



## Hipertensión arterial pulmonar asociada a esclerodermia en mestizos mexicanos

Gustavo Esteban Lugo-Zamudio,\* Desiré Sepúlveda-Aldana,\* Luis Fausto García-Mayen,\* Luis Manuel López-Gómez,\* Rosa Elda Barbosa-Cobos,\* María de los Dolores Delgado-Ochoa\*

### RESUMEN

**Introducción.** El diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar (HAP) en esclerodermia (SSc) no se realiza de manera temprana, lo que es significativo, ya que esta complicación es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en SSc. En el mestizo mexicano la prevalencia de HAP es desconocida. **Material y métodos.** Clínico, no experimental, transversal y abierto, en pacientes con SSc, efectuando ecocardiograma color Doppler (ECD), pruebas de función respiratoria (PFR), determinación de anticuerpos anticentrómero (AAC) y antitopoisomerasa (AAT), analizando prevalencia de la HAP, correlación entre el tiempo de evolución de SSc y presencia (Sí/No) de HAP con prueba  $\chi^2$ , la relación entre tiempo de evolución de SSc y valores de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP), así como la relación entre HAP y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI). Programa estadístico empleado IBM SPSS versión 20. **Resultados.** Se estudiaron 35 pacientes, la variedad difusa asociada a los AAC se observó con mayor frecuencia, no mostrando correlación positiva con HAP. Las PFR muestran compromiso pulmonar en 68.8% de los casos, sin correlación con HAP, por ECD la prevalencia de HAP se documenta en 34.3% de los casos, con PSAP > 36 mmHg; el tiempo de evolución de la enfermedad y la PSAP mostraron correlación positiva (0.569). **Conclusiones.** La prevalencia de HAP en el mestizo mexicano con SSc es importante, los resultados sugieren que el ECD debe ser incluido dentro del protocolo inicial y de seguimiento de los pacientes con esta patología.

**Palabras clave:** Esclerodermia, hipertensión pulmonar, ecocardiograma.

### ABSTRACT

**Introduction.** The diagnosis of pulmonary arterial hypertension (HAP) in scleroderma (SSc) is not made of early way, which is significant since this complication is one of the main causes of mortality and morbidity in SSc. In the Mexican mestizo the prevalence of HAP is not known. **Material and methods.** Clinical, non-experimental, cross-sectional and opened, in patients with SSc, carrying out echocardiogram Doppler color (ECD), tests of respiratory function (PFR), anticentromere determination of antibodies (AAC) and antitopoisomerase (AAT). Analyzing prevalence of the HAP, correlation between the time of evolution of SSc and it is present at (Yes/No) of HAP with test  $\chi^2$ , the relation between time of evolution of SSc and values of the systolic pressure of the pulmonary artery (PSAP), relation between HAP and the fraction of expulsion of the left ventricle (FEVI), statistical program used IBM SPSS version 20. **Results.** We included 35 patients, the associated diffuse variety to the AAC is observed most frequently, not showing positive correlation with HAP. The PFR show pulmonary commitment in the 68.8% of the cases, without correlation with HAP, by ECD the prevalence of HAP is documented in 34.3% of the cases, with PSAP > 36 mmHg, the time of evolution of the disease and the PSAP shows positive correlation (0.569). **Conclusions.** The prevalence of HAP in the Mexican mestizo with SSc is significant, our results suggest the ECD must be including within the initial protocol and subsequent evaluation of the patients with this pathology.

**Key words:** Scleroderma, hypertension pulmonary, echocardiography.

\* División de Medicina, Hospital Juárez de México.

## INTRODUCCIÓN

La esclerodermia (SSc) es un trastorno sistémico del tejido conjuntivo caracterizado por aumento anormal de los depósitos de colágeno en la piel y órganos viscerales, alteraciones microvasculares y diversas anormalidades inmunitarias tanto celulares como humorales, la etiología se desconoce y los procesos fisiopatológicos no son claros.<sup>1</sup>

Se reconocen dos formas clínicas con base en el grado de afectación cutánea, una forma limitada que con frecuencia presenta anticuerpos anticentrómero circulantes y una forma difusa que en general se acompaña de anticuerpos anti-topoisomerasa.<sup>2</sup>

En las últimas décadas, la fibrosis pulmonar y la hipertensión arterial pulmonar (HAP) se reconocen como las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes con SS,<sup>3,4</sup> definida la HAP como presión de la arteria pulmonar media (mPAP) > 25 mmHg en reposo o > 30 mmHg durante el ejercicio, además de una presión capilar pulmonar < 15 mmHg,<sup>5</sup> aumentos sostenidos en la PAP resultan en un incremento de la resistencia vascular pulmonar (RVP), lo cual causa sobrecarga ventricular derecha que en alto porcentaje deriva en falla ventricular que conduce al paciente a la muerte.<sup>6</sup>

Independiente de la causa que genera la elevación de la PAP que caracteriza a la HAP ocurren alteraciones en el balance entre vasoconstrictores endógenos y vasodilatadores, eventos relacionados con disfunción endotelial o lesión; de forma simultánea, a nivel endotelial existe aumento en la producción de vasoconstrictores potentes como tromboxano A2 y endotelina-1, así como disminución en la producción de vasodilatadores como óxido nítrico y sintasa de prostaciclina, estas anormalidades elevan el tono vascular y promueven la remodelación de la pared vascular, que conduce a un incremento persistente en la RVP con las consecuencias descritas.<sup>7</sup>

La HAP documentada por cateterismo cardíaco en SS tiene una prevalencia de 7 a 12%, que resulta baja si se compara con los hallazgos de autopsia donde 50% de los casos muestran evidencia de HAP, lo que implica que un número importante no son diagnosticados durante su evolución.<sup>3,8</sup>

El cateterismo cardíaco permite la medición de las características hemodinámicas cardiopulmonares de la enfermedad y define de manera precisa la presencia de HAP; sin embargo, este procedimiento invasivo es de difícil acceso para la mayoría de los pacientes,<sup>9,10</sup> otra alternativa es el ecocardiograma color transtorácico que permite establecer el diagnóstico de HAP confirmando la presencia de dilatación del ventrículo derecho que compromete su función sistólica, además del incremento de la presión arterial pulmonar asociado a función sistólica y tamaño normal de ventrículo izquierdo.<sup>11</sup>

Los síntomas tempranos de HAP no son específicos, destaca la presencia de disnea progresiva durante la actividad habitual, así como la referencia de fatiga y palpitaciones, definiendo que estas manifestaciones no dependan principalmente de alteraciones músculo-esqueléticas, las cuales modifican el estilo de vida de los pacientes y pueden ocultar manifestaciones cardiovasculares.<sup>11,12</sup> La revisión clínica puede documentar choque de la punta cardíaca en la región para-esternal izquierda, reforzamiento y desdoblamiento del segundo ruido pulmonar, soplo de insuficiencia pulmonar y/o soplo holosistólico de insuficiencia tricuspídea.<sup>9,10</sup> El objetivo del estudio es determinar la frecuencia de HAP en mestizos mexicano con SS mediante ecocardiograma color transtorácico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó estudio clínico, no experimental, transversal y abierto, durante marzo a julio de 2012, en pacientes que acudían a la Consulta Externa del Hospital Juárez de México y cumplieron criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para SS. En todos los casos se realizó ecocardiograma color transtorácico (General Electric modelo Vivid 7 dimensión, modo M, y Doppler continuo, pulsado, tisular), pruebas de función respiratoria, determinación de anticuerpos anticentrómero y antitopoisomerasa, incluyendo revisión de los expedientes clínicos para documentar características clínicas y demográficas. La prevalencia de HAP se calculó mediante la fórmula  $Ct/Nt$  (número de casos existentes/número total de individuos en la muestra), se usó estadística descriptiva con tablas de contingencia para determinar correlación entre tiempo de evolución de SS y presencia (Sí/No) de HAP con la prueba  $\chi^2$ , estableciendo significancia con valor de  $p < 0.05$ . El tiempo de evolución de HAP se consideró de manera arbitraria como el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de SS y la confirmación de HAP por ecocardiografía. La aplicación del coeficiente de Spearman evaluó la correlación entre tiempo de evolución de SS y los valores de presión sistólica de la arteria pulmonar, así como la relación entre HAP y la fracción de expulsión de ventrículo izquierdo, los valores resultantes entre 0.5-0.7 fueron considerados como asociación positiva. Los datos obtenidos se analizaron mediante el programa estadístico IBM SPSS versión 20.

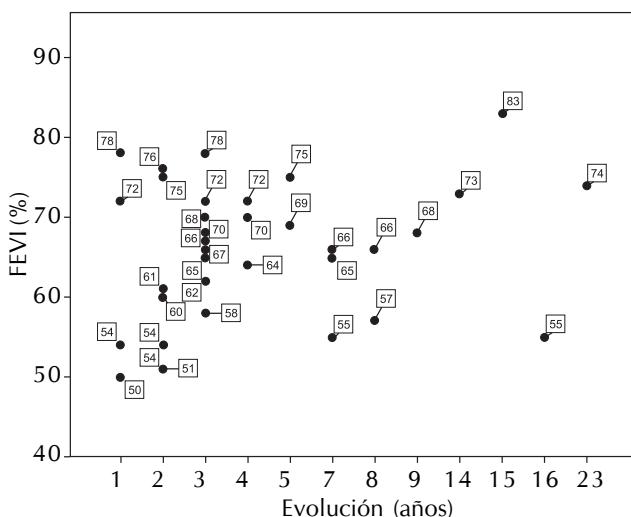
## RESULTADOS

Se incluyeron 35 pacientes, 32 mujeres y tres hombres, rango de edad de 25 a 74 años, con una media de 49. La diferencia entre el tiempo de inicio de los síntomas y la primera valoración por el reumatólogo fue de tres meses a

**Cuadro 1.** Variedades clínicas de esclerosis sistémica, resultados de pruebas de función respiratoria y ecocardiograma.

Tipo SSC	Pacientes (n)	PFR Normal	PFR Restrictivo	PFR Obstructivo	PSAP mmHg	FEVI (%)	Ab anticentrómero	Ab Antitopoisomerasa
Difusa	12 (34.3%)	1	7	4	35.5	64.2	2	3
Limitada	23 (65.7%)	9	8	3	32.8	66.6	14	2

SSc: esclerosis sistémica. PFR: pruebas de función respiratoria. PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar. FEVI: fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. Ab: anticuerpo. Elaboración propia, 2012.

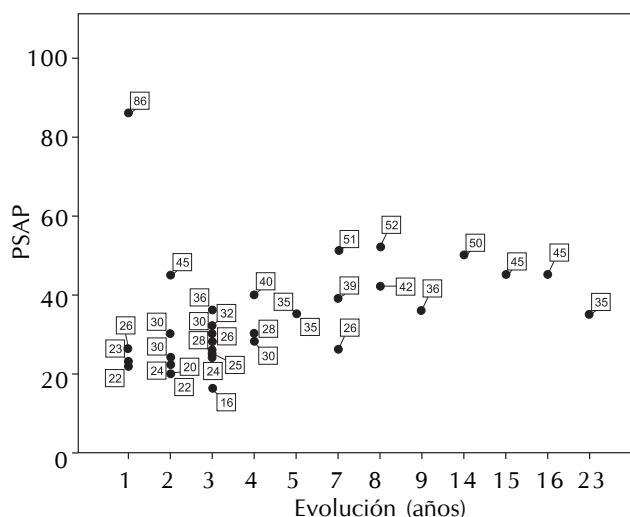


**Figura 1.** Correlación entre tiempo de evolución en años de esclerosis sistémica y fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI). Elaboración propia, 2012.

19 años, con una media de dos años, el tiempo de evolución de la HAP fue de uno a 23 años, con una media de cinco años. En el contexto clínico las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: disnea de esfuerzo en 11 casos (31.4%), fenómeno de Raynaud en 22 (62.9%) y artritis en 28 pacientes (80%), 12 casos (34.3%) presentaron la forma difusa y 23 (65.7%) la forma limitada.

La búsqueda de anticuerpos se completó en 23 pacientes (65.7%), 16 (46.7%) fueron positivos para anticuerpos anti-centrómero y cinco (14.3%) para antitopoisomerasa, no mostrando correlación positiva con HAP. El estudio de espirometría se llevó a cabo en 32 casos (91.4%); de éstos, siete (21.8%) tuvieron patrón obstructivo, 15 (46.8%) patrón restrictivo y 10 (31.25%) resultaron con patrón normal, ninguno de los patrones tuvo asociación positiva con HAP (Cuadro 1).

Por ecocardiograma, el cálculo de la fracción de eyeción del ventrículo izquierdo se reportó en todo el grupo



**Figura 2.** Correlación entre tiempo de evolución en años de esclerosis sistémica y presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) en mmHg. Elaboración propia, 2012.

**Cuadro 2.** Coeficiente de correlación del tiempo de evolución de la enfermedad con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) y presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP).

Coeficiente de correlación	FEVI	PSAP
Tiempo evolución	0.204	<b>0.569</b>
PSAP	0.840	1.00

Considerando significativos valores entre 0.5 y 0.7. Elaboración propia, 2012.

en rango de 50 a 83 % con una media porcentual de 65.80 (Figura 1), la presión sistólica de la arteria pulmonar se documentó en rango de 16 a 86 mmHg, con media 33.7, y la PSAP resultó > 36 mmHg en 12 pacientes, mientras que la prevalencia resultó de 34.3% (Figura 2).

El tiempo de evolución de la enfermedad y la FEVI no tuvieron correlación significativa, mientras que el valor de

correlación con la presión sistólica de la arteria pulmonar mostró un coeficiente de correlación positivo de 0.569 (Cuadro 2).

## DISCUSIÓN

La HAP es una complicación de la esclerosis sistémica que potencialmente puede poner en peligro la vida; en general, pasa desapercibida en los estadios funcionales iniciales de la enfermedad, lo que explica parcialmente que dos tercios de los pacientes con HAP asociados a SS presenten clase funcional de insuficiencia cardiaca III a IV, de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) cuando son diagnosticados.<sup>13</sup>

En la población de estudio se encuentra una prevalencia de HAP de 34.3%, mayor a 12% reportado en otras series.<sup>3,8</sup> Las características demográficas coinciden con lo reportado en la literatura, 91.4% son mujeres con una edad media de 49 años, el tiempo promedio de diagnóstico de HAP de acuerdo con la definición establecida fue de cinco años, siendo la variedad clínica limitada la más frecuente, de este grupo 46.7% fueron positivos a los anticuerpos anti-centrómero, estos auto-anticuerpos son considerados predictores para el desarrollo de HAP de acuerdo con la literatura.<sup>14</sup>

La afección pulmonar en SS representa un elemento clínico importante, ya que participa en el desarrollo de la HAP y se reporta hasta en 70% de los casos; si bien el diagnóstico definitivo del daño alveolo-capilar requiere estudio histopatológico, las PFR identifican de manera general a la población con daño respiratorio. De los casos estudiados, 68.6% tuvieron alteraciones en esta prueba en ambas variedades clínicas de SS, lo que sugiere que nuestra población no es diferente a otros grupos en el aspecto respiratorio.<sup>15</sup>

El contexto clínico cardiorrespiratorio es escaso y los resultados sólo identifican con manifestación a la disnea de esfuerzo, acorde con lo reportado en otros estudios.<sup>15,16</sup> Dentro de las pruebas diagnósticas de HAP, el cateterismo cardíaco es el estándar de oro; sin embargo, existen limitantes en la realización del procedimiento, que van desde la no aceptación de los pacientes a la falta de infraestructura humana y técnica de los centros. Estas limitaciones otorgan al estudio ecocardiográfico transtorácico un papel relevante en el diagnóstico oportuno de HAP de acuerdo con los resultados.

## REFERENCIAS

1. Arnett FC. HLA and autoimmunity in scleroderma. *Int Rev Inmunol* 1995; 12(2): 107-28.
2. Vera Lastra L, Jiménez S. Esclerosis Sistémica. 1a Ed. Méjico, D.F.: Elsevier 2009, p. 131-40.
3. Dángelo WA, Fries JE, Mn AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic scleroderma. *Am J Med* 1969; 46: 428-40.
4. König G, Luderschmidt C, Hammer C, Bernard C, Grill A. Lung involvement in scleroderma. *Chest* 1984; 85: 319.
5. Farber W. Pulmonary Arterial Hypertension. *NEJM* 2004; 351: 1655-65.
6. Minai O. Diagnostic strategies for suspected pulmonary arterial hypertension. *Clev Clin J Med* 2007; 74: 737-47.
7. Simonneau G, Galié N, Rubin L, et al. Clinical classification of pulmonary arterial classification. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S5-S12.
8. Weaver AL, Divertie MB, Titus JL. Pulmonary scleroderma. *Chest* 1968; 49: 490-9.
9. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical and serologic features and survival in 1012 Italian patients. *Medicine* 2002; 81: 139-53.
10. Deswal A, Follansbee WP. Cardiac involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin N Am* 1996; 22: 841.
11. Denton CP, Cailes JB, Phillips GD, et al. Comparision of Doppler echocardiography and right catheterization to asses pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1997; 36(2): 239-43.
12. Champion H. The heart in scleroderma. *Rheum Dis Clin N Am* 2008; 34: 181.
13. Hooper MM, Oudiz RJ, Peacock A, Frost AE, et al End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension clinical and regulatory perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2004; 16(12 Suppl.): 48S-55S.
14. Koh Et, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in Systemic Sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 989-93.
15. Ostojic P, Cericic MM, Silver R, Highland K, Damjanov N. Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. *Lung* 2007; 185: 211-20.
16. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dysnea. Contents interobserver agreement and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1988; 85: 751-8.

Solicitud de sobretiros:

**Dr. Gustavo Esteban Lugo-Zamudio**  
Hospital Juárez de México  
Av. Instituto Politécnico Nacional, Núm. 5160  
Col. Magdalena de las Salinas  
C.P. 07760, México, D.F.  
Tel.: 5754-9093  
Fax: 5754-9093  
Correo electrónico: gelz1@prodigy.net.mx