



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.

ÍNDICE

TÍTULO	3
AUTORES	3
MARCO TÉRICO	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
JUSTIFICACIÓN	8
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	8
OBJETIVOS	8
METODOLOGÍA	9
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	11
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES	24
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
BIBLIOGRAFÍA	26

TÍTULO

Prevalencia, subtipos y variables asociadas a hipertensión pulmonar en una cohorte retrospectiva de pacientes con lupus eritematoso generalizado

AUTORES

Héctor Benjamín García González, médico residente de cuarto año de la especialidad de medicina interna del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

José Carlos Crispín Acuña, investigador en ciencias médicas y médico especialista en medicina interna y reumatología. Departamento de inmunología y reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

José Luis Hernández Oropeza, médico especialista en medicina interna y terapia intensiva, responsable de la clínica de cardio neumología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Eduardo Carrillo Maravilla, médico especialista en medicina interna, adscrito a la dirección de Medicina del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

MARCO TÉRICO

INTRODUCCIÓN: El Lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad autoinmune crónica con manifestaciones clínicas heterogéneas que pueden afectar a cualquier órgano o tejido, con un patrón variable en el tiempo ¹. Es característico de la enfermedad tener brotes poco predecibles, y aunque es una enfermedad sistémica, ocasionalmente puede tener dominancia en algún órgano ².

La hipertensión pulmonar (HP) es una alteración fisiopatológica en la que están involucradas múltiples condiciones clínicas. Se define con base en el cateterismo cardiaco derecho, al medir la presión media de la arteria pulmonar (PMAP) ≥ 20 mmHg, y se puede dividir hemodinámicamente en precapilar y poscapilar, según la medición de la presión de oclusión de la arteria pulmonar (POAP) y las resistencias vasculares pulmonares (RVP) ³. Clínicamente se clasifica en cinco grupos de acuerdo con la etiología que causa el aumento de presión en la arteria pulmonar (AP). En el grupo 1, también llamado hipertensión arterial pulmonar (HAP) hay remodelado histológico. Los otros grupos (2,3,4,5) son secundarios a afección cardíaca, pulmonar, tromboembolia pulmonar crónica o incierta/multifactorial, respectivamente. En todos los grupos, puede haber involucro de componentes pre y poscapilares, que contribuyen al incremento de la PAP. La clasificación primaria se basa en la clase que presuntivamente predomina ³

La hipertensión arterial pulmonar asociada a tejido conectivo es la segunda causa más común de HAP, después de la idiopática. Se considera una complicación vascular pulmonar bien conocida de enfermedades como esclerosis sistémica y lupus eritematoso sistémico ³.

EPIDEMIOLOGÍA: Lupus es la segunda causa más frecuente de hipertensión arterial pulmonar asociada a tejido conectivo, solo después de esclerosis sistémica. ⁴. La prevalencia reportada es variable (0.5% a 17.5%), según la población y método diagnóstico utilizado ⁵. En un metaanálisis del 2018 que toma en cuenta 15 estudios se reportó una prevalencia agrupada de 8% ⁶. Posteriormente en una cohorte nacional de Taiwán en 2019, se reportó una incidencia acumulada de 1.8% en 5 años ⁷ y un estudio prospectivo multicéntrico en China de más de tres mil pacientes encontró una prevalencia de 2.54% ⁸. Según los tipos de hipertensión pulmonar en pacientes con lupus, el 50% de los casos son primarios y el otro 50% secundarios a causas cardíacas, pulmonares o vasculares. ⁹

El tiempo desde del diagnóstico de lupus hasta el diagnóstico de hipertensión pulmonar es en promedio 4 años, con un rango reportado entre 8 meses a 9 años ⁷⁻⁹.

La supervivencia reportada a 3 y 5 años es de 76% y 70% en Taiwán y de 89% y 83% en Francia ^{4,7}, que implica un peor pronóstico en comparación con la supervivencia global de los pacientes con lupus, que es de 95% a 5 años ¹⁰.

FISIOPATOLOGÍA: La etiopatogenia de la hipertensión arterial pulmonar en lupus es multifactorial, tiene un papel la predisposición genética, los estímulos ambientales y la desregulación del sistema inmune ¹¹.

Entre los mecanismos inflamatorios e inmunológicos descritos está que en las arterias pulmonares de pacientes con lupus se ha encontrado depósitos de anticuerpos antinucleares (ANA), factor reumatoide, depósitos de inmunoglobulinas y complemento, células inflamatorias como macrófagos y linfocitos, y sobre expresión de factores de crecimiento ⁵. En el suero de pacientes hay elevación de citocinas proinflamatorias. Además, se ha descrito activación anormal de células T, y alteraciones en células T y B reguladoras ^{5,11}.

El desequilibrio entre mediadores solubles de vasodilatación y vasoconstricción, como endotelina 1 y tromboxano A2 (ambos vasoconstrictores), se encuentran elevados en el suero de pacientes con HAP-LEG, y correlacionan con la gravedad de HAP. Además, casi la mitad de los pacientes tiene autoanticuerpos contra el receptor de endotelina tipo A, que contribuyen a la inhibición de la producción de prostaciclina (vasodilatador) por las células endoteliales ¹².

Hay mayor prevalencia de enfermedad pulmonares y cardiacas subyacentes en pacientes con lupus, llegan a presentarse en el 50-70% durante el curso de su enfermedad. La afección del parénquima pulmonar, como en los casos de enfermedad pulmonar intersticial, neumonía intersticial crónica o bronquiolitis obliterante con neumonía organizada pueden provocar fibrosis y destruir el parénquima y los vasos pulmonares. También, los episodios recurrentes de tromboembolismo pulmonar y la persistencia crónica de un trombo fibroso causan obstrucción vascular, disfunción endotelial y alteración en mecanismos inmunológicos. Además, otra posible etiología es la disfunción ventricular izquierda, que puede ser resultado de complicaciones ateroscleróticas en pacientes con lupus ¹¹. Todos estos mecanismos, a veces presentes varios de ellos, contribuyen al desarrollo de hipertensión pulmonar. ^{3,11}

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: Los pacientes se suelen presentar con los síntomas típicamente relacionados a hipertensión pulmonar como disnea, tos no productiva, intolerancia al ejercicio o fatiga, que el contexto de lupus puede tener una amplia variedad de diagnósticos diferenciales y debido a la baja prevalencia de HAP-LES, es común infraestimarla y que conlleve un retraso en el diagnóstico. ¹¹. Además, el inicio de la HAP no suele correlacionar con la duración de la enfermedad o el grado de manifestaciones extrapulmonares ⁵. Los hallazgos en la exploración física son elevación en la presión venoso yugular, reforzamiento de S2, soplo en el foco tricúspideo, hepatomegalia, ascitis y edema de miembros inferiores como consecuencia del agrandamiento y falla del ventrículo derecho ⁵.

Algunos predictores que se han asociado al desarrollo de HAP en lupus son fenómeno de Raynaud, anticuerpos Anti-U1-RNP, anticuerpos anticardiolipina positivos y serositis. Además, pacientes con HAP asociada a LES suelen tener mayor índice de actividad en la escala SLEDAI ⁵. Otros biomarcadores que pudieran tener utilidad para el diagnóstico de HAP en lupus como anticoagulante lúpico, endotelina 1, niveles de ácido úrico, seropositividad para factor reumatoide, anti-topoisomerasa-1 (anti-Scl-70), anti-Sm y complemento bajo. Tener un biomarcador disponible sería de utilidad para evitar retraso en el diagnóstico ¹¹.

DIAGNÓSTICO: El proceso diagnóstico de hipertensión pulmonar inicia usualmente como abordaje de disnea o intolerancia al ejercicio. Uno de los objetivos principales es detectar pacientes con HAP, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) u otras formas de HP grave y referirlos a un centro especializado ³, como es el caso de pacientes con diagnóstico de LEG. El segundo objetivo el abordaje diagnóstico causas secundarias, especialmente enfermedad del corazón izquierdo (grupo 2 de HP), y enfermedad pulmonar (grupo 3 de HP) y sus comorbilidades para una clasificación adecuada, estratificación de riesgo y tratamiento.

El primer paso (sospecha) implica conocer la historia médica, el examen físico y saturación de oxígeno, electrocardiograma, radiografía de tórax, gasometría arterial y BNP para sospechar si la causa de síntomas es por enfermedad pulmonar versus hipertensión pulmonar o tiene origen cardíaco y continuar con estudios de extensión ³.

El segundo paso (detección) es el uso de exámenes no invasivos, donde tiene un papel esencial el ecocardiograma transtorácico (ECOTT) que es útil para detectar aumento de presión y disfunción del ventrículo derecho (VD), como consecuencia de HP. Da información de la morfología y función del ventrículo izquierdo (VI), detecta anomalías valvulares, y proporciona estimaciones de parámetros hemodinámicos. Por lo que es una herramienta valiosa para detectar la causa de HP, particularmente si es secundaria a falla cardíaca izquierda. Además, te permite estimar la probabilidad de tener hipertensión pulmonar basado en la velocidad de regurgitación tricúspide (VRT) ³.

El tercer paso (confirmación) y búsqueda de diagnósticos diferenciales en un centro especializado, con ayuda de herramientas como: Gama grama ventilación / perfusión (V/Q), que se recomienda para detectar o descartar HPTEC, este en la ausencia de enfermedad del parénquima pulmonar, excluye HPTEC si es negativo ³. Tomografía de tórax con y sin contraste, te ayuda a ver datos sugerentes de HP como el diámetro de la AP, la relación AP/aorta, y agrandamiento de cavidades derechas. La tomografía no contrastada ayuda a ver características del parénquima pulmonar. La tomografía de tórax contrastada se puede usar para ver datos de HPTEC como defectos de llenado (trombos adheridos a la pared vascular), bandas en la AP, retracción o dilatación de la AP, perfusión en mosaico y arterias

bronquiales dilatadas. Esta tiene sensibilidad de 76% y especificidad de 96% para detectar HPTEC ³.

Cateterismo cardiaco derecho (CCD), es el estándar de oro para diagnóstico y clasificación de HP. Es posible medir la presión la presión sistólica, diastólica y media de la arteria pulmonar, la presión en cuña de la arteria pulmonar, el gasto cardiaco y calcular con ellos otros parámetros como las resistencias vasculares pulmonares, para con base en ellos determinar el diagnóstico, clasificación y gravedad de la HP. Durante el CCD es posible hacer prueba de vaso reactividad para identificar candidatos de tratamiento con calcio antagonistas, pero en pacientes con HAP asociada a tejido conectivo no está indicado ³.

TRATAMIENTO: En HAP asociada a tejido conectivo es posible usar fármacos vasodilatadores como antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de fofodiesterasa-5 o agonistas del receptor de prostaciclina en monoterapia o combinado de acuerdo con la presencia de otras comorbilidades cardiopulmonares y siguiendo el mismo algoritmo que pacientes con HAP idiopática ³. Además, debido al contexto inflamatorio en los pacientes con enfermedades de tejido conectivo, se ha intentado usar inmunosupresores en pacientes con esclerosis sistémica y no se ha encontrado que disminuyan la progresión de la enfermedad. Sin embargo, en pacientes con LEG - HAP, en los que, a diferencia de esclerosis sistémica, está implicado parcialmente la desregulación del sistema inmune y la presencia de autoanticuerpos, pudiera explicar una mejor respuesta a tratamiento inmunosupresor. Hasta 2023 solo hay un ensayo clínico y dos estudios observacionales que evalúan su uso y reportaron mejoría en estado hemodinámico, funcional y en caminata de 6 minutos ¹³.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hipertensión pulmonar asociada a lupus eritematoso generalizado es una condición infradiagnosticada y con una presentación clínica insidiosa, en la que de acuerdo con el método diagnóstico utilizado, se ha reportado una prevalencia variable. Además, por su enfermedad de base tienen múltiples factores de riesgo para presentar distintos fenotipos clínicos de hipertensión pulmonar: asociada a tejido conectivo (grupo 1), cardiopatía (grupo 2), afectación pulmonar (grupo 3), tromboembolia pulmonar crónica (grupo 4). Hay pocos estudios que describan las características de los diferentes subgrupos de HP y en México se desconoce la prevalencia y mortalidad de estos pacientes.

JUSTIFICACIÓN

Este estudio ayudara a conocer la prevalencia de la hipertensión pulmonar en pacientes con lupus, identificar el fenotipo clínico de aquellos pacientes con lupus que desarrollaran HP, identificar la frecuencia y las características clínicas por subgrupo de hipertensión pulmonar en lupus, y determinar la mortalidad, información que se desconoce en México, y que al ser un centro de referencia para enfermedades reumatológicas y con unidad de cardio-neumología, es posible realizarlo.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia, mortalidad y las características clínicas de los diferentes subgrupos de hipertensión pulmonar en pacientes con lupus eritematoso generalizado?

OBJETIVOS

General:

- Describir las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con lupus e hipertensión pulmonar en el *Instituto Nacional de Ciencias Médicas y nutrición Salvador Zubirán*.

Específicos:

- Describir las características clínicas de los diferentes subgrupos de hipertensión pulmonar en pacientes con lupus.
- Determinar la prevalencia de hipertensión pulmonar en pacientes con lupus
- Determinar la mortalidad en el grupo total y en los diferentes subgrupos de hipertensión pulmonar

METODOLOGÍA

Diseño del estudio: Estudio de cohorte retrospectivo

Pacientes y métodos: Entre el periodo de enero 2015 a junio 2023 se identificaron a todos los pacientes con lupus eritematoso sistémico que fueron referidos a la consulta de cardio neumología. El motivo de la referencia fueron síntomas relacionados a hipertensión pulmonar, tener un ecocardiograma con alta probabilidad de hipertensión pulmonar u otras causas con relacionadas con HP (e. g. protocolo de trasplante hepático). Se seleccionaron aquellos con reporte de probabilidad intermedia o alta para hipertensión pulmonar en ecocardiograma transtorácico en los que se realizó abordaje para identificar el subgrupo de HP y se excluyeron a los que no tenían datos suficientes o se dieron de alta de la consulta de cardio neumología por no presentar HP en ecocardiogramas subsecuentes. Los datos necesarios se obtuvieron del expediente electrónico. Por la naturaleza del estudio no se requirió la evaluación del comité de ética.

Criterios de inclusión:

- 1) Edad >18 años
- 2) Diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que cumplan los criterios ACR 1982
- 3) Diagnóstico de hipertensión pulmonar con ecocardiograma transtorácico con probabilidad Intermedia o alta de hipertensión pulmonar.
- 4) Seguimiento en la consulta de cardio neumología y reumatología del INCMNSZ entre 01.01.2015 y 01.06.2023

Criterios de exclusión:

- 1) No tener datos disponibles del ecocardiograma.
- 2) Pacientes que no acudieron a cita de primera vez de cardio neumología
- 3) Pacientes que en ecocardiogramas subsecuentes se encontraron con baja probabilidad de HP y no se realizó más abordaje.

Definiciones:

- **Lupus eritematoso generalizado:** fue definido con la presencia de 4 o más criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología de 1982.
 - **Criterios de clasificación de lupus ACR 1982:** 1.-exantema malar; 2.- exantema discoide; 3.- Fotosensibilidad; 4.- Úlceras orales; 5.- Artritis no erosiva; 6.- Serositis; pleuritis o pericarditis; 7.- Enfermedad renal: proteinuria > 0.5 g/24 horas o cilindros celulares o hemáticos en el sedimento; 8.- Alteraciones neurológicas, convulsiones o psicosis; 9.- Alteraciones hematológicas: leucopenia < 4,000; linfopenia < 1,500; trombocitopenia < 100,000; 10.- Alteraciones inmunológicas: anti-DNA + o anti-Sm + o Anti-fosfolipidos +; 11.- Anticuerpos antinucleares positivos.

- **Hipertensión pulmonar:** se definió con probabilidad intermedia o alta según los criterios de la guía de la sociedad europea de cardiología (ESC por sus siglas en inglés) de hipertensión pulmonar de 2022.
- **Probabilidad intermedia de hipertensión pulmonar en ECOTT:**
 - Velocidad de regurgitación tricúspidea máxima = 2.9 – 3.4 m/s.
 - Velocidad de regurgitación tricúspidea máxima < 2.9 m/s con otros datos de hipertensión pulmonar (ventrículos, arteria pulmonar, vena cava inferior).
- **Probabilidad alta de hipertensión pulmonar en ECOTT:**
 - Velocidad de regurgitación tricúspidea máxima > 3.4 m/s.
 - Velocidad de regurgitación tricúspidea máxima = 2.9 – 3.4 m/s, con otros datos de hipertensión pulmonar (ventrículos, arteria pulmonar, vena cava inferior).
- **Grupo 2 de hipertensión pulmonar.** La presencia de alguno de los siguientes:
 - Insuficiencia cardíaca izquierda (FEVI reducida, preservada, recuperada)
 - Fibrilación auricular persistente
 - Insuficiencia o estenosis mitral grave
 - Hipertrofia de ventrículo izquierdo (masa en mujeres > 95 g/m² en hombres > 115 g/m²) con dilatación de aurícula izquierda > 34 ml/ m².
- **Grupo 4 de hipertensión pulmonar:** si su ultimo gammagrama pulmonar es positivo para tromboembolia pulmonar.
- **Grupo 1 de hipertensión pulmonar:** sin la presencia de las características del grupo 2 o grupo 4, con o sin cateterismo cardíaco derecho.
- **Grupo 3 de hipertensión pulmonar:** no se consideró como grupo principal de hipertensión pulmonar, debido a su baja prevalencia y los múltiples factores de riesgo para los otros subgrupos.
- **Hipertensión pulmonar descartada:** pacientes en los que se realizó abordaje completo y finalmente se descartó hipertensión pulmonar con cateterismo cardíaco derecho.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el software R Studio, versión 2023.6.1.524.

La estadística descriptiva para las variables continuas se realizó mediante medidas de tendencia central (mediana) y dispersión (rango intercuartilar). Las variables categóricas se expresaron como frecuencia y porcentaje.

Las características de cada grupo de hipertensión pulmonar se compararon con las pruebas de Kruskal-Wallis o Chi cuadrada para variables continuas con distribución no normal o variables categóricas respectivamente.

Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para calcular la probabilidad de muerte a 3 y 5 años. En el análisis por subgrupos se analizó con prueba de log-rank.

Se consideró valor de p significativo < 0.05

RESULTADOS

Selección de pacientes con lupus e hipertensión pulmonar.

En total 82 pacientes con hipertensión pulmonar (HP) se identificaron entre enero de 2015 y junio de 2023 de entre 3449 pacientes con lupus. Los 82 pacientes seleccionados acudieron a consulta de cardio neumología y se les realizó abordaje para identificar el subgrupo de HP al que pertenecían (*figura 1*). Se encontró prevalencia de hipertensión pulmonar en lupus de 2.3%.

Clasificación de subgrupo de hipertensión pulmonar.

De acuerdo con los criterios previamente mencionados, en el grupo 2 se clasificaron 19 pacientes (23 %), en el grupo 4 se clasificaron 22 pacientes (26 %), en el grupo 1 se clasificaron 36 pacientes (44 %) y con HP descartada en 5 pacientes (6%) con el abordaje completo, incluido CCD (*figura 2*). El grupo 3 no se consideró como causa primaria de HP de ninguno de ellos. En nuestra cohorte el 53% de los pacientes tiene una causa de hipertensión pulmonar secundaria. De los 58 pacientes con hipertensión pulmonar precapilar (grupo 1 y grupo 4), 32 (55%) están recibiendo tratamiento vasodilatador y ninguno de los pacientes del grupo 2.

Características demográficas, clínicas y anticuerpos.

La edad al diagnosticó lupus fue en general a inicios de la cuarta década de la vida. El tiempo transcurrido hasta el diagnóstico de hipertensión pulmonar fue menor en los grupos 1 y 4 (5 y 6 años, respectivamente), en comparación con los de grupo 2 (12 años), $p = 0.006$. Entre las características clínicas del lupus la serositis fue una manifestación más frecuente en los pacientes del grupo 1 (61 %) vs los grupos 2 y 4 (26% y 32%, respectivamente), $p = 0.035$. El SLEDAI fue más alto en los pacientes con grupo 1 y en los que descartó HP (SLEDAI = 6 y 10 respectivamente) en comparación con los grupos 1 y 4 (SLEDAI = 2 y 3, respectivamente), $p = 0.003$. Además, los pacientes del grupo 2 tienden a tener mayor daño acumulado (SLICC) que los demás grupos. El resto de las características demográficas y clínicas fueron similares (*tabla 1*). Respecto a los anticuerpos hay mayor prevalencia de anticoagulante lúpico en los pacientes del grupo 4 de hipertensión pulmonar 61%, en comparación con los grupos 1 y 2, 14 % y 29%, respectivamente (*tabla 2*).

Comorbilidades asociadas

La sobreposición con esclerosis sistémica se presentó en el 31% de los pacientes del grupo 1 de HP. La diabetes e hipertensión arterial son más prevalentes en grupo 2 (32% y 68%, respectivamente). En todo el grupo el 39% de los pacientes tienen antecedente de TEP, el subgrupo 1, 25 % y el subgrupo 4, 91%. Sin embargo, hay pacientes del grupo 4 (9%) que tuvieron gammagrama pulmonar positivo a pesar de no tener antecedente de TEP. La

prevalencia general de síndrome antifosfolípidos fue del 46%, y exclusivamente en grupo 4 de 86 %. Al evaluar en todos los pacientes la prevalencia de las condiciones asociadas al grupo 3 de HP, como síndrome de apnea obstructiva del sueño (15%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (7%) y enfermedad intersticial (23%), se presentan sin predominio específico por algún subgrupo (*tabla 3*). Al considerar los factores de riesgo propios de cada subgrupo de HP, todos tienen componente del grupo 1 por tener diagnóstico de lupus, además durante el abordaje se toman en cuenta antecedentes relevantes y resultados de los estudios solicitados que orientan a su clasificación. La figura 3, es un diagrama Alluvial que representa la asociación del grupo de hipertensión pulmonar según nuestras definiciones, con múltiples factores de riesgo pertenecientes a otros grupos de HP.

Estudios de abordaje y características hemodinámicas.

Todos los pacientes en la cohorte tienen ecocardiograma. Respecto a otros estudios de extensión el 98% tiene tomografía computada (TC) de tórax, 63% tiene espirometría, 65% angio TC de arterias pulmonares, 87% gammagrama pulmonar y el 41% tiene cateterismo cardiaco derecho. En general el 65% de los pacientes se reportó con alta probabilidad de hipertensión pulmonar y el resto con probabilidad intermedia. Excepto en los 5 pacientes que se descartó HP, ellos en el ECOTT todos tuvieron alta probabilidad de HP. No hubo diferencias entre grupos en la velocidad de regurgitación tricúspidea (media 3.4), ni en PSAP por ECOTT (51 mmHg). De todos los pacientes en el 50% tiene afectación en el parénquima pulmonar y de los que se realizó espirometría en general su media de porcentaje de FEV1/FVC fue de 83% del predicho y FEV1 del 60% del predicho. La mayoría de los pacientes tuvo gammagrama, y en los que fue positivo se clasificaron como grupo 4, en este mismo grupo el 39% de los que tenían angio TC fue reportada sin TEP. Se realizó cateterismo cardiaco derecho en el 53% de los pacientes del grupo 1 y 41% de los pacientes con grupo 4. Los pacientes del grupo 4 suelen tener una PSAP más alta 75 mmHg, vs grupo 1, 50 mmHg, $p = 0.042$. También hay diferencias en la PMAP 45 mmHg vs 37 mmHg, respectivamente, $p = 0.002$. (*tabla 4*).

Análisis de supervivencia desde el diagnóstico de HP hasta defunción.

Se realizó seguimiento medio de 6 años, y en total ocurrieron 11 desenlaces (muerte), la tasa de supervivencia general a 3 años fue de 94% y a 5 años de 85%. En el análisis por subgrupo de hipertensión pulmonar para evaluar la tasa de mortalidad no hubo diferencias significativas, $p = 0.7$ (*figuras 4 y 5*).

Fig.1 diagrama de selección de pacientes con lupus e hipertensión pulmonar en ECOTT.

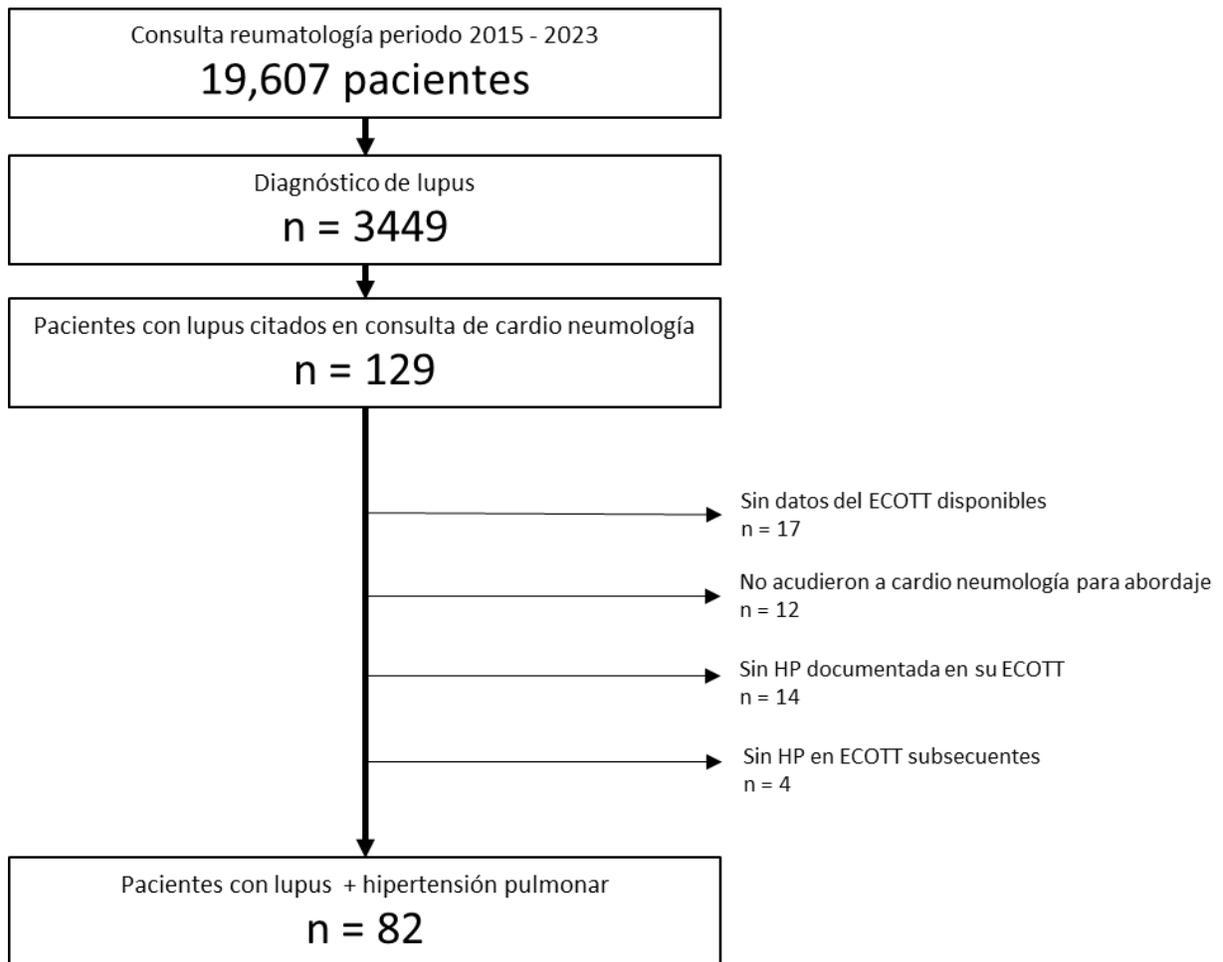


Fig. 2 Algoritmo de clasificación para determinar grupo de HP

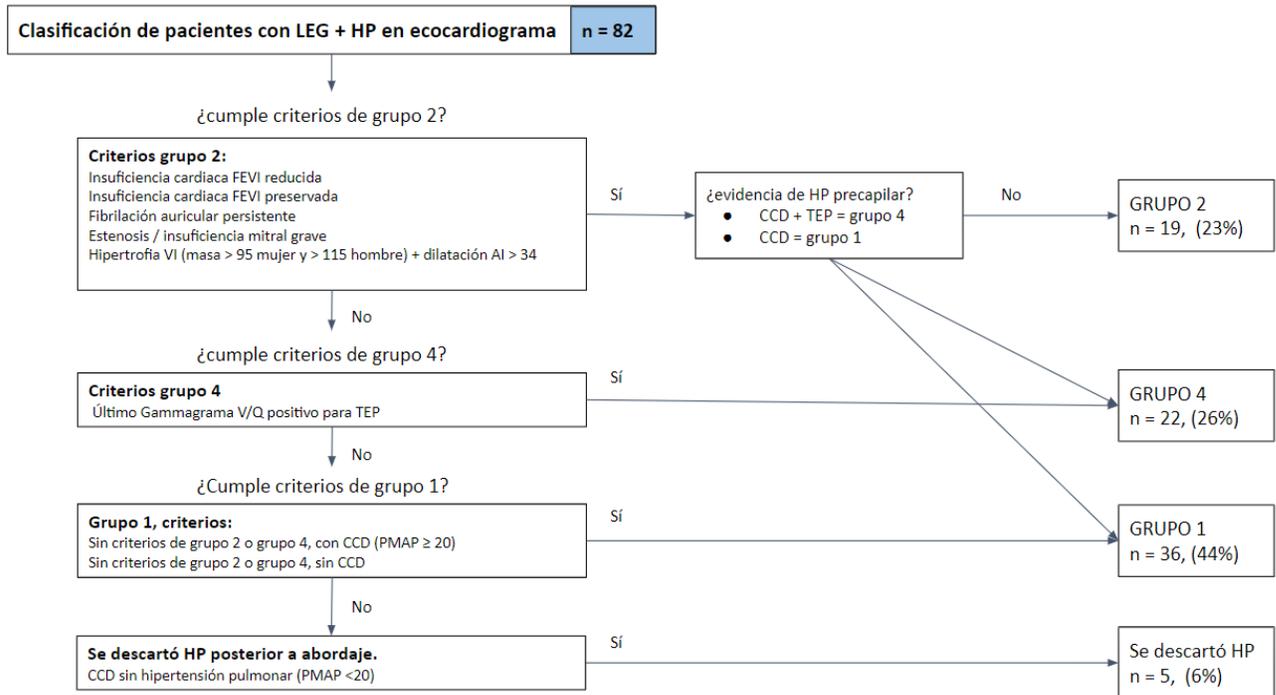


Tabla 1.- Características demográficas y clínicas

Variable	Todos, N = 82 ¹	grupo 1, N = 36 ¹	grupo 2, N = 19 ¹	grupo 4, N = 22 ¹	Se descarto HP, N = 5 ¹	p-value ²
Sexo = mujeres (%)	70 (85%)	27 (75%)	19 (100%)	20 (91%)	4 (80%)	0.049
Edad al diagnóstico HP (años)	40 (33, 55)	35 (27, 47)	54 (35, 56)	41 (37, 48)	46 (34, 47)	0.11
Tiempo desde el diagnóstico de lupus hasta el diagnóstico de HP (años)	8 (3, 14)	5 (2, 9)	12 (9, 26)	6 (2, 14)	16 (4, 17)	0.006
Tabaquismo = si (%)	19 (23%)	6 (17%)	6 (32%)	4 (18%)	3 (60%)	0.14
Uso de anticonceptivos orales = si (%)	6 (8.5%)	2 (7.1%)	2 (11%)	2 (10%)	0 (0%)	>0.9
Sin datos	11	8	0	2	1	
Peso (Kg)	68 (60, 77)	67 (60, 74)	65 (60, 83)	72 (65, 80)	62 (49, 65)	0.3
Talla (metros)	1.59 (1.53, 1.64)	1.60 (1.56, 1.64)	1.54 (1.51, 1.60)	1.60 (1.54, 1.65)	1.54 (1.54, 1.78)	0.3
Índice de masa corporal (Kg/mt2)	27 (24, 31)	26 (24, 29)	28 (23, 35)	29 (25, 33)	21 (20, 27)	0.2
Edad al diagnóstico de LEG (años)	31 (21, 38)	28 (19, 39)	27 (21, 44)	33 (28, 37)	30 (29, 31)	0.6
Exantema malar = si (%)	39 (48%)	15 (42%)	12 (63%)	9 (41%)	3 (60%)	0.4
Fotosensibilidad = si (%)	44 (54%)	23 (64%)	11 (58%)	8 (36%)	2 (40%)	0.2
Exantema discoide = si (%)	31 (38%)	13 (36%)	9 (47%)	7 (32%)	2 (40%)	0.8
Úlceras orales = si (%)	39 (48%)	14 (39%)	12 (63%)	9 (41%)	4 (80%)	0.2
Artritis = si (%)	67 (82%)	30 (83%)	18 (95%)	15 (68%)	4 (80%)	0.2
Serositis = si (%)	37 (45%)	22 (61%)	5 (26%)	7 (32%)	3 (60%)	0.035
Actividad renal = si (%)	40 (49%)	15 (42%)	12 (63%)	11 (50%)	2 (40%)	0.5
Actividad neurológica = si (%)	9 (11%)	4 (11%)	2 (11%)	2 (9.1%)	1 (20%)	0.9
Actividad hematológica = si (%)	50 (61%)	21 (58%)	9 (47%)	16 (73%)	4 (80%)	0.4
SLEDAI	4.0 (2.0, 8.0)	6.0 (2.0, 10.0)	2.0 (0.0, 4.0)	3.0 (2.0, 5.5)	10.0 (9.0, 12.0)	0.003
SLICC						0.030
1	23 (28%)	15 (42%)	1 (5.3%)	5 (23%)	2 (40%)	
2	24 (29%)	9 (25%)	6 (32%)	6 (27%)	3 (60%)	
3	21 (26%)	5 (14%)	7 (37%)	9 (41%)	0 (0%)	
4 o mas	14 (17%)	7 (19%)	5 (26%)	2 (9.1%)	0 (0%)	
Valor de DNA-dc (UI/mL)	26 (6, 153)	26 (6, 92)	7 (5, 34)	47 (9, 202)	429 (277, 597)	0.014
Valor de C3 (mg/dL)	95 (69, 120)	99 (77, 123)	92 (73, 120)	85 (60, 120)	97 (58, 108)	0.7

¹n (%); Median (IQR)

²Fisher's exact test; Kruskal-Wallis rank sum test

Tabla 2.- Tabla de anticuerpos

Variable	Todos, N = 82 ¹	grupo 1, N = 36 ¹	grupo 2, N = 19 ¹	grupo 4, N = 22 ¹	Se descarto HP, N = 5 ¹	p- value ²
Anticuerpos anti-nucleares = positivo (%)	71 (100%)	31 (100%)	14 (100%)	21 (100%)	5 (100%)	
Sin datos	11	5	5	1	0	
DNA cadena doble = positivo (%)	62 (79%)	29 (81%)	13 (76%)	16 (80%)	4 (80%)	>0.9
Sin datos	4	0	2	2	0	
Ac anti-Sm = positivo (%)	17 (46%)	11 (52%)	1 (17%)	2 (33%)	3 (75%)	0.3
Sin datos	45	15	13	16	1	
Ac anti-cardiolipina = positivo (%)	47 (66%)	21 (68%)	8 (53%)	16 (80%)	2 (40%)	0.2
Sin datos	11	5	4	2	0	
Ac anti-B2-glicoproteina = positivo (%)	26 (37%)	9 (29%)	6 (40%)	11 (55%)	0 (0%)	0.085
Sin datos	11	5	4	2	0	
Anticoagulante lúpico = positivo (%)	20 (31%)	4 (14%)	4 (29%)	11 (61%)	1 (20%)	0.009
Sin datos	17	8	5	4	0	
Ac anti-Sm/RNP = positivo (%)	20 (87%)	11 (85%)	3 (75%)	5 (100%)	1 (100%)	0.8
Sin datos	59	23	15	17	4	
Ac anti-SSA = positivo (%)	18 (50%)	9 (47%)	3 (75%)	3 (30%)	3 (100%)	0.2
Sin datos	46	17	15	12	2	
Ac anti-SSB = positivo (%)	13 (36%)	6 (32%)	3 (75%)	3 (30%)	1 (33%)	0.4
Sin datos	46	17	15	12	2	
AC anti-centromero = positivo (%)	15 (100%)	9 (100%)	4 (100%)	2 (100%)	0 (NA%)	
Sin datos	67	27	15	20	5	
AC anti-Scl-70 = positivo (%)	15 (71%)	8 (62%)	3 (75%)	3 (100%)	1 (100%)	0.8
Sin datos	61	23	15	19	4	
AC anti-RNA-pol III = positivo (%)	2 (25%)	2 (40%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (NA%)	>0.9
Sin datos	74	31	17	21	5	
AC anti-nucleosoma = positivo (%)	33 (66%)	19 (79%)	4 (57%)	7 (47%)	3 (75%)	0.2
Sin datos	32	12	12	7	1	

¹n (%)

²Fisher's exact test

Tabla 3.- Comorbilidades asociadas

Variable	Todos, N = 82 ¹	grupo 1, N = 36 ¹	grupo 2, N = 19 ¹	grupo 4, N = 22 ¹	Se descarto HP, N = 5 ¹	p- value ²
Diabetes mellitus tipo 2 = si (%)	11 (13%)	1 (2.8%)	6 (32%)	4 (18%)	0 (0%)	0.014
Hipertensión arterial = si (%)	28 (34%)	8 (22%)	13 (68%)	5 (23%)	2 (40%)	0.003
Obesidad = si (%)	17 (21%)	7 (19%)	5 (26%)	4 (18%)	1 (20%)	>0.9
Hipertensión portal = si (%)	7 (8.5%)	3 (8.3%)	3 (16%)	1 (4.5%)	0 (0%)	0.6
Enfermedad cardiaca congénita = si (%)	3 (3.7%)	3 (8.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0.4
Síndrome de apnea obstructiva del sueño = si (%)	12 (15%)	3 (8.3%)	5 (26%)	3 (14%)	1 (20%)	0.3
Enfermedad pulmonar Obstructiva Crónica = si (%)	6 (7.3%)	1 (2.8%)	2 (11%)	2 (9.1%)	1 (20%)	0.3
Neumopatía intersticial = si (%)	19 (23%)	8 (22%)	4 (21%)	6 (27%)	1 (20%)	>0.9
Sobreposición con esclerosis = si (%)	16 (20%)	11 (31%)	3 (16%)	2 (9.1%)	0 (0%)	0.2
Antecedente de TEP = si (%)	32 (39%)	9 (25%)	3 (16%)	20 (91%)	0 (0%)	<0.001
Síndrome anti fosfolipidos = si (%)	38 (46%)	12 (33%)	6 (32%)	19 (86%)	1 (20%)	<0.001

¹n (%)²Fisher's exact test

Tabla 4.- Estudios de abordaje y características hemodinámicas

Variable	Todos, N = 82 ¹	grupo 1, N = 36 ¹	grupo 2, N = 19 ¹	grupo 4, N = 22 ¹	Se descarto HP, N = 5 ¹	p- value ²
PaO2 en gasometría arterial (mmHg)	65 (59, 73)	65 (59, 70)	68 (59, 78)	61 (57, 70)	70 (68, 74)	0.5
BNP (pg/ml)	88 (35, 262)	54 (24, 172)	243 (95, 751)	104 (71, 209)	40 (19, 74)	0.002
Pacientes con ECOTT (%)	82 (100%)	36 (100%)	19 (100%)	22 (100%)	5 (100%)	
ECOTT PSAP (mmHg)	51 (45, 65)	49 (46, 65)	53 (43, 59)	52 (46, 78)	46 (43, 53)	0.5
ECOTT probabilidad de HP = alta (%)	53 (65%)	23 (64%)	11 (58%)	14 (64%)	5 (100%)	0.4
ECOTT TRV (cm/s)	3.40 (3.10, 3.80)	3.40 (3.10, 3.70)	3.50 (3.10, 3.76)	3.45 (3.20, 3.98)	3.00 (3.00, 3.50)	0.7
ECOTT Dilatación derecha = si (%)	43 (52%)	21 (58%)	9 (47%)	10 (45%)	3 (60%)	0.8
FEVI (%)	64 (59, 68)	65 (62, 69)	62 (51, 66)	64 (61, 69)	67 (61, 68)	0.3
Disfunción diastólica G2 o mayor = si (%)	7 (9.2%)	1 (2.9%)	4 (25%)	2 (9.5%)	0 (0%)	0.087
TAPSE (mm)	20.0 (18.0, 23.0)	20.0 (17.8, 23.3)	20.0 (17.0, 23.5)	21.0 (19.0, 23.0)	21.0 (18.0, 25.0)	>0.9
Pacientes con TAC de tórax (%)	80 (98%)	36 (100%)	18 (95%)	21 (95%)	5 (100%)	0.4
Alteración en parénquima pulmonar = si (%)	40 (50%)	18 (50%)	7 (39%)	12 (57%)	3 (60%)	0.7
Pacientes con espirometría (%)	52 (63%)	22 (61%)	11 (58%)	14 (64%)	5 (100%)	0.4
FEV1/FVC (% pred)	83 (76, 89)	85 (77, 93)	83 (81, 88)	78 (74, 86)	83 (72, 89)	0.5
FEV1 (% pred)	60 (46, 73)	58 (45, 79)	66 (63, 73)	57 (50, 66)	40 (32, 52)	0.2
Pacientes con Angio TAC pulmonar (%)	53 (65%)	24 (67%)	8 (42%)	17 (77%)	4 (80%)	0.10
TEP en angioTC = si (%)	17 (31%)	5 (21%)	0 (0%)	11 (61%)	1 (25%)	0.004
Pacientes con Gamagrama V/Q (%)	71 (87%)	31 (86%)	14 (74%)	22 (100%)	4 (80%)	0.053
TEP en gamagrama = si (%)	22 (31%)	0 (0%)	0 (0%)	22 (100%)	0 (0%)	<0.001
Pacientes con cateterismo derecho (%)	34 (41%)	19 (53%)	1 (5.3%)	9 (41%)	5 (100%)	<0.001
CCD PSAP (mmHg)	50 (42, 66)	50 (44, 58)	45 (45, 45)	75 (71, 76)	28 (27, 29)	0.042
CCD PDAP (mmHg)	18 (10, 22)	18 (12, 22)	4 (4, 4)	21 (18, 27)	9 (8, 10)	0.080
CCD PMAP (mmHg)	36 (24, 45)	37 (29, 45)	20 (20, 20)	45 (35, 48)	17 (16, 18)	0.002
CCD PCP (mmHg)	10.0 (6.8, 11.3)	9.5 (7.0, 10.0)	NA (NA, NA)	11.0 (9.0, 12.8)	6.5 (3.3, 9.8)	0.6
CCD RVP (WU)	6.4 (4.4, 8.5)	6.5 (4.4, 9.7)	NA (NA, NA)	6.5 (6.4, 7.5)	1.0 (1.0, 1.0)	0.3

¹Median (IQR); n (%)

²Kruskal-Wallis rank sum test; Fisher's exact test

Figura 3. Coexistencia de múltiples factores de riesgo para hipertensión pulmonar.

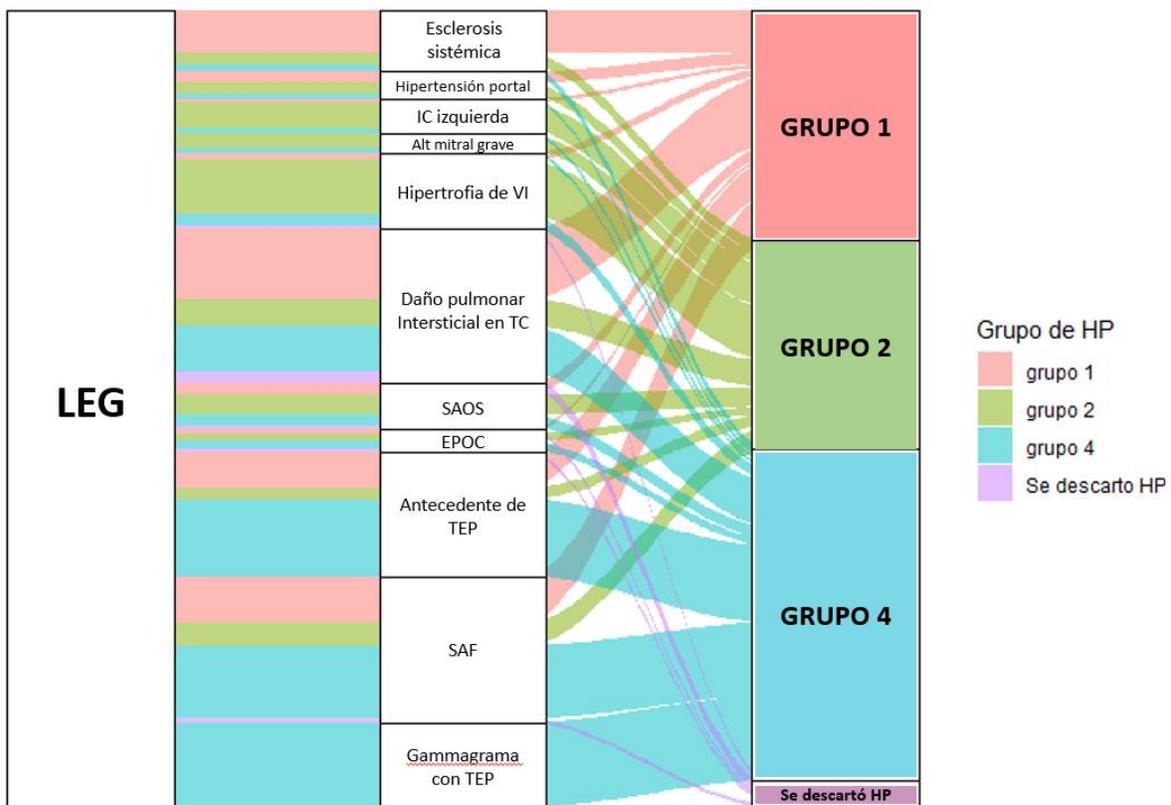


Fig. 4 Defunciones desde el diagnóstico de HP hasta la última consulta

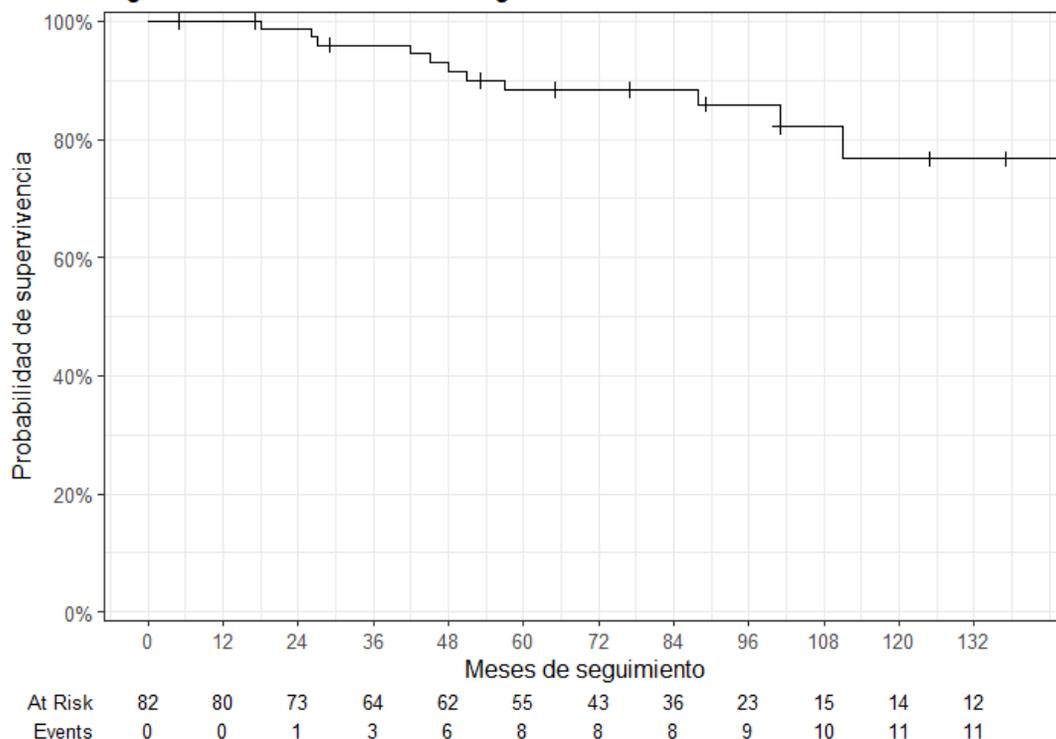
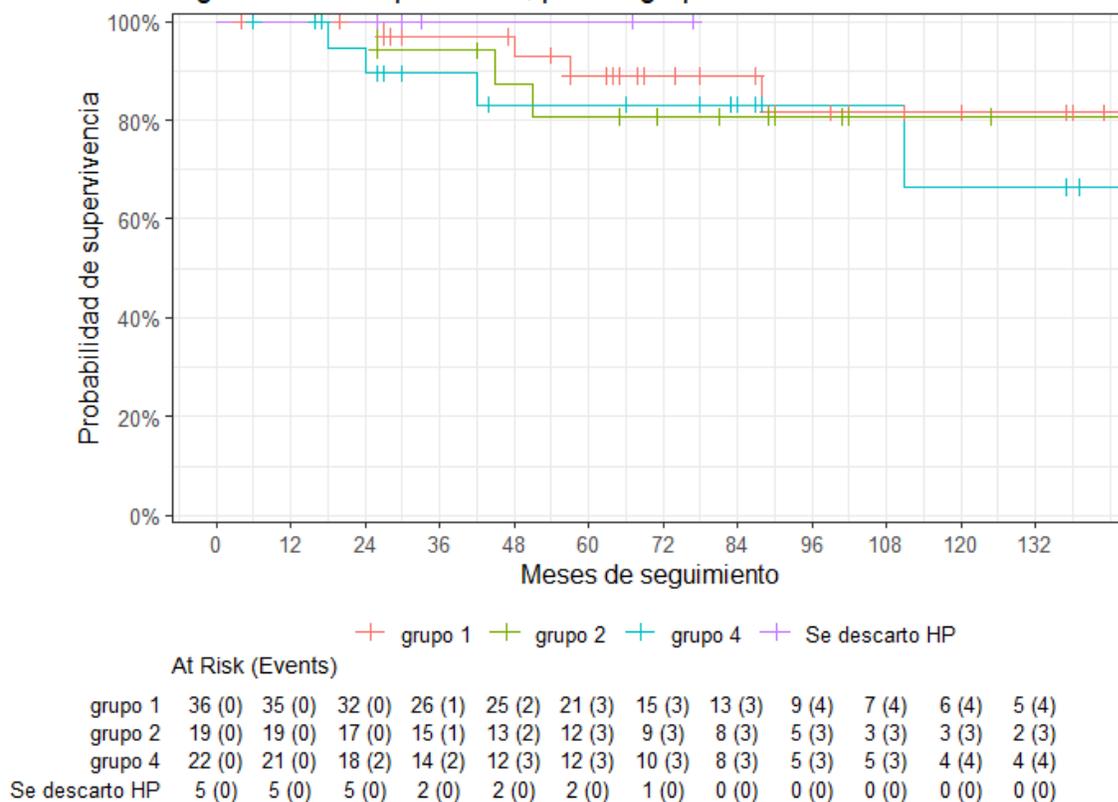


Fig. 5 Curva tiempo-evento, por subgrupo de HP



DISCUSIÓN

Por primera vez en México se reporta la prevalencia de hipertensión pulmonar en lupus (2.3%) y la supervivencia a 3 y 5 años desde el diagnóstico de HP, 94 % y 85 % respectivamente. Por lo que en nuestra población es una manifestación rara y con un peor pronóstico al de los pacientes con lupus sin hipertensión pulmonar ¹⁰. Otro hallazgo relevante, es que posterior al abordaje de la causa de HP aproximadamente la mitad se clasificaran como grupo 1, y la otra mitad será por una causa secundaria, como etiología cardíaca o tromboembolia pulmonar crónica en una proporción similar. Además, es probable la coexistencia de factores de riesgo de otros grupos de HP, lo que hace relevante realizar un abordaje completo para identificar y tratar todos los factores de riesgo de HP.

La prevalencia reportada es variable (0.5% a 17.5%), según la población y método diagnóstico utilizado ⁵. En un estudio prospectivo reciente de más de 3000 pacientes en los que se diagnosticó HP con CCD se encontró prevalencia de 2.54 % ⁸. Siendo nuestra prevalencia similar a la reportada con CCD, esto se puede explicar porque fue necesario tener seguimiento y abordaje en una consulta especializada de cardio neumología. También esto puede implicar que estamos infraestimando la prevalencia real, al excluir a los pacientes con abordaje incompleto o que perdieron su cita inicial por situaciones como la pandemia de COVID-19. Siendo un área de oportunidad detectar a pacientes que no hayan sido referidos a consulta de cardio neumología o que perdieron seguimiento.

El pronóstico suele ser peor en países asiáticos en comparación con los occidentales. En Taiwán en una cohorte basada en un registro nacional se reportó una supervivencia a 3 y 5 años es de 76% y 70% ⁷. En China un estudio con 111 pacientes se reportó supervivencia de a 3 y 5 años de 81% y 61% respectivamente ¹⁴ y otro con 310 pacientes de 84% y 72% respectivamente ¹⁵. En Corea en un estudio de 35 pacientes tuvieron supervivencia a 3 y 5 años de 79% y 60% ¹⁶. Esto contrasta con lo publicado en Europa, donde en Francia se reportó una tasa de supervivencia a 3 y 5 años de 89% y 83% ⁴ y en Reino Unido una tasa de supervivencia a 5 años de 85%. Siendo estas últimas más parecida a la que reportamos en nuestro centro, aunque se debe tomar en cuenta que la población es diferente, respecto a que ellos tomaron exclusivamente pacientes con HP del grupo 1, y excluyeron pacientes con causas secundarias y con sobreposición con esclerosis sistémica.

Las diferencias clínicas y bioquímicas entre diferentes subgrupos de hipertensión pulmonar en lupus solo han sido reportadas previamente por Pan et al, quienes evaluaron a 46 pacientes diagnosticados con HP por ecocardiograma y encontraron que el 50% tenían una causa secundaria, definida como tromboembolia pulmonar, enfermedad valvular, enfermedad pulmonar intersticial o una combinación de estas. Las características demográficas, clínicas y en autoanticuerpos fueron similares en los grupos de HP primaria y secundaria ⁹. Nuestro estudio representa una clasificación más precisa de las causas secundarias al tomar en cuenta características patología cardíaca definidas en la última guía

de HP ³ y evaluación con gammagrama y no solo el antecedente de TEP, para clasificar por subgrupo. Al comparar las características clínicas entre los subgrupos en nuestra cohorte encontramos diferencias que podrían ayudar a diferencias entre subgrupos de HP, como el tiempo transcurrido el diagnóstico de lupus hasta el diagnóstico de hipertensión pulmonar, la presencia de comorbilidades como diabetes, hipertensión, TEP o síndrome antifosfolípidos, niveles de BNP o el antecedente de actividad en serosas. Otra característica hemodinámica relevante, es que los pacientes del grupo 4 tienen una enfermedad más grave respecto a los de grupo 1 cuando se evalúa con CCD las PSAP y la PMAP. Aunque no hubo diferencias entre los subgrupos en el análisis por Kaplan Meier faltan más pacientes para poder determinarlo.

Al evaluar las diferencias en SLEDAI y en los valores de DNA doble cadena, estas fueron más altas en los pacientes con HP precapilar (grupo 1 y grupo 2) y en los pacientes en los que se descartó HP, estos últimos en su ECOTT basal tiene alta probabilidad de hipertensión pulmonar y sus niveles de actividad por SLEDAI y por niveles de DNA dc, medidos cerca de su ecocardiograma, son muy alto respecto al resto. Esto sugiere la idea de que la inflamación podría estar asociada al aumento de presión de la arteria pulmonar, y que tiempo después (momento de cateterismo) ya había disminuido. La idea anterior sustentada en que los mecanismos fisiopatológicos de la HP asociada a LEG involucra la desregulación inflamatoria y del sistema inmune ¹¹ y en que en un ensayo clínico y dos estudios observacionales se ha demostrado disminución de la PSAP tras la administración de tratamiento inmunosupresor ¹³. Sin embargo, son necesarios más estudios para evaluar esta idea.

Las limitantes de nuestro estudio son un posible sesgo de selección con lo que infraestimamos la prevalencia real de la enfermedad, que no todos los pacientes tuvieron cateterismo cardiaco derecho, y cuando se realizó en la mayoría de los casos reportaba de manera incompleta información necesaria para la correcta clasificación. Sin embargo, aporta información relevante sobre los diferentes subtipos de hipertensión pulmonar.

CONCLUSIONES

En nuestro centro la prevalencia de hipertensión pulmonar es baja y con una mortalidad similar a países occidentales.

En general, la mitad de los pacientes tiene una causa de hipertensión pulmonar secundaria, e independientemente del subgrupo de HP en que se clasifique hay coexistencia de múltiples factores de riesgo para otros subgrupos de hipertensión pulmonar, por lo que es necesario realizar un abordaje completo para su adecuado manejo.

Las características clínicas que pueden ayudar a diferenciar entre subgrupos de hipertensión pulmonar son el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de lupus hasta el diagnóstico de hipertensión pulmonar, la historia de actividad en serosas, y la presencia de comorbilidades metabólicas o relacionadas a trombosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun.* 2019;96:1-13. doi:10.1016/j.jaut.2018.11.001
2. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update in the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):14-25. doi:10.1136/annrheumdis-2020-218272
3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2022;43(38):3618-3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237
4. Hachulla E, Jais X, Cinquetti G, et al. Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Systemic Lupus Erythematosus: Results From the French Pulmonary Hypertension Registry. *Chest.* 2018;153(1):143-151. doi:10.1016/j.chest.2017.08.014
5. Dhala A. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus: Current status and future direction. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012. doi:10.1155/2012/854941
6. Lv TT, Wang P, Guan SY, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Ir J Med Sci.* 2018;187(3):723-730. doi:10.1007/s11845-017-1727-4
7. Chen HA, Hsu TC, Yang SC, et al. Incidence and survival impact of pulmonary arterial hypertension among patients with systemic lupus erythematosus: a nationwide cohort study. *Arthritis Res Ther.* Published online 2019. doi:10.1186/s13075-019-1868-0
8. Qu J, Li M, Wang Y, et al. Predicting the Risk of Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus: A Chinese Systemic Lupus Erythematosus Treatment and Research Group Cohort Study. *Arthritis and Rheumatology.* 2021;73(10):1847-1855. doi:10.1002/art.41740
9. Pan LT, Thumboo J, Boey ML. Primary and secondary pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2000;9:338-342. doi:10.1191/096120300678828361
10. Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, Dasgupta A, Ward MM. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):2009-2016. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211663
11. Parperis K, Velidakis N, Khattab E, Gkougkoudi E, Kadoglou N. Systemic Lupus Erythematosus and Pulmonary Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):131-134. doi:10.3390/IJMS24065085

12. Tselios K, Gladman DD, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus and pulmonary arterial hypertension: Links, risks, and management strategies. *Open Access Rheumatol*. 2017;9:1-9. doi:10.2147/OARRR.S123549
13. Bruera S, Sreedhar A, Agarwal SK, Muthukumar V, Geng Y, Lopez-Olivo MA. Immunosuppression for the treatment of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Int J Rheum Dis*. Published online 2023. doi:10.1111/1756-185X.14706
14. Zhao J, Wang Q, Liu Y, et al. Clinical characteristics and survival of pulmonary arterial hypertension associated with three major connective tissue diseases: A cohort study in China. *Int J Cardiol*. 2017;236:432-437. doi:10.1016/j.ijcard.2017.01.097
15. Qian J, Li M, Zhang X, et al. Long-term prognosis of patients with systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension: CSTAR-PAH cohort study. *Eur Respir J*. 2019;53(2). doi:10.1183/13993003.00081-2018
16. Min HK, Lee JH, Jung SM, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: An independent predictor of patient survival. *Korean Journal of Internal Medicine*. 2015;30(2):232-241. doi:10.3904/kjim.2015.30.2.232

BIBLIOGRAFÍA

- Cefle A, Inanc M, Sayarlioglu M, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: Relationship with antiphospholipid antibodies and severe disease outcome. *Rheumatol Int*. 2011;31(2):183-189. doi:10.1007/s00296-009-1255-2
- Kommireddy S, Bhyravavajhala S, Kurimeti K, et al. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus may benefit by addition of immunosuppression to vasodilator therapy: An observational study. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2015;54(9):1673-1679. doi:10.1093/rheumatology/kev097
- Prabu A, Patel K, Yee CS, et al. Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in patients with lupus. *Rheumatology*. 2009;48(12):1506-1511. doi:10.1093/rheumatology/kep203
- Yang X, Mardekian J, Sanders KN, Mychaskiw MA, Thomas J. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue diseases: A systematic review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2013;32(10):1519-1531. doi:10.1007/s10067-013-2307-2
- Pérez-Peñate GM, Rúa-Figueroa I, Juliá-Serdá G, et al. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus: Prevalence and predictors. *Journal of Rheumatology*. 2016;43(2):323-329. doi:10.3899/jrheum.150451