualitativa nominal	No aplica	Diagnóstico por capilaroscopia de esclerodermia temprana.
<b>Esclerodermia activa</b>	Cualitativa nominal	No aplica	Diagnóstico por capilaroscopia de esclerodermia activa.
<b>Esclerodermia tardía</b>	Cualitativa nominal	No aplica	Diagnóstico por capilaroscopia de esclerodermia tardía.
<b>Angiografía con afección sistémica</b>	Cualitativa nominal	No aplica	Técnica radiográfica que emplea un colorante para demostrar afección vascular.
<b>Angiografía con afección capilar, leve, moderada o grave</b>	Cualitativa nominal	No aplica	Técnica radiográfica que emplea un colorante para demostrar afección vascular; se clasifica la gravedad de la afección.
<b>Escala de Rodnan modificado inicial</b>	Cuantitativa discreta	No aplica	Escala clinimétrica aplicada al diagnóstico de esclerodermia para evaluar el grado de afectación cutánea, incluye menos áreas anatómicas que el del Rodnan tradicional.
<b>Escala de Rodnan modificado actual</b>	Cuantitativa discreta	No aplica	Escala clinimétrica durante el seguimiento de esclerodermia para evaluar el grado de afectación cutánea, incluye menos áreas anatómicas que el del Rodnan tradicional.
<b>DAS28</b>	Cuantitativa continua	No aplica	Índice compuesto para valorar la actividad de la artritis reumatoide con criterios clínicos y reactantes de fase aguda.

<b>CDAI</b>	Cuantitativa discreta	No aplica	Índice para valorar la actividad de la artritis reumatoide únicamente en base a criterios clínicos.
<b>SDAI</b>	Cuantitativa discreta	No aplica	Índice compuesto para valorar la actividad de la artritis reumatoide con criterios clínicos y reactantes de fase aguda.
<b>MEX-SLEDAI</b>	Cuantitativa discreta	No aplica	Índice compuesto validado en población mexicana que se utiliza para evaluar la actividad de lupus eritematoso generalizado en base a criterios clínicos y por exámenes de laboratorio.
<b>SLEDAI 2X</b>	Cuantitativa discreta	No aplica	Índice que evalúa la presencia de actividad lúpica en base a la presencia de 16 síntomas clínicos y 8 medidas de laboratorio.
<b>BILAG 2004</b>	Cualitativa nominal	No aplica	Índice que evalúa la presencia de actividad lúpica mediante la valoración de 86 datos clínicos y de laboratorio referente a otros órganos.
<b>Fenómeno de Raynaud</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Vasoespasm reversible de las arterias digitales, especialmente como respuesta al frío.
<b>Esclerodactilia</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Engrosamiento y endurecimiento localizados de la piel de las manos y pies.
<b>Dismotilidad esofágica o intestinal</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Alteración en los mecanismos de función nerviosa, intrínsecos y extrínsecos, así como la función muscular normal desde el ingreso del alimento hasta su evacuación.
<b>Úlceras cutáneas</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Lesión de la piel que implica pérdida de la epidermis, parte de la dermis e incluso del tejido celular subcutáneo.
<b>Telangiectasias</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Dilataciones de los capilares pequeños y de los vasos superficiales de la piel.
<b>Calcinosis</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Acumulación de calcio en los tejidos en forma de nódulos.
<b>Pre síncope</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Estado de debilidad repentino, mareos o sensación de que la persona va a desmayarse.

<b>Disnea</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Percepción subjetiva y desagradable de falta de aire.
<b>Tos seca</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Expulsión brusca, violenta y ruidosa del aire contenido en los pulmones provocado por irritación de la vía aérea.
<b>Dolor torácico</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Dolor en el pecho de múltiples causas que puede o no irradiarse a otra región.
<b>Cianosis</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Coloración azul o violácea de la piel y las mucosas a causa de oxigenación deficiente de la sangre.
<b>Hepatomegalia</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Aumento anormal del tamaño del hígado de origen multifactorial medido por el método clínico ó determinado por estudio de imagen.
<b>Serositis</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Inflamación de los tejidos serosos del cuerpo.
<b>Ingurgitación yugular</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Aumento de la prominencia por diversas causas de las vena yugulares externas.
<b>Palpitaciones</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Sensación de latidos cardíacos que se perciben como si el corazón estuviera latiendo con violencia o acelerado.
<b>Edema de miembros inferiores</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Retención anormal de líquido en los tejidos de las extremidades inferiores.
<b>3er ruido ventricular derecho</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Ruido de baja frecuencia que se ausculta mejor con la campana y corresponde al llenado ventricular durante la fase de llenado rápido, por falta de distensibilidad de la pared ventricular, aumenta de intensidad en la inspiración.
<b>2do ruido pulmonar aumentado</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Soplo de menor intensidad localizado en el segundo espacio intercostal izquierdo, aumenta de intensidad en presencia de hipertensión arterial pulmonar, dilatación del tronco de la pulmonar o proximidad a la pared anterior del tórax.
<b>Soplo de insuficiencia pulmonar</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Soplo que inicia con P2 y decrece de manera relativamente rápida, incrementa con la maniobra de Valsalva, disminuye durante la inspiración y refuerza durante la apnea

			postinspiratoria.
<b>Soplo de insuficiencia tricúspidea</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Soplo que se presenta cuando la presión ventricular derecha es normal y el soplo es de baja o de mediana frecuencia por la velocidad mínima del flujo regurgitante.
<b>Hemoglobina</b>	Cuantitativa continua	g/dl	Proteína de los eritrocitos que se encarga del transporte de Oxígeno.
<b>Leucocitos</b>	Cuantitativa continua	10 <sup>3</sup> /mcl	Número de células blancas totales en unidad de volumen.
<b>Linfocitos</b>	Cuantitativa continua	10 <sup>3</sup> /mcl	Número de linfocitos totales en unidad de volumen.
<b>Plaquetas</b>	Cuantitativa continua	10 <sup>3</sup> /mcl	Número de plaquetas totales en unidad de volumen.
<b>Urea</b>	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica de urea.
<b>Creatinina</b>	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica de creatinina.
<b>Acido úrico</b>	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica de ácido úrico.
<b>ALT</b>	Cuantitativa continua	U/l	Concentración sérica de ALT.
<b>AST</b>	Cuantitativa continua	U/l	Concentración sérica de AST.
<b>Bilirrubina total</b>	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica de bilirrubina total.
<b>Bilirrubina directa</b>	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica de bilirrubina directa.
<b>Bilirrubina indirecta</b>	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica de bilirrubina indirecta.
<b>DHL</b>	Cuantitativa continua	U/l	Concentración sérica de DHL.
<b>C3</b>	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica de C3.

<b>C4</b>	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica de C4.
<b>Proteínas en orina de 24 horas</b>	Cuantitativa continua	mg/dl	Examen que mide la cantidad total de proteínas excretadas en 24 horas.
<b>Depuración de creatinina</b>	Cuantitativa continua	ml/min	Prueba de funcionamiento renal que compara la creatinina sérica y en orina para dar un estimado de la tasa de filtración glomerular.
<b>Péptido natriurético cerebral</b>	Cuantitativa continua	pg/ml	Concentración sérica de péptido natriurético cerebral.
<b>Pro- Péptido natriuretico cerebral</b>	Cuantitativa continua	pg/ml	Concentración sérica de pro- péptido natriurético cerebral.
<b>Caminata de 6 minutos</b>	Cuantitativa discreta	Distancia en metros	Prueba funcional cardiorrespiratoria consistente en medir la distancia máxima que puede recorrer un sujeto durante 6 minutos.
<b>Utilización de Oxígeno suplementario</b>	Cuantitativa discreta	Porcentaje de saturación de Oxígeno	Uso terapéutico de Oxígeno por diversas etiologías que afecten el parénquima pulmonar.
<b>Saturación O2 pre</b>	Cuantitativa discreta	Porcentaje de saturación de Oxígeno	Cantidad de Oxígeno que se combina con la hemoglobina y cuya medición se realiza antes de la prueba de caminata de los 6 minutos.
<b>Saturación O2 post</b>	Cuantitativa discreta	Porcentaje de saturación de Oxígeno	Cantidad de Oxígeno que se combina con la hemoglobina y cuya medición se realiza posterior a la prueba de caminata de los 6 minutos.
<b>Dimero D basal</b>	Cuantitativa continua	mg/mL	Concentración sérica de Dímero D basal.
<b>Troponina I</b>	Cuantitativa continua	ng/mL	Concentración sérica de troponina I.
<b>INR</b>	Cuantitativa continua	No aplica	Acrónimo del inglés International Normalized Ratio, una forma de estandarizar los valores obtenidos a través del tiempo de protrombina.
<b>Electrocardiograma</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Registro de la actividad eléctrica del corazón.
<b>Ritmo sinusal</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Ritmo normal del corazón, electrocardiográficamente manifiesto por una onda p precediendo al complejo QRS.

<b>AQRS</b>	Cuantitativa discreta	Grados	Corresponde a la dirección del vector total de la despolarización de los ventrículos.
<b>Hipertrofia del ventrículo derecho</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Aumento del grosor del miocardio que conforma la pared ventricular derecha confirmado de acuerdo a criterios electrocardiográficos.
<b>Flutter auricular</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	También llamado aleteo auricular, corresponde a una arritmia dentro de las taquicardias supraventriculares frecuente en pacientes con cardiopatía de base.
<b>Fibrilación auricular</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Arritmia más frecuente que se presenta cuando la frecuencia cardiaca se eleva o baja y el ritmo cardiaco deja de ser regular.
<b>Cardiomegalia</b>	Cualitativa ordinal	1=Si 2=No	Agrandamiento anormal del corazón o hipertrofia cardíaca, puede detectarse y medirse en grados con una radiografía simple del tórax.
<b>Dilatación del ventrículo derecho</b>	Cualitativa ordinal	1=Si 2=No	Diámetro a nivel de la base mayor de 42 mm y mayor de 35 mm a nivel medio.
<b>Dilatación tronco arteria pulmonar</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Diámetro mayor de 27 mm al final de la diástole a nivel de la inserción de la valvula pulmonar.
<b>Oligoemia</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Reducción del volumen de sangre pulmonar, puede apreciarse en un estudio de imagen de tórax.
<b>Derrame pleural</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Acumulación de líquido de cualquier clase en la cavidad pleural, visto a través de radiografía simple de tórax.
<b>Arteria pulmonar derecha mayor de 16 mm</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Diámetro de la arteria pulmonar derecha mayor de 16 mm.
<b>Dilatación aneurismática tronco arteria pulmonar</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Dilatación patológica del tronco de la arteria pulmonar.
<b>Dilatación aneurismática de la rama derecha de la arteria pulmonar</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Dilatación patológica de la rama derecha de la arteria pulmonar.
<b>Ecocardiograma</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Gráfico que registra la posición y los movimientos del corazón mediante

			ondas ultrasónicas.
<b>Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo</b>	Cuantitativa continua	Mm	Valor de 48+/- 6 en menores de 30 años y 45 +/- 6 en mayores de 70 años.
<b>Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo</b>	Cuantitativa continua	Mm	Valor de 30+/- 6 en menores de 30 años y 28 +/- 6 en mayores de 70 años.
<b>Septum interventricular</b>	Cuantitativa discreta	Mm	Tabique membranoso que separa dos cavidades cardíacas, con grosor normal de 10 a 12 mm.
<b>Pared posterior del VI</b>	Cuantitativa discreta	Mm	Grosor diastólico 6-11 mm, grosor sistólico 6-12 mm
<b>Área auricular izquierda</b>	Cuantitativa discreta	Mm	29-43 mm.
<b>Área auricular derecha</b>	Cuantitativa discreta	No aplica	35-44 mm.
<b>Fracción de eyección de VI</b>	Cuantitativa discreta	Porcentaje	Menor del 30% indica normalidad.
<b>Diámetro diastólico del VD</b>	Cuantitativa discreta	Mm	Eje paraesternal largo modo M en espiración y decúbito lateral ligero menor d 20 mm.
<b>Grosor de la pared libre del VD</b>	Cuantitativa discreta	Mm	Medida útil para evaluar la hipertrofia del ventrículo derecho. Normal 5-8 mm
<b>Hipertrofia del VD</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Más de 5 mm de grosor medido en diástole medido por ecocardiografía en modo M.
<b>Hipertrofia del VI</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Más de 16 mm de grosor medido por ecocardiografía en modo M.
<b>Insuficiencia tricuspídea</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Diagnóstico por ecocardiograma de insuficiencia tricuspídea.
<b>Insuficiencia mitral</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Fracción regurgitante mayor del 50%, se informa la severidad por áreas.
<b>Hipocinesia regional del VD</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Disminución de la movilidad parietal y del engrosamiento sistólico en un segmento ventrículo derecho.
<b>Hipocinesia global VD</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Disminución de la movilidad parietal y del engrosamiento sistólico en todo el ventrículo derecho.

<b>Movimiento septal paradójico</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Movimiento anómalo del septo cuando presenta convexidad izquierda.
<b>Índice de excentricidad</b>	Cuantitativa discreta	1=Si 2=No	Cociente entre la distancia anteroposterior y la septolateral de la cavidad ventricular izquierda. 1 es su valor normal.
<b>TAPSE</b>	Cuantitativa discreta	Mm	Desplazamiento sistólico del anillo tricúspide, menor a 15 mm indica alteración.
<b>Presión sistólica de la arteria pulmonar</b>	Cuantitativa continua	mmHg	Valor corte de 25 mmHg por métodos invasivos y por no invasivos de 35-36 mmHg.
<b>Foramen oval permeable</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Presencia de foramen oval permeable.
<b>Antecedente de septostomía</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Antecedente de cirugía del septo interventricular.
<b>Derrame pericárdico</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Acumulación anormal de líquido en la cavidad pericárdica, detectado por ecocardiografía.
<b>Diagnóstico de TEP por gammagrama pulmonar</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Método de imagen que consiste en la inyección de albumina radiactiva para evaluar alteraciones en la perfusión pulmonar.
<b>Diagnóstico de TEP por AngioTAC</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Método de imagen mínimamente invasivo para visualizar las arterias pulmonares con la inyección de contraste endovenoso.
<b>Volumen espiratorio forzado del primer segundo</b>	Cuantitativa discreta	Porcentaje del predicho	Medida del volumen de aire exhalado del pulmón de manera forzada durante un segundo después de haber tomado aire al máximo.
<b>Capacidad vital forzada</b>	Cuantitativa discreta	Porcentaje del predicho	Cantidad de aire que es posible expulsar de los pulmones después de haber inspirado completamente.
<b>VEF1/CVF</b>	Cuantitativa discreta	Porcentaje del predicho	Cociente que de acuerdo al resultado clasifica los padecimientos pulmonares en obstructivos o restrictivos.
<b>DLCO</b>	Cuantitativa discreta	Porcentaje del predicho	Prueba de función pulmonar que mide el intercambio gaseoso en los pulmones.
<b>DLCOaVA</b>	Cuantitativa discreta	Porcentaje	Cociente entre la capacidad de difusión del monóxido de carbono y el volumen

			alveolar.
<b>Capacidad pulmonar total</b>	Cuantitativa continua	Porcentaje de capacidad pulmonar total	Volumen de aire que hay en el aparato respiratorio después de una inhalación máxima voluntaria.
<b>Volumen residual</b>	Cuantitativa continua	Porcentaje de volumen residual	Volumen de gas presente en los pulmones al final de una espiración forzada.
<b>Cateterismo derecho basal</b>	Cualitativa nominal	No aplica	Realización de cateterismo cardíaco derecho.
<b>Complicaciones del cateterismo</b>	Cualitativa nominal	No aplica	Durante o posterior al cateterismo cardíaco derecho presencia de arritmias, taponamiento cardíaco, embolia, infección, hipotensión.
<b>Presión sistólica de la arteria pulmonar</b>	Cuantitativa continua	mmHg	Valor de 17 a 32 mmHg por cateterismo cardíaco derecho.
<b>Presión diastólica de la arteria pulmonar</b>	Cuantitativa continua	mmHg	Valor de 4 a 13 mmHg por cateterismo cardíaco derecho.
<b>Presión media de la arteria pulmonar</b>	Cuantitativa continua	mmHg	Valor de 9 a 19 mmHg por cateterismo cardíaco derecho.
<b>Presión auricular derecha</b>	Cuantitativa continua	mmHg	Valor de 0 a 7 mmHg por cateterismo cardíaco derecho.
<b>Presión capilar Pulmonar</b>	Cuantitativa continua	mmHg	Valor por cateterismo derecho de 4 a 12 mmHg.
<b>Gasto cardíaco</b>	Cuantitativa continua	L/min	Volumen de sangre expulsado por un ventrículo en un minuto.
<b>Método de medición del gasto cardíaco</b>	Cualitativa nominal	No aplica	Por termodilución o por medición metabólica (método de Fick)
<b>Resistencias vasculares sistémicas</b>	Cuantitativa continua	Unidades Wood	Resistencia que ofrece el sistema vascular al flujo de sangre.
<b>Resistencias vasculares pulmonares</b>	Cuantitativa continua	Unidades Wood	Resistencia que ofrece la circulación pulmonar al flujo de sangre.
<b>Índice cardíaco</b>	Cuantitativa continua	L/min/m <sup>2</sup>	Gasto cardiaco por metro cuadrado de superficie corporal.
<b>Saturación de la arteria pulmonar</b>	Cuantitativa continua	Porcentaje de saturación	Medida indirecta de oxigenación tisular a nivel pulmonar.

<b>Tratamiento actual estándar</b>	Cualitativa nominal	Diuréticos, anticoagulantes, oxígeno, calcioantagonistas.	Tratamiento recibido actualmente por el enfermo de acuerdo a su padecimiento de base y comorbilidades.
<b>Tratamiento específico</b>	Cualitativa nominal	1=Antagonistas de la endotelina 1 2= Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 3= Prostaciclina	Tratamiento recibido específicamente en el manejo de hipertensión pulmonar.
<b>Tratamiento con esteroides</b>	Cualitativa nominal	1=Si 2=No	Si el paciente actualmente se encuentra recibiendo tratamiento con esteroides.
<b>Desenlace</b>	Cualitativa nominal	1=Seguimiento 2=Defunción	Perdida del paciente por defunción o continuidad del seguimiento en la consulta.

### ***Recolección de datos y análisis de los resultados***

Se obtuvieron los datos de 25 expedientes clínicos de pacientes que acuden a consulta externa del Servicio de Reumatología en la Clínica de Enfermedades del tejido conectivo y/o pacientes hospitalizados que cumplieron los criterios de inclusión a los cuales se aplicó el instrumento del REMEHIP (Registro Mexicano de Hipertensión Pulmonar) (Anexo 1) y un instrumento de registro en donde se identificaron factores asociados a la evolución y desarrollo de hipertensión pulmonar en este grupo de riesgo. (Anexo 2). Se realizó una base de datos en la que se incluyeron parámetros demográficos (edad y género), antropométricos (peso y talla), signos vitales (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y tensión arterial al momento de la última evaluación), antecedentes de enfermedades (diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y enfermedad pulmonar), incluyendo el año de inicio y definiendo de qué enfermedad se trató. Clasificación de enfermedades de tejido conectivo en base a criterios del ACR (American College of Rheumatology o a otros criterios validados de acuerdo a la enfermedad), perfil de autoanticuerpos realizados y evolución, datos relacionados con afección a órgano o sistema, clinimetría de acuerdo a la enfermedad de tejido conectivo; datos y variables relacionados con estudios de imagen realizados durante la evaluación de los enfermos y los propiamente relacionados a la hipertensión pulmonar (Electrocardiograma, ecocardiograma (variables hemodinámicas), radiografía de tórax, prueba de caminata

de los 6 minutos, espirometría, pletismografía, cateterismo derecho basal y con reto farmacológico (variables hemodinámicas), así como parámetros bioquímicos que orienten a determinar actividad de la enfermedad reumática).

Se utilizó estadística descriptiva para el análisis de variables cuantitativas, con distribución normal se realizó prueba de t, en las variables con distribución anormal se utilizó prueba exacta de Fisher y U de Mann-Whitney. Se aplicó para las variables cualitativas prueba de  $X^2$  cuadrada; el análisis de riesgo se determinó con Razón de momios. Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo. Se utilizó el software SPSS versión 22.

### ***Implicaciones Éticas del Estudio***

El estudio fue aprobado por el comité de Investigación y de Ética del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Se consideró un estudio sin riesgo ya que se utilizaron técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y revisión de expedientes clínicos en los que se identificó al paciente únicamente con fines estadísticos para evaluación. Se adjuntó a los expedientes revisados un documento que avala la obtención de los datos por los investigadores principales de acuerdo a las Guías de Buenas Prácticas Clínicas.

## RESULTADOS

### Datos demográficos:

Se estudiaron 25 pacientes usuarios del servicio de Reumatología del Hospital General de México con diagnóstico de enfermedad de tejido conectivo e hipertensión pulmonar por ecocardiografía transtorácica y/o cateterismo cardíaco derecho. Veintiuno (84%) fueron casos prevalentes y 4 (16%) fueron casos nuevos. El 92% correspondieron al género femenino con un promedio de edad de 44.8 años ( $\pm$  15). El tiempo de evolución de la enfermedad de tejido conectivo fue de 6 años ( $\pm$  4.8). El 48% de los pacientes tuvo diagnóstico de lupus eritematoso generalizado, 24% Esclerosis sistémica variedad limitada, 12% esclerosis sistémica variedad difusa, 8% artritis reumatoide, 4% polimiositis y 4% síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario. Ver tabla 1. Las comorbilidades más frecuentes fueron: la hipertensión arterial sistémica 7 (28%) y la enfermedad pulmonar 16 (64%); de los tipos de enfermedad pulmonar la neumopatía intersticial es la que se encuentra asociada con mayor frecuencia en las enfermedades de tejido conectivo. (Tabla 2)

### Características clínicas de los diferentes tipos de enfermedad del tejido conectivo:

Esclerodermia: La principal manifestación clínica de la esclerodermia fue el engrosamiento cutáneo proximal (36%) seguido del Fenómeno de Raynaud (28%). El veinte por ciento presentó enfermedad intersticial pulmonar. En el caso de la variedad difusa el 12% presento engrosamiento cutáneo distal y fenómeno de Raynaud. 8% presentó neumopatía intersticial.

Lupus eritematoso generalizado: La principal manifestación para el diagnóstico de LEG fue la elevación de anticuerpos antinucleares (48%), afección renal y presencia de anticuerpos antiDNAdc y anticardiolipinas en el 40%.

Polimiositis: El paciente con polimiositis se presento con debilidad muscular simétrica, electromiografía con patrón miopatico y elevación de enzimas musculares.

Artritis reumatoide: Los pacientes con artritis reumatoide presentaron elevación de factor reumatoide, poliartritis, elevación de reactantes de fase aguda y poliartritis simétrica.

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos: De la población en estudio 12% de los pacientes presentaron síndrome antifosfolípidos secundario, asociado a lupus eritematoso generalizado y 4% de tipo primario. La trombosis a cualquier nivel y la elevación de anticuerpos anticardiolipinas a títulos medios fueron los principales criterios que permitieron clasificar la enfermedad. (Ver tabla 3)

12% de los pacientes presentaron síndrome de sobreposición Lupus eritematoso generalizado/Esclerosis sistémica variedad limitada.

#### **Frecuencia de auto-anticuerpos en enfermedad de tejido conectivo e hipertensión pulmonar:**

Esclerodermia: Los anticuerpos antiSCL70 que se relacionan con la esclerosis sistémica variedad limitada se encontraron elevados en el 55% con hipertensión pulmonar grave.

Lupus eritematoso generalizado: De los anticuerpos antinucleares el patrón citoplasmático se encontró más elevado en hipertensión pulmonar grave y el patrón homogéneo en los pacientes con hipertensión pulmonar moderada. La elevación de los anticuerpos antiDNA doble cadena y antiSmith se encontró en el grupo de hipertensión pulmonar grave.

Artritis reumatoide: Los pacientes que presentaron elevación de los autoanticuerpos antiRo y antiLa se encontraron elevados en el 66% y 60% respectivamente con hipertensión pulmonar grave. El factor reumatoide se encontró elevado con hipertensión pulmonar leve.

Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos: Los anticuerpos anticardiolipinas IgA, IgG e IgM se encontraron elevados en 50%,42% y 40% respectivamente en hipertensión pulmonar grave. El resto de los auto-anticuerpos se describe en la tabla 4.

**Signos y síntomas de enfermedad de tejido conectivo y gravedad de la hipertensión pulmonar:**

Esclerosis sistémica limitada: Se encontró fenómeno de Raynaud, telangiectasias, esclerodactilia, calcinosis y úlceras cutáneas en todos los pacientes con hipertensión pulmonar leve a moderada. Se encontró dismotilidad esofágica o intestinal en 80% con hipertensión pulmonar leve a moderada y 20% en hipertensión pulmonar grave. En esclerosis sistémica difusa se encontró calcinosis en hipertensión pulmonar leve a moderada, telangiectasias y esclerodactilia en 50% y fenómeno de Raynaud en 33%. El 67% presento fenómeno de Raynaud y dismotilidad esofágica e intestinal; 50% telangiectasias y esclerodactilia con hipertensión pulmonar grave. Se encontró un paciente con úlceras cutáneas en este mismo grupo. En lupus eritematoso generalizado las úlceras cutáneas se presentaron en todos los pacientes con hipertensión pulmonar leve a moderada y el fenómeno de Raynaud en 83%. Se encontró dismotilidad esofágica e intestinal en 75% con hipertensión pulmonar leve a moderada y 25% con hipertensión pulmonar grave. Ver tabla 5.

**Datos de afección a órgano o sistema:**

Dentro del grupo de pacientes con enfermedad de tejido conectivo e hipertensión pulmonar se encontró afección al aparato respiratorio en el 92% de los casos, seguido de afección a piel en 88%. Los aparatos o sistemas que siguieron en frecuencia fueron el osteomioarticular y cardiovascular con 52% y renal 48%.

### **Radiografía de tórax, enfermedad de tejido conectivo e hipertensión pulmonar:**

Los datos encontrados con mayor frecuencia fueron la presencia de oligoemia y cardiomegalia de cualquier grado en 88% de los pacientes, seguido de arteria pulmonar mayor de 16 mm en 64% y dilatación del ventrículo derecho en el 48%. En Esclerosis sistémica limitada la dilatación del ventrículo derecho y la arteria pulmonar mayor de 16 mm en 67% con hipertensión pulmonar grave. En esclerosis sistémica variedad difusa se presento cardiomegalia de cualquier grado, derrame pleural y dilatación aneurismática del tronco de la arteria pulmonar, dilatación del ventrículo derecho y oligoemia en todos los pacientes con hipertensión pulmonar grave.

Lupus eritematoso generalizado: Se encontró cardiomegalia de cualquier grado en 36% con hipertensión pulmonar grave y oligoemia más frecuentemente en el grupo de hipertensión pulmonar leve y moderada.

(Ver tabla 6)

### **Signos y síntomas de hipertensión pulmonar:**

La disnea fue el principal síntoma en 96% de los pacientes, tos seca 68%, palpitaciones 40%, cianosis 36%.

Los signos que se encontraron con mayor frecuencia fue el segundo ruido pulmonar aumentado y la presencia de serositis en 32%..

Esclerosis sistémica limitada: Se encontró disnea en 17% con hipertensión pulmonar grave y en 83% en hipertensión pulmonar leve a moderada.

Esclerosis sistémica difusa: Se encontró ingurgitación yugular y edema de miembros inferiores en todos los pacientes con hipertensión pulmonar grave. Disnea, hepatomegalia y tos seca en 67%. Se presento cianosis y serositis con hipertensión pulmonar leve a moderada en todos los pacientes.

En Lupus eritematoso generalizado: Se presento disnea en 82% con hipertensión pulmonar leve y 18% con hipertensión pulmonar grave; cianosis en todos los pacientes con hipertensión pulmonar leve. Tos seca en 86% y serositis en todos los pacientes con hipertensión pulmonar leve a moderada. En artritis reumatoide se encontró disnea y tos seca con hipertensión pulmonar leve a moderada; serositis, palpitaciones y cianosis con hipertensión pulmonar grave. (Ver tabla 7).

### **Estudio ecocardiográfico e Hipertensión Pulmonar:**

Dentro del estudio ecocardiográfico el único dato que se encontró con alteración fue el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo con un promedio de 28 mm. ( $\pm$  6.49). El TAPSE y la fracción de eyección se encontraron conservados en todos los pacientes. El promedio de PSAP que se encontró en el grupo de hipertensión pulmonar leve fue de 41.8 mmHg ( $\pm$  2.23); de 53.8 mmHg ( $\pm$  4.20) en la hipertensión pulmonar moderada y de 77.2 mmHg ( $\pm$  22.3) en la hipertensión pulmonar grave. (Ver Tabla 8.)

Esclerosis sistémica limitada: 50% de los pacientes se clasifico con hipertensión pulmonar leve y 50% con hipertensión pulmonar grave.

Esclerosis sistémica difusa: 66% de los pacientes se clasifico con hipertensión pulmonar grave y 33% con hipertensión pulmonar moderada.

Lupus eritematoso generalizado: 33% en todos los grupos de severidad de la hipertensión pulmonar.

Polimiositis: El paciente presento hipertensión pulmonar leve.

Artritis reumatoide y Síndrome antifosfolípidos primario: Ambos pacientes se clasificaron con hipertensión pulmonar grave. Ver tabla 8.

### **Cateterismo cardiaco derecho y enfermedad de tejido conectivo:**

Se describen en la Tabla 9 los principales hallazgos hemodinámicos del cateterismo cardiaco derecho de acuerdo a la enfermedad de tejido conectivo. Se encontró lo siguiente de acuerdo a la medición de la PMAP y al reto con vasodilatador.

Esclerosis sistémica limitada: El promedio de PMAP fue de 51 mmHg ( $\pm$  25.45) con adecuada respuesta al reto con Iloprost.

Esclerosis sistémica difusa: El promedio de PMAP fue de 40.33 mmHg ( $\pm$  2.88) con adecuada respuesta al reto con Iloprost.

Lupus eritematoso generalizado: El promedio de PMAP fue de 33.6 ( $\pm$ 9.8) sin adecuada respuesta al reto con Iloprost.

Artritis reumatoide: El promedio de PMAP fue de 22.5 ( $\pm$  7.07) sin adecuada respuesta al reto con Iloprost.

**Pacientes con tratamiento:**

El 16% se encuentra recibiendo tratamiento con antagonistas de la endotelina (Bosentan) y el 44% con Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (Sildenafil). El resto de los pacientes no ha requerido tratamiento porque su grado de hipertensión pulmonar es leve, únicamente su tratamiento a base de calcioantagonistas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos y oxígeno en caso necesario. Uno de los pacientes falleció durante el estudio y el resto continúan seguimiento en consulta externa del servicio de Reumatología.

## DISCUSIÓN

La prevalencia de hipertensión arterial pulmonar en enfermedades de tejido conectivo se basa principalmente en los estudios US REVEAL y COMPERA con una prevalencia del 15 al 30%. Nosotros encontramos una prevalencia del 84% en los pacientes que acuden a la Clínica de Enfermedades de Tejido Conectivo del Hospital General de México. En nuestro estudio se presentó incremento en la frecuencia de hipertensión pulmonar grave de acuerdo a la elevación de los autoanticuerpos: antiSCL70, antiDNA, antiSmith y patrón citoplasmático de los anticuerpos antinucleares, elevación de anticardiolipinas, antiRo y antiLa. El fenómeno de Raynaud se mantuvo constante en los tres grados de hipertensión pulmonar.

Las guías actuales recomiendan el tamizaje regular por ecocardiografía en pacientes con esclerosis sistémica y esclerodactilia, anomalías en la capilaroscopia y presencia de autoanticuerpos específicos. En nuestro estudio la principal manifestación clínica de la esclerodermia fue el engrosamiento cutáneo proximal (36%) seguido del Fenómeno de Raynaud (28%). En todos los pacientes con esclerosis sistémica limitada se encontró esclerodactilia y telangiectasias con hipertensión pulmonar leve a moderada y en esclerosis sistémica difusa en el 50% de los pacientes; en este grupo de pacientes también se encontró

alteraciones en la motilidad gástrica e intestinal con hipertensión pulmonar grave. De acuerdo al estudio de Yang y colaboradores la ausencia de antiSCL70 se relaciona con mayor gravedad de la hipertensión arterial pulmonar. En nuestro estudio encontramos por el contrario elevación de la misma en el 55% de los pacientes con hipertensión pulmonar grave.

En el estudio realizado por Dahla y colaboradores, la prevalencia de hipertensión arterial pulmonar en lupus eritematoso generalizado se reporta entre el 0.5% y 15% encontrando además predominancia en el género femenino, edad de presentación entre los 18 y 40 años y síntomas más comunes disnea, dolor torácico, tos seca y fatiga. Dentro de los datos que aporta el examen físico la ingurgitación yugular, reforzamiento del S2 y el edema de extremidades inferiores se encontró con mayor frecuencia. En nuestro estudio 48% de los pacientes con lupus eritematoso generalizado presentaron hipertensión pulmonar; el género más afectado fue el femenino, la edad promedio en todas las enfermedades de tejido conectivo fue de 44.8 años; se encontró serositis, tos seca y disnea en 92% en el grupo de pacientes con hipertensión pulmonar leve a moderada. De acuerdo al estudio realizado por Lian y colaboradores mediante la utilización de modelos de regresión univariada y multivariada los predictores que contribuyen al desarrollo de hipertensión arterial pulmonar asociada a lupus eritematoso generalizado son la presencia de anticuerpos antiRibonucleoproteína 1, anticuerpos anticardiolipinas y serositis, así como el desarrollo de Fenómeno de Raynaud hasta en el 75% de los pacientes. De acuerdo al estudio de Hachulla y colaboradores la enfermedad intersticial pulmonar y la hipertensión arterial pulmonar han sido las principales causas de defunción en pacientes con esclerosis sistémica. Si bien la defunción en nuestro estudio pertenecía al grupo de lupus eritematoso generalizado, coexistía con ambos padecimientos.

Estudios publicados por Yang y colaboradores acerca de la frecuencia de hipertensión arterial pulmonar en otras enfermedades de tejido conectivo reportan una prevalencia elevada, mediante mediciones por ecocardiografía sin confirmación por cateterismo cardíaco derecho. Tres estudios de cohorte en pacientes con artritis reumatoide estiman la prevalencia entre el 20% y 26.7% con valores de PSAP mayores de 30 mmHg en ausencia de enfermedad intersticial pulmonar o falla cardíaca izquierda, encontrando en los tres

estudios solo dos pacientes con PSAP mayor de 50 mmHg. En nuestro estudio encontramos que los valores de PSAP por ecocardiografía no se relacionan con los datos del cateterismo cardiaco derecho. La medición de PSAP media en pacientes con artritis reumatoide en nuestro estudio fue de 49.5 mmHg ( $\pm 9.19$ ) ambos con neumopatía intersticial; se requiere mayor número de pacientes para determinar si existe asociación entre ambos grupos y así poder clasificar a la hipertensión pulmonar como primaria; nuestro estudio es únicamente con fines descriptivos, al ampliar la muestra probablemente puedan obtenerse resultados significativos al respecto.

## **CONCLUSIONES**

La hipertensión pulmonar grave se presentó en el 44% de los casos, la esclerosis sistémica variedad cutánea limitada fue la que tuvo la mayor proporción de pacientes con hipertensión pulmonar grave. No se encontró diferencias estadísticas entre las variables clínicas y los grados de hipertensión pulmonar, ni entre las diferentes enfermedades estudiadas. La debilidad principal de nuestro estudio es la poca cantidad de casos, por lo que se deberán de reclutar más casos para poder tener un mayor poder estadístico.

## Referencias

1. Seoane-García de León M, Sandoval-Zarate J, Ramirez-Rivera A, Gutiérrez-Fajardo P, Jerjes-Sánchez C. Recomendaciones mexicanas para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Insuficiencia cardiaca derecha: determinantes hemodinámicos, tromboembolia pulmonar, diagnóstico y tratamiento. Arch Cardiol Mex 2013; 83: 39-63
2. K. Sung Y, Chung L. Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. Rheum Dis Clin N Am 2015; 41:295-313
3. Yang X, Mardekian J, Sanders K, Mychaskiw M, Thomas III J. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue diseases: a systematic review of the literature. Clin Rheumatol 2013; 32: 1519-1531
4. Rhee R, Gabler N, Praestgaard A, Merkel P, Kawut S. Adverse Events in Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. Arthritis and Rheumatology 2015;67: 2457-2465
5. Foocharoen C, Mahakkanukrauh A, Pussadhamma B, Netwijitpan S, Suwannaroj S, Nanagara R. Incidence of Pulmonary Hypertension in Patients With Systemic Sclerosis and No Pulmonary Symptoms: Is Annual Echocardiographic Screening Necessary? J Clin Rheumatol 2014;20:268-274
6. Hoeper M, Bogaard H, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB. Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol 2013;62: 42-50
7. Guillen A, Callejas-M E, Rodriguez J, Fonollosa V, Román A, Domingo E, Simeón C. Validación del algoritmo de detección de hipertensión arterial pulmonar (DETECT) en la esclerosis sistémica. Rev Clin Esp 2015;215: 111-112
8. Hachulla E, Clerson P, Airó P, Cuomo G, Allanore Y, Caramaschi P, Rosato P, Carreira P, Ricciari V, Sarraco M, Denton C, Riemekasten G, Pozzi M, Zeni S, Mihai C, Ullman S, Distler O, Rednic S, Smith V, Walker U, Matucci-Cerinic M, Muller-Ladner U, Launay D, on behalf of the EUSTAR co-workers. Value of systolic pulmonary arterial pressure as a prognostic factor of death in the systemic sclerosis EUSTAR population. Rheumatology 2015;54:1262-1269
9. Gashouta M, Humbert M, Hassoun P. Update in systemic sclerosis – associated pulmonary arterial hypertension. Presse Med 2014; 43:e293-e304
10. Kähler CM, Colleselli D. Pulmonary arterial hypertension (PAH) in connective tissue diseases. Rheumatology 2006;45:iii11-iii13
11. Pérez GM, Rúa I, Julia G, León F, García A, Ortega JR, Erausquin C, Rodríguez C, Cabrera P, Ojeda N, Gómez MA. Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus: Prevalence and Predictor. J Rheumatol 2016; 43 (2): 323-329
12. C. Haas. Pulmonary Hypertension associated with systemic lupus erythematosus. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine 2004; 188 (6): 985-997
13. Dhala A. Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus: Current Status and Future Direction. Hindawi Publishing–Corporation 2012;854941 (1155): 1-12

14. Lian F. Chen D. Wang Y. Clinical features and independent predictors of pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology International* 2011; 50:40
15. Cefle A. Inanc M. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus:relationship with antiphospholipid antibodies and severe disease outcome. *Rheumatology International* 2011; 31: 183-189
16. Castillo D. Marroquin F. Lozada AC. Mora M. Juárez M. Sánchez F. Vargas J. Sandoval J. Amezcua M. Levels of uric acid may predict the future development of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: a seven-year follow-up study. *Lupus* 2015; 0: 1-6
17. Hübe C. Gallegos S. Márquez R. Castillo D. Vargas J. Sandoval J. Amezcua L. Pulmonary hypertension in systemic lupus eruthematosus: echocardiography-based definitions predicts 6-year survival. *Rheumatology* 2014; 53: 1256-1263
18. Couperus L. Vliegen H. Henkens I. Maan A. Treskes R. De Vries J. Schouffoer A. Swenne C. Schalijs M. Scherptong R. Electrocardiographic detection of pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis using the ventricular gradient. *Journal of Electrocardiography* 2015; 09: 1-9

## Anexos I

Registro de Hipertensión Pulmonar en Enfermedades de Tejido conectivo		Clasificación De Hipertensión Pulmonar por Ecocardiografía			Total
		Leve	Moderada	Grave	
Enfermedad del tejido conectivo	ESL	3	0	3	6(24)
	ESD	0	1	2	3(12)
	LEG	4	4	4	12(48)
	PM	1	0	0	1(4)
	AR	1	0	1	2(8)
	SAAF	0	0	1	1(4)
	lrio				
<b>Total</b>		9	5	11	25

Tabla 1

Características demográficas	
Mujeres, n (%)	23 (92)
Edad, X (DS)	44 (15)
Prevalentes	21 (84)
Incidentes	4 (16)
Tiempo de evolución (ETC) X (DS)	6 (4.8)
Antecedente Hipertensión arterial sistémica	7 (28)
Antecedente de enfermedad pulmonar	16 (64)
Neumopatía intersticial	14 (56)
Asma	1(4)
EPOC	1(4)

Tabla 2

Enfermedad Reumática y criterios	n (%)
Esclerosis sistémica limitada	6(24)
Criterios ACR	6(24)
Engrosamiento cutáneo proximal	9(36)
Fenómeno de Raynaud	7 (28)
Lesiones en pulpejos	1(4)
Capilaroscopia anormal	4(16)
Presencia de autoanticuerpos relacionados	3(12)
Enfermedad intersticial pulmonar	5(20)
Telangiectasias	3(12)
Esclerosis sistémica difusa	3(12)
Criterios ACR	3(12)
Engrosamiento cutáneo distal	3(12)
Fenómeno de Raynaud	3(12)
Lesiones en pulpejos	1(4)
Capilaroscopia anormal	1(4)
Presencia de autoanticuerpos relacionados	1(4)
Enfermedad intersticial pulmonar	2(8)
Telangiectasias	2(8)
Lupus eritematoso generalizado	10(40)
Criterios ACR	10 (40)
Eritema malar	6(24)
Fotosensibilidad	7(28)
Úlceras orales	4(16)
Lupus discoide	2(8)
Artritis	8(32)
Serositis	5(20)
Afección renal	10(40)
Afección hematológica	9(36)
Afección neurológica	2(8)
Antinucleares positivos	12(48)
AntiDNAdc/AntiSM,anticardiolipinas	10 (40)
Artritis reumatoide	2 (8)
Afección articular	2(8)
Serología FR+	2(8)
Elevación reactantes de fase aguda	2(8)
Duración mayor a 6 meses	2(8)
Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos	4(16)
Primario	1(4)
Secundario	3(12)
Criterios ACR	4(16)
Trombosis	4(16)
Morbilidad gestacional	0
Anticardiolipinas a títulos medios	3(12)
AntiBeta2-glicoproteína1	0
Polimiositis	1(4)
Debilidad muscular simétrica	1(4)
Electromiografía característica	1(4)
Elevación enzimas musculares	1(4)
Síndrome de sobreposición	3 (12)
Criterios ACR	3 (12)
Lupus eritematoso generalizado/Esclerosis sistémica limitada	3 (12)

**Tabla 3** Enfermedad reumática y frecuencia por criterios ACR

Autoanticuerpos	N	HP Leve	HP moderada	HP grave
ANTIsc170	8	3(27)	2(18)	6(55)
Antinucleares	17	5(28)	4(24)	8(48)
Centrómero	2	1(6)	0	1(6)
Homógeno	9	2(11)	4(24)	3(18)
Periférico	2	2(11)	0	0
Citoplasmático	2	0	0	2(11)
Moteado grueso	1	0	0	1(6)
Nuclear	1	0	0	1(6)
AntiDNAdc	16	5(31)	4(25)	7(44)
AntiSmith	10	2(20)	3(30)	5(50)
Factor reumatoide	7	5(71)	0	2(29)
AntiRo	6	1(17)	1(17)	4(66)
AntiLa	5	1(20)	1(20)	3(60)
Anticardiolipinas IgA	8	1(12)	3(38)	4(50)
Anticardiolipinas IgG	12	3(25)	4(33)	5(42)
Anticardiolipinas IgM	10	3(30)	3(30)	4(40)
Anticoagulante lupico	2	0	0	2(100)
AntiU1RNP	3	2(67)	0	1(33)
Anticentrómero	2	0	1(50)	1(50)

Tabla 4: Autoanticuerpos y gravedad de Hipertensión Pulmonar por Ecocardiografía.

Enfermedad de tejido conectivo	N	HP Leve-Mod	HP grave
<b>Esclerosis sistémica limitada</b>			
Fenómeno de Raynaud	5	5(100)	0
Telangiectasias	3	3(100)	0
Esclerodactilia	3	3(100)	0
Calcinosis	1	1(100)	0
Dismotilidad esofágica o intestinal	5	4(80)	1(20)
Úlceras cutáneas	2	2(100)	0
<b>Esclerosis sistémica difusa</b>			
Fenómeno de Raynaud	3	1(33)	2(67)
Telangiectasias	2	1(50)	1(50)
Esclerodactilia	2	1(50)	1(50)
Calcinosis	3	3(100)	0
Dismotilidad esofágica o intestinal	3	1(33)	2(67)
Úlceras cutáneas	1	0	1(100)
<b>Lupus eritematoso generalizado</b>			
Fenómeno de Raynaud	6	5(83)	1(17)
Telangiectasias	1	1(100)	0
Esclerodactilia	2	1(50)	1(50)
Calcinosis	0	0	0
Dismotilidad esofágica o intestinal	4	3(75)	1(25)
Úlceras cutáneas	3	3(100)	0

**Tabla 5: Enfermedad de tejido conectivo, signos y síntomas de enfermedad reumática y gravedad de la Hipertensión Pulmonar por Ecocardiografía.**

Enfermedad de tejido conectivo	N	HP Leve	HP moderada	HP grave
<b>Esclerosis sistémica limitada</b>				
Cardiomegalia de cualquier grado	5	2(40)	0	3(60)
Dilatación tronco arteria pulmonar	6	3(50)	0	3(50)
Derrame pleural	6	3(50)	0	3(50)
Dilatación aneurismática tronco arteria pulmonar	6	3(50)	0	3(50)
Dilatación del ventrículo derecho	3	1(33)	0	2(67)
Oligoemia	5	2(40)	0	3(60)
Arteria pulmonar derecha mayor de 16 mm	3	1(33)	0	2(67)
Dilatación aneurismática Rama derecha AP	1	0	0	1(100)
<b>Esclerosis sistémica difusa</b>				
Cardiomegalia de cualquier grado	2	0	0	2(100)
Dilatación tronco arteria pulmonar	6	3(50)	0	3(50)
Derrame pleural	2	0	0	2(100)
Dilatación aneurismática tronco arteria pulmonar	2	0	0	2(100)
Dilatación del ventrículo derecho	1	0	0	1(100)
Oligoemia	2	0	0	2(100)
Arteria pulmonar derecha mayor de 16 mm	6	3(50)	0	3(50)
Dilatación aneurismática Rama derecha AP	2	0	0	2(100)
<b>Lupus eritematoso generalizado</b>				
Cardiomegalia de cualquier grado	11	3(27)	4(36)	4(36)
Dilatación tronco arteria pulmonar	1	0	0	1(100)
Derrame pleural	4	2(50)	2(50)	0
Dilatación aneurismática tronco arteria pulmonar	1	0	0	1(100)
Dilatación del ventrículo derecho	6	1(16.7)	2(33)	3(50)
Oligoemia	11	4(36.4)	4(36.4)	3(27.3)
Arteria pulmonar derecha mayor de 16 mm	9	3(33.3)	4(44.4)	2(22.2)
Dilatación aneurismática Rama derecha AP	12	4(33.3)	4(33.3)	4(33.3)

Tabla 6: Enfermedad de tejido conectivo, radiografía de tórax y Gravedad de la Hipertensión Pulmonar.

Enfermedad de tejido conectivo	N	HP Leve-Mod	HP grave
<b>Esclerosis sistémica limitada</b>			
Disnea	6	5(83)	1(17)
Hepatomegalia	1	1(100)	0
Tos seca	4	4(100)	0
Serositis	1	1(100)	0
Ingurgitación yugular	1	1(100)	0
Dolor torácico	0	0	0
Palpitaciones	1	1(100)	0
Cianosis	2	2(100)	0
Edema de miembros inferiores	1	1(100)	0
<b>Esclerosis sistémica difusa</b>			
Disnea	3	1(33)	2(66)
Hepatomegalia	3	1(33)	2(66)
Tos seca	3	1(33)	2(66)
Serositis	1	1(100)	0
Ingurgitación yugular	1	0	1(100)
Dolor torácico	0	0	0
Palpitaciones	0	0	0
Cianosis	2	2(100)	0
Edema de miembros inferiores	2	0	2(100)
<b>Lupus eritematoso generalizado</b>			
Disnea	11	9(82)	2(18)
Hepatomegalia	2	2(100)	0
Tos seca	7	6(86)	1(14)
Serositis	6	6(100)	0
Ingurgitación yugular	2	2(100)	0
Dolor torácico	4	3(75)	1(25)
Palpitaciones	7	6(86)	1(14)
Cianosis	3	3(100)	0
Edema de miembros inferiores	4	4(100)	0
<b>Artritis reumatoide</b>			
Disnea	1	1(100)	0
Hepatomegalia	0	0	0
Tos seca	1	1(100)	0
Serositis	1	0	1(100)
Ingurgitación yugular	0	0	0
Dolor torácico	0	0	0
Palpitaciones	1	0	1(100)
Cianosis	1	0	1(100)
Edema de miembros inferiores	0	0	0

**Tabla 7: Enfermedad del tejido conectivo. Síntomas y signos de Hipertensión Pulmonar y gravedad de la Hipertensión Pulmonar por Ecocardiografía.**

Medición	Media (Desv típ)	n (%)
Diámetro diastólico del VI	43.5 (5.31)	
Diámetro sistólico del VI	28 (6.49)	
Septum IV	10.1 (2.25)	
Pared posterior VI diástole	10.2 (2.3)	
Aurícula izquierda	31.2 (11.6)	
Aurícula derecha	41 (13.4)	
Fracción de Eyección VI	61.8 (11.1)	
TAPSE	22 (3.79)	
PSAP	41.8 (2.23)	8 (33.3) HP LEVE
	53.8 (4.20)	5 (20.8) HP MODERADA
	77.2 (22.3)	11 (45.8) HP GRAVE

Tabla 8: Principales datos hemodinámicos ecocardiográficos y gravedad de la Hipertensión Pulmonar

ETC	PSAP Desv típ.	PDAP Desv típ.	PMAP Desv típ.	PAD Desv típ.	PCP Desv típ.	GC Desv típ.	IC Desv típ.	PSAPR Desv típ.	PDAPR Desv típ.	PMAPR Desv típ.	PADR Desv típ.	PCPR Desv típ.	GCR Desv típ.	ICR Desv típ.
ESL	47	24	51 (±25.45)	6	11	8.8	5.1	44	17	41.5 (±16.2)	7	14	7	4.1
ESD	60	23	40.3 (±2.88)	1	2	6.9	4.6	54	18	29 (±5.5)	4	2	7.9	5.3
LEG	59 (±18.38)	23 (±7.07)	33.6 (±9.8)	5 (±5.65)	1	10.3 (±5.19)	6.8 (±4.8)	51.5 (±23.3)	18 (±8.4)	28.67 (±10.6)	4.5 (±4.9)	1	10.45 (5.8)	6.7 (4.9)
AR	49.5 (±9.19)	22.5 (±2.12)	22.5 (±7.07)	1.5 (±2.12)	4 (0)	5.8	3.7	41(±4.2)	20 (±1.4)	30 (±4.2)	1.5 (±0.7)	7	-	-

Tabla 9 Cateterismo cardíaco derecho con Reto con Iloprost. Principales variables hemodinámicas de acuerdo a la enfermedad de tejido conectivo.

Abreviaturas: ETC (enfermedad de tejido conectivo);ESL (esclerosis sistémica limitada);ESD (esclerosis sistémica difusa);LEG (lupus eritematoso generalizado);AR (artritis reumatoide);PSAP (Presión sistólica arterial pulmonar);PDAP (Presión diastólica arterial pulmonar);PMAP (presión media arteria pulmonar); PCP (Presión capilar pulmonar); GC(gasto cardíaco) IC (índice cardíaco). PSAPR (presión sistólica arterial pulmonar post reto con Iloprost); PDARP (presión diastólica arterial pulmonar post reto con Iloprost); PMAPR (presión media arterial pulmonar post reto con Iloprost);PADR (presión de la aurícula derecha post reto con Iloprost); PCPPR (presión capilar pulmonar post reto con Iloprost); GCR (Gasto cardíaco post reto con Iloprost); ICR (índice cardíaco post reto con Iloprost).

Nombre de Medición	Valor de referencia
<b>Diámetro diastólico del VI</b>	<50 mm
<b>Diámetro sistólico del VI</b>	>35 mm
<b>Septum IV</b>	10-12 mm
<b>Pared posterior VI diastole</b>	8-11 mm
<b>Aurícula izquierda</b>	29-43 mm
<b>Aurícula derecha</b>	35-44 mm
<b>Fracción de Eyección VI</b>	50-80%
<b>TAPSE</b>	<16 mm
<b>PSAP</b>	35-45 mmHg    HP Leve
	46-59 mmHg    HP moderada
	> 60 mmHg    HP grave

**Tabla a: Principales Valores Hemodinámicas obtenidos mediante Ecocardiografía.**

## ANEXOS II



**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.  
SERVICIO DE REUMATOLOGÍA U404A  
REGISTRO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR EN ENFERMEDADES  
DE TEJIDO CONECTIVO**



Nombre/ Iniciales: _____ ECU: _____ Fecha: ___/___/___ <small>DD MM AAAA</small>		No. Paciente: _____	
[ ] Prevalente [ ] Incidente Teléfono: _____ Celular: _____		¿Participa actualmente en algún estudio de investigación clínica? [ ] No [ ] Sí ¿Cuál? _____	
Género: [ ] Femenino [ ] Masculino Edad: _____ años		Fecha de nacimiento: ___/___/___ <small>DD MM AAAA</small>	
Año de ingreso Clínica ETC: _____ Año de diagnóstico: _____ <small>AAAA AAAA</small>		Año de diagnóstico: _____ <small>AAAA</small>	
Peso: ___ Kg	Talla: ___ m	FC: ___ lpm	FR: ___ rpm
Intervalo síntomas y diagnóstico (ETC) _____ años _____ meses		Tensión arterial: _____ mmHg	

Antecedentes: Enfermedades previas		
Diabetes mellitus: [ ] No [ ] Sí Año de diagnóstico: _____	Hipertensión arterial sistémica [ ] No [ ] Sí Año de diagnóstico: _____	Enfermedad pulmonar [ ] No [ ] Sí ¿Cuál?: _____ Año de diagnóstico: _____

Enfermedad del tejido conectivo	Criterios ACR	Otros criterios	¿Cuáles?	Criterios cumplidos:	Observaciones:
Esclerosis sistémica limitada	[ ] Sí [ ] No	[ ] Sí [ ] No			
Esclerosis sistémica difusa	[ ] Sí [ ] No	[ ] Sí [ ] No			
Lupus eritematoso generalizado	[ ] Sí [ ] No	[ ] Sí [ ] No			
Artritis reumatoide seropositiva	[ ] Sí [ ] No	[ ] Sí [ ] No			
Síndrome de Sjögren primario	[ ] Sí [ ] No	[ ] Sí [ ] No			
Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos	[ ] Sí [ ] No	[ ] Sí [ ] No			
Dermatomiositis	[ ] Sí [ ] No	[ ] Sí [ ] No			
Polimiositis	[ ] Sí [ ] No	[ ] Sí [ ] No			
Enfermedad mixta del tejido conectivo	[ ] Sí [ ] No	[ ] Sí [ ] No			
Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo	[ ] Sí [ ] No	[ ] Sí [ ] No			
Síndrome de superposición	[ ] AR/LEG	[ ] AR/Sjögren	[ ] Esclerosis sistémica/Polimiositis	[ ] LEG/Sjögren	
Vasculitis	[ ] Sí [ ] No	[ ] Sí [ ] No	¿Cuál? _____		

Reactantes de fase aguda:	Fecha de realización: ___/___/___ <small>DD MM AAAA</small>
Proteína C Reactiva _____ mg/dl	VSG: _____ mm/hora

Autoanticuerpos: Fecha de realización: ___/___/___ (En caso de más de 1, anotar el año al lado derecho de la descripción) <small>DD MM AAAA</small>	
[ ] anti SCL70 _____ U/ml Año: _____	[ ] antiRNA polimerasa III _____ U/ml Año: _____
[ ] anti DNA de III/ml Año: _____	[ ] Anti SM U/ml Año: _____
Antinucleares: Títulos:	[ ] periférico Año _____ [ ] moteado grueso Año _____ [ ] moteado fino Año _____
[ ] Centrómero Año _____	[ ] Citoplasmático Año _____ [ ] Nuclear Año _____ [ ] Nuclear Año _____
[ ] Homógeno Año _____	[ ] Mitochondrial Año _____
[ ] anti CCP _____ U/ml Año: _____	[ ] Factor reumatoide IgG _____ U/ml Año: _____
[ ] anti Ro/SSA _____ U/ml Año: _____	[ ] anti La/SSB _____ U/ml Año: _____
Anticardiolipinas: [ ] IgA _____ APL/ml [ ] IgG _____ GPI/ml [ ] IgM _____ MPI/ml Año: _____	anticoagulante lúpico [ ] - [ ] Año: _____ [ ] anti-beta2 glicoproteína 1 U/ml Año: _____
[ ] anti-Jo1 U/ml Año: _____	[ ] anti-Mi2 U/ml Año: _____
[ ] anti-U1RNP U/ml Año: _____	[ ] p-ANCA U/ml [ ] c-ANCA U/ml Año Año

Afección a órgano o sistema					
[ ] Renal Año: _____	[ ] Pulmonar Año: _____	[ ] Hematológico Año: _____	[ ] Nervioso Año: _____	[ ] Osteomuscular Año: _____	[ ] Gastrointestinal Año: _____
[ ] Ocular Año: _____	[ ] Serosas Año: _____	[ ] Cardiovascular Año: _____	[ ] Otro, especifique: Año: _____		

<b>Capilaroscopia:</b>	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No se realizó	<b>Fecha</b> ___/___/___ DD MM AAAA	
<b>Resultados:</b>	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Inespecífica		
<input type="checkbox"/> Anormal	<input type="checkbox"/> Desorganización de microvasculatura	<input type="checkbox"/> Capilares microangiopáticos	<input type="checkbox"/> Capilares engrosados	
<input type="checkbox"/> Megacapilares	<input type="checkbox"/> Hemorragias	<input type="checkbox"/> Zonas avasculares	<input type="checkbox"/> Neovascularización	
<b>Clasificación:</b>	<input type="checkbox"/> Esclerodermia	<input type="checkbox"/> Temprana	<input type="checkbox"/> Activa	<input type="checkbox"/> Tardía
<b>Angiografía</b>	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No se realizó	<input type="checkbox"/> Afección sistémica	<input type="checkbox"/> Leve
<b>Fecha</b> ___/___/___ DD MM AAAA			<input type="checkbox"/> Afección capilar	<input type="checkbox"/> Moderada
				<input type="checkbox"/> Grave

Escalas/Clinimetría	Sí	Puntaje	No	No aplica	Observaciones
Escala de Rodnan modificado inicial					
Escala de Rodnan modificado actual					
DAS 28					
CDAI					
SDAI					
MEX-SLEDAI					
SLEDAI 2X					
BILAG 2004					

**Signos y síntomas de enfermedad reumática:**

<input type="checkbox"/> Fenómeno de Raynaud	<input type="checkbox"/> Esclerodactilia	<input type="checkbox"/> Dismotilidad esofágica o intestinal	<input type="checkbox"/> Úlceras cutáneas
<input type="checkbox"/> Telangiectasias	<input type="checkbox"/> Calcinosis		

**Signos y síntomas iniciales de HP: fecha de inicio de los síntomas** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ **Fecha del diagnóstico de HP:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
DD MM AAAA DD MM AAAA

**Método:**  Cateterismo derecho basal  Ecocardiograma

<input type="checkbox"/> Disnea Año: _____	<input type="checkbox"/> Tos seca Año: _____	<input type="checkbox"/> Síncope Año: _____	<input type="checkbox"/> Dolor torácico Año: _____	<input type="checkbox"/> Cianosis Año: _____
<input type="checkbox"/> Hepatomegalia Año: _____	<input type="checkbox"/> Serositis Año: _____	<input type="checkbox"/> Ingurgitación yugular Año: _____	<input type="checkbox"/> Palpitaciones Año: _____	<input type="checkbox"/> Edema de miembros inferiores Año: _____
<input type="checkbox"/> 3er ruido ventricular derecho Año: _____	<input type="checkbox"/> 2do ruido pulmonar aumentado Año: _____	<input type="checkbox"/> Soplo de insuficiencia pulmonar Año: _____		
<input type="checkbox"/> Soplo de insuficiencia tricúspida Año: _____				

**Exámenes de laboratorio basal (más recientes)** **Fecha:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ **Si es fecha distinta, registrar el año a un lado.**  
DD MM AAAA

Hemoglobina ___ g/dl	Leucocitos ___ x10 <sup>3</sup> /uL	Linfocitos ___ x10 <sup>3</sup> /uL	Plaquetas ___ x10 <sup>3</sup> /uL
Urea: ___ mg/dl	Creatinina: ___ mg/dl	Acido úrico ___ mg/dl	ALT ___ U/l AST ___ U/l
Bilirrubina total: ___ mg/dl	Bilirrubina directa: ___ mg/dl	Bilirrubina indirecta: ___ mg/dl	DHI: ___ U/l
C3: ___ mg/dl	C4: ___ mg/dl		
Proteínas en orina de 24 horas: ___ mg/dl			
Depuración de creatinina: ___ ml/min			

Registro Mexicano de Hipertensión Pulmonar

<b>Centro:</b>		<b>Iniciales:</b>	
<input type="checkbox"/> Prevalente <input type="checkbox"/> Incidente		No. de expediente:	
Participa actualmente en algún estudio de Investigación clínica <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si Cuál:			
Teléfono: _____ Celular: _____		Fecha de nacimiento: _____ Edad: _____ años	
Género: <input type="checkbox"/> masculino <input type="checkbox"/> femenino		Fecha de ingreso: _____ DD MM AAAA	
Peso: _____ Kg.	Talla: _____ m	FC _____ x min	FR _____ x min
TA sistólica: _____	TA diastólica: _____	Intervalo síntomas y diagnóstico: _____ meses	
Fecha Dx HAP (1er. Cateterismo): _____ DD MM AAAA		CF: <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV	
<input type="checkbox"/> Pre Síncopa	<input type="checkbox"/> Disnea	<input type="checkbox"/> Palpitaciones	
<input type="checkbox"/> Dolor torácico	<input type="checkbox"/> 2do. ruido pulmonar aumentado	<input type="checkbox"/> 3er. ruido ventricular derecho	
<input type="checkbox"/> Soplo de insuficiencia pulmonar	<input type="checkbox"/> Soplo de insuficiencia tricuspídea	<input type="checkbox"/> Ingurgitación yugular	
<input type="checkbox"/> Hepatomegalia	<input type="checkbox"/> Edema miembros inferiores	<input type="checkbox"/> Cianosis	
Fecha de evaluación: _____ DD MM AAAA		PNC _____ pg/mL	Pro PNC _____ pg/mL
Prueba caminata basal (cateterismo) (distancia en metros) _____ m		Borg precaminata _____	Borg postcaminata _____
<input type="checkbox"/> O2 Suplementario		Saturación O2 Pre _____ %	Saturación O2 Post _____ %
Dimero D basal _____ mg/mL		Troponina I _____ ng/mL	INR _____
<b>Laboratorio basal</b>			
Hemoglobina: _____ mg/dl		Sodio: _____ mEq/L	Acido úrico: _____ mg/dl
Creatinina: _____ mg/dl		ALT: _____ UI/L	AST: _____ UI/L
<b>Electrocardiograma</b> <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si Fecha: _____ DD MM AAAA			
<input type="checkbox"/> Ritmo sinusal	AQRS _____ grados	<input type="checkbox"/> Hipertrofia VD	<input type="checkbox"/> SSVD
<input type="checkbox"/> Flutter auricular	<input type="checkbox"/> FA	<input type="checkbox"/> DVD	<input type="checkbox"/> FVD
<b>Rx de tórax</b> <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si Fecha: _____ DD MM AAAA			
Cardiomegalia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4		<input type="checkbox"/> Dilatación del VD	
<input type="checkbox"/> Dilatación tronco arteria pulmonar		<input type="checkbox"/> Oligemia	
<input type="checkbox"/> Derrame pleural		<input type="checkbox"/> Arteria pulmonar derecha > 16 mm	
<input type="checkbox"/> Dilatación aneurismática tronco arteria pulmonar		<input type="checkbox"/> Dilatación aneurismática de la rama derecha de la arteria pulmonar	
<b>Ecocardiograma</b> <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si Fecha: _____ DD MM AAAA			
Diámetro diastólico del VI: _____ mm		Diámetro sistólico del VI: _____ mm	
Septum Interventricular _____ mm		Pared posterior _____ mm	
Área auricular izquierda _____	Área auricular derecha _____	Fracción eyección VI _____ %	Diámetro diastólico del VD: _____ mm
Gresor de la pared libre de VD _____ mm			
<input type="checkbox"/> Hipertrofia del VD		<input type="checkbox"/> Hipertrofia del VI	
<input type="checkbox"/> Insuficiencia tricuspídea		<input type="checkbox"/> Insuficiencia mitral	
% de acortamiento fraccional de VD _____ %		Relación VD/VI <input type="checkbox"/> 1:1 <input type="checkbox"/> 2:1 <input type="checkbox"/> >2:1	
<input type="checkbox"/> Hipoquinesia regional VD		<input type="checkbox"/> Hipoquinesia global VD	
<input type="checkbox"/> Mov. septal paradójico		Índice de excentricidad: _____	
TAPSE _____ mm			
Velocidad S <sup>1</sup> en anillo tricuspídeo _____ cms/seg		Presión sistólica de la Arteria Pulmonar _____ 50 mmHg	
Tiempo de aceleración en el TSVD _____ ms		<input type="checkbox"/> Índice de TEI Ventricular izq	
<input type="checkbox"/> Índice de TEI Ventricular Der		Foramen oval permeable <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si	
Antecedente de septostomia <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si		<input type="checkbox"/> Gasto sistémico <input type="checkbox"/> Gasto Pulmonar	
Insuficiencia Valvular pulmonar <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si		PDFVD _____ mmHg	
Derrame pericárdico <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si			
<b>Gammagrama pulmonar:</b> Diagnóstico TEP <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si AngioTac: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si			

**Pruebas de función respiratoria**

Vol. espiratorio forzado primer seg ____ % del predicho	CVF _____ % del predicho	VEF1/CVF _____ % del predicho	DLCO _____ % del predicho
DLCOaVA _____ %	Capacidad pulmonar total _____ %	Volumen residual _____ %	

**Cateterismo derecho basal**

Fecha _____ / _____ / _____ DD MM AAAA	Complicaciones de cateterismo: ( ) No ( ) Si Cuál?		
Presión sistólica arteria pulmonar _____ mmHg	Presión diastólica arteria pulmonar _____ mmHg	Presión media arteria pulmonar _____ mmHg	
Presión aurícula Derecha _____ mmHg	Presión capilar pulmonar _____ mmHg	Gasto cardiaco _____ L/min	
Método de medición de gasto cardiaco: ( ) Termo ( ) Fick	Resistencias vasc. Sistémicas _____ unidades Wood	Resistencias vasc. Pulmonares _____ unidades Wood	
Índice cardiaco _____ L/min/m2	Saturación de la arteria pulmonar: _____ %		

**Reto farmacológico**

Presión sistólica arteria pulmonar _____ mmHg	Presión diastólica arteria pulmonar _____ mmHg		
Presión media arteria pulmonar _____ mmHg	Presión aurícula Derecha _____ mmHg	Presión capilar pulmonar _____ mmHg	
Gasto cardiaco _____ L/min	Índice cardiaco _____ L/min/m2	Resistencias vasc. Sistémicas _____ unidades Wood	
Resistencias vasc. pulmonares _____ unidades Wood	Caída PMAP _____ mmHg	Caída RVP _____ %	
( ) Adenosina	( ) Iloprost	( ) Óxido nítrico	( ) Respondedor ( ) No Respondedor
( ) Foramen oval permeable	Saturación O2 arterial _____ %	Saturación venosa O2 _____ %	

**Clasificación**

( ) HAP Idiopática	( ) HAP Familiar/hereditaria	( ) HAP Inducida por drogas y toxinas
( ) HAP Asociada a enfermedad de la colágena	( ) Esclerodermia ( ) LES ( ) Artritis reumatoide ( ) Enfermedad mixta tejido conectivo ( ) Sjögren	
( ) HAP asociada a VIH	( ) HAP asociada a hipertensión portal	
( ) HAP asociada a cardiopatía congénita		
( ) CIA Corregida ( ) No ( ) Si	( ) CIV Corregido ( ) No ( ) Si	( ) PCA Corregido ( ) No ( ) Si
( ) Disp ocluser Amplatzer ( ) Cirugía	( ) Disp ocluser Amplatzer( ) Cirugía	( ) Disp ocluser Amplatzer( ) Cirugía
( ) HAP asociada a Esquistosomiasis	( ) Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica	( ) Criterios de operable ( ) Criterios de no operable
Clasificación Jamieson ( ) 1,2,3,4		

**Tratamiento actual estándar**

( ) Warfarina	( ) Acenocumarina	( ) Inhibidores FIIa	( ) Inhibidores FXa	INR: _____
( ) Diuréticos	( ) Calcioantagonista	( ) Digoxina	( ) Oxígeno	( ) Bumetanida
( ) Furosemide	( ) Espironolactona	( ) Tiazidas		

**Tratamiento específico**

( ) Antagonista de receptor de endotelina, especifique cuál:	
( ) Inhibidores de la FD5, especifique cuál:	
( ) Prostaciclina, especifique cuál:	
( ) Inmunosupresores, especifique cuál:	
( ) Estimulador de guanilatociclasa	( ) Esteroides ( ) Terapia biológica
( ) Trasplante Fecha: _____ / _____ / _____ DD MM AAAA	( ) Septostomia Fecha: _____ / _____ / _____ DD MM AAAA
Otro ( ) No ( ) Si Cuál?	

**CARTA DE INICIO DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN E INCLUSIÓN DE SUJETO DE ESTUDIO**

El sujeto: \_\_\_\_\_ con número de expediente clínico único: \_\_\_\_\_, ingresa en la fecha: \_\_\_\_ \_\_\_\_ \_\_\_\_ como sujeto de estudio del protocolo titulado: **"REGISTRO MEXICANO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LAS ENFERMEDADES DE TEJIDO CONECTIVO EN PACIENTES DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO"**, con fecha de inicio el **18 de abril de 2016**, con clave de registro **DI/16/404-A/03/042**.

Durante la realización del proyecto se recabará información del expediente clínico único del paciente seleccionado.

**Personas que recaban la información**

**Julio César Casasola Vargas**  
Investigador Principal

**Carlos Andrés Prado Anaya**  
Investigador asociado