



**CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR Y  
ENFERMEDAD DEL TEJIDO CONECTIVO: ESCLEROSIS SISTÉMICA Y/O LUPUS  
ERITEMATOSO SISTÉMICO, EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE LA CIUDAD  
DE BOGOTÁ**

**Trabajo de investigación para optar al título de  
ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA  
presentado por:**

Juan Sebastián Cordero Peña  
Santiago Piñeros Sanz de Santamaría

**Asesores:**  
María Cristina Ospina Medina

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud  
UNIVERSIDAD CES  
Facultad de Medicina**

**Especialización en Epidemiología**

**BOGOTÁ, 08 DE JULIO DE 2024**



**CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR Y ENFERMEDAD DEL TEJIDO CONECTIVO: ESCLEROSIS SISTÉMICA Y/O LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO, EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE LA CIUDAD DE BOGOTÁ**

**Trabajo de investigación para optar al título de  
ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA**

**presentado por:**

Juan Sebastián Cordero Peña

Universidad del Rosario - [juan.cordero@urosario.edu.co](mailto:juan.cordero@urosario.edu.co)

Santiago Piñeros Sanz de Santamaría

Universidad del Rosario – [santiago.pineros@urosario.edu.co](mailto:santiago.pineros@urosario.edu.co)

**Coautores**

Carlos Mauricio Calderón

Daniel Martin Arsanios

Alirio Bastidas

**Tutor metodológico**

María Cristina Ospina Medina - [mospina@ces.edu.co](mailto:mospina@ces.edu.co)

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO**

**Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud**

**UNIVERSIDAD CES**

**Facultad de Medicina**

**Especialización en Epidemiología**

**BOGOTÁ, 08 DE JULIO DE 2024**

## **NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL**

“Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo; solo velarán por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

## CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
<b>RESUMEN</b>	7
<b>ABSTRACT</b>	9
<b>1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA</b>	
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
1.2 JUSTIFICACIÓN	11
1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	12
<b>2. MARCO TEÓRICO</b>	
2.1 HISTORIA	13
2.2 EPIDEMIOLOGÍA	13
2.3 FISIOPATOLOGÍA	14
2.4 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN	15
2.5 FENOTIPOS	18
2.6 ABORDAJE DIAGNÓSTICO	20
2.7 HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LAS ALTURAS	24
<b>3. HIPÓTESIS</b>	25
<b>4. OBJETIVOS</b>	
4.1 OBJETIVO GENERAL	26
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
<b>5. METODOLOGÍA</b>	
5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN	27
5.2 TIPO DE ESTUDIO	27
5.3 POBLACIÓN	27
5.4 DISEÑO MUESTRAL	27
5.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN	28
5.6 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	29
5.6.1 Diagrama de variables	29

5.6.2	Tabla de variables	29
5.7	TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	29
5.7.1	Fuentes de información	29
5.7.2	Instrumento de recolección de información	29
5.7.3	Proceso de obtención de la información (qué, quién, cómo, cuándo)	30
5.8	CONTROL DE ERRORES Y SESGOS	30
5.9	TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS	30
<b>6.</b>	<b>CONSIDERACIONES ÉTICAS</b>	<b>31</b>
<b>7.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>32</b>
7.1	CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS	32
7.2	CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS Y HEMODINÁMICAS	35
<b>8.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>37</b>
<b>9.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>40</b>
<b>10.</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>42</b>
<b>11.</b>	<b>ANEXOS</b>	<b>50</b>

**LISTA DE TABLAS**

	<b>Pág.</b>
<b>TABLA 1.</b> Criterios de LES EULAR/ACR	20
<b>TABLA 2.</b> Criterios de ES EULAR/ACR	20
<b>TABLA 3.</b> Características sociodemográficas y clínicas	32
<b>TABLA 4.</b> Datos ecocardiográficos y hemodinámicos individuales de los 7 pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar y ES y/o LES.	35
<b>TABLA 5.</b> Promedio de variables ecocardiográficas y hemodinámicas	36

## RESUMEN

**Introducción:** La hipertensión pulmonar (HTP) es una complicación grave de las enfermedades del tejido conectivo (ETC), como la esclerosis sistémica (SSc) y el lupus eritematoso sistémico (LES). Este estudio evalúa la prevalencia, las características y el impacto de la altitud en la HTP asociada a ETC en pacientes que viven a más de 2000 metros sobre el nivel del mar (msnm).

**Objetivos:** Caracterizar el perfil hemodinámico (presión arterial pulmonar media [PAPm], presión arterial de enclavamiento pulmonar [PEP], resistencia vascular pulmonar [RVP] y gradiente transpulmonar diastólico [GTPd]) de pacientes con hipertensión pulmonar y enfermedad del tejido conectivo (esclerosis sistémica y/o lupus eritematoso sistémico), a una altura > 2000 metros sobre el nivel del mar (msnm).

**Metodología:** Se realiza un estudio retrospectivo en 234 pacientes con ETC diagnosticados entre 2013 y 2022 en un centro de Bogotá, Colombia (2600 msnm). Se evalúa la prevalencia de HTP mediante cateterismo cardíaco derecho. Se analizan las variables hemodinámicas y se compararon con las de estudios previos en pacientes con HTP.

**Resultados:** Siete pacientes fueron incluidos, el 85.7% eran de sexo femenino con una mediana de edad de 52 años. El 57.1% de los pacientes tuvieron criterios diagnósticos de LES, y 71.4% criterios para diagnóstico de ES; 2 pacientes presentaron criterios para síndrome de superposición. El 100% de los pacientes con diagnóstico de LES tenían positividad para ANAS, pero solo un paciente dio positivo para anti-DNA. Las manifestaciones clínicas con mayor prevalencia en pacientes con LES fue el compromiso articular (71.4%) y la trombocitopenia (57.1%). Por otro lado, las manifestaciones de la ES con mayor prevalencia fue la presencia de HTP y/o enfermedad pulmonar intersticial, así como la presencia del fenómeno de Raynaud (85.7%). El promedio de la FEVI fue de 55% ( $\pm 7$  DE) estando conservada >50% de los pacientes, y solo el 14.3% presentaban

una función ventricular reducida. El promedio de la PEP fue de 12 mmHG ( $\pm 3$ ), RVP 6.8 UW ( $\pm 3,9$ ) y GTPd 13 mmHg ( $\pm 10$ ). La prevalencia de HTP asociada a SSc es del 21,74% y del 0,96% para el LES; la PAPm promedio en pacientes con SSc y/o LES e hipertensión pulmonar es de 41 mmHg ( $\pm 15$  DE), siendo más prevalente la coexistencia de hipertensión pulmonar con ES que con LES; y la función ventricular izquierda se conserva en la mayoría de los pacientes.

**Discusión:** La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una condición grave que puede estar presente en enfermedades del tejido conectivo (ETC) como la esclerosis sistémica (ES) y el lupus eritematoso sistémico (LES). Este estudio revela que el 0.96% de los pacientes con LES y el 21.74% de los pacientes con ES desarrollaron HAP, cifras que coinciden con la literatura existente. En las ciudades situadas a más de 2000 metros sobre el nivel del mar, donde el 71.4% de los pacientes residen, se observa una presión arterial pulmonar media (PAPm) de  $41 \pm 15$  mmHg. Estos niveles son comparables a los reportados en estudios de poblaciones a gran altitud en los Andes y el Tíbet. La necesidad de estudios prospectivos controlados es evidente para entender mejor la relación entre la altitud, la HAP y las enfermedades autoinmunes.

**Palabras Clave:** lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión pulmonar a gran altitud, cateterismo cardíaco derecho

## ABSTRACT

**Introduction:** Pulmonary hypertension (PH) is a serious complication of connective tissue diseases (CTDs) such as systemic sclerosis (SSc) and systemic lupus erythematosus (SLE). This study aims to assess the prevalence, characteristics, and impact of altitude on CTD-associated PH in patients living above 2000 meters above sea level (m.a.s.l.).

**Objectives:** To characterize the hemodynamic profile (mean pulmonary arterial pressure [mPAP], pulmonary capillary wedge pressure [PCWP], pulmonary vascular resistance [PVR], and diastolic transpulmonary gradient [dTPG]) of patients with pulmonary hypertension and connective tissue disease (systemic sclerosis and/or systemic lupus erythematosus) at an altitude > 2000 m.a.s.l.

**Methods:** A retrospective study was conducted on 234 patients diagnosed with CTD between 2013 and 2022 at a center in Bogota, Colombia (2600 m.a.s.l.). The prevalence of PH was assessed using right heart catheterization. Hemodynamic variables were analyzed and compared with previous studies in patients with PH.

**Results:** Seven patients were included, 85.7% were female with a median age of 52 years. 57.1% of patients met diagnostic criteria for SLE, and 71.4% met criteria for SSc; 2 patients met criteria for overlap syndrome. 100% of SLE patients were positive for ANA, but only one patient was positive for anti-DNA. The most prevalent clinical manifestations in SLE patients were joint involvement (71.4%) and thrombocytopenia (57.1%). On the other hand, the most prevalent manifestations in SSc were the presence of PH and/or interstitial lung disease, as well as Raynaud's phenomenon (85.7%). The average LVEF was 55% ( $\pm 7$  SD) with preserved LVEF (>50%) in most patients, and only 14.3% had reduced ventricular function. The average PCWP was 12 mmHg ( $\pm 3$ ), PVR 6.8 WU ( $\pm 3.9$ ), and TPGd 13 mmHg ( $\pm 10$ ). The prevalence of SSc-associated PH is 21.74% and 0.96% for SLE; The average mPAP in patients with SSc and/or SLE and PH is 41 mmHg ( $\pm 15$

SD), with the coexistence of PH with SSc being more prevalent than with SLE; and left ventricular function is preserved in most patients.

**Discussion:** Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a severe condition that can be present in connective tissue diseases (CTDs) such as systemic sclerosis (SSc) and systemic lupus erythematosus (SLE). This study reveals that 0.96% of patients with SLE and 21.74% of patients with SSc developed PAH, figures that are consistent with existing literature. In cities located above 2000 m.a.s.l., where 71.4% of the patients reside, a mean pulmonary arterial pressure (mPAP) of  $41 \pm 15$  mmHg was observed. These levels are comparable to those reported in studies of high-altitude populations in the Andes and Tibet. The need for prospective controlled studies is evident to better understand the relationship between altitude, PAH, and autoimmune diseases.

**Keywords:** Systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, pulmonary arterial hypertension, pulmonary hypertension, high-altitude pulmonary hypertension, right heart catheterization.

## **1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

### **1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La hipertensión pulmonar (HTP) es una patología caracterizada por la obliteración y remodelación de las arterias pulmonares de pequeño calibre, que conducen a un aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP) y a la disfunción ventricular derecha [4]. Esta condición en el contexto de pacientes con enfermedades del tejido conectivo (ETC) se correlaciona con una alta tasa de mortalidad, dado que la mayoría son diagnosticados en estadios tardíos, limitando un tratamiento oportuno. La esclerosis sistémica constituye la conectivopatía más frecuente en pacientes con hipertensión pulmonar y ETC (75% de los casos), y es la principal causa de mortalidad en este grupo de pacientes [46]. Adicionalmente la hipertensión pulmonar puede estar presente en alrededor de 1-5% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico [47], y en menor proporción en otras patologías autoinmunes como la enfermedad mixta del tejido conectivo, el síndrome de Sjögren, las miopatías inflamatorias autoinmunes y la artritis reumatoide.

El cateterismo cardíaco derecho es el estándar de oro para el diagnóstico y la evaluación de la severidad de la hipertensión pulmonar [48], por lo que al caracterizar algunas de las variables hemodinámicas más significativas en pacientes con hipertensión pulmonar y enfermedad del tejido conectivo impactaría positivamente en un diagnóstico oportuno, con el fin de mejorar su calidad y expectativa de vida.

### **1.2 JUSTIFICACIÓN**

En Colombia se estima que la prevalencia de la hipertensión pulmonar es de aproximadamente 52 casos por cada millón de habitantes y la incidencia de esta patología es de 20 casos por cada millón [49], sin embargo, existe un subregistro importante en la población que hace necesaria la realización de estudios con confirmación diagnóstica para un análisis más exacto en nuestro país. Particularmente

en Bogotá D.C. se desconoce la epidemiología de la hipertensión pulmonar, así como los grupos fenotípicos, las particularidades en el comportamiento de la enfermedad, y la respuesta cardiovascular ante la exposición crónica a la altura de 2600m sobre el nivel del mar. Existen estudios que han demostrado incremento en la presión sistólica de la arteria pulmonar, así como aumento en las resistencias vasculares, aumento en la viscosidad de la sangre y una hipertrofia del ventrículo derecho, que en condiciones fisiológicas son la respuesta ante la exposición crónica a las alturas [44][50]. Si dicha respuesta se presenta en personas sanas, es importante establecer cómo varían los diferentes parámetros hemodinámicos a la altura de Bogotá en la población candidata al estudio, con miras a establecer si hay variaciones significativas que impacten en el pronóstico y la respuesta al manejo farmacológico, influyendo tanto en su supervivencia como en su calidad de vida.

El propósito de este estudio es describir las variables hemodinámicas (presión pulmonar arterial media [PAPm], presión arterial de enclavamiento pulmonar [PCP], resistencia vascular pulmonar [RVP], índice cardíaco [IC], presión de aurícula derecha [Pad]) obtenidas durante la realización de cateterismo cardíaco derecho en pacientes con Hipertensión Pulmonar y Enfermedad del tejido Conectivo a la altura de Bogotá, ya que puede ser diferente al perfil descrito en las poblaciones previamente encontradas en la literatura.

### **1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cómo son las características hemodinámicas (presión pulmonar arterial media [PAPm], presión arterial de enclavamiento pulmonar [PCP], resistencia vascular pulmonar [RVP], índice cardíaco [IC], presión de aurícula derecha [Pad]) de los pacientes llevados a cateterismo cardíaco derecho con Hipertensión Pulmonar (HTP) y Enfermedad del tejido Conectivo (ETC) tipo esclerosis sistémica (ES) y/o lupus eritematoso sistémico (LES), que residen a una altura > 2000 metros sobre el nivel del mar?

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1. HISTORIA

Desde la década de los años setenta se conocen descripciones de la asociación que existe entre la hipertensión pulmonar y las enfermedades del tejido conectivo, particularmente de la esclerosis sistémica y el lupus eritematoso sistémico. En un reporte de casos se describen 1973 pacientes con patología autoinmune activa, en quienes se evidenciaba en la radiografía de tórax y en el ecocardiograma cambios sugestivos de hipertensión pulmonar, los cuales fueron confirmados mediante mediciones por cateterismo derecho con una presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) hasta de 85mmHg. Desde entonces la hipertensión pulmonar se ha considerado como una asociación rara con este tipo de enfermedades autoinmunes, pero que denotan un gran interés por la alta mortalidad a la que conllevan [6][7][8].

### 2.2. EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la ES, es de 150 a 300 casos por 1 000 000 de habitantes, pero varía dependiendo de la región geográfica descrita, siendo mayor en países como Estados Unidos, algunos países europeos, Australia, Japón, Inglaterra, Taiwán e India. La prevalencia de la HTP en ES, es de aproximadamente un 10-12%, y constituye la primera causa de muerte en estos pacientes. Asimismo, se sabe que los pacientes con ES e HTP tienen un peor pronóstico y una mortalidad a un año 5 veces mayor que aquellos pacientes con compromiso intersticial, pero sin HTP, y por ende constituye un predictor independiente de mortalidad temprana [9][10][11].

La prevalencia reportada de HTP en LES es variable, con una tasa estimada en 3.8 a 7.9%. [1] Sin embargo, los datos varían según el tipo de población y edad estudiados [12].

### 2.3. FISIOPATOLOGÍA

La ES es una alteración autoinmune crónica, caracterizada por compromiso de vaso pequeño, producción de autoanticuerpos, y depósito excesivo de colágeno tanto en la piel como en otros órganos vitales, incluyendo el pulmón [9]. Se caracteriza por vasculopatía extensa, inflamación y fibrosis, que afecta la vasculatura y el parénquima pulmonar. Hasta el 50% de los pacientes se presentan con enfermedad intersticial pulmonar, el cual constituye el patrón más frecuentemente encontrado en pacientes con hipertensión pulmonar precapilar [2]. Un grupo menor de pacientes con ES desarrollan HTP en ausencia de fibrosis del parénquima pulmonar, cuya explicación hoy en día todavía no es del todo clara. Basados en los datos publicados a la fecha, las teorías que intentan dar explicación al desarrollo de la HTP evidencian un perfil metabólico particular que hace que algunos pacientes sean más propensos a desarrollar resistencia vascular pulmonar [9].

La metabolómica, es una de las ciencias más rápidamente en expansión, que proporciona visión funcional del organismo, según lo determinado por la suma de sus genes, ARN, proteínas y factores ambientales, que ha conducido a la identificación específica del perfil metabólico para varias enfermedades cardiovasculares [9].

La activación de miofibroblastos, la producción de agentes vasoconstrictores, y la disfunción endotelial parecen tener un rol fundamental en la fisiopatología de esta entidad. Se han estudiado diferentes metabolitos, encontrando niveles elevados de acetato, alanina, lactato, lipoproteínas VLDL y LDL, y una desregulación hacia la baja en los niveles de GABA, arginina, betaína, colina, creatina, creatinina, glucosa, glutamato, glutamina, glicina, histidina, fenilalanina y tirosina, en pacientes con ES e HTP; siendo de importancia toda vez que este grupo de sustancias tiene actividad metabólica in- vitro en la producción de óxido nítrico y la vasodilatación o inhibición de la vasoconstricción [9].

Existen otros estudios que sugieren la producción de micropartículas endoteliales como posibles biomarcadores de utilidad en los pacientes con ES y HTP. Si bien se han logrado relacionar ciertas micropartículas en pacientes con HTP frente a controles sanos, las diferencias no han sido estadísticamente significativas, sobre todo por la baja cantidad de pacientes reclutados en los estudios. Se ha encontrado, por ejemplo, niveles elevados de CD144+ circulante en pacientes con ES y HTP, así como otros marcadores de importancia relativa tales como CD62E disminuidos y CD143+ elevados [10].

También se ha sugerido la presencia de la enzima estromelina-2 (metaloproteasa-10), producida por las células endoteliales, y la cual se encuentra sobreexpresada en pacientes con ES y HTP, cuyo bloqueo ha sido de objeto terapéutico para la disminución de la HTP en modelos murinos [13]. Investigaciones más recientes en dichos modelos demostraron que la ausencia de P-selectina ligando de glucoproteína 1 (PSGL-1), induce la reacción de óxido nítrico, e incrementa la expresión de angiotensina II pulmonar, favoreciendo el desarrollo de hipertensión pulmonar [14].

#### **2.4. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN**

En el estudio de cohorte Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS), que cuenta con una de las muestras más grandes hasta el momento estudiadas [15], se encontró que clásicamente la hipertensión pulmonar se desarrolla en pacientes con ES limitada cutánea, aproximadamente 10-15 años tras la aparición del fenómeno de Raynaud [16]. Este estudio incluyó pacientes con ES que característicamente tenían factores de riesgo para el desarrollo de HTP, con criterios de inclusión dados por DLco <55% del predicho, en ausencia de enfermedad intersticial de pulmonar, CVF <65% del predicho, o TACAR que demostrara signos de enfermedad pulmonar intersticial moderada a severa, %CVF/DLco >1.6, o PSAP obtenida por ecocardiograma >40mmHg. Posterior al seguimiento se documentó que el descenso en la DLco parece ser el factor más sensible (82%) y la hipoxia inducida por el ejercicio, el más específico (73%) para el desarrollo de hipertensión pulmonar. También

se confirmó que los criterios de inclusión previamente mencionados lograban seleccionar a la población en riesgo de desarrollar HTP, y por ende identificar los pacientes que debían ser llevados a tamizaje invasivo mediante cateterismo cardiaco derecho [17].

En el seguimiento a corto plazo, las variables de sexo masculino, edad avanzada (>60 años), clase funcional NYHA IV y DLco baja al momento del diagnóstico, se identificaron como predictores de mortalidad. En el seguimiento a largo plazo, la supervivencia a 1, 3, 5 y 8 años fue del 95%, 75%, 63% y 49%, respectivamente. La HTP fue responsable del 52% de las muertes, con un 93% de éstas ocurridas dentro de los primeros 4 años del diagnóstico; las tasas de supervivencia respectivas fueron 97%, 83%, 76% y 76%. Nuevamente, marcadores de pobre pronóstico a largo plazo lo constituyen el sexo masculino, la enfermedad difusa, PSAP y presión arterial media elevadas, baja tolerancia al ejercicio y DLco disminuidos. También se asoció la presencia de derrame pericárdico a un mal pronóstico, sin lograrse establecer claramente la causa de este [11][18].

Algunos auto-anticuerpos como los anti-anticentrómero (ACC), anti-topoisomerasa I, anti-RNA polimerasa III son los más comunes en pacientes con ES, y se correlacionan con daño órgano-específico. Por ejemplo la anti-topoisomerasa es común en la variedad difusa cutánea, mientras que el ACC se encuentra más frecuentemente en la variedad limitada cutánea, en la que rara vez se presenta daño orgánico más allá de la vasculopatía.[19] La actividad de autoinmunidad también fue analizada en la cohorte PHAROS, encontrando una mayor prevalencia de ANAs positivos en el grupo de HTP, sin embargo no hubo diferencias significativas entre la asociación de anticuerpos séricos y el riesgo de mortalidad [20].

Por su parte, el Registro Español de Pacientes con Esclerodermia (Registro RESCLE), con un total de 1463 pacientes incluidos, documentó que el 3.7% tenían hipertensión arterial pulmonar confirmada por cateterismo cardiaco derecho, siendo más común en la variedad difusa que en la limitada. El compromiso pulmonar por la ES fue la principal causa de muerte, con un 25.4% de mortalidad secundaria a enfermedad pulmonar

intersticial, y 16.6% por hipertensión arterial pulmonar. En cuanto a las causas de hipertensión arterial pulmonar, el 8.3% fue secundaria a enfermedad pulmonar intersticial y el 2.8% por falla cardiaca izquierda [21].

Otra de las grandes cohortes de pacientes con ES, está constituido por población australiana, en el Australian Scleroderma Interest Group (ASIG) publicado por el Australian Scleroderma Cohort Study (ASCS), que incluyó 1636 pacientes, diagnosticándose HTP en 232 pacientes, de los cuales el 83.6% pertenecían al grupo I de HTP, 6.5% a HTP inducida por el ejercicio, y el 7.8% secundaria a disfunción ventricular izquierda. La incidencia anual de HTP fue del 1.4% [22].

La evidencia disponible hasta el momento, demuestra que los pacientes con PAPm entre 21-24mmHg, presentan una capacidad disminuida al ejercicio, mayores tasas de hospitalización y mortalidad, así como una mayor propensión para desarrollar HTP que aquellos con una PAPm en rango normal [5].

En cuanto al LES, si bien hay asociación con HTP, no existe suficiente información con respecto a la asociación entre ambas entidades. La HTP ha sido documentada como la tercera causa de mortalidad en LES, después de las infecciones y la falla orgánica, sin embargo, su prevalencia no está bien establecida, con rangos que van desde el 0.5% hasta el 43%. Las tasas de supervivencia en el contexto de LES e HTP, son menores que en los pacientes sin compromiso vascular pulmonar, y se han descrito a 1, 3 y 5 años, en 97.9%, 88.8% y 86.1%, respectivamente, siendo significativamente menor entre más severa sea la HTP [1]. En cuanto a asociaciones con compromiso orgánico, aquellos pacientes con LES, HTP y nefritis lúpica, muestran un peor pronóstico y puede considerarse como predictor de mortalidad [23].

En los pacientes con LES asociado a HTP, existe una mejor supervivencia comparado con la ES. Datos obtenidos del Registro Francés de Hipertensión Pulmonar, muestran tasas de supervivencia del 89.4% a tres años y 83.9% a cinco años. También parece existir mejor

sobrevida en los pacientes con anti-U1-RNP séricos. La presencia de anti-Ro y anti-LA, más frecuentemente asociados al grupo del HTP, parece estar asociado a un peor pronóstico.[24] Sin embargo, de acuerdo a los datos de metaanálisis, entre los pacientes con LES, aquellos marcadores séricos que pueden llegar a representar factor de riesgo para HTP, son el anticoagulante lúpico y los anticuerpos anticardiolipina IgG (OR=1.96 [95% IC, 1.31-2.92 y OR=2.64 [95% IC, 1.30-5.36, respectivamente).[25][26] Adicionalmente existen datos de diferencias en la presentación de HTP en LES, acorde a la raza, con una presentación mucho más frecuente en los afrodescendientes [26].

En cuanto a la población con síndrome de sobreposición (ES, LES, polimiositis), su asociación con HTP se desconoce, en tanto que los estudios realizados cuentan con una población sumamente pequeña, debido a la baja prevalencia de dicho síndrome. Sin embargo, en esta asociación también parece ser más frecuente la HTP en los casos de ES cutánea distal/ limitada; y la presencia de antiSCL-70 parece ser un factor protector para HTP [27].

## **2.5. FENOTIPOS**

Las razones por las cuales los pacientes con ES-HTP, podrían exhibir un comportamiento diferente al de los pacientes con otras formas de HTP, aún es un tema de debate.[28] Debido al amplio compromiso que muestra la ES, la HTP puede ser secundaria a varios mecanismos. Puede presentarse de forma aislada como hipertensión arterial pulmonar afectando arterias pulmonares pequeñas (grupo 1 HTP), asociada al compromiso por enfermedad pulmonar intersticial (correspondiente al grupo 3 de HTP) secundario a enfermedad pulmonar e hipoxia, asociado a compromiso cardíaco por fibrosis y disfunción miocárdica (grupo 2 HTP), o asociado a enfermedad veno-oclusiva. La importancia de establecer el fenotipo predominante del paciente radica en la elección del tratamiento del cuál puede beneficiarse.[28] Pacientes con ES tienen 3 veces más riesgo de presentar enfermedad tromboembólica, especialmente si tienen anticuerpos antifosfolípido presentes [3].

En un estudio que buscó identificar y caracterizar fenotipos homogéneos en dos bases de datos prospectivas de pacientes con ES y con HTP precapilar, de Francia y Estados Unidos, incluyendo un total de 200 pacientes, se determinaron las siguientes condiciones [2]:

- Grupo 1, principalmente caracterizado por HTP precapilar, sin enfermedad intersticial pulmonar, o limitada (con riesgo leve a moderado de HTP arterial), la capacidad vital forzada era normal, mientras que la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), era baja ( $45.3 \pm 12.6\%$ ); en este grupo se documentó la menor proporción de anticuerpos anti-topoisomerasa 1 en ES difusa.
- Grupo 2, caracterizado por enfermedad intersticial en todos los pacientes, y con riesgo leve a moderado de HTP precapilar; con una capacidad vital forzada muy baja ( $60.7 \pm 16.0\%$  del predicho), y una baja DLCO ( $39.0 \pm 15.8\%$  del predicho), con el porcentaje más alto de anticuerpos anti-topoisomerasa 1 en ES difusa. También representado por el grupo etario más joven.
- Grupo 3 caracterizado por HTP precapilar severa, con un índice cardiaco bajo, enfermedad intersticial limitada o en ausencia de ésta, con una capacidad vital forzada normal, y DLCO ( $36.9 \pm 11.8\%$ ). Asociado a alto porcentaje de anticuerpos anti-centrómero, con un bajo porcentaje de ES difusa.
- Grupo 4 caracterizado por HTP precapilar menos pronunciada, y bajo o nulo compromiso por enfermedad intersticial difusa, DLCO normal, y anticuerpos anti-topoisomerasa 1 con títulos relativamente altos.

Dicha caracterización de fenotipos, logró documentar una supervivencia global del 73,6% a los tres años, pero con diferencias significativas según cada grupo: 81.5% [IC del 95%  $71.4 \pm 88.2$ ] para el grupo 1, 49.9% [ $35.9 \pm 62.4$ ] para el grupo 2, 61.9% [ $33,9 \pm 80,8$ ] para el grupo 3, y 87,1% [ $64,5 \pm 97,8$ ] para el grupo 4 ( $p = 0,0002$  entre los 4 grupos). En el análisis de dicho estudio se interroga si se trata como tal de diferentes fenotipos en el espectro de la enfermedad, o sencillamente estadios diferentes de la enfermedad, sin

embargo, esta clasificación por fenotipos podría representar utilidad en el abordaje de los pacientes, para identificar aquellos con mayor riesgo de mortalidad [2].

## 2.6. ABORDAJE DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las enfermedades del tejido conectivo es clínico. Existen ayudas para enfocar y establecer con mayor certeza el diagnóstico, cuyos pilares son el perfil autoinmune y el compromiso orgánico específico. Actualmente se acepta para el diagnóstico de la esclerosis sistémica la presencia de 9 o más puntos de la clasificación del 2013 European League Against Rheumatism /American College of Rheumatology (EULAR/ACR), y para el caso del LES se requiere la presencia de 4 criterios, al menos uno de ellos inmunológico del Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), o tener ANAs positivos y 10 puntos de la clasificación del 2019 EULAR/ACR, incluyéndose también la fiebre de origen no infeccioso, como un nuevo criterio [29][30][31]. (Tabla 1 y 2)

<b>Tabla 1. Criterios de LES EULAR/ACR</b>	
ANAS >1:80 Criterio de entrada	
Criterio	Puntaje
Fiebre	2
Anti-DNA o Anti-SM	6
Anticuerpos antifosfolípido	2
Leucopenia	3
Trombocitopenia	4
Hemólisis autoinmune	4
C3 o C4 consumido	3
C3 y C4 consumido	4
Delirio	2
Psicosis	3
Convulsiones	5
Alopecia no cicatricial	2
Úlceras orales	2
Lupus subagudo cutáneo o lupus discoide	4
Lupus cutáneo agudo	6
Derrame pleural o pericárdico	5
Pericarditis aguda	6
Afección articular	6
Proteinuria >0.5g/24h	4
Nefritis lúpica clase II o V	8
Nefritis lúpica clase III o IV	10

<b>Tabla 2. Criterios de ES EULAR/ACR</b>		
Criterio		Puntaje
Endurecimiento de la piel de ambas manos proximalmente a las articulaciones metacarpofalángicas		9
Endurecimiento de la piel de los dedos		
Sólo se tiene en cuenta el de la puntuación más alta, en caso de estar ambos presentes.	Hinchazón de la totalidad de los dedos	2
	Esclerodactilia	4
Lesiones en los pulpejos de los dedos	Úlceras en los pulpejos	2
	Cicatrices en los pulpejos (pitting scars)	3
Telangiectasias		2
Anomalías de los capilares del lecho ungueal típicas de la esclerodermia		2
Hipertensión arterial pulmonar y/o enfermedad pulmonar intersticial		2
Fenómeno de Raynaud		3
Autoanticuerpos característicos de la esclerosis sistémica: Anticentrómero, antitopoisomerasa tipo I (anti-Scl 70), anti RNA-polimerasa III.		3

Los síntomas de la HTP como disnea, fatiga, palpitaciones y síncope son inespecíficos y sutiles al inicio, por lo que el diagnóstico de la HTP se vuelve tardío, indicando la necesidad de métodos diagnósticos apropiados. El método de oro para el diagnóstico de la HTP continúa siendo el cateterismo cardiaco derecho [32], pero no puede considerarse como una herramienta de detección rutinaria, por sus altos costos y su carácter invasivo. El ecocardiograma transtorácico, representa una herramienta segura, sensible y específica para el tamizaje [33][34], sin embargo, a pesar de que en el ecocardiograma, una PSAP elevada  $>40\text{mmHg}$  puede estar asociada con HTP, no se ha logrado establecer como medida predictiva de futura HTP, ya que por ejemplo el descenso en la DLco, puede ocurrir muchos años antes del incremento de la PSAP en ausencia de fibrosis pulmonar significativa [17].

Algunos estudios han propuesto la elevación de la PSAP en el ecocardiograma en el ejercicio como posible predictor de HTP. En una revisión sistemática se documentó una gran heterogeneidad en la metodología usada para estimar las presiones, así como la definición para una respuesta positiva y el desempeño del ventrículo izquierdo durante el ejercicio, que no permiten diagnosticar la resistencia vascular, basados únicamente en la elevación de la PSAP (valores de corte entre  $40\text{-}50\text{mmHg}$ ) en ejercicio [35]. Posteriormente un estudio de cohorte, que incluyó pacientes con ES con alto riesgo de desarrollo e HTP, y los sometió a evaluación con ecocardiograma en ejercicio, definiéndose una respuesta positiva como un incremento en la presión sistólica del ventrículo derecho de  $\geq 20\text{mmHg}$ , que obligaba a llevar a los pacientes a cateterismo cardiaco derecho. En el estudio se encontró que un resultado positivo en el ecocardiograma de ejercicio positivo puede predecir el desarrollo de HTP en el futuro, sin embargo, muchos pacientes de alto riesgo y con resultado positivo no desarrollaron HTP en el seguimiento. El ecocardiograma en ejercicio puede identificar pacientes de bajo riesgo para el desarrollo de HTP [36].

Con el fin de detectar tempranamente, pacientes con HTP en el contexto de ES, el estudio Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis (DETECT), intentó desarrollar un algoritmo diagnóstico. En el estudio se encontró una prevalencia más alta de HTP en pacientes con ES, que en los estudios previos. Con el algoritmo DETEC se incluyeron como variables no ecocardiográficas asociadas al riesgo de HTP la CVF, DLco, telangiectasias, anticuerpos anti- centrómero, pro-BNP, urato sérico, desviación del eje electrocardiográfico a la derecha, encontrando una sensibilidad del 97% y especificidad del 82% para dichas variables, aumentando la sensibilidad hasta el 99% en caso de asociarse a resultados de ecocardiograma. La población definida para la aplicación del algoritmo DETECT fue de alto riesgo para HTP, definida por valores de DLco <60% y diagnóstico de ES mayor a 3 años [37].

En cuanto a la población con LES, el estudio Rationale and design of the screening of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus (SOPHIE), que actualmente se encuentra en curso, pretende establecer la prevalencia de HTP en pacientes con LES, y la identificación de factores de riesgo independientes predictores del desarrollo de HTP. El diseño es similar al estudio DETECT, y se aplicarán herramientas de diagnóstico como el electrocardiograma, videocapilaroscopia, BNP, la caminata de 6 minutos y el ecocardiograma [38].

El TC de alta resolución provee imágenes detalladas del parénquima pulmonar que facilitan descartar la presencia de enfermedad pulmonar intersticial y enfisema, y se recomienda dentro del abordaje inicial del paciente con HTP y ES; también se recomienda para determinar compromiso vascular y asociación con fibrosis, o enfermedad veno-oclusiva [16].

Si en el paciente con enfermedad del tejido conectivo, particularmente ES, existen signos imagenológicos por tomografía, sugestivos de enfermedad intersticial pulmonar, vale la pena ampliar el estudio para determinar si requiere ser llevado a cateterismo cardiaco derecho, a establecer diagnóstico de hipertensión pulmonar, dado que el diagnóstico

temprano de la enfermedad, da cabida al tratamiento de forma temprana y hay estudios que sugieren aumento en la sobrevida del paciente al cuál se da diagnóstico y tratamiento temprano [39].

La caminata de 6 minutos es una herramienta útil para evaluar respuesta al tratamiento, comparando con la situación basal del paciente. Hay opiniones de experto que se oponen a dar tanta relevancia a este examen, por las condiciones adicionales en el paciente con ES, que pueden deteriorar el desempeño del paciente, como lo son la fatiga, úlceras digitales, desacondicionamiento físico entre otros. Sin embargo, varios estudios han demostrado que esta variable se relaciona con sobrevida, aumentando de forma importante si se mantiene  $\sim 380\text{m}$ , aunque los cambios en las mediciones, no se reflejan necesariamente con cambios hemodinámicos en el paciente [32].

Entre los biomarcadores, el BNP (Brain natriuretic peptide), ha demostrado utilidad como una prueba diagnóstica no invasiva para la detección de HTP, así como en el seguimiento en respuesta al tratamiento.[32] Un NT-pro-BNP elevado tiene una sensibilidad del 90% en la asociación ES-HTP, y puede sugerir hipertensión arterial pulmonar en de estar elevado dos veces por encima de su límite normal, sin embargo su rol dentro del abordaje diagnóstico aún no ha sido aclarado.[3] Otros biomarcadores que han sido estudiados con potencial intención de uso como pruebas diagnósticas, son la Isoforma de proteína de unión a la interleukina18 y la viscosidad en sangre total, que parecen correlacionarse con estados inflamatorios, y estar más elevados en pacientes con ES que han desarrollado HTP [40][41].

En resumen, para el abordaje diagnóstico, existen tres aproximaciones que tienen sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo similares. The European Society of Cardiology/European Respiratory Society (ESC/ERS), recomienda realizar un ecocardiograma anual, y si existen signos sugestivos de HTP, el paciente es remitido a cateterismo; el grupo ASIG recomienda realizar el tamizaje con NT-proBNP y pruebas de función pulmonar (espirometría, volúmenes pulmonares, DLco), y en caso de obtener un

NT-proBNP elevado y/o CVF/DLco elevado, es indicación para considerar cateterismo derecho; y por su parte el algoritmo DETECT de 2 pasos, combina los datos clínicos, fisiológicos y estudios séricos, como previamente se mencionó, para decidir quién requiere ser llevado a ecocardiograma, y basado en la suma de resultados, determinar llevar a cateterismo derecho para confirmar la presencia de HTP [3].

## **2.7. HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LAS ALTURAS**

La hipertensión pulmonar de las alturas es una entidad descrita que requiere una caracterización mayor en la literatura hasta el momento disponible. Sus síntomas aparecen en estadios tardíos, como ocurre en la HTP, y el síntoma principal es la disnea en ejercicio. El manejo de esta entidad depende de la migración a altitudes más bajas [42]. En altitudes elevadas, la respuesta fisiológica ante la exposición aguda, y la hipoxia resultante, en relación con una menor presión atmosférica que al nivel del mar, causa múltiples cambios compensatorios incluyendo el aumento en la actividad simpática, con aumento de la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco y de la presión arterial; a nivel pulmonar aumenta la ventilación, se aumenta la excreción de CO<sub>2</sub>. En la exposición crónica a las alturas, se presenta una adaptación compensatoria mediante el aumento de la concentración de hemoglobina, que se manifiesta más típicamente en residentes de alturas >4000m sobre el nivel del mar, fenómeno que es secundario a la producción de eritropoyetina renal, e inicia desde 2 semanas posteriores a permanecer en las alturas, y que conlleva también al aumento de la viscosidad de la sangre. La exposición crónica a las alturas, a nivel pulmonar lleva a hipoventilación, hipertensión pulmonar, aumento del volumen capilar pulmonar, aumento de la capacidad de difusión pulmonar; a nivel cardiovascular disminuye la tensión arterial, se genera una hipertrofia del ventrículo derecho compensatoria, falla cardíaca derecha y desaturación arterial de oxígeno [43][44].

Estudios que han comparado los cambios hemodinámicos en respuesta a las alturas, han encontrado diferencias importantes. Comparando por ejemplo la PSAP a nivel del mar,

presenta mediciones de  $13.1 \pm 5.9 \text{ mmHg}$ , mientras que en altitudes elevadas cambia a  $26.6 \pm 10.8 \text{ mmHg}$   $P < 0.001$  [45].

### **3. HIPÓTESIS**

El presente estudio se basa en un diseño descriptivo observacional de corte transversal con el objetivo de caracterizar el perfil hemodinámico de pacientes con HTP y enfermedad del tejido conectivo a la altura de Bogotá, D.C. Al ser descriptivo, no se realizará la contrastación de hipótesis. Por el contrario, nos centraremos en la descripción de las características encontradas en la población seleccionada sin realizar búsqueda de relaciones causales.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GENERAL**

Caracterizar el perfil hemodinámico (presión pulmonar arterial media [PAPm], presión arterial de enclavamiento pulmonar [PCP], resistencia vascular pulmonar [RVP] y gradiente transpulmonar diastólico [GTPd]) de pacientes con hipertensión pulmonar y enfermedad del tejido conectivo (esclerosis sistémica y/o lupus eritematoso sistémico), a una altura > 2000 metros sobre el nivel del mar (msnm).

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Describir las variables clínicas de la población de estudio.
2. Describir el perfil inmunológico de los pacientes con enfermedad del tejido conectivo (LES y/o esclerosis sistémica) e hipertensión pulmonar.
3. Evaluar los hallazgos ecocardiográficos de presión arterial pulmonar media (PSAP) y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de los pacientes.

## **5. METODOLOGÍA**

### **5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN**

El presente estudio representa un enfoque metodológico de tipo cuantitativo.

### **5.2 TIPO DE ESTUDIO**

Estudio observacional descriptivo retrospectivo con un diseño de corte transversal.

### **5.3 POBLACIÓN**

- Población: Pacientes con enfermedad del tejido conectivo, tipo esclerosis sistémica y lupus eritematoso sistémico, asociado a hipertensión pulmonar, con lugar de residencia mayor a 2000m sobre el nivel del mar en un tiempo mayor o igual a tres meses.
- Población blanco: Pacientes con hipertensión pulmonar con enfermedad del tejido conectivo, que vivan a una altitud >2000m sobre el nivel del mar en un tiempo mayor o igual a tres meses.
- Población elegible: Pacientes con diagnóstico de HTP y esclerosis sistémica o lupus eritematoso sistémico, que vivan a una altitud >2000m sobre el nivel del mar en un tiempo mayor o igual a tres meses.
- Población de estudio: Pacientes en seguimiento intrahospitalario o por consulta externa en un centro de atención de medicina especializada en Bogotá D.C, con diagnóstico confirmado de HTP y esclerosis sistémica o lupus eritematoso sistémico.

### **5.4 DISEÑO MUESTRAL**

Al ser un estudio descriptivo, sin un planteamiento de hipótesis y considerando que tanto la esclerosis sistémica como el lupus eritematoso sistémico se clasifican dentro del grupo

de enfermedades raras, es decir, aquellas que se presentan en menos de cinco personas por cada 10.000 habitantes, no se requiere el cálculo de un tamaño muestral. Sin embargo, se trata de estudiar y describir las variables hemodinámicas del mayor número de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión en el periodo seleccionado.

## **5.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

### **5.5.1 Criterios de inclusión**

- Edad: Mayores de 18 años.
- Hipertensión pulmonar diagnosticada por cateterismo cardiaco derecho, independientemente del tiempo de evolución. (Ver definición en criterios de selección) – Se consideran que los pacientes comienzan una adaptación a las alturas (>2000 msnm) luego de 3 meses [44][50].
- Diagnóstico de esclerosis sistémica o Lupus independientemente del tiempo de evolución. (Ver definición en criterios de selección).
- Disponibilidad de datos en historia clínica, de perfil de autoinmunidad que incluya cualquiera de los siguientes: ANAS, ENAS, anti-DNA, anti SCL 70.
- Pacientes con enfermedad del tejido conectivo independientemente de su asociación con otra patología autoinmune.
- Residencia por encima de los 2000m sobre el nivel del mar, durante un periodo no menor a 3 meses.

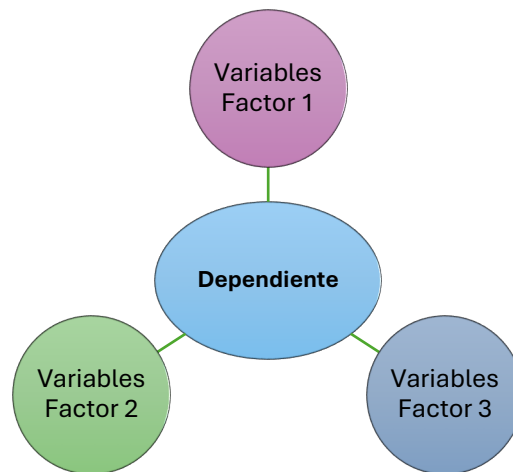
### **5.5.2 Criterios de exclusión**

- Diagnóstico concomitante de otras patologías que puedan explicar la HTP.
- Ausencia de datos de ecocardiograma TT y/o cateterismo cardiaco derecho.
- Embarazo.
- Signos de descompensación cardíaca aguda.

## 5.6 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

### 5.6.1 Diagrama de variables

**Figura 1.** Diagrama de las variables de estudio



### 5.6.2 Tabla de variables

Ver anexo 1

## 5.7 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

### 5.7.1 Fuentes de información

Fuente de información primaria, que se obtiene a través del archivo historias clínicas de la institución.

### 5.7.2. Instrumento de recolección de información

Mediante la revisión de historias clínicas obtenidas de los pacientes, se establece un formato en Excel para la recolección de los datos.

### **5.7.3 Proceso de obtención de la información**

Los datos ser recolectan por personal entrenado, directamente de las historias clínicas desde el 2012 hasta el 2022 a una hoja de cálculo de Excel, diseñada para el estudio. Posteriormente los datos se analizan en el software SPSS® versión 25 licenciado por la universidad.

## **5.8. CONTROL DE ERRORES Y SESGOS**

- Sesgo de información
  - Sesgo del diligenciamiento de los registros: Los investigadores conocen previamente las variables y son los encargados de registrar la información en la base de datos.
  - Error al introducir los datos obtenidos: Los investigadores por separado ingresan los datos y verifican posteriormente la información.

## **5.9. TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS**

Se realiza una descripción inicial de la información de las variables a estudio, y se excluyen en aquellas que tengan un porcentaje de pérdida mayor al 20%, se realiza el análisis descriptivo inicial resumiendo las variables cualitativas en frecuencias y porcentajes, y las variables cuantitativas si su distribución es normal en promedio y desviación estándar, y si es no normal en mediana y rango intercuantil.

No se realizan análisis multivariados dado que es un estudio descriptivo; según el número de sujetos encontrados se realizan análisis bivariados.

## **6. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Dada la naturaleza retrospectiva de nuestro estudio, se consideró un estudio sin riesgo. Este fue aprobado por el comité de ética institucional del Hospital Universitario de La Samaritana (20/01/2022) que determinó que se debía únicamente proteger la confidencialidad de los datos de identificación de los pacientes que se usaron para el análisis, datos que fueron eliminados previo a la obtención de la base de datos y fue asignado un número de identificación aleatorio. Se cumplió así con los principios éticos de la declaración de Helsinki, de la Asociación Médica Mundial y la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia para las normas técnicas y administrativas para la investigación en salud.

## 7. RESULTADOS

### 7.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

Desde el año 2012 hasta el 2022, se evalúan a un total de 11 pacientes potencialmente elegibles, de los cuales 4 fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión: 2 pacientes residían en lugares por debajo de los 2000 metros sobre el nivel del mar y 2 pacientes tenían como diagnóstico principal el de artritis reumatoidea.

Las características demográficas y clínicas de los pacientes llevados a cateterismo cardíaco derecho con Hipertensión Pulmonar (HTP) y Enfermedad del tejido Conectivo (ETC) tipo esclerosis sistémica (ES) y/o lupus eritematoso sistémico (LES), residentes a una altura > 2000 metros sobre el nivel del mar, incluidos en el estudio se muestran en la tabla 3.

**Tabla 3. Características sociodemográficas y clínicas**

Característica	n=7
Edad, años	52 ( $\pm$ 21) RIC
Sexo femenino, n (%)	6 (85,7)
Talla, cms	159 ( $\pm$ 9,5)
Peso, kg	64 ( $\pm$ 12,75)
Lupus eritematoso sistémico, n (%)	4 (57,1)
LES Mucocutáneo agudo	1 (14,3)
LES Cutáneo subagudo	1 (14,3)
LES Discoide	0 (100)
Úlceras orales	2 (28,6)
Alopecia	0 (100)
Compromiso articular	5 (71,4)
Serositis	1 (14,3)
Pericarditis aguda	2 (28,6)

Característica	n=7
Proteinuria	2 (28,6)
Nefritis lúpica I-IV	0 (100)
Manifestaciones neurológicas (convulsiones, psicosis, delirium)	0 (100)
Anemia hemolítica autoinmune	0 (100)
Leucopenia	2 (28,6)
Trombocitopenia	4 (57,1)
ANAS	7 (100)
Anti-DNA	1 (14,3)
Anti-SM	0 (100)
Antifosfolípidos	0 (100)
C3 o C4 bajo	4 (57,1)
C3 y C4 consumidos	1 (14,3)
Esclerosis sistémica, n (%)	5 (71,4)
Engrosamiento de la piel	4 (57,1)
Engrosamiento piel dedos	4 (57,1)
Esclerodactilia	3 (42,9)
Úlceras	1 (14,3)
Cicatrices	1 (14,3)
Telangiectasias	4 (57,1)
Alteraciones lecho ungueal	2 (28,6)
HTP y/o enfermedad pulmonar intersticial	6 (85,7)
Fenómeno de Raynaud	6 (85,7)
Anticuerpos característicos ES	4 (57,1)
Tabaquismo o extabaquismo, n (%)	2 (28,6)
Comorbilidades, n (%)	0 (100)
Embarazo, n (%)	0 (100)
Uso de vasodilatadores pulmonares por otro diagnóstico, n(%)	0 (100)

La mediana de edad de los pacientes fue de 52 años, con un rango intercuartílico de 21 años, indicando una población mayoritariamente adulta con un rango amplio de edades. En cuanto al sexo, el 85,7% de los pacientes son mujeres, lo que es consistente con la mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes en el sexo femenino. La talla media fue de 159 cm con una desviación estándar de 9,5 cm, y el peso medio fue de 64 kg con una desviación estándar de 12,75 kg, lo que sugiere una distribución relativamente normal dentro de la población estudiada.

En relación al diagnóstico de enfermedades autoinmunes, el 57,1% de los pacientes cumplieron con los criterios propuestos por la ACR EULAR para definición de lupus eritematoso sistémico (LES), mientras que el 71,4% tenían el de esclerosis sistémica (ES). Cabe la pena resaltar que 2 de los 7 pacientes evaluados (28,6%) cumplían criterios para síndrome de superposición, en donde existían características tanto de LES como de ES, en algunos casos con la presencia de autoanticuerpos específicos.

Entre las manifestaciones clínicas de LES, se observa la heterogeneidad clínica de esta condición: LES mucocutáneo agudo (14,3%), LES cutáneo subagudo (14,3%), úlceras orales (28,6%), compromiso articular (71,4%), serositis (14,3%), pericarditis aguda (28,6%), proteinuria (28,6%), leucopenia (28,6%) y trombocitopenia (57,1%). Ninguno de los pacientes presentaba LES discoide, alopecia, nefritis lúpica, manifestaciones neurológicas o anemia hemolítica autoinmune.

El 100% de los pacientes con LES tenían positividad para ANAS (anticuerpos antinucleares). Sin embargo, tan solo un paciente (14,3%) dio positivo para anti-DNA, y ninguno de ellos tenía anti-SM o anticuerpos antifosfolípidos. La hipocomplementemia de C3 o C4 fue la variable serológica más frecuentemente observada entre los pacientes con diagnóstico de LES.

En cuanto a las manifestaciones clínicas de ES, se destacan el engrosamiento generalizado de la piel (57,1%), engrosamiento de la piel en los dedos (57,1%),

esclerodactilia (42,9%), telangiectasias (57,1%) y alteraciones en el lecho ungueal (28,6%). Estas condiciones tienen una prevalencia moderada a alta en la población estudiada. Además, el 85,7% de los pacientes presentan HTP y/o enfermedad pulmonar intersticial, y un porcentaje similar presenta fenómeno de Raynaud.

Ninguno de los pacientes estudiados se encontraba en estado de embarazo, tenían comorbilidades concomitantes, ni usaban vasodilatadores pulmonares por otro diagnóstico.

## 7.2 CARACTERÍSTICAS ECOCARDIOGRÁFICAS Y HEMODINÁMICAS

Los resultados del ecocardiograma doppler transtorácico así como los del cateterismo cardiaco derecho de los pacientes incluidos en el estudio se muestran en la tabla 4 y 5.

**Tabla 4.** Datos ecocardiográficos y hemodinámicos individuales de los 7 pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar y ES y/o LES.

Paciente	Ecocardiograma TT		Cateterismo cardiaco derecho				
	FEVI (%)	Presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP), mmHg	PAPm (presión arterial pulmonar media), mmHg	PEP (presión de enclavamiento pulmonar), mmHg	GTPd (Gradiente transpulmonar diastólico), mmHg	RVP (resistencia vascular pulmonar), UW	PAPd (presión arterial pulmonar diastólica), mmHg
1	60	45	33	13	-13	5,5	19
2	60	72	66	15	-15	12,7	44
3	51	49	47	10	-10	10,1	26
4	40	74	45	11	-11	8,1	21
5	55	79	29	7	6	1,1	13
6	59	28	22	15	2	3,8	17
7	57	100	47	14	21	6,1	35

En primer lugar, la FEVI promedio de los pacientes fue de 55%, con una desviación estándar de 7. La mayoría de los pacientes tenía una FEVI conservada > 50%, mientras que solo el 14.3% tenía una función ligeramente reducida. Por otro lado, la PSAP promedio fue de 64 mmHg, con una DE de 24. Esta elevación de la presión pulmonar sistólica refleja un hallazgo indirecto de la presencia de hipertensión pulmonar en los pacientes que padecen de enfermedades del tejido conectivo.

Con relación a las variables hemodinámicas documentadas en el cateterismo cardiaco derecho, cabe la pena resaltar que la PAPm promedio fue de 41 mmHg, con una desviación estándar de 15; la media de la PEP fue de 12 mmHg, con una desviación estándar de 3; y la RVP promedio fue de 6,8 UW con una desviación estándar de 3,9. Estos datos cumplen con las definiciones hemodinámicas propuestas por la ESC/ERS de hipertensión pulmonar precapilar, en donde su principal causa es la hipertensión arterial pulmonar (HAP), la cual incluye un grupo de enfermedades caracterizadas por un aumento en la presión de las arterias pulmonares, destacándose aquellas asociadas con enfermedades del tejido conectivo.

**Tabla 5.** Promedio de variables ecocardiográficas y hemodinámicas

Hallazgos ecocardiográficos	
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), % (DE)	55 (± 7)
Presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP), mmHg (DE)	64 (± 24)
Presión arterial pulmonar media (PAPm), mmHg (DE)	41 (± 15)
Presión de enclavamiento pulmonar (PEP), mmHg (DE)	12 (± 3)
Resistencia vascular pulmonar (RVP), UW (DE)	6,8 (± 3,9)
Gradiente transpulmonar diastólico (GTPd), mmhg (DE)	13 (± 10)

## 8. DISCUSIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una condición grave asociada con enfermedades del tejido conectivo (ETC), como la esclerosis sistémica y el lupus eritematoso sistémico [51,52]. Existen otras enfermedades reumatológicas en las que esta manifestación también puede estar presente, como la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren, la enfermedad mixta del tejido conectivo y las miopatías inflamatorias, entre otras. [56-58] Estos pacientes se caracterizan por la presencia de un perfil hemodinámico compatible con hipertensión pulmonar precapilar, definido por una presión arterial pulmonar media (PAPm)  $> 20$  mmHg, una presión de enclavamiento pulmonar (PEP)  $\leq 15$  mmHg y una resistencia vascular pulmonar (RVP)  $> 2$  UW [56].

El hallazgo más significativo de este estudio es que el 0.96% de la cohorte de pacientes diagnosticados con lupus eritematoso sistémico, evaluados entre 2013 y 2022, también presentaban hipertensión pulmonar asociada. Por otro lado, el 21.74% de los pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica desarrollaron esta complicación. Estos datos son consistentes con otros estudios que indican que la prevalencia de hipertensión pulmonar asociada a esclerosis sistémica varía entre el 5% y el 29%, mientras que en pacientes con lupus eritematoso sistémico, esta prevalencia oscila entre el 0.5% y el 17.5% [57-62].

Los estudios de hipertensión pulmonar a nivel de ciudades que se encuentran en alturas por encima de los 2000 metros sobre el nivel del mar (msnm) son escasos. Villaquirán et. al, en una serie de casos de 30 pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar evidenció que, en el subgrupo de enfermedad del colágeno vascular, la PAPm era de aproximadamente 45 mmHg, siendo la escleroderma difusa y limitada las más asociadas a HTP (56% y 22% respectivamente) [63]. Si bien no contamos con otras variables hemodinámicas como la PEP y la RVP para evaluar el grado de compromiso y clasificar a los pacientes previamente descritos, los hallazgos de la PAPm en nuestro

estudio son similares, con una media de 41 mmHg ( $\pm 15$  DE), siendo más prevalente la coexistencia de hipertensión pulmonar con esclerosis sistémica que con lupus eritematoso sistémico.

Al analizar datos de cohortes de pacientes con hipertensión pulmonar y esclerosis sistémica, Hachulla et al. reportan en un estudio prospectivo multicéntrico francés que los nuevos casos con esta complicación presentaban una severidad leve, con un promedio de PAPm de  $30 \pm 9$  mmHg. En contraste, los casos ya conocidos de hipertensión arterial pulmonar mostraron una PAPm media de  $49 \pm 17$  mmHg, destacando la importancia de un diagnóstico temprano para un mejor pronóstico [64]. De igual manera, Ungerer et al. encontraron que, en pacientes con esclerosis sistémica y diagnóstico definitivo de hipertensión pulmonar en un centro de Los Ángeles, California, la media de PAPm fue de 36.9 mmHg (rango 22-55 mmHg) [65].

Por otro lado, los estudios de caracterización de variables hemodinámicas en pacientes con hipertensión pulmonar y lupus eritematoso sistémico son aún más escasos. Sin embargo, disponemos de información suministrada por Chung S. et al. en donde se les realizó cateterismo cardiaco derecho a 10 pacientes con HTP y LES en un centro de Seúl, Corea del Sur, con hallazgos de un promedio de PAPm de  $50 \pm 13.5$  mmHg y PEP de  $8.5 \pm 1.4$  mmHg. De igual manera, se obtuvieron datos interesantes con respecto al ecocardiograma Doppler transtorácico de estos pacientes, con una FEVI promedio de  $60.6 \pm 10.3$  % [66]. Esto es importante puesto que en esta población se observó un compromiso mayor de la PAPm con respecto al promedio de nuestra población ( $50 \pm 13.5$  mmHg vs.  $41 \pm 15$  mmHg, respectivamente), y adicionalmente existe una similitud en cuanto a la funcionalidad ventricular izquierda, la cual se encuentra conservada (>50%) en ambas poblaciones.

En nuestro estudio, uno de los criterios de inclusión era el que todos los pacientes vivieran a una altura por encima de los 2000 msnm por más de 3 meses. De hecho, el 71,4% residían en ciudades > 2500 msnm, umbral que se ha usado para definir a la hipertensión

pulmonar a gran altitud [68]. Los niveles de radiación ultravioleta aumentan aproximadamente hasta un 10% cada 300 metros de altitud, y la latitud es uno de los factores más cruciales que influyen en dicha radiación, pues los habitantes de regiones de baja latitud, como es el caso de Colombia, reciben mayor radiación durante el año comparado con aquellas personas que viven en regiones con latitudes altas. Esto puede influir en el desarrollo de manifestaciones neurológicas, inmunológicas y renales más frecuentes y severas en pacientes con enfermedades como el LES, en donde existen desencadenantes medioambientales cruciales para el desarrollo de brotes. Qian G et al. demostraron en un estudio retrospectivo de pacientes con LES que vivían a gran altitud, que estos tenían una edad más temprana de inicio de la enfermedad, comparado con aquellos que residían en altitudes moderadas (1500-2000 msnm) y bajas, y una edad de hospitalización significativamente menor con el aumento de la altitud [67]. Si bien en nuestro estudio no fue posible recopilar información para poder comparar estos resultados, a futuro este podría ser un tema interesante de investigación a considerar.

Finalmente, es importante recalcar que se han realizado investigaciones en sujetos de la etnia Han en China que desarrollaron hipertensión pulmonar arterial luego de haber vivido en Lhasa, capital del Tíbet, a una altura de 3.658 msnm por 11-36 años, así como en sujetos nativos de los Andes que residían a una altura de aproximadamente 4300 msnm. Con respecto a las variables hemodinámicas obtenidas de los cateterismos cardiacos derechos, el promedio de PAPm fue de 45 mmHg en los nativos de los Andes, y de 40 mmHg en los sujetos chinos. Sorprendentemente, la presión auricular derecha, la PEP y el gasto cardiaco en estos pacientes resultaban siendo normales [69]. De lo anterior podemos afirmar que en nuestro estudio los pacientes, además de residir en lugares por encima de los 2000 msnm, tenían enfermedades autoinmunes concomitantes (LES y/o ES) que dieron como resultado una PAPm promedio de  $41 \pm 15$  mmHg, lo cual no se aleja de los datos anteriormente expuestos en estas poblaciones. Sin embargo, será necesaria la realización de estudios prospectivos controlados que evalúen la asociación entre la altitud y el desarrollo de hipertensión pulmonar tanto en pacientes con enfermedades autoinmunes como en aquellos que no las padezcan.

## 9. CONCLUSIONES

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una complicación significativa en pacientes con enfermedades del tejido conectivo (ETC), como la esclerosis sistémica y el lupus eritematoso sistémico (LES). En nuestro estudio, se observó que una pequeña fracción de pacientes con LES y una quinta parte de los pacientes con esclerosis sistémica desarrollaron HAP, consistente con prevalencias reportadas en otros estudios. Además, la altitud y la exposición a radiación ultravioleta parecen influir en la aparición y severidad de esta condición, especialmente en pacientes que residen a más de 2000 metros sobre el nivel del mar.

Comparaciones con estudios previos indican que los pacientes con HAP y esclerosis sistémica presentan niveles de presión arterial pulmonar media (PAPm) similares, y aquellos con LES muestran un mayor compromiso hemodinámico. Este hallazgo subraya la importancia de un diagnóstico temprano y el monitoreo continuo de los pacientes con ETC, especialmente en regiones de gran altitud.

Si bien este estudio proporciona información valiosa, es importante considerar algunas limitaciones. Al ser un estudio retrospectivo y observacional, no se pueden establecer relaciones de causa y efecto definitivas. Además, la muestra del estudio es relativamente pequeña, lo que podría afectar la generalización de los resultados.

Para abordar estas limitaciones, se necesitan estudios prospectivos controlados que evalúen de manera más precisa la asociación entre la altitud y el desarrollo de HAP en pacientes con ETC. Del mismo modo, estudios más amplios con mayor número de participantes permitirán caracterizar mejor las características hemodinámicas de la HAP en este contexto. Finalmente, se requieren investigaciones que exploren el impacto de la altitud en la gravedad y el pronóstico de la HAP en pacientes con ETC.

En conclusión, la altitud y la radiación ultravioleta son factores importantes que pueden agravar la hipertensión pulmonar en pacientes con ETC como LES y ES. Aunque nuestro estudio no pudo recopilar toda la información necesaria para comparar completamente con otros estudios, nuestros hallazgos son consistentes con la literatura existente. Es fundamental realizar estudios prospectivos controlados para evaluar más a fondo la relación entre la altitud y el desarrollo de HAP, tanto en pacientes con enfermedades autoinmunes como en aquellos sin estas condiciones. Estos estudios futuros podrán proporcionar información valiosa para estrategias de manejo y prevención más efectivas en estas poblaciones vulnerables.

## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Kim JS, Kim D, Joo YB, Won S, Lee J, Shin J, et al. Factors associated with development and mortality of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2018 Oct 1;27(11):1769–77. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0961203318788163>
- [2] Launay D, Montani D, Hassoun PM, Cottin V, le Pavec J, Clerson P, et al. Clinical phenotypes and survival of precapillary pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *PLoS ONE*. 2018 May 1;13(5). Disponible en: [10.1371/journal.pone.0197112](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197112)
- [3] Almaaitah S, Highland KB, Tonelli AR. Management of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. Vol. 13, *Integrated Blood Pressure Control*. Dove Medical Press Ltd.; 2020. p. 15–29. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/IBPC.S232038>
- [4] N. Galie, M. Humbert et al. Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Revista Española de Cardiología*. 2016 Feb 1;69(2):102–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.01.002>
- [5] Gerry Coghlan J, Wolf M, Distler O, Denton CP, Doelberg M, Harutyunova S, et al. Incidence of pulmonary hypertension and determining factors in patients with systemic sclerosis. Vol. 51, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2018. Disponible en: [10.1183/13993003.01197-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.01197-2017)
- [6] L. Sandvik, J. Erikssen, E. Thaulow, and G. Erikssen, “Pulmonary Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 328(8), pp. 2010–2013, 1973. Disponible en: [10.1056/NEJM197307192890314](https://doi.org/10.1056/NEJM197307192890314)
- [7] Trell E, Lindstrom C. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis. Vol. 30, *Ann. rheum. Dis*. 1971. p. 390-400. Disponible en: [10.1136/ard.30.4.390](https://doi.org/10.1136/ard.30.4.390)
- [8] Salerni R, Rodnan GP, Donald FACP;, Leon F, Shaver JA, Pittsburgh FACP; Pulmonary Hypertension in the CREST Syndrome Variant of Progressive Systemic Sclerosis (Scleroderma) [Internet]. Disponible en: <http://annals.org/>
- [9] Deidda M, Piras C, Cadeddu Dessalvi C, Locci E, Barberini L, Orofino S, et al. Distinctive metabolomic fingerprint in scleroderma patients with pulmonary arterial hypertension. *International Journal of Cardiology*. 2017 Aug 15;241:401–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.04.024>
- [10] Lammi MR, Saketkoo LA, Okpechi SC, Ghonim MA, Wyczechowska D, Bauer N, et al. Microparticles in systemic sclerosis: Potential pro-inflammatory mediators and pulmonary hypertension biomarkers. *Respirology*. 2019 Jul 1;24(7):675–83. Disponible en: [10.1111/resp.13500](https://doi.org/10.1111/resp.13500)

- [11] Kolstad KD, Li S, Steen V, Chung L. Long-Term Outcomes in Systemic Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension From the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma Registry (PHAROS). *Chest*. 2018 Oct 1;154(4):862–71. Disponible en: [10.1016/j.chest.2018.05.002](https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.05.002)
- [12] Lv TT, Wang P, Guan SY, Li HM, Li XM, Wang B, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. Vol. 187, *Irish Journal of Medical Science*. Springer London; 2018. p. 723–30. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11845-017-1727-4>
- [13] Avouac J, Guignabert C, Hoffmann-Vold AM, Ruiz B, Dorfmueller P, Pezet S, et al. Role of stromelysin 2 (matrix metalloproteinase 10) as a novel mediator of vascular remodeling underlying pulmonary hypertension associated with systemic sclerosis. *Arthritis & rheumatology* [Internet]. 2017;69(11). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.40229>
- [14] González-Tajuelo R, de la Fuente-Fernández M, Morales-Cano D, Muñoz-Callejas A, González-Sánchez E, Silván J, et al. Spontaneous Pulmonary Hypertension Associated With Systemic Sclerosis in P-Selectin Glycoprotein Ligand 1–Deficient Mice. *Arthritis and Rheumatology*. 2020 Mar 1;72(3):477–87. Disponible en: [10.1002/art.41100](https://doi.org/10.1002/art.41100)
- [15] Hinchcliff M, Fischer A, Schiopu E, Steen VD. Pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma (PHAROS): Baseline characteristics and description of study population. *Journal of Rheumatology*. 2011 Oct;38(10):2172–9. Disponible en: <https://doi.org/10.3899/jrheum.101243>
- [16] Dimitroulas T, Mavrogeni S, Kitas GD. Imaging modalities for the diagnosis of pulmonary hypertension in systemic sclerosis. Vol. 8, *Nature Reviews Rheumatology*. 2012. p. 203–13. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.2>
- [17] Hsu VM, Chung L, Hummers LK, Wigley F, Simms R, Bolster M, et al. Development of pulmonary hypertension in a high-risk population with systemic sclerosis in the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS) cohort study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2014;44(1):55–62. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.03.002>
- [18] Hsu VM, Chung L, Hummers LK, Shah A, Simms R, Bolster M, et al. Risk factors for mortality and cardiopulmonary hospitalization in systemic sclerosis patients at risk for pulmonary hypertension, in the pharos registry. *Journal of Rheumatology*. 2019 Feb 1;46(2):176–83. Disponible en: <https://doi.org/10.3899/jrheum.180018>

- [19] Maki H, Kubota K, Hatano M, Minatsuki S, Amiya E, Yoshizaki A, et al. Characteristics of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis and anticentriole autoantibodies. *International Heart Journal*. 2020;61(2):413–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1536/ihj.19-659>
- [20] Hinchcliff M, Khanna S, Hsu VM, Lee J, Almagor O, Chang RW, et al. Survival in systemic sclerosis-pulmonary arterial hypertension by serum autoantibody status in the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS) Registry. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2015 Dec 1;45(3):309–14. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.06.011>
- [21] García-Hernández FJ, Castillo-Palma MJ, Tolosa-Vilella C, Guillén-del Castillo A, Rubio-Rivas M, Freire M, et al. Pulmonary hypertension in Spanish patients with systemic sclerosis. Data from the RESCLE registry. *Clinical Rheumatology*. 2019 Apr 2;38(4):1117–24. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4390-x>
- [22] Morrisroe K, Stevens W, Sahhar J, Rabusa C, Nikpour M, Proudman S, et al. Epidemiology and disease characteristics of systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: Results from a real-life screening programme. *Arthritis Research and Therapy*. 2017 Mar 7;19(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1250-z>
- [23] Min HK, Lee JH, Jung SM, Lee J, Kang KY, Kwok SK, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: An independent predictor of patient survival. *Korean Journal of Internal Medicine*. 2015;30(2):232–41. Disponible en: <https://doi.org/10.3904/kjim.2015.30.2.232>
- [24] Hachulla E, Jais X, Cinquetti G, Clerson P, Rottat L, Launay D, et al. Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Systemic Lupus Erythematosus Results From the French Pulmonary Hypertension Registry. *Hypertension Registry Chest [Internet]*. 2018;153(1):143–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2017.08.014>
- [25] Zuily S, Domingues V, Suty-Selton C, Eschwège V, Bertoletti L, Chaouat A, et al. Antiphospholipid antibodies can identify lupus patients at risk of pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. Vol. 16, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2017. p. 576–86. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.04.003>
- [26] Mizus M, Li J, Goldman D, Petri MA. Autoantibody clustering of lupus-associated pulmonary hypertension. *Lupus Science and Medicine*. 2019 Dec 2;6(1). Disponible en: [10.1136/lupus-2019-000356](https://doi.org/10.1136/lupus-2019-000356)
- [27] Rachdi I, Tougorti M, Daoud F, Aydi Z, Zoubeydi H, ben Dhaou B, et al. Pulmonary hypertension on systemic sclerosis-lupus erythematosus overlap syndrome. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 2019 Oct 1;68(4):221–5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2018.10.012>

- [28] Launay D, Sobanski V, Hachulla E, Humbert M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: Different phenotypes. Vol. 26, *European Respiratory Review*. European Respiratory Society; 2017. Disponible en: [10.1183/16000617.0056-2017](https://doi.org/10.1183/16000617.0056-2017)
- [29] van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An american college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis and Rheumatism*. 2013;65(11):2737–47. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204424>
- [30] Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. Vol. 96, *Journal of Autoimmunity*. Academic Press; 2019. p. 1–13. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.11.001>
- [31] Aringer M, Leuchten N, Johnson SR. New Criteria for Lupus. Vol. 22, *Current Rheumatology Reports*. Springer; 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11926-020-00896-6>
- [32] Humbert M, Singh M, Furst DE, Khanna D, Seibold JR. Pulmonary hypertension related to systemic sclerosis: points to consider for clinical trials. Vol. 56, *Rheumatology (Oxford, England)*. 2017. p. v33–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex197>
- [33] Ghofraniha L, Mirfeizi Z, Seyyedi Khabbaz F, Vakilian F, Eslami S. Correlation of echocardiographic findings of pulmonary hypertension with six-minute walk test and plasma pro b-type natriuretic peptide level in systemic lupus erythematosus. *Electronic Physician*. 2017 Aug 25;9(8):5122–8. Disponible en: [10.19082/5122](https://doi.org/10.19082/5122)
- [34] García Hernández FJ, Castillo Palma MJ, Montero Mateos E, González León R, López Haldón JE, Sánchez Román J. Cribado de hipertensión pulmonar en una cohorte española de pacientes con esclerosis sistémica. *Medicina Clínica*. 2016 Jan 1;146(1):1–7. Disponible en: [10.1016/j.medcli.2015.04.029](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2015.04.029).
- [35] Baptista R, Serra S, Martins R, Teixeira R, Castro G, Salvador MJ, et al. Exercise echocardiography for the assessment of pulmonary hypertension in systemic sclerosis: A systematic review. *Arthritis Research and Therapy*. 2016 Jul 2;18(1). Disponible en: [10.1186/s13075-016-1051-9](https://doi.org/10.1186/s13075-016-1051-9)
- [36] Quinn KA, Wappel SR, Kuru T, Steen VD. Exercise echocardiography predicts future development of pulmonary hypertension in a high-risk cohort of patients with systemic sclerosis. *Journal of Rheumatology*. 2020 May 1;47(5):708–13. Disponible en: <https://doi.org/10.3899/jrheum.190226>
- [37] Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: The

DETECT study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(7):1340–9. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/73/7/1340>

[38] Huang D, Cheng YY, Chan PH, Hai J, Yiu KH, Tse HF, et al. Rationale and design of the screening of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus (SOPHIE) study. *ERJ Open Research*. 2018 Jan 1;4(1). DOI: [10.1183/23120541.00135-201](https://doi.org/10.1183/23120541.00135-201)

[39] Young A, Vummidi D, Visovatti S, Homer K, Wilhalme H, White ES, et al. Prevalence, Treatment, and Outcomes of Coexistent Pulmonary Hypertension and Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. *Arthritis and Rheumatology*. 2019 Aug 1;71(8):1339–49. DOI: [10.1002/art.40862](https://doi.org/10.1002/art.40862)

[40] Nakamura K, Asano Y, Taniguchi T, Minatsuki S, Inaba T, Maki H, et al. Serum levels of interleukin-18-binding protein isoform a: Clinical association with inflammation and pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Journal of Dermatology*. 2016 Aug 1;43(8):912–8. DOI: [10.1111/1346-8138.13252](https://doi.org/10.1111/1346-8138.13252)

[41] Senturk B, Akdeniz B, Yilmaz MB, Ozcan Kahraman B, Acar B, Uslu S, et al. Whole blood viscosity in systemic sclerosis: a potential biomarker of pulmonary hypertension? *Clinical Rheumatology*. 2020 Jan 1;39(1):49–56. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04603-4>

[42] Xu XQ, Jing ZC. High-altitude pulmonary hypertension. *European Respiratory Review*. 2009 Mar 1;18(111):13–7. Disponible en: <https://err.ersjournals.com/content/18/111/13>

[43] Khodae M, Grothe HL, Seyfert JH, VanBaak K. Athletes at High Altitude. *Sports Health*. 2016 Mar 1;8(2):126–32. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1941738116630948>

[44] Naeije R. Physiological adaptation of the cardiovascular system to high altitude. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2010 May;52(6):456–66. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2010.03.004>

[45] Maufrais C, Rupp T, Bouzat P, Estève F, Nottin S, Walther G, et al. Medex 2015: The key role of cardiac mechanics to maintain biventricular function at high altitude. *Experimental Physiology*. 2019 May 1;104(5):667–76. Disponible en: <https://doi.org/10.1113/EP087350>

[46] Zanatta E, Polito P, Famoso G, Larosa M, de Zorzi E, Scarpieri E, et al. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue disorders: Pathophysiology and treatment. Vol. 244, *Experimental Biology and Medicine*. SAGE Publications Inc.; 2019. p. 120–31. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1535370218824101>

- [47] Bazan IS, Mensah KA, Rudkovskaia AA, Adonteng-Boateng PK, Herzog EL, Buckley L, et al. Pulmonary arterial hypertension in the setting of scleroderma is different than in the setting of lupus: A review. Vol. 134, *Respiratory Medicine*. W.B. Saunders Ltd; 2018. p. 42–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.11.020>
- [48] McLaughlin V v., Gaine SP, Howard LS, Leuchte HH, Mathier MA, Mehta S, et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. In: *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.034>
- [49] Miranda PA, Guzmán Sáenz RC, Baños I, Alvarez Á. Epidemiology of pulmonary hypertension in colombia. Vol. 34, *Barranquilla (Col.)*. 2018. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0120-55522018000300607](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-55522018000300607)
- [50] Mirrakhimov AE, Strohl KP. High-altitude Pulmonary Hypertension: an Update on Disease Pathogenesis and Management. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*. 2016 Feb 8;10(1):19–27. DOI: [10.2174/1874192401610010019](https://doi.org/10.2174/1874192401610010019)
- [51] Asherson RA, Higenbottam TW, Dinh Xuan AT, et al. Pulmonary hypertension in a lupus clinic: experience with twenty-four patients. *J Rheumatol* 1990; 17: 1292–1298
- [52] Tanaka E, Harigai M, Tanaka M, Kawaguchi Y, Hara M, Kamatani N. Pulmonary Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus: Evaluation of Clinical Characteristics and Response to Immunosuppressive Treatment [Internet]. *The Journal of Rheumatology*. 2002. Disponible en: [www.jrheum.org](http://www.jrheum.org)
- [53] Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, Wang GS, Johnson JC, Sharp GC. Long-Term Outcome in mixed connective tissue disease. Longitudinal Clinical and Serologic Findings. Vol. 42, *Arthritis & Rheumatism*. 1999. DOI: [10.1002/1529-0131\(199905\)42:5<899::AID-ANR8>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199905)42:5<899::AID-ANR8>3.0.CO;2-L)
- [54] Bhansing KJ, Vonk-Noordegraaf A, Oosterveer FPT, van Riel PLCM, Vonk MC. Pulmonary arterial hypertension, a novelty in idiopathic inflammatory myopathies: Insights and first experiences with vasoactive therapy. *RMD Open*. 2017 Jun 1;3(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000331>
- [55] Launay D, Hachulla E, Hatron PY, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: A rare complication of primary Sjögren syndrome - Report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine*. 2007 Sep;86(5):299–315. DOI: [10.1097/MD.0b013e3181579781](https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3181579781)
- [56] Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Vol. 43, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2022. p. 3618–731. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad005>

- [57] Avouac J, Airò P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *Journal of Rheumatology*. 2010 Nov;37(11):2290–8. Disponible en: <https://doi.org/10.3899/jrheum.100245>
- [58] Murata I, Kihara H, Shinohara S, et al. Echocardiographic evaluation of pulmonary arterial hypertension in patients with progressive systemic sclerosis and related syndromes. *Jpn Circ J* 1992; 56: 983–991. Disponible en: <https://doi.org/10.1253/jcj.56.983>
- [59] Quismorio FP, Sharma O, Koss M, Boylen T, Edmiston AW, Thornton PJ, et al. Immunopathologic and Clinical Studies in Pulmonary Hypertension Associated with Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1984; 13: 349–359. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0049-0172\(84\)90015-5](https://doi.org/10.1016/0049-0172(84)90015-5)
- [60] Daniel Perez H, Kramer N. Pulmonary Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus: Report of Four Cases and Review of the Literature. *Semin Arthritis Rheum* 1981; 11: 177–181. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0049-0172\(81\)90098-6](https://doi.org/10.1016/0049-0172(81)90098-6)
- [61] Dhala A. Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus: Current status and future direction. Vol. 2012, *Clinical and Developmental Immunology*. 2012. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2012/854941>
- [62] Rubio-Rivas M, Homs NA, Cuartero D, Corbella X. The prevalence and incidence rate of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis. Vol. 20, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102713>
- [63] Villaquirán Torres C, Original A. Hipertensión arterial pulmonar en Bogotá Hipertensión arterial pulmonar en Bogotá: descripción de un grupo de pacientes pertenecientes al Programa Institucional de la Fundación Neumológica Colombiana Pulmonary hypertension in Bogotá: description of a group of patients belonging to the Institutional Program of the Fundación Neumológica Colombiana. Disponible en: <https://revistas.asoneumocito.org/index.php/rcneumologia/article/view/635>
- [64] Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis and Rheumatism*. 2005;52(12):3792–800. DOI: [10.1002/art.21433](https://doi.org/10.1002/art.21433)
- [65] Ungerer RG, Tashkin DP, Furst D, Clements PJ, Gong H, Bein M, et al. Prevalence and Clinical Correlates of Pulmonary Arterial Hypertension in Progressive Systemic

Sclerosis. *The American Journal of Medicina*. 1983; 75(1), 65–74. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(83\)91169-5](https://doi.org/10.1016/0002-9343(83)91169-5)

[66] Chung SM, Lee CK, Lee EY, Yoo B, Lee S do, Moon HB. Clinical aspects of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus and in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Vol. 25, *Clinical Rheumatology*. 2006. p. 866–72. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10067-006-0206-5>

[67] Qian G, Ran X, Zhou CX, Deng DQ, Zhang PL, Guo Y, et al. Systemic lupus erythematosus patients in the low-latitude plateau of China: Altitudinal influences. *Lupus*. 2014 Dec 20;23(14):1537–45. DOI: [10.1177/0961203314544186](https://doi.org/10.1177/0961203314544186)

[68] Penaloza D, Arias-Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitudes: Healthy highlanders and chronic mountain sickness. Vol. 115, *Circulation*. 2007. p. 1132–46. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624544](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624544)

[69] Zafren K, Honigman B. High-Altitud Medicine. *Emergency Medicine Clinics of North America*. Vol. 15, Issue 1, 1997. p. 191-222, Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0733-8627\(05\)70291-1](https://doi.org/10.1016/S0733-8627(05)70291-1).

## 11. ANEXOS

### Anexo 1. Tabla de variables

<b>Nombre de la variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Tipo</b>
Paciente	Tipo de identificación	Número de documento	Cualitativa nominal
Fecha de nacimiento	Momento cronológico de nacimiento	Fecha de nacimiento en dd/mmm/aa	Cualitativa ordinal
Fecha de consulta	Momento cronológico de la primera consulta registrada	Fecha de consulta en dd/mmm/aaa	Cualitativa ordinal
Lugar de Residencia	Lugar en que la persona vive en el momento de la selección	Ciudad donde reside el paciente	Cualitativa nominal
Altitud	Distancia vertical de un punto de la Tierra, correspondiente al lugar de vivienda, con respecto al nivel del mar	Metros (m) sobre el nivel del mar	Cuantitativa continua
Dirección Actual	Lugar o domicilio en el que se reside	Número de dirección	Cualitativa nominal
Sexo	Características sexuales que definen a un hombre o una mujer	0=mujer 1=hombre	Cualitativa nominal
Edad	Tiempo cronológico desde el nacimiento hasta la primera consulta por enfermedad reumatológica o HTP	Fecha de consulta menos fecha de nacimiento	Cuantitativa continua
Talla	Medida convencional usada para indicar el tamaño de estatura	Estatura en centímetros (cm)	Cuantitativa continua
Peso	Fuerza que ejerce un cuerpo sobre un punto de apoyo, originada por la acción del campo gravitatorio local sobre la masa del cuerpo	Masa del cuerpo medida en kilogramos (Kg)	Cuantitativa continua

<b>Nombre de la variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Tipo</b>
Lupus Eritematoso Sistémico (LES)	Enfermedad autoinmune con diagnóstico determinado por criterios SLICC o EULAR/ACR	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Mucocutáneo agudo	Compromiso mucocutáneo por LES. Su presencia diagnóstica multiplicada por 6 puntos para el diagnóstico de LES en criterios EULAR/ACR	0=no 1=si	Cualitativa nominal
LES Subagudo cutáneo	Compromiso cutáneo subagudo por LES. Su presencia diagnóstica multiplicada por 4 puntos para el diagnóstico de LES en criterios EULAR/ACR	0=no 1=si	Cualitativa nominal
LES Discoide	Su presencia diagnóstica multiplicada por 4 puntos para el diagnóstico de LES en criterios EULAR/ACR	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Úlceras orales	Compromiso en mucosa oral. Su presencia diagnóstica multiplicada por 2 puntos para el diagnóstico de LES en criterios EULAR/ACR	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Alopecia	Caída patológica del pelo. Su presencia diagnóstica multiplicada por 2 puntos para el diagnóstico de LES en criterios EULAR/ACR	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Compromiso articular	Artritis. Su presencia diagnóstica multiplicada por 6 puntos para el diagnóstico de LES en criterios EULAR/ACR	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Serositis	Derrame pericárdico, derrame pleural o ascitis. Su presencia diagnóstica multiplicada por 5 puntos para el diagnóstico de LES en criterios EULAR/ACR	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Pericarditis Aguda	Inflamación del pericardio por reacción autoinmune. Su presencia diagnóstica multiplicada por 6 puntos para	0=no 1=si	Cualitativa nominal

<b>Nombre de la variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Tipo</b>
	el diagnóstico de LES en criterios EULAR/ACR		
Proteinuria	Pérdida anormal de proteínas por compromiso renal. Su presencia diagnóstica multiplicada por 4 puntos para el diagnóstico de LES en criterios EULAR/ACR	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Nefritis lúpica grado II/IV	Nefritis lúpica determinada por biopsia renal. Su presencia diagnóstica multiplicada por 8 puntos para el diagnóstico de LES en criterios EULAR/ACR	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Nefritis lúpica grado III/IV	Nefritis lúpica determinada por biopsia renal. Su presencia diagnóstica multiplicada por 10 puntos para el diagnóstico de LES en criterios EULAR/ACR	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Convulsiones	Compromiso neurológico por LES. Su presencia diagnóstica multiplicada por 5 puntos para el diagnóstico de LES en criterios EULAR/ACR	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Psicosis	Compromiso neuropsiquiátrico por LES. Su presencia diagnóstica multiplicada por 3 puntos para el diagnóstico de LES en criterios EULAR/ACR	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Delirium	Alteración fluctuante en el estado de conciencia por LES. Su presencia diagnóstica multiplicada por 3 puntos para el diagnóstico de LES en criterios EULAR/ACR	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Anemia hemolítica Coombs positivo	Compromiso hematológico agudo por LES. Su presencia diagnóstica multiplicada por 4 puntos para el diagnóstico de LES en criterios EULAR/ACR	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Leucopenia	Recuento de leucocitos menor a 4000. Su presencia	0=no 1=si	Cualitativa nominal

<b>Nombre de la variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Tipo</b>
	diagnóstica multiplicada por 3 puntos para el diagnóstico de LES en criterios EULAR/ACR		
Trombocitopenia	Recuento de plaquetas menor a 150 000. Su presencia diagnóstica multiplicada por 4 puntos para el diagnóstico de LES en criterios EULAR/ACR	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Anti-DNA	Toma de Anti-DNA. Su positividad da 6 puntos en criterios EULAR/ACR para el diagnóstico de LES.	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Anti-SM	Toma de Anti-SM. Su positividad da 6 puntos en criterios EULAR/ACR para el diagnóstico de LES.	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Antifosfolípido	Toma de Antifosfolípido. Su positividad da 2 puntos en criterios EULAR/ACR para el diagnóstico de LES.	0=no 1=si	Cualitativa nominal
C3 o C4 bajo	Consumo de C3 o C4. Su consumo da 3 puntos en criterios EULAR/ACR para el diagnóstico de LES.	0=no 1=si	Cualitativa nominal
C3 y C4 consumidos	Consumo de C3 y C4. Su consumo da 4 puntos en criterios EULAR/ACR para el diagnóstico de LES.	0=no 1=si	Cualitativa nominal
ANAs	Toma de ANAs. Su positividad es criterio REQUERIDO para el diagnóstico de LES.	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Esclerosis sistémica	Enfermedad autoinmune con diagnóstico determinado por criterios EULAR/ACR	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Engrosamiento de la piel	Endurecimiento de la piel de ambas manos proximalmente a las articulaciones metacarpofalángicas. Su presencia multiplicada por 9 puntos para el diagnóstico de	0=no 1=si	Cualitativa nominal

Nombre de la variable	Definición	Definición operativa	Tipo
	esclerosis sistémica en criterios EULAR/ACR		
Engrosamiento piel dedos	Hinchazón de la totalidad de los dedos. Su presencia multiplicada por 2 puntos para el diagnóstico de esclerosis sistémica en criterios EULAR/ACR	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Esclerodactilia	Endurecimiento de los pulpejos de los dedos de pies y manos. Su presencia multiplicada por 4 puntos para el diagnóstico de esclerosis sistémica en criterios EULAR/ACR	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Úlceras	Úlceras en los pulpejos de los dedos. Su presencia multiplicada por 2 puntos para el diagnóstico de esclerosis sistémica en criterios EULAR/ACR	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Cicatrices	Cicatrices en las yemas de los dedos (pitting scars). Su presencia multiplicada por 3 puntos para el diagnóstico de esclerosis sistémica en criterios EULAR/ACR	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Telangiectasias	Dilataciones de capilares pequeños y de los vasos superficiales. Su presencia multiplicada por 2 puntos para el diagnóstico de esclerosis sistémica en criterios EULAR/ACR	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Alteraciones lecho ungueal	Anomalías de los capilares del lecho ungueal típicas de la esclerodermia. Su presencia multiplicada por 2 puntos para el diagnóstico de esclerosis sistémica en criterios EULAR/ACR	0=no 1=si	Cualitativa nominal

<b>Nombre de la variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Tipo</b>
HTP y/o Enfermedad pulmonar intersticial	Su presencia multiplicada por 2 puntos para el diagnóstico de esclerosis sistémica en criterios EULAR/ACR	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Fecnoémeno de Raynaud	Trastorno de vasoconstricción que afecta generalmente los dedos de las manos y los pies ante el frío. Su presencia multiplicada por 3 puntos para el diagnóstico de esclerosis sistémica en criterios EULAR/ACR	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Anticuerpos característicos ES	Toma y positividad en anticentrómero, antitopoisomerasa I (SCL-70) y/o anti RNA-polimerasa III. La presencia de todos o cualquiera de ellos, multiplicada por 3 puntos para el diagnóstico de esclerosis sistémica en criterios EULAR/ACR	0=no 1=si	Cualitativa nominal

<b>Nombre de la variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Tipo</b>
Ecocardiograma 1	Realización o toma de ECOTT	0=no 1= si	Cualitativa nominal
Fecha de ecocardiograma 1	Fecha en dd/mmm/aa del primer Ecott	Fecha de toma en dd/mmm/aa	Cualitativa nominal
FEVI 1	Fracción de eyección de ECOTT	Número de FEVI	Cuantitativa continua
Presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP)	PSAP medida en ECOTT en mmHg	Númerdo de PSAP	Cuantitativa continua
Cateterismo cardiaco derecho 1	Reazación o toma de cateterismo cardiaco derecho	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Fecha de cateterismo 1	Fecha en dd/mmm/aa del primer cateterismo	Fecha de toma en dd/mmm/aa	Cualitativa nominal
PAPm (presión arterial pulmonar media) 1	Presión de la arteria pulmonar media, medida en el primer cateterismo	Número de PAPm en mmHg	Cuantitativa continua
PEP (presión de enclavamiento pulmonar) 1	Presión de enclavamiento pulmonar, medida en el primer cateterismo	Número de la PEP en mmHg	Cuantitativa continua
GTPd (Gradiente transpulmonar diastólico) 1	PAPm menos PEPm. Medido en primer cateterismo.	Número GTPd en mmHg	Cuantitativa continua
RVP (resistencia vascular pulmonar) 1	Resistencia vascular pulmonar medida en primera cteterismo	Número de RVP en UW	Cuantitativa continua
Gammagrafia V/Q	Realizacion de gammagrafia ventilacion/perfusión	0=no 1=si	Cualitativa nominal

<b>Nombre de la variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Tipo</b>
Comorbilidades	Diagnóstico concomitante de otras patologías que puedan explicar la HTP	Numero de enfermedades asociadas que pueden producir hipertension arterial pulmonar	Cuantitativa continua
Tabaquismo o extabaquismo	Acción de aspirar humo generalmente producido por el tabaco contenido en un cigarrillo por X tiempo y extabaquismo la suspensión de esta accion por lo menos 1 año	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Embarazo o lactancia	Mujer en estado de gestacion o quien se encuentra en periodo de lactancia	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Resultado de cateterismo cardiaco derecho no conclusivo	Cateterismo cardiaco que no reporte presion media de la arteria pulmonar o presion en cuña	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Uso de vasodilatadores pulmonares por otro diagnóstico	Tratamiento con vasodilatadores por otro diagnóstico diferente a la HTP como por ejemplo: calcioantagonistas, estimuladores de la guanilato ciclasa, análogos de la prostaciclina	0=no 1=si	Cualitativa nominal