



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS

“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”

TESIS: ESTIMACION DE LA PREVALENCIA Y
EVALUACION DE FACTORES DE RIESGO Y
PRONOSTICO DE HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR
EN SUJETOS POSITIVOS A ANTICUERPOS ANTI TH/TO.
PARA OBTENER EL GRADO ESPECIALISTA: **NEUMOLOGIA**

PRESENTA:

Dr. José Ramón Belmontes Barraza

TUTOR Y ASESOR:

Dr. Jorge Rojas Serrano

Reumatólogo adscrito del servicio clínico 1

CIUDAD DE MEXICO AGOSTO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”
NEUMOLOGÍA**

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

DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MARGARITA FERNÁNDEZ VEGA
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. MARIA DEL CARMEN CANO SALAS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE POSGRADO

DR. JORGE ROJAS SERRANO
ASESOR Y TUTOR DE TESIS
REUMATOLOGO SERVICIO CLINICO 1 INER.

INDICE

INTRODUCCION.....	
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	
JUSTIFICACION.....	
PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	
HIPOTESIS.....	
OBJETIVO GENERAL.....	
• Objetivos secundarios.....	
MATERIAL Y METODOS.....	
• Diseño Investigación.....	
• Criterios inclusión.....	
• Criterios exclusión.....	
CONSIDERACIONES ETICAS.....	
ANALISIS ESTADISTICO.....	
RESULTADOS.....	
DISCUSION.....	
CONCLUSION.....	
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	

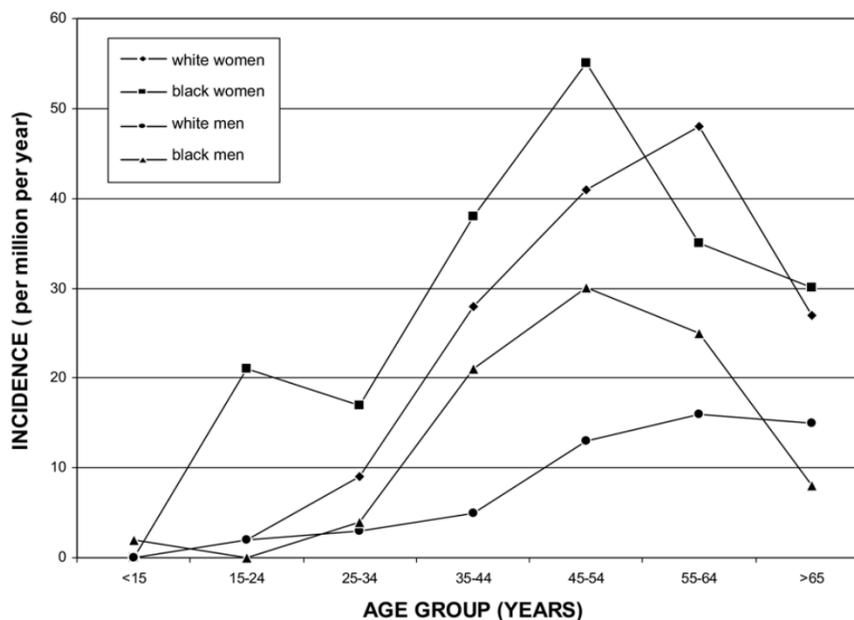
ESTIMACIÓN DE LA PREVALENCIA Y EVALUACIÓN DE FACTORES DE RIESGO Y DE PRONÓSTICO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN SUJETOS POSITIVOS A ANTICUERPOS ANTI TH/TO

1.- ESCLEROSIS SISTEMICA: ANTECEDENTES Y GENERALIDADES

La esclerosis sistémica es una enfermedad de origen autoinmune cuya característica principal radica en la fibrosis de diversos tejidos y alteraciones vasculares que conlleva al engrosamiento y dureza piel conocida como Escleroderma; la afección de órganos internos es común y suele asociarse a gran morbi-mortalidad así como pronóstico sombrío sobretodo en el conjunto de pacientes que desarrollan hipertensión pulmonar.

1.2.- EPIDEMIOLOGIA

Se estima que la incidencia anual de esclerosis sistémica es aproximadamente de 1 a 2 casos por 100 mil habitantes en los Estados Unidos; sin embargo, la incidencia suele variar de acuerdo a la raza y etnia siendo más común en la raza afroamericano que en raza blanca; por lo general afecta a mujeres (3:1) en comparación con los hombres y suele presentarse entre 30 y 50 años de edad.



Incidencia de Esclerosis sistémica de acuerdo a la raza y Sexo en los Estados Unidos

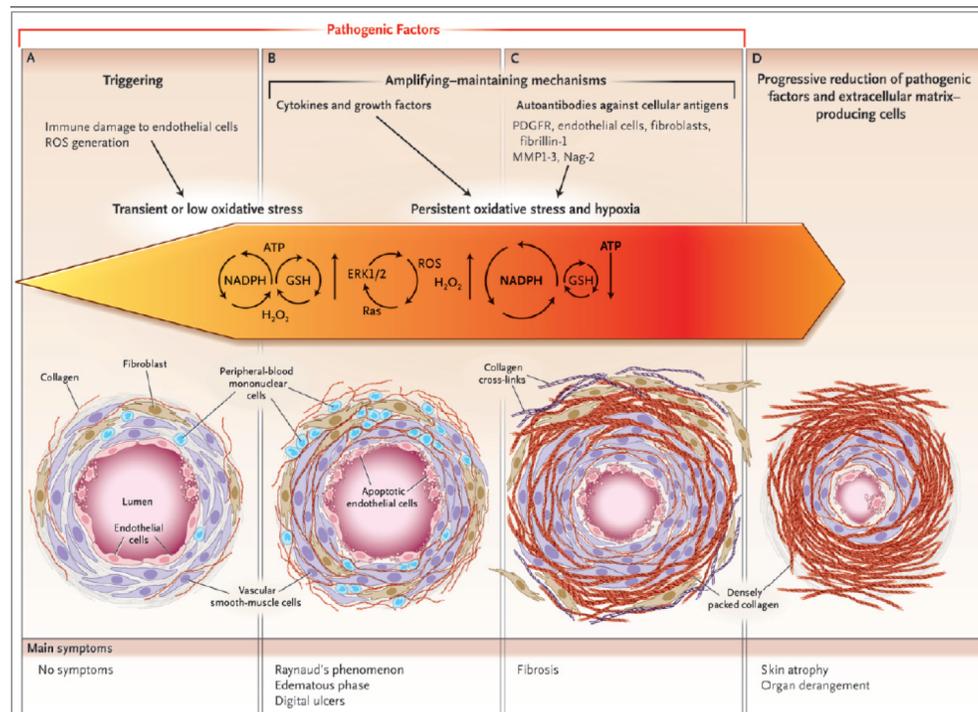
1.3.- CLASIFICACION DE LA ENFERMEDAD

La esclerosis sistémica pertenece a un grupo de trastornos denominados como síndromes esclerodermiformes donde la esclerosis sistémica es la entidad patológica por excelencia. Dentro de los trastornos esclerodermiformes destacan los siguientes:

TRASTORNOS ESCLERODERMIFORMES	
Esclerosis sistémica	Características Principales
1. Esclerosis Sistémica con Afección Cutánea Difusa	Afección proximal y distal de la piel; afección de órganos internos por lo general.
2. Esclerosis Sistémica con Afección Cutánea Limitada	Afección distal de la piel (cuello, cara, manos); carece de acompañarse de fibrosis de órganos internos.
3. Esclerosis Sistémica sin Escleroderma	Fibrosis de afección de órganos internos sin presencia de afección cutánea.
Esclerosis Localizada	
1. Morfea	Placas de distribución en el tórax.
2. Linear	Lineas dermatológicas gruesas.
Trastornos semejantes a escleroderma	
1. Fascitis Eosinofílica 2. Fibrosis sistémica Nefrogénica 3. Scleredema 4. Enfermedad Injerto vs Huésped 5. Exposición a drogas y tóxicas	Ocurren en el contexto de enfermedad sistémica principalmente patología endocrina, renal o trastornos infiltrativos.

1.4.- PATOGENESIS

La fisiopatología de la enfermedad suele ser compleja y heterogénea. Evoluciona en distintas etapas las cuales dan como resultado final la fibrosis difusa de diversos tejidos como la piel, el intersticio de órganos internos y vasos sanguíneos. La etiología es desconocida; hasta el momento no existe un factor ambiental determinante que conduzca a la aparición de la enfermedad; existe una predisposición genética ya que la enfermedad suele manifestarse en pacientes con genes HLA DRB1, STAT 4, IRF 5, BLK y BANK 1.



Lesiones en diferentes estadios de Esclerosis Sistémica.

El componente inicial de la enfermedad se caracteriza por lesión y daño endotelial de los vasos sanguíneos arteriales acompañado de la producción de radicales libres y estrés oxidativo de forma excesiva lo que favorece la activación de células mesenquimatosas que conducen a la quimiotaxis de células inflamatorias, proliferación celular y liberación de citocinas así como factores de crecimiento que amplifican la respuesta inflamatoria dando como resultado final la fibrosis excesiva de la arquitectura de la piel, órganos viscerales, rarefacción de vasos sanguíneos e hipoxia. Finalmente estos mecanismos se perpetúan hasta lograr que la enfermedad se haga manifiesta (Figura 1).

1.5- MANIFESTACIONES CLINICAS

El diagnóstico de la enfermedad es clínico; la sospecha se fundamenta debido a los hallazgos dermatológicos en la exploración física donde destaca la induración simétrica de la piel de las manos, brazos, cara, tórax, manos y pies (esta última conocida como esclerodactilia). Por lo general se acompaña de hallazgos extracutáneos como fenómeno de Raynaud e infartos digitales, reflujo gastroesofágico, disfagia, diarrea, así como hipertensión arterial sistémica, enfermedad renal, telangiectasias mucocutáneas y algunos casos disnea asociada enfermedad pulmonar intersticial e hipertensión pulmonar; teniendo en cuenta lo anterior el siguiente paso diagnóstico consiste en la interpretación de anticuerpos sensibles a la detección de la enfermedad.

De forma general los anticuerpos Antinucleares suelen encontrarse elevados (aproximadamente en el 70% de los casos) sin embargo carecen de especificidad para la detección de la enfermedad por lo que el complemento diagnóstico suele ser con la presencia de Anticuerpos Anti Centrómeros (15-40% en pacientes con Escleroderma con afección cutánea limitada y Síndrome de Crest) así como anticuerpos Anti SCL-70 (20-40% positivos en Esclerosis sistémica y afección cutánea difusa). Asimismo en el caso de los pacientes con esclerosis sistémica y afección cutánea difusa se ha detectado la presencia de otros anticuerpos cuya sensibilidad es baja (<20%) sin embargo su especificidad es mayor del 90% por lo que pueden ser utilizados como método diagnóstico en pacientes con Anticuerpos previamente mencionados con resultados negativos (Tabla 2).

Autoanticuerpo	Asociación clínica	Observaciones
1. Antinucleares	DcSSc – LcSSc	Prevalencia alta aproximadamente 70% de la población; no se asocia a manifestaciones específicas de la enfermedad.
2. Anticentromeros	LcSSc – HAP	Prevalencia general en 30% de px con Esclerosis; más del 90% asociado a Síndrome CREST.
3. Anti –SCL70	DcSSc – EPID	Altamente asociado a esclerosis sistémica con afección cutánea difusa.
4. Anti-RNA-Polimerasa III	DcSSc – Enfermedad Renal	Util en pacientes con anticuerpos Anti-SCL70 negativos
5. Anti-U3-RNP	DcSSc – HAP – Miositis	Pronóstico sombrío; más común en hombres de raza afroamericana
6. Anti-PM-SCL	Miositis	Asociado a Síndrome de sobreposición y polimiositis
7. Anti-KU	Miositis	Ocurrencia rara
8. Anti TH-TO	LcSSc – HAP	Ocurrencia rara; principalmente población italiana (6% general).

Tabla 2: Autoanticuerpos y su asociación con Esclerosis Sistémica; DcSSc: Esclerosis Sistémica con afección cutánea difusa. LcSSc: Esclerosis sistémica con afección cutánea limitada.

1.6- DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

En la actualidad se carece de tratamientos específicos que tengan como objetivo evitar la progresión de la enfermedad a través de la comprensión de sus mecanismos fisiopatológicos; en cambio, se opta por el manejo terapéutico de la afección de órganos individuales como lo es la piel, enfermedad renal, gastrointestinal, muscular, cardíaca y pulmonar. Cada una de las entidades patológicas tiene tratamientos específicos destacando principalmente el uso de inmunosupresores en enfermedad sistémica.

1.7- ESCLEROSIS SISTEMICA Y CONDICIONES ESPECIALES: EMBARAZO

El embarazo en pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica incrementa el riesgo de abortos espontáneos así como complicaciones asociadas como embarazos prematuros y bajo peso al nacimiento. La gran mayoría de complicaciones mortales (Hipertensión Pulmonar y Crisis Hipertensiva por Escleroderma) se presentan en este grupo etario. El manejo es sumamente especializado ya que la mayoría de los medicamentos utilizados en pacientes con Escleroderma se encuentra contraindicados en el embarazo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el INER existe una población de pacientes que son anti Th/To positivos. La primera evaluación clínico epidemiológica de la población encontró que el 25% de los pacientes tienen una PSAP mayor 50 mmHg, lo que los condiciona como una población de alto riesgo para hipertensión arterial pulmonar. Sin embargo, hasta el momento no se ha realizado el estándar de oro para clasificar adecuadamente a los pacientes.

El conocer la prevalencia y los factores de riesgo asociados a HAP, en esta población, será información de relevancia para el manejo clínico de los sujetos Th/To positivos.

3.- JUSTIFICACIÓN

La hipertensión pulmonar es una condición grave, y que de hecho puede tener diferentes mecanismos fisiopatogénicos. En el caso de la ES, se ha descrito que los pacientes pueden desarrollar HP del grupo 1, que también se denomina hipertensión arterial pulmonar, sin embargo, está bien descrito que los sujetos con ES pueden tener HP secundaria hipoxia crónica por enfermedad pulmonar intersticial o bien también, por trombo embolismo crónico así como por insuficiencia cardíaca.

La población de sujetos Th/To de nuestro INER, es una población de alto riesgo para HAP, ya que el 25% de los sujetos tiene PSAP mayor a 50 mmHg y además, el 96% de los pacientes tienen enfermedad pulmonar intersticial. Debido a que la HP requiere de un manejo específico, dependiendo del grupo al que pertenece de acuerdo con la clasificación de la OMS, es muy importante tener una estimación real de la HP con el estándar de oro, la medición de la presión capilar en cuña, las resistencias vasculares pulmonares, el índice cardíaco y la media de la presión pulmonar. El tener una adecuada estimación del riesgo de HP, su tipo y factores de riesgo asociados, permitiría tomar medidas terapéuticas y preventivas en esta población

4.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La prevalencia de Hipertensión arterial pulmonar en esclerosis sistémica y anticuerpos anti th/to es mayor que en aquellos pacientes con esclerosis sistémica y otro perfil de anticuerpos positivos?

5.- HIPÓTESIS

H1: La prevalencia de Hipertensión arterial pulmonar será de 25% o más en los pacientes anti Th/To.

H2: La presencia de HAP está asociada a mayor mortalidad en los sujetos con Th/To.

H3: Las mutaciones del gene BMPR2 está asociadas a la HAP en los sujetos positivos a Th/To.

6.- OBJETIVOS

1. OBJETIVO GENERAL:

Identificar la Estimar la prevalencia de hipertensión arterial pulmonar en una cohorte de sujetos positivos a anti Th/To

Evaluar los factores de riesgo asociados a HAP en sujetos positivos a anti Th/To

6.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS:

6.2.1 Estimar la fuerza de asociación con HAP entre los siguientes factores de riesgo:

- Edad
- Sexo
- Extensión de la enfermedad pulmonar intersticial de acuerdo a la escala de Goh

6.2.2 Evaluar la fuerza de asociación entre la presencia de mutaciones del gen BMPR2 y la HAP en sujetos Th/To positivos

7.- MATERIALES Y MÉTODOS

LUGAR: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Unidad de enfermedades intersticiales pulmonares y reumatología.

POBLACION: pacientes con enfermedad pulmonar positivos a Th/To.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Todos los pacientes positivos a Th/To serán evaluados por parte del equipo de cardiología del INER, serán clasificados de acuerdo a diferentes criterios como sujetos de alto riesgo para HAP, como son la presencia de una DLCO menos del 60% del esperado para edad y sexo y los cambios del ecocardiograma asociados a HAP (PSAP >50 mmHg), los sujetos clasificados como de riesgo elevado de acuerdo a estos criterios, serán sometidos a cateterismo cardiopulmonar para la estimación de la media de la presión de la arteria pulmonar y la estimación de la presión capilar pulmonar en cuña, presión tele diastólica del ventrículo izquierdo y las resistencias vasculares pulmonares.

El cateterismo pulmonar es un procedimiento diagnóstico esencial cuando se sospecha la presencia de HAP. A todos los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial Th/To

positivos, se les tomará una muestra de sangre para el análisis de las mutaciones del gene BMPR2 asociados a HAP. De la misma manera se tomará una muestra de sangre a dos familiares de cada paciente, para buscar agregación familiar de este autoanticuerpo; se necesitarán dos muestras por paciente, de dos generaciones diferentes, ya sean línea ascendente, descendente o línea colateral igual.

NUMERO NECESARIO SUJETOS DE INVESTIGACION NO APLICA

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes con enfermedad pulmonar intersticial(EPID) o de la vía aérea, positivos a Th/To, que cuenten con evaluación tomográfica para el diagnóstico EPID.
2. Pacientes mayores de 18 años.
4. Con evaluación con ecocardiografía transtorácica y pruebas de función que incluyan espirometria, y difusión de monóxido de carbono.

CRITERIOS DE EXCLUSION

NO aceptación a participar en el estudio.

Captura, Procesamiento, Análisis e Interpretación de la información

Las variables no categóricas continuas que cumplan criterios de normalidad mediante el test de kolmogorov-Smirnov se expresaran mediante media y desviación estándar y se analizaran mediante T de student. De lo contrario se expresarán con mediana y rango intercuartil y se analizaran mediante una prueba no paramétrica (Mann Whitney).

Las variables categóricas se describirán mediante frecuencias y proporciones; y se analizarán mediante prueba exacta de Fisher. Se estimará la fuerza de asociación de las variables con la presencia de HAP mediante la Razón de momios y su respectivo IC 95%.,

Se realizará un análisis de supervivencia con la prueba de Log Rank para observar si existe una diferencia en el pronóstico de acuerdo a la presencia o no de HAP.

8.- CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se trata de estudio de investigación de riesgo mínimo. La información recolectada del expediente será confidencial.

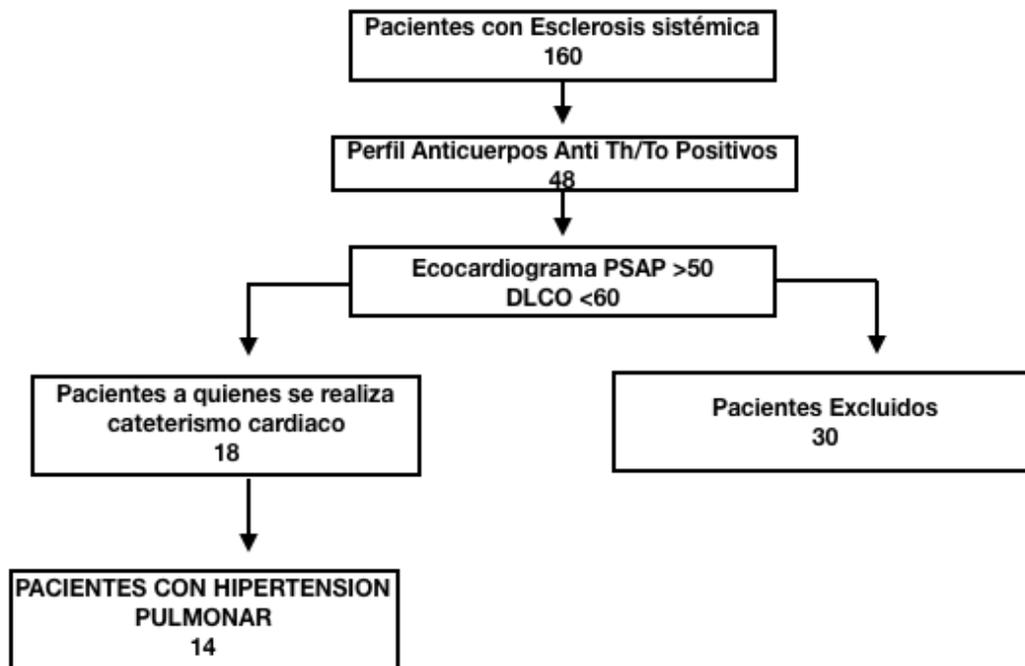
9.- PLAN DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Etapa 1: Se obtuvo una lista con nombre, número de expediente, folio y fecha de todos los pacientes con diagnóstico de Escleroderma y Enfermedad Pulmonar Intersticial del INER así como sus respectivos laboratorios.

Etapa 2: A los pacientes con diagnóstico de Escleroderma y Enfermedad intersticial se les realizó un ecocardiograma por parte del servicio de hemodinamia; aquellos pacientes con probabilidad intermedia-alta se realizará un cateterismo cardiaco como comparación.

Se obtendrán muestras sanguíneas para analizar la descripción de genes para corroborar si algunos de los anticuerpos detectados con técnica de inmunoprecipitinas se asocia al desarrollo de hipertensión pulmonar.

10.- RESULTADOS



Se realizó estimación de hipertensión pulmonar en pacientes con probabilidad elevada ante hallazgos documentados por ecocardiograma; Se obtuvo un total de 14 pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar lo que corresponde 29% del porcentaje de la población analizada. En el análisis se excluyeron pacientes con probabilidad baja o intermedia, así como quienes no decidieron participar en el estudio. En lo anterior se aprecia una prevalencia mayor a la reportada en la literatura a nivel mundial donde se estima que es aproximadamente 12% el desarrollo de hipertensión pulmonar en pacientes con esclerosis sistémica. Esto nos da pautas a considerar la fuerte asociación de cambios a nivel del capilar pulmonar que pudiese influenciar el desarrollo de hipertensión pulmonar en aquellos pacientes que tienen perfil de anticuerpos Anti Th/To.

DISCUSION DE RESULTADOS

En el análisis previo se documentó la presencia de Hipertensión pulmonar en un 29% de la población de pacientes con diagnóstico de escleroderma todos ellos con perfil de anticuerpos positivos del subconjunto anti Th/To. A comparación del análisis realizado en el estudio DETECT en donde se realizó el diagnóstico de hipertensión pulmonar estimado por cateterismo cardiaco derecho se documenta un incremento de la presencia de hipertensión arterial pulmonar en un 15% en comparación con los pacientes incluidos en este estudio. En la literatura se ha documentado la presencia de pacientes con esclerosis sistémica con anticuerpos positivos Anti Th/To aproximadamente en 6% de la población; los anticuerpos analizados se pueden asociar mayor número de complicaciones vasculares que el resto de los anticuerpos presentes en esclerosis sistémica dado que la prevalencia de hipertensión arterial pulmonar en este grupo de pacientes es más frecuente.

CONCLUSIONES

Se puede concluir a partir del presente estudio que la tasa de complicaciones asociada a escleroderma es alta; destaca principalmente la alta morbi-mortalidad en pacientes que desarrollan hipertensión arterial pulmonar. Este subgrupo de pacientes con perfil de anticuerpos anti Th/To es poco entendido y poco estudiado. La muestra de población más grande corresponde a cohortes realizadas en Europa donde se incluyen alrededor de 30 pacientes. Nuestro estudio demostró fuerza de asociación entre complicaciones vasculares en pacientes con esclerosis sistémica. Podemos inferir que el perfil de anticuerpos positivos Th/To se asocian a mayor anomalías vasculares a nivel pulmonar que el resto de los

anticuerpos presentes en escleroderma; por lo tanto la enfermedad es grave, suele complicarse y el tratamiento debe ser establecido a la brevedad con el firme propósito de evitar la progresión de complicaciones en este tipo de pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kevin Didier, Loïs Bolko, Delphine Giusti, et al. **Autoantibodies Associated With Connective Tissue Diseases: What Meaning for Clinicians?** Immunol., 26 March 2018
2. Fischer A, Pflanzgraf FJ, Feghali-Bostwick CA, et al. **Anti-th/to-positivity in a cohort of patients with idiopathic pulmonary fibrosis.** J Rheumatol. 2006 Aug;33(8):1600-5.
3. Denton CP, Hughes M, Gak N, et al. **BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis.** Rheumatology (Oxford) 2016; 55:1906.
4. Kowal-Bielecka O, Franssen J, Avouac J, et al. **Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis.** Ann Rheum Dis 2017; 76:1327.
5. Gary S. Firestein, William N. Kelley, Ralph C et al. **Diagnostic characteristic of auto antibodies.** Textbook of Rheumatology. 9^o Edition 2013.
6. Steen VD. **Autoantibodies in systemic sclerosis.** Semin Arthritis Rheum 2005;35(1):35.
7. van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. **Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial.** JAMA 2014; 311:2490.
8. M Kuwana, K Kimura, M Hirakata, et al. **Differences in autoantibody response to Th/To between systemic sclerosis and other autoimmune diseases.** Annals of Rheumatic diseases Volume 61, 9.
9. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al. **Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma.** N Engl J Med 2018; 378:35.
10. Herrick AL, Lunt M, Whidby N, et al. **Observational study of treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis.** J Rheumatol 2010; 37:116.
11. Namas R, Tashkin DP, Furst DE, et al. **Efficacy of Mycophenolate Mofetil and Oral Cyclophosphamide on Skin Thickness: Post Hoc Analyses From Two Randomized Placebo-Controlled Trials.** Arthritis Care Res (Hoboken) 2018; 70:439.
12. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. **Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease.** N Engl J Med 2006; 354:2655.

13. Apras S, Ertenli I, Ozbalkan Z, et al. **Effects of oral cyclophosphamide and prednisolone therapy on the endothelial functions and clinical findings in patients with early diffuse systemic sclerosis.** Arthritis Rheum 2003; 48:2256.