PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO DE TITULACIÓN DE GRADO PREVIO LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

"HIPERTENSIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y SU RELACIÓN CON ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS EN EL HOSPITAL EUGENIO ESPEJO DURANTE EL PERIODO DE NOVIEMBRE 2017 – ABRIL 2018"

AUTORA: MD. MARÍA LORENA VILLENA VILLENA

DIRECTOR: Dr. Jaime Fernando Naranjo Saltos
DIRECTOR METODOLÓGICO: Dr. Rommel Espinoza De Los Monteros

QUITO, 2018

APROBACIÓN DEL TUTOR

En calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema "HIPERTENSIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y SU RELACIÓN CON ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS EN EL HOSPITAL EUGENIO ESPEJO DURANTE EL PERIODO DE NOVIEMBRE 2017 – ABRIL 2018", presentado por María Lorena Villena Villena, egresada de la Facultad de Medicina, Postgrado de Medicina Interna considero que dicho trabajo de graduación reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometidos a evaluación del Tribunal de Grado, que el Honorable Consejo Directivo de la facultad designe, para su correspondiente estudio y calificación.

Quito, 14 de diciembre 2018

_____

Dr. Jaime Fernando Naranjo Saltos

TUTOR

AUTORÍA DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Los criterios emitidos en el trabajo de investigación, como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones y propuestas son de responsabilidad de la autora.

Quito, 14 de diciembre 2018

LA AUTORA

_____

Md. María Lorena Villena Villena

C.C.: 0201576519

DEDICATORIA

Con mucho cariño especialmente a mi madre Elvia, quien me ha dado la vida y ha estado a mi lado en todo momento como apoyo incondicional, gracias a ella tomé este camino difícil, pero con muchas satisfacciones al final del día.

A mis queridos hijos Kevin y Alexander gracias por ser valientes y enfrentar el tiempo sin la mano de su madre, en vista de que me encontraba lejos, estudiando por un mejor porvenir.

A toda mi familia, a aquellos que están y los que con su luz me iluminan por el camino indicado, en especial a mis abuelos sé que donde estén estarán contentos por este nuevo logro.

A Carlos Iván mi amado esposo gracias por todo el apoyo que me has dado para continuar y seguir adelante ante los obstáculos de la vida. Fuiste y serás siempre importante para mí.

María Lorena

AGRADECIMIENTO

A DIOS todopoderoso por su infinita bondad y por permitirme lograr tantas cosas hermosas en la vida.

Al Dr. Fernando Naranjo asesor de tesis, por brindarme la oportunidad de elaborar este trabajo en conjunto a su experiencia científica fundamental para la elaboración de la misma. Gracias.

A la Dr. Rommel Espinoza asesor metodológico, gracias por su colaboración, asesoría, paciencia y demás. Su ayuda fue muy valiosa para mí de verdad muchas Gracias.

Al Hospital de Especialidades Eugenio Espejo mi segundo hogar gracias por la formación y por permitirme elaborar el presente trabajo en sus instalaciones.

A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y nuestros profesores, quienes han sido pilar fundamental en nuestra formación académica.

Y a todos los que de una u otra forma contribuyeron a la elaboración de este trabajo. A todos ustedes GRACIAS.

María Lorena

ÍNDICE DE CONTENIDO

DEDICATORIA ..... **iv**
AGRADECIMIENTO ..... **v**
ÍNDICE DE CONTENIDO ..... **vi**
ÍNDICE DE TABLAS ..... **ix**
RESUMEN ..... **x**
ABSTRACT ..... **xi**
CAPÍTULO I **1**
1.1. Introducción **1**
CAPÍTULO II **4**
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA **4**
2.1. Lupus Eritematoso Sistémico **4**
2.1.1. Etimología 4
2.1.2. Definición 4
2.1.3. Epidemiología 6
2.1.3.1. Edad 7
2.1.3.2. Sexo 7
2.1.3.3. Etnia 7
2.1.4. Etiología y patogenia del LES 8
2.1.4.1. Factores genéticos 8
2.1.4.2. Factores hormonales 9
2.1.4.3. Factores ambientales 10
2.1.5. Lupus Eritematoso Sistémico e Inmunidad 13
2.1.5.1. Activación del sistema inmunitario innato en el LES 14
2.1.5.2. Alteraciones del sistema inmunitario adaptativo en el LES 16
2.1.5.3. Mecanismos de lesión del órgano diana 18
2.1.6. Anticuerpos antinucleares 20
2.1.6.1. Prueba de inmunofluorescencia indirecta para ANA 20
2.1.6.2. Importancia de los patrones de tinción de ANA 21
2.1.6.3. Importancia del título de ANA 21
2.1.6.4. Anticuerpos ANTI-ADN 23

2.1.6.5. Los anticuerpos anti-ssDNA 23
2.1.6.6. Los anticuerpos anti-dsDNA 23
2.1.6.7. Anticuerpos frente a histona y Anticuerpos frente antígenos nucleares extraíbles 24
2.1.7. Cuadro clínico 27
2.1.7.1. Manifestaciones clínicas 27
2.1.7.2. Manifestaciones generales 27
2.2. Hipertensión Pulmonar 29
2.2.1. Epidemiología 30
2.2.2. Factores de riesgo 31
2.2.3. Clasificación y patogenia 32
2.2.4. Síntomas 35
2.2.5. Signos 36
2.2.6. Pruebas de diagnóstico 36
2.2.6.1. Pronóstico y tratamiento 37
2.3. Anticuerpos Anti Fosfolípidos (aFL) 38
2.3.1. Clasificación 39
CAPÍTULO III 43
3. JUSTIFICACIÓN 43
3.1. Materiales y métodos 44
3.1.1. Problema de investigación 44
3.1.2. Pregunta de investigación 44
3.2. Objetivos del proyecto 44
3.2.1. Objetivo general 44
3.2.2. Objetivos específicos 45
3.3. Metodología 45
3.3.1. Operacionalización de variables 45
3.3.2. Universo y muestra 46
3.3.3. Tipo de estudio 47
3.3.4. Procedimiento de recolección de la información. 47
3.3.5. Técnicas de análisis de datos 47
3.3.6. Aspectos bioéticos 48

CAPÍTULO IV **49**
4.1. Resultados **49**
4.1.1. Información descriptiva 49
4.1.2. Hipertensión pulmonar versus variables predictivas médicas 53
4.1.3. Niveles de hipertensión pulmonar versus variables predictivas 54
4.1.4. Riesgo en hipertensión pulmonar (HTP) versus variables predictivas 54
4.1.5. Riesgo en los niveles de hipertensión pulmonar (HTP) versus variables predictivas 56
CAPÍTULO V **60**
5.1. Discusión **60**
5.2. Limitaciones del estudio **64**
CAPÍTULO VI **65**
6.1. Conclusiones **65**
6.2. Recomendaciones **65**
BIBLIOGRAFÍA **66**
ANEXOS **78**
Anexo A. Encuesta dirigida a los pacientes del Hospital Eugenio Espejo 79
Anexo B. Resultados estadísticos……...78

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Manifestaciones pulmonares 29
Tabla 2. Clasificación de la HP basado en el electrocardiograma 33
Tabla 3. Naturaleza de los aFL 39
Tabla 4. Matriz de variables y codificación 45
Tabla 5. Descriptiva en la edad de los pacientes LES 49
Tabla 6. Descriptiva en la edad por intervalos de clases de los pacientes LES 50
Tabla 7. Descriptiva pacientes LES según etnias 50
Tabla 8. Descriptiva pacientes LES según provincias 50
Tabla 9. Descriptiva pacientes LES según nivel de instrucción alcanzado 51
Tabla 10. Descriptiva pacientes con LES según ocupación 51
Tabla 11. Descriptiva pacientes con LES según presencia de anticardiolipina, anticoagulante lúpico y B2 glicoproteína 1 52
Tabla 12. Descriptiva pacientes con LES según presencia de HTP y por niveles de HTP 52
Tabla 13. Comparación *Chi-cuadrado de Pearson* entre la hipertensión pulmonar (HTP) y las variables médicas 53
Tabla 14. Comparación *Chi-cuadrado de Pearson* entre los niveles de hipertensión pulmonar (HTP) y las variables predictivas. 54
Tabla 15. Riesgo (OR) de la hipertensión pulmonar (HTP) versus las variables predictivas 55
Tabla 16. Riesgo (OR) en los niveles hipertensión pulmonar (HTP) versus las variables predictivas sociodemográficas 55
Tabla 17. Riesgo (OR) en los niveles de hipertensión pulmonar (HTP) versus variables predictivas 56
Tabla 18. Riesgo (OR) en los niveles de hipertensión pulmonar (HTP) versus las variables predictivas sociodemográficas 58
Tabla 19. Comparación *Chi-cuadrado de Pearson* entre la hipertensión pulmonar (HTP) y las variables sociodemográficas 80
Tabla 20. Comparación *Chi-cuadrado de Pearson* entre los niveles de hipertensión pulmonar (HTP) y las variables sociodemográficas 81

RESUMEN

El objetivo es determinar la relación entre el desarrollo de Hipertensión Pulmonar y anticuerpos anti fosfolípido en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en el Hospital Eugenio Espejo en el período de 1 de Noviembre 2017 al 30 de Abril 2018, mediante un estudio descriptivo de corte transversal, sobre una muestra de 132 pacientes que acuden a la consulta externa y hospitalización, analizando variables demográficas, clínicas y ecocardiográficas. Resultando la prevalencia de Hipertensión Pulmonar en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico de 59,1%; el 31,40% resultó positivo para anticuerpos anti fosfolípidos, con 66,7% positivo para el Anticoagulante Lúpico OR: 1,724 (IC: 0,601-4,943) y el 53,7% de los pacientes fueron positivos del anticuerpo anticardiolipina, factor de riesgo para el nivel moderado y severo de Hipertensión Pulmonar; la edad con mayor presencia es entre 20-24 años, más frecuente en mujeres y la etnia mestiza; la provincia de Pichincha posee mayor porcentaje de diagnósticos; el nivel de instrucción con mayor presencia de Lupus Eritematoso Sistémico e Hipertensión Pulmonar es secundaria completa. Es factor de riesgo para Hipertensión Pulmonar los anticuerpos antifosfolípido positivos en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico.

Palabras claves: Hipertensión Pulmonar, Lupus Eritematoso Sistémico, anticuerpos anti fosfolípidos.

ABSTRACT

The objective is to determine the relationship between the development of pulmonary hypertension and antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus at the Eugenio Espejo Hospital from November 1, 2017 to April 30, 2018, through a descriptive, cross-sectiona study on a sample of 132 patients who attend the outpatient clinic and hospitalization, analyzing demographic, clinical and echocardiographic variables. The prevalence of Pulmonary Hypertension in patients with Systemic Lupus Erythematosus was 59.1%; 31.40% was positive for antiphospholipid antibodies, with 66.7% positive for the Lupico Anticoagulant OR: 1.724 (CI: 0.601-4.943) and 53.7% of the patients were positive for the anticardiolipin antibody, risk factor for the moderate and severe level of Pulmonary Hypertension; the age with the greatest presence is between 20-24 years, more frequent in women and the mestizo ethnic group; the province of Pichincha has a higher percentage of diagnoses; The level of instruction with the highest presence of Systemic Lupus Erythematosus and Pulmonary Hypertension is secondary complete. Antiphospholipid-positive antibodies in patients with systemic lupus erythematosus are a risk factor for pulmonary hypertension.

Key words: Pulmonary hypertension, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid antibodies.

CAPÍTULO I

1.1. Introducción

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es considerada una enfermedad que ocasiona inflamación crónica de etiología multifactorial con anormalidades inmunológicas, la producción de un número de anticuerpos antinucleares es característica prominente de la enfermedad (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005). Las mujeres se ven afectadas con mayor frecuencia que los hombres con una proporción de 9:1 (Bermúdez, Vizcaino, & Bermúdez, 2017).

El LES tiene manifestaciones clínicas importantes que pueden afectar prácticamente a todos los órganos y pueden variar dramáticamente de un paciente a otro. El patrón más común es una mezcla de situaciones clínicas donde se encuentran involucradas la piel, el sistema músculo-esquelético, hematológico y la participación serológica. Sin embargo, algunos pacientes tienen afectación con predominio hematológico, renal y neurológicas (Oyarzo, 2015) (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005).

El patrón que presenta durante los años iniciales de la enfermedad normalmente tiende a prevalecer durante todo el curso de la misma. La clínica de LES es considerada altamente variable entre los distintos pacientes y podría estar caracterizado por la presencia de períodos de remisiones y recaídas en estadios crónicos y agudos (Pérez, Gutiérrez, Moruno, Sánchez, & Cuende, 2013).Varios síntomas de tipo constitucional dentro de estos la fatiga, pérdida de peso y el alza térmica pueden estar presentes en la mayoría de los pacientes que padecen LES en algún momento durante el curso de la enfermedad y su diagnóstico será en base a los criterios de SLICC del 2012 (Pliego, 2011) (Ayala Saucedo, Torres, & Montiel, 2017) (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005).

Al ser una enfermedad que afecta a casi todos los órganos, la patología trombo embólica es una de las complicaciones más frecuentes que podrían presentarse, en

particular en el contexto de pacientes con anticuerpos anti fosfolípidos positivos (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005). Aunque el mecanismo exacto es desconocido, la enfermedad trombo embólica puede afectar tanto a las circulaciones arteriales y venosas lo que podría desencadenar en afectación de la presión a nivel pulmonar (Coghlan, y otros, 2014).

En nuestro país no existen estudios publicados sobre la afectación a nivel pulmonar en pacientes con LES es por esto que el objetivo general del presente trabajo de investigación es determinar la relación entre el desarrollo de Hipertensión Pulmonar y la positividad de anticuerpos anti fosfolípidos como una manera de identificar tempranamente a estos pacientes y así poder ofertar tratamiento oportuno en la población específica.

Este estudio es de naturaleza descriptiva, cualitativa de corte transversal, bajo la normativa de las Normas APA 2016, en la misma que mediante la realización de un cuestionario y revisión de información física y digital se logró obtener los datos necesarios para realizar el análisis pertinente y posteriormente ser analizado en el software SPSS.

En el capítulo I se describe brevemente un resumen de las características principales del estudio y las razones por las cuales se decide realizar el mismo, dicha información se encuentra sustentada de manera bibliográfica. En el capítulo II encontramos toda la información referente a la teoría de los temas a investigar con mayor énfasis en la descripción de LES e inmunidad, además se documenta gran cantidad de información acerca de la Hipertensión Pulmonar, anticuerpos anti fosfolípidos y su relación.

El capítulo III muestra la justificación del estudio, los objetivos, materiales y métodos estadísticos aplicados en el proceso de investigación, además de identificar la población a estudiar, la muestra y las técnicas de análisis de datos para la obtención de los resultados. Luego en el capítulo IV aborda la descripción de los resultados obtenidos con los gráficos y tablas correspondientes en el presente trabajo de investigación.

El capítulo V hace referencia a la discusión misma que se realiza en contraste con los estudios previos realizados anteriormente en otras poblaciones similares a la nuestra y en el capítulo VI se presentan las conclusiones y recomendaciones fundamentadas en los resultados alcanzados en la presente investigación, considerando los objetivos planteados y finalmente la sustentación bibliográfica y anexos.

CAPÍTULO II

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. Lupus Eritematoso Sistémico

2.1.1. Etimología

El término lupus proviene en primera instancia de la palabra en latín “lupus” que significa “lobo” esto es dado por la similitud de las lesiones cutáneas de esta enfermedad con las que producen una mordedura de un lobo, después en los años 1833 se introdujo el término más amplio hacia el “eritema centrifugo” por Biet, en el año 1852 por primera vez se le dio la denominación LES por Ramos y otros (Ramos, García, Gómez, Calvo, & Font, 2005)

En el diccionario de Oxford University de Medicina (2001) se indica la composición etimológica del LES:

> *“… el término lupus trata sobre una enfermedad que es crónica y grave que se puede dar en la piel; el eritema de donde viene la denominación eritematoso que viene del griego “erythros” que significa rojo o enrojecimiento de la piel que aparece junto con un foco infeccioso o de inflamación; y la palabra sistémico hace referencia a la enfermedad generalizada que no es sólo cutánea sino que afecta a múltiples órganos y a sistemas del cuerpo”.* (García J. , 2015)

2.1.2. Definición

El LES al ser considerada en varias investigaciones una enfermedad autoinmune multisistémica que afecta a todo el organismo con predominio de ciertos órganos, merece vital atención y estudio para determinarla tempranamente y de esta manera evitar las posibles complicaciones derivadas de la misma.

Para Herrera, García, Pérez, & Saura en su libro de las enfermedades sistémicas y del aparato locomotor (2011) el (LES) es una enfermedad autoinmune siendo las articulaciones, riñones, pulmones, vasos, el sistema nervioso entre otros órganos afectados sustancialmente. Este padecimiento inicia con frecuencia entre los 15 y 40 años de edad, y es predominante en las mujeres (Acosta, y otros, 2016).

Se expone también que LES es una enfermedad autoinmune sistémica y como ya se ha mencionado afecta fundamentalmente a las mujeres sobre todo jóvenes, aunque existe la posibilidad que aparezca en cualquier edad. El LES al entenderse como una enfermedad difusa del tejido conectivo autoinmune que con frecuencia tiene compromiso pulmonar puede afectar del 20% al 90% de los pacientes (Gómez & Cervera, 2008). Es la enfermedad del tejido conectivo más común asociada con enfermedad pulmonar, aunque puede afectar a cualquier órgano se observa importante compromiso pulmonar en la mayoría de los casos (Vincze, Odler, & Müller, 2016).

Al menos una vez durante el curso de la enfermedad los pacientes afectados tienen manifestaciones pleurales y/o pulmonares, que se asocian con una mayor morbilidad y mortalidad (Aguilera & Abud, 2018). En otro estudio se describe que la HTP puede aparecer en raras ocasiones en paciente con LES sin embargo la afectación pulmonar es una manifestación frecuente, detectándose en aproximadamente el 50% (Lanari, 2001). Se describe que el compromiso pulmonar no tiene correlación con los biomarcadores de actividad lúpica, y es necesario descartar procesos infecciosos en el abordaje inicial. La infección bacteriana pulmonar es una de las causas más importantes de muerte (Aguilera & Abud, 2018).

El LES es una enfermedad autoinmune que involucra de manera primordial la formación de antígenos y anticuerpos, lo que ocasiona daño de órgano y consiguiente afectación severa de los tejidos (Herrera, Garcia, Herrera, Pérez, & Saura, 2011).

2.1.3. Epidemiología

A través del tiempo los estudios realizados de la epidemiología han demostrado que existen significativas diferencias entre las regiones en lo que respecta a las incidencias y la prevalencia del LES lo que se evidencia también en las alteraciones del sistema inmunológico y clínicas, por ello, la aparición o manifestación de esta enfermedad es influenciada o se contribuye a tres aspectos: sexo, etnia y edad (Bermúdez, Vizcaino, & Bermúdez, 2017).

El LES es una enfermedad de distribución mundial, que afecta a todas las razas, tiene dominio por el sexo femenino, se manifiesta en cualquier edad, siendo más frecuente en la etapa reproductiva de la vida (Alonso, y otros, 2011). La incidencia es alrededor de 124 por 100.000 habitantes en EE.UU. Los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad son el grupo étnico, marcadores genéticos y déficit hereditarios del complemento en una compleja relación con factores ambientales (Pliego, 2011). La enfermedad es más frecuente en hispanoamericanos, aborígenes americanos, afroamericanos y asiáticos que en blancos caucásicos (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2013).

De estos, los grupos menos comúnmente afectados por LES podrían incluir hombres y niños, que suelen presentar una clínica severa, órganos mayormente involucrados y por ende un requerimiento de tratamiento intensivo, la razón de esta característica es desconocida, mientras que en las mujeres posmenopáusicas es menos severa que en las pacientes pre menopaúsicas (Pliego, 2011)(Villa & Mandell, 2011).

En el estudio de Provan, Baglin, Dokal, & de Vos (2017) indica los aspectos predominantes en la manifestación de la enfermedad como lo mencionó Porcel, son los siguientes:

2.1.3.1. Edad

La edad del inicio de los síntomas aparece entre los 15 años y el promedio es entre los 29 y 32 años, se ha presentado en el 8% a 15% de los casos en el transcurso de la pubertad y otro porcentaje similar en edades avanzadas. La edad juega un papel fundamental en la aparición de LES por lo que Pinto y colaboradores en sus estudios describen un comportamiento clínico diferente entre los diagnosticados antes de los 18 años denominado (LES juvenil), entre los 18 y los 50 años y después de los 50 años (LES dé inicio tardío), la evolución de la enfermedad en los hombres presentó más trombosis, anti cuerpos Anti DNA y mayor frecuencia de nefritis mientras que las mujeres tuvieron más fenómeno de Raynaud (Pinto, Velásquez, & Márquez, 2008) (Pliego, 2011).

Según otros datos revisados se considera que el LES del anciano se presenta en pacientes pasados los 65 años, con características clínicas distintas al LES clásico de pacientes más jóvenes, así se considera que es responsable del 10-20% de los casos de lupus entre la población general, con un curso clínico diferente y manifestaciones clínicas inespecíficas, además se ha descrito que ésta clase de LES es más indolente que el clásico y la incidencia se ve mayor en varones con esta presentación tardía (Aller & Pagés, 1999)(Osch, Formiga, & López-Soto, 2012).

2.1.3.2. Sexo

El sexo es el factor influyente en LES sobre todo por ser una patología autoinmune, es predominante en el sexo femenino por lo que en el estudio realizado a 1103 personas con LES el 88% eran mujeres, dando una relación de mujer: hombre aproximadamente de 9:1, predisposición que se encuentra en íntima relación con la presencia del factor hormonal (Acosta, y otros, 2016).

2.1.3.3. Etnia

La etnia y la incidencia de LES en la población general tiene afectaciones en varias razas, de lo que se refleja en estudios específicos como (Cleveland Clinic, 2015)

los principales afectados son los caucásicos, con daño a nivel renal muy significativo presentando como complicación la nefritis lúpica (Aquino, y otros, 2015).

Se ha evidenciado además mayor actividad de la enfermedad y gravedad en población no caucásica pero aún los datos obtenidos son insuficientes (Aparato Respiratorio: Fisiologia Clínica, 2008) (Alonso M. , 2017).

2.1.4. Etiología y patogenia del LES

Factores genéticos, ambientales y hormonales forman parte de la patogenia de esta enfermedad, en pacientes del norte de España y ancestros hispanoamericanos de Texas se hizo una comparación donde se demostró que el LES era mayormente severo y presentaba complicaciones más graves en los hispanoamericanos (Ramirez, Gamarra, Badillo, Daza, & Uribem, 2013).

A pesar de varios estudios realizados aún no se conoce la etiología de esta enfermedad, pero varias investigaciones sugieren que existen algunos factores que se ven implicados en la misma, los genes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH), preferentemente el HLA 1, B y DR3 han sido relacionados con la patogenia del LES (Niu, Zhang, & Tong, 2015).

2.1.4.1. Factores genéticos

El Consejo Superior de Investigación Científica (CSIC) en un estudio internacional ha identificado 43 genes de riesgo de LES, en el estudio que se ha llevado a cabo en Europa han participado alrededor de 7 mil enfermos de LES y 15 mil personas sanas a las que se ha realizado un análisis de un millón de marcadores genéticos mediante la examinación del genoma completo (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005).

La identificación de estos genes nos permite dar un salto enorme en el conocimiento de las bases moleculares de la enfermedad dichos resultados muestran que

la alteración del sistema inmune innato y adaptativo es clave en la etiología del LES" (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005) (CSIC, 2015).

La tasa de concordancia es similar a la de otros miembros de la familia en estudios realizados con gemelos dicigóticos una vez que presentan la enfermedad, sin embargo se evidencia que pueden ser unas seis a ocho veces mayor que en no familiares, los gemelos monocigóticos pueden presentar una tasa de concordancia del 30 al 50%, los siguientes datos nos sugieren una fuerte influencia genética, pero es conocido que el factor ambiental tiene una gran importancia en la activación del LES (Marcano, y otros, 2013) (Ruiz, 2015).

Si bien es cierto la comprensión de la base genética del LES ha progresado rápidamente en los últimos años, muchos polimorfismos se han asociado con la susceptibilidad a la enfermedad, factores poli génicos y monogénicos, así como las influencias epi genéticas (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005). La comprensión de los mecanismos funcionales de las variantes genéticas causales de la enfermedad facilita la capacidad para identificar nuevas dianas terapéuticas importantes para el LES (Paz, Muñoz, Yuste, & Melero, 2017).

Sin duda los factores genéticos y la participación de ciertos genes dentro de la patogenia de LES son relevantes, es así que encontramos varios de ellos como el HLA, STAT, BLK, ETS1, IRF5 siendo de ésta manera que la inmunidad tanto innata como adaptativa juegan un papel preponderante (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005).

2.1.4.2. Factores hormonales

Una incidencia de LES aumentada en el sexo femenino nos sugieren que las hormonas sexuales presentan un papel muy importante, para lo cual se ha realizado estudios en modelos murinos en los mismos que se encuentra que la administración de estrógenos exógenos presenta supresión de la enfermedad a la vez que la administración de los mismos la exacerban (Marcano, y otros, 2013).

Las hormonas sexuales como andrógenos, estrógenos y prolactina ejercen amplia influencia en el sistema inmune, los estrógenos suprimen varias respuestas que son mediadas a nivel celular, a la vez que modulan la auto inmunidad y amplifican la inmunidad humoral, dentro de las diversas alteraciones que se presentan vemos que existe un cambio a nivel del metabolismo especialmente de la estrona y sus derivados (Roveto, Sandoval, & Rimoldi, 2004).

La testosterona reduce la síntesis de IL6, la prolactina es considerada una citoquina que aumenta la inmunidad tanto humoral como celular. Dentro de las alteraciones se ha visto una marcada hidroxilación del estradiol con actividad estrogénica periférica. Posiblemente los estrógenos se unen a los Linfocitos T supresores inhibiendo su función y permitiendo una mayor producción de anticuerpos por las células B (Marcano, y otros, 2013).

La función estrogénica es importante en la presentación de LES de ahí que su prevalencia sea en mujeres de edad fértil, por lo que se puede observar que existe una mayor prevalencia en el sexo femenino en comparación con el masculino, el presente dato se observa que va cambiando en edades pre y post menopaúsicas, lo que tampoco quiere decir que pacientes post menopaúsicas no vayan a presentar LES. Existe un aumento relevante de la incidencia en pacientes de sexo masculino con síndrome de Klinefelter los mismos que podrían presentar una exacerbación de la sintomatología que podría estar presente posterior a la administración de medicamentos a base de estrógenos o en el puerperio (Bonilla, 2015).

En cuanto a los factores hormonales existe basta información donde se demuestra que las hormonas juegan un papel preponderante en el desarrollo de la enfermedad y por eso su predominio en el sexo femenino especialmente cuando se encuentran en periodo fértil (Aller & Pagés, 1999).

2.1.4.3. Factores ambientales

Los rayos ultravioletas (UV) procedentes tanto de la luz solar, como artificial, algunos medicamentos, procesos infecciosos, trastornos hormonales, humo del cigarrillo, deshidratación o el excesivo estrés, pueden desencadenar el desarrollo de LES. Si no se evitan estos factores podrían incluso provocar un Lupus Eritematoso Cutáneo Agudo (LECA), en caso de ya padecer puede agravarse y desencadenar en uno sistémico (American Cancer Society, 2018).

De los factores ambientales al más evidente es la radiación ultravioleta B y en menor medida A y dentro de las principales características tenemos:

Foto sensibilidad; se presenta en (70%) de la población con LES, es una reacción anormal de la piel ante el sol. Varias alteraciones a nivel celular entre estos un daño al queratinocito con exposición de una serie de antígenos intracelulares como es el Ro encontrándose en la superficie de la célula, los rayos ultravioleta ocasionan apoptosis celular mismo que podría ser uno de los mecanismos responsables de la alteración. Se menciona que se puede presentar una liberación exagerada de varios mediadores como es el Factor de Necrosis Tumoral Alfa (FNT- alfa), prostaglandina E, en individuos genéticamente susceptibles como respuesta de las células a los foto daños (Marcano, y otros, 2013).

Se han mencionado la presencia de varios fármacos como inductores de ANA e incluso síntomas de LES (minociclina, hidralazina, procainamida entre otros) se encuentran dentro de las drogas que presentan riesgo ocasionando la aparición de un subtipo de LES secundario al uso de drogas (Bonilla, 2015).

El metabolismo de las drogas a través de la acetilación es uno de los mecanismos por los que un medicamento puede inducir o exacerbar un LES en pacientes genéticamente vulnerables. Se menciona que los pacientes acetiladores lentos podrían presentar síntomas sospechosos de LES ocasionados por hidralazina medicamento que se lo puede encontrar en una serie de productos usados a nivel agrícola y en la industria del plástico (insecticidas, gomas, preservativos, anticorrosivos, textiles, herbicidas,

productos farmacéuticos y productos de estudios fotográficos (Marcano, y otros, 2013) (Pretel, Marqués, & España, 2014).

Más de 90 fármacos se han asociado con la aparición de Lupus Eritematoso Inducido por Fármacos (LEIF), reconocer estas entidades es de gran interés ya que éste cuadro suele revertir tras la retirada del fármaco implicado, además de las drogas tenemos otros agentes que pueden inducirlo dentro de estos los procesos infecciosos ocasionados por virus, bacterias y hongos (Pretel, Marqués, & España, 2014).

Dentro del factor ambiental que podría de alguna manera desencadenar la enfermedad autoinmune tenemos a los agentes virales siendo uno de los más estudiados y que presentan un rol importante. Históricamente se describen antecedentes de varias enfermedades virales en los inicios de una clínica de LES, o quizá antes de presentar recaídas de la enfermedad. Uno de los patógenos con gran relevancia clínica en el cual se ha demostrado que existe una asociación temporal entre el inicio de LES y una probable infección es el virus del Epstein Barr (EBV) (Rúa, Manual SER de enfermedades reumáticas, 2014).

Se han visto la presencia de secuencias retrovirales incluidas en el genoma humano lo que nos ha llevado a involucrar a lo retrovirus como probables agentes causales incluidas en las enfermedades autoinmunes. Se habla de la existencia de un alto porcentaje de pacientes con infección por (VIH – 1) los mismos que podrían contener anticuerpos circulantes en contra de la proteína p 24 gag del virus lo que puede ocasionar reactividad cruzada para el anticuerpo anti Sm lo que da una pauta para poder explicar de mejor manera como los agentes infecciosos podrían desarrollar ciertas patologías autoinmunes (Marcano, y otros, 2013).

La alteración principal consiste en que las células de este sistema producen auto anticuerpos los cuales se activan y reaccionan ocasionando afección celular del propio huésped lo que ocasiona daño importante de las células. Estos auto anticuerpos se producen por la sobre estimulación de las células B, que son las que los originan (González & Calvo, 2015).

Los factores ambientales también han tomado gran importancia en el estudio de LES en vista que se dice que dentro de estos los rayos UVB son los principales involucrados sean estos naturales o artificiales, también se han tomado en cuenta en esta categoría los medicamentos, los procesos infecciosos virales, bacterianos que podrían estar ocasionando una liberación exagerada de mediadores de la inflamación lo que exacerba dicha patología (Guadalajara, 2006).

2.1.5. Lupus Eritematoso Sistémico e Inmunidad

Si algo caracteriza al LES es su diversidad a muy diferentes niveles en los cuales se producen distintos mecanismos patogénicos (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005). Una excesiva producción de TNF por parte de las células de neutrófilos parece crítica para desarrollar una de las manifestaciones más frecuentes del LES como es la anemia y la artritis lúpica (Rúa, 2015).

Al considerar que el LES está causado inicialmente por auto anticuerpos patógenos e inmuno complejos (IC) que consisten en ácidos nucleicos derivados de células muertas y anticuerpos que se unen a estos elementos o proteínas unidas a ellos se podría entender de mejor manera la generación de los mismos y es así que la producción de los auto anticuerpos e IC mencionados anteriormente dependen de varias características (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005).

- **Activación de la inmunidad innata**: importante en dicha activación son las interacciones entre el receptor tipo 7 (TLR7) y el ácido ribonucleico (ARN) y TLR9 (TLR9) y el ácido desoxirribonucleico (ADN).
- **Activación de la inmunidad adaptativa**: las células T y B pueden activarse mediante la interacción con auto antígenos liberados por células apoptóticas (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005).

El papel patogénico de estos auto anticuerpos e IC se ha demostrado en la nefritis lúpica, en algunas formas de dermatitis lúpica, en las citopenias autoinmunes y en la

pérdida fetal asociada con anticuerpos anti fosfolípidos, pero no en todas las manifestaciones clínicas de LES (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005). El aislamiento en los sueros del LES de complejos de anticuerpos con ADN o proteínas ligadoras de ADN, como las histonas, fue un factor importante para clasificar al LES como una enfermedad autoinmune mediada sobre todo por inmuno complejos (Crow, 2018).

El desarrollo de la inmunología celular en los años setenta con la respectiva identificación del receptor para el antígeno del linfocito T, acompañado de familias de moléculas estimuladoras quienes son las responsables de mediar las interacciones entre los linfocitos T y las células presentadoras de antígenos o Linfocitos B, llevó a considerar a los linfocitos T auto reactivos, reguladores importantes de la respuesta inmune, así también como colaboradores de la diferenciación del linfocito B, (Margni, 1996) (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005)(Crow, 2018).

Se han descrito numerosas deficiencias en la función del linfocito T, como la producción alterada de citocinas, como la interleucina (IL) 2, y estudios realizados en modelos murinos de LES apoyan con fuerza el papel esencial que los linfocitos T desempeñan en su patogenia. El descubrimiento de los receptores de tipo Toll (TLR) en los años noventa, y el reconocimiento de que estos receptores son determinantes frecuentes expresados por los microbios y la demostración de que los TLR median la activación del sistema inmunitario constituyó un avance importante (Crow, 2018).

2.1.5.1. Activación del sistema inmunitario innato en LES

La comprensión del papel central de la activación del sistema inmunitario innato en la regulación de la respuesta inmunitaria adaptativa, la inflamación y la reparación tisular es aún algo incierto. (Palomo, Pereira, & Palma, 2009). Mecanismo realizado por diversos componentes dentro de los cuales el complemento es un sistema que participa en el fenómeno de aclaramiento de diferentes células apoptóticas (Aparato Respiratorio: Fisiologia Clínica, 2008) (Alonso M. , 2017).

La circulación y tejido de los pacientes con LES se ven afectados por lo que se considera que a mayor presencia de inmunógenos mayor será la producción de auto anticuerpos (Aller & Pagés, 1999) (Gordon & Isengerg, 2016).

Estos datos en conjunto apuntan a una respuesta inmunitaria innata y sus productos como factores significativos en la patogenia del mismo, se describe además muchos de los componentes clave de las vías del sistema inmunitario dependientes e independientes de los TLR que son importantes en la activación y el control de las respuestas inmunitarias en LES (Crow, 2018).

Las trampas extracelulares del neutrófilo (NET) han recibido atención como posibles mediadores de la activación del sistema inmunitario innato. Las NET derivan de un proceso celular definido, denominado NETosis, en el que se secretan de forma sistemática agregados de ADN nuclear o mitocondrial y sus histonas asociadas, HMGB1, LL37, elastasa y mieloperoxidasa al ambiente extracelular. La generación de NET puede inducirse mediante la interacción de los neutrófilos con las células endoteliales vasculares, las plaquetas activadas o varias citocinas (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005).

Datos recientes implican también a los nucleosomas e inmuno complejos que contienen ARN en la inducción de la NETosis. Aunque las NET solo se han ligado recientemente al LES, constituyen un mecanismo enigmático y posiblemente significativo que podría ser responsable de las alteraciones observadas de la función inmunitaria (Ruiz, 2015). Tienen la capacidad de inducir la producción de IFN de tipo I por las DCp, de servir de fuente de auto antígenos relevantes para su presentación a los linfocitos T y de mediar el daño y la trombosis vascular (Crow, 2018).

Una combinación de mayor generación de material nuclear, quizás modificado por el estrés oxidativo, y de una alteración en la eliminación puede ser un mecanismo importante en la inmuno patogenia del LES (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005). Se ha sugerido el papel del C1q y de componentes del complemento en la eliminación de restos apoptóticos como una explicación de la fuerte asociación entre

las deficiencias de C1q, C2 y C4 y el LES (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005).

Otra función de los componentes del complemento que probablemente reduce la patogenicidad de los inmuno complejos es la capacidad del complemento de solubilizar los IC, reduciendo la probabilidad de que tales complejos se depositen en el tejido y produzcan daño (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005)(Crow, 2018).

2.1.5.2. Alteraciones del sistema inmunitario adaptativo en LES

La función del linfocito T ha sido estudiada durante varias décadas donde se han encontrado deficiencias y alteraciones en las vías de transmisión de señales con la consiguiente producción de citocinas, proliferación celular y funciones reguladoras. La presencia de linfocitos T CD+ son un requisito para el consiguiente desarrollo de LES debido a que dentro de sus funciones tenemos la provisión de señales cooperadoras las cuales dirigen la diferenciación de los linfocitos B. (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005) (Crow, 2018) (Muñoz, Regueiro, & Fernández, 2016).

Aunque algunos experimentos de laboratorio apoyan la capacidad de citocinas como la IL-21 y el factor activador del linfocito B (BAFF)/estimulador del linfocito B (BLyS) y de los ligandos de los TLR de mediar la producción de anticuerpos por los linfocitos B, los linfocitos T se consideran los inductores más eficientes de la diferenciación del linfocito B (Margni, 1996).

Además, se ha observado respuestas aumentadas al calcio luego de su unión con el ligando del linfocito T. se han propuesto una serie de mecanismos que pueden contribuir a la des metilación del ADN. Los anticuerpos que se producen son de tipo IgG pudiendo estos en base a varios mecanismos producir daño al tejido, estos se convierten en parte de complejos inmunes mismos que serán depositados en varios tejidos del cuerpo como los glomérulos, vasos sanguíneos, piel y otros órganos, lo que ocasionará aumento del proceso inflamatorio y activación del sistema del complemento (Gupta & Kaplan, 2019).

Cierta formación de citocinas se ve alterada en LES al presentar menor formación de IL-2 siendo característica de los linfocitos T, en especial en los pacientes portadores del haplotipo HLA. El reconocimiento de que la IL-2 es importante para el mantenimiento de los Treg sugirió otro mecanismo patogénico en el que éste contribuye a la activación del sistema inmunitario. El linfocito B y su regulación también se encuentran alterada lo que contribuye a la diferenciación y producción de auto anticuerpos y citocinas. No está del todo claro si la función alterada del linfocito B es secundaria a factores relacionados con diferenciación o señales producidas por los TLR (Crow, 2018).

Actualmente se ha visto una asociación entre la deficiencia de vitamina D y la presencia de ANA en sujetos sanos conjuntamente con una mayor activación del linfocito B y de la actividad del IFN de tipo 1 (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005). La presentación de auto antígenos por una célula presentadora excesivamente activada, la activación de linfocitos T auto reactivos mismos que podrían expandir la diferenciación de linfocitos B en presencia de ligandos activadores de los TLR como los proporcionados por bacterias o virus o restos nucleares podrían estar relacionados con la autoinmunidad patógena (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005) (Gupta & Kaplan, 2019).

Un papel preponderante de los anticuerpos antifosfolipídicos, dentro de los cuales el anticoagulante lúpico es el perfil de anticuerpo más informativo, en el mismo que contribuyen al daño placentario y a la trombosis vascular, así como a la trombocitopenia en el síndrome antifosfolipídico (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005), estudios realizados en un modelo murino indican que el daño tisular y la trombosis dependen de la activación del sistema del complemento por los anticuerpos antifosfolipídicos. Mecanismos similares podrían ser relevantes en formas de enfermedad renal lúpica caracterizadas por una micro angiopatía (Margni, 1996).

Según varios autores el papel de los auto anticuerpos del LES en la patogenia de la enfermedad se ha centrado tradicionalmente en el depósito de inmunocomplejos en la piel, el glomérulo renal y otros lugares de lesión tisular, junto con la posible contribución de la unión directa de los anticuerpos a antígenos locales. Actualmente se puede concluir

con el reconocimiento de que los inmunocomplejos que contienen ácidos nucleicos pueden inducir directamente señales celulares y la transcripción de nuevos genes tras acceder a los TLR endosómicos, se ha definido un nuevo papel patógeno importante de los auto anticuerpos como mediadores inmunitarios.

2.1.5.3. Mecanismos de lesión del órgano diana

Luego de la presentación del daño tisular sobreviene como resultado la enfermedad clínica debido a secuelas inflamatorias de la autoinmunidad, a lo que se acompaña la presencia de una respuesta reparativa exagerada o aberrante. Los mecanismos que dan lugar a un daño tisular implican la activación del sistema de complemento por inmunocomplejos depositados en los tejidos, así como la liberación de productos de los fagocitos. Los anticuerpos asociados con esta enfermedad son el anti-ADN, anti-nucleosoma, anti-

cromatina especialmente involucrado en la nefritis lúpica, los anticuerpos anti fosfolípidos, la glicoproteína 1 asociado con eventos trombóticos (Ferretti & La Cava, 2016) (Muñoz, Regueiro, & Fernández, 2016).

Un estudio realizado en un modelo murino determinó que el FIN-α puede contribuir a la formación de medias lunas en los riñones de pacientes con LES, incluidas la formación de las capas de cebolla peri arteriolares en el bazo, la micro angiopatía y los microtrombos (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005) (Crow, 2018). Los auto anticuerpos patógenos de ADN probablemente se unen a los nucleosomas y de esta forma ingresan al torrente sanguíneo formando un complejo anticuerpo–nucleosoma para luego asentarse sobre la membrana basal glomerular y activar de esta forma el complemento, con la consiguiente infiltración con linfocitos, liberación de citocinas e inflamación tisular destructiva (Alonso M. , 2017)(Rahman & Isenberg, 2008).

Varios estudios recientes se han centrado en el posible papel del IFN de tipo I sobre las células endoteliales y han propuesto que una mayor producción de IFN es al menos un factor contribuyente a la reparación vascular alterada. También se ha propuesto la implicación de los granulocitos y de lípidos pro inflamatorios en la patogenia de lesión

del órgano diana motivo por el cual amerita extrema importancia diagnóstica y tratamiento del LES (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005).

- **Sistema del complemento**

Formando una parte indispensable de la inmunidad innata se encuentra el sistema de complemento mismo que constituye uno de los mecanismos principales para realizar la inmunidad mediada por anticuerpos lo que constituye un puente entre la inmunidad adaptativa e innata (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005), es decir, son proteínas sintetizadas por el hígado que ofrecen protección contra infecciones por bacterias piógenas y favorece la eliminación de complejos inmunes y productos de la inflamación (Berrón, Penagos, Zaragoza, Rodríguez, & Blancas, 2003) (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005).

Algunas moléculas integran el sistema de complemento dentro de estas unas glicoproteínas designadas como componentes con las siguientes abreviaturas; C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, el C1 a su vez está conformado por 3 subcomponentes (C1q, C1r, C1s). (Ruiz, 2015). La deficiencia de C3 y C4 nos indica una enfermedad por acumulación de inmuno complejos típica de enfermedades autoinmunes como el LES, por lo que se han considerado estos parámetros dentro de los criterios diagnósticos de SLICC (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005) (Berrón, Penagos, Zaragoza, Rodríguez, & Blancas, 2003) (Duró, 2010).

Sin lugar a dudas el LES es una enfermedad en la que el sistema de complemento se encuentra afectado a gran magnitud con la consiguiente disminución del complemento tanto C3 y C4, dando como consecuencia de esto exposición a graves infecciones oportunistas e incluso complicaciones que podrían poner en peligro la vida de los pacientes. Dentro de las ayudas diagnósticas de la enfermedad podemos contar con ciertas pruebas como los anticuerpos antinucleares (ANA), anti DNA, anti Sm, anti Ro (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005), anti La quienes toman vital importancia en pacientes con sospecha de enfermedad autoinmune.

2.1.6. Anticuerpos antinucleares

Los anticuerpos antinucleares (ANA) son inmunoglobulinas dirigidas contra componentes celulares y citoplásmicos de células autólogas, ANA son encontrados en pacientes con una serie de enfermedades autoinmunes, como LES, síndrome de Sjogren, artritis reumatoide, polimiositis, esclerodermia y enfermedad autoinmune crónica activa (Li, Han, Yan, Li, & Feng, 2018).

Fagúndez, Brañas, Cairoli, Laíz, & Tosar (2016) indican que en varios estudios se han logrado reportes de más de 100 auto anticuerpos en LES. Estos implican reactividad contra núcleo, componentes citoplásmicos y de membrana. Siendo los ANA reactivos contra la cadena única y bicatenaria del ADN, histonas, nucleosomas y cromatina, así como otros antígenos nucleares (ribonucleoproteínas Ro, La y Sm).

Los anticuerpos se asocian con distintas características clínicas descritas, como los anticuerpos anti-dsDNA, (α-dsDNA) están asociados con el desarrollo de la nefritis lúpica (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005). Por lo tanto, la determinación de los anticuerpos antes mencionados en muestras de suero es relevante no sólo para el diagnóstico sino también para la clasificación, determinación del estado de la enfermedad, así como de la terapéutica, evaluación y ajuste de medicamentos (García–Frade, 2015). La técnica estándar de oro para la determinación de ANA es Inmuno fluorescencia indirecta (García–Frade, 2015) (Li, Han, Yan, Li, & Feng, 2018).

2.1.6.1. Prueba de inmuno fluorescencia indirecta para ANA

La prueba aprovecha una línea celular HEp-2 (human epitelial cell tumor line), que tiene células con núcleos grandes (facilitando la visualización de los patrones de tinción). Además, las células HEp-2 contienen casi todos los autos antígenos clínicamente importantes, por lo que estas células son ideales para la detección de los autos anticuerpos correspondientes, si se detecta fluorescencia en una o más diluciones de cribado (a menudo 1:40 y 1:160), el suero se diluye en serie y se vuelve a analizar. Suele alcanzar un punto final cuando menos de la mitad de las células muestran fluorescencia detectable

(Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005). El título de ANA se informa como la dilución anterior a este punto final (Pérez, Gutiérrez, Moruno, Sánchez, & Cuende, 2013).

2.1.6.2. Importancia de los patrones de tinción de ANA

Es de gran relevancia conocer que valores positivos de ANA no necesariamente significa que el paciente presente la enfermedad, se ha visto en varios estudios que hasta un 13 % aproximadamente de la población sana podría tener valores altos de hasta 1:80 sin que necesariamente signifique que padezca la enfermedad, además se debe tener en cuenta que existen varios factores que pueden incrementar los valores como son los medicamentos, ser adulto mayor, otras enfermedades autoinmunes y reumatológicas, enfermedades infecciosas, enfermedades linfoproliferativas entre otros (Paz, Muñoz, Yuste, & Melero, 2017) (Guadalajara, 2006).

Los patrones de tinción de ANA incluyen: homogéneo, moteado, centrómero y nucleolar. En el patrón homogéneo todo el núcleo esta difusamente teñido, los anticuerpos que producen ésta tinción incluyen los dirigidos contra las proteínas de la histona, el ADN y los complejos de ADN Histona, en el patrón de manchas moteadas se ven motas finas o gruesas en todo el núcleo, en el patrón del centrómero encontramos de 30 a 60 motas uniformes en todo el núcleo, el patrón nuclear se refiere a la tinción homogénea o moteada del nucléolo (Pérez, Gutiérrez, Moruno, Sánchez, & Cuende, 2013) (Cabiedes & Núñez, 2010).

Estos parámetros debemos tomarlos en cuenta en vista de que el patrón periférico junto con el homogéneo se relaciona ampliamente con LES, el nucleolar con enfermedad mixta y lupus, el centrómero con CREST y moteado con enfermedad mixta del tejido conectivo, LES, esclerodermia y Sjögren (López, Aldana, Restrepo, & Rojas, 2003).

2.1.6.3. Importancia del título de ANA

En un estudio multicéntrico de personas sanas en edades comprendidas entre 20 y 60 años se detectó ANA en 32% y 5% de los sueros a diluciones de 1:40 y 1:160 y se determinó la prevalencia de ANA en pacientes con LES, esclerosis sistémica y Sjögren, la sensibilidad de la prueba disminuye a dilución de 1:160 y los autores sugieren que los resultados positivos deben ser informados a diluciones de 1:40 a fin de permitir la detección oportuna de la enfermedad una vez tengamos prueba de ANA positiva esta prueba únicamente es ayuda diagnóstica, no como seguimiento o control de la enfermedad, dicha positividad debe tomarse en cuenta ante paciente con clínica sugestiva de LES (Li, Han, Yan, Li, & Feng, 2018).

Más del 95% de pacientes con LES tienen ANA en los ensayos con uso de células humanas Hep 2. El "LES ANA negativo" suelen estar asociados contra auto antígenos citoplasmáticos como Ro. Aunque la sensibilidad de los ensayos ANA fluorescente es alto, la especificidad para LES es solo alrededor del 20% por lo tanto un resultado negativo ayuda a excluir sin embargo un resultado positivo es menos útil) (Whittingham, 1988).

Además, se debe tener en cuenta que existen varios factores que pueden incrementar los valores como son los medicamentos, ser adulto mayor, otras enfermedades autoinmunes y reumatológicas, enfermedades infecciosas, enfermedades linfoproliferativas entre otros (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005) (Paz, Muñoz, Yuste, & Melero, 2017).

Si una prueba para ANA por inmunofluorescencia indirecta es negativa, pero la sospecha clínica de LES u otra enfermedad autoinmune asociada a ANA es alta, aún pueden ser apropiadas pruebas adicionales. Algunos auto antígenos, incluidos Ro-60, P ribosomal y antígenos asociados a la miositis inflamatoria, pueden estar ausentes, o estar presentes en baja concentración (Whittingham, 1988). En varios estudios se describe que los ANA, incluido el ácido desoxirribonucleico anti-bicatenario (ADNds) y anti-Sm, son altamente específicos para el diagnóstico de LES (García–Frade, 2015).

Los anticuerpos dirigidos contra el complejo de ribonucleoproteína U1 (RNP) son marcadores de enfermedad mixta del tejido conectivo (MCTD) y se pueden observar en pacientes con LES y otros trastornos con lo que se concluye que la sensibilidad de los anticuerpos anti-dsDNA, anti-Sm y anti-U1 RNP, para el diagnóstico de LES es relativamente baja, pero la especificidad de los anticuerpos anti-dsDNA y anti-Sm para LES los convierte en herramientas invaluables para ayudar en el diagnóstico.

2.1.6.4. Anticuerpos ANTI-ADN

Los anticuerpos contra el ácido desoxirribonucleico (ADN) se pueden dividir principalmente en dos grupos: los reactivos con ADN desnaturalizado, monocatenario (ss) y los que reconocen el ADN bicatenario (ds) nativo. Su unión a núcleos celulares, usando un sustrato de línea celular Hep-2, por ejemplo, puede visualizarse mediante tinción con inmunofluorescencia indirecta (IIF) (Whittingham, 1988) (Li, Han, Yan, Li, & Feng, 2018).

2.1.6.5. Los anticuerpos anti-ssDNA

Los anticuerpos anti-ssDNA generalmente no son útiles en el diagnóstico y tratamiento de LES. Los anticuerpos que identifican ssDNA reaccionan principalmente con las bases de purina y pirimidina que están enterradas dentro de la hélice beta del ácido desoxirribonucleico bicatenario (dsDNA). Debido a que estos epítopos están ocultos cuando el ADN está en su configuración nativa, los anticuerpos dirigidos contra ADNss generalmente no reaccionan de forma cruzada con el ADNds (Isenberg, Manson, Ehrenstein, & Rahman, 2007).

2.1.6.6. Los anticuerpos anti-dsDNA

Dichos anticuerpos muestran una utilidad considerable tanto en la evaluación como en el manejo de los pacientes con LES, esto es debido a que tienen una alta especificidad tanto para diagnóstico como para seguimiento de la actividad de la enfermedad. Estos anticuerpos son en un 95 % específicos para LES, por lo que la

presencia de estos anticuerpos se consideran de gran utilidad para poder distinguir los pacientes con LES de aquellos con clínica de otras enfermedades autoinmunes sistémicas (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005) (Cabiedes & Núñez, 2010).

Estos anticuerpos muy raramente se podrían encontrar en pacientes con otros trastornos como Síndrome de Sjôgren, esclerodermia, artritis reumatoidea, enfermedad mixta del tejido conectivo, fenómeno de Raynaund, miositis, uveítis, lupus discoide, artritis juvenil, enfermedad de graves, síndrome antifosfolipídico, enfermedad de Alzheimer y hepatitis autoinmune (Whittingham, 1988) (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005).

Durante la actividad de LES los títulos de anticuerpos anti ds DNA a menudo suelen fluctuar, cuando estos niveles se integran con otras alteraciones clínicas que indican actividad de la enfermedad pueden ser útiles en el tratamiento clínico de los pacientes con LES activo (Pliego, 2011). A esto también se ha evidenciado la asociación entre la presencia de anticuerpos anti ds DNA de inmunoglobulina G de alto título (IgG) y la glomerulonefritis activa (Alonso M. , 2017).

Según varios investigadores uno de los anticuerpos más específicos de LES es el anti-ds DNA por su alta especificidad además se cree que hay evidencia de depósito de complejos inmunes que contienen ADNds en los glomérulos de pacientes con nefritis lúpica activa en pacientes con LES inducido por fármacos que típicamente desarrollan anticuerpos dirigidos contra las proteínas e histona, se han notificado anticuerpos anti-dsDNA en pacientes tratados con medicación dentro de estas el uso de ciertos biológicos.

2.1.6.7. Anticuerpos frente a histona y Anticuerpos frente antígenos nucleares extraíbles

- **Anticuerpos frente a histona**

> *"Estos anticuerpos son dirigidos contra ciertos componentes proteicos anti nucleosoma, alrededor del 50 – 80% de los pacientes con LES tienen IgG y anticuerpos anti histona IgM detectables con técnicas de ELISA que pueden*

describir anticuerpos totales o sub fraccionadas (H1; H2a; H2b; H3 y H4, títulos del anticuerpo podría reflejar la actividad de la enfermedad, pero no son específicos de la misma y además no pueden distinguirse del LES inducido por fármacos, los anticuerpos inducidos por fármacos son a menudo de tipo IgM y se producen sin ninguna manifestación clínica". (Egner, 2000) (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005)

Las primeras determinaciones fueron por técnica de fijación de complemento un método de IFI introducida por el Dr. Tan en 1976. Dentro de la importancia clínica de estos anticuerpos deriva a que son encontrados en tres enfermedades reumáticas sistémicas, Lupus-like en aproximadamente 90% de los pacientes, LES en 30% de los casos asociado a la presencia de otros anticuerpos y artritis reumatoidea, otras enfermedades incluyen la cirrosis biliar primaria, la hepatitis autoinmune, esclerodermia e infecciones por Epstein Barr, enfermedad de Chagas, esquizofrenia, neuropatía sensorial, algunas gammapatías monoclonales y ciertos casos de cáncer (López, Restrepo, Rojas, Rondón, & Iglesias, 2003)

Dentro de los medicamentos más frecuentes que pueden producir positividad de estos anticuerpos tenemos la procainamida, hidralazina y los anticonvulsivantes. Aparenta ser la causante de esto la falta de niveles de acetiltransferasa hepática enzima necesaria para la acetilación de las distintas drogas (Egner, 2000) (López, Restrepo, Rojas, Rondón, & Iglesias, 2003).

- **Anticuerpos frente antígenos nucleares extraíbles (ANTI-Sm, ANTI-U1 RNP)**

Las características tanto inmunológicas como bioquímicas de los presentes anticuerpos demostraron que estos auto antígenos son partículas compuestas por una serie de pequeños complejos nucleares RNA los mismos que presentan ciertas proteínas como el Sm que contiene al menos 4 proteínas siendo éste dentro de su importancia clínica un criterio diagnóstico de LES, la especificidad para LES llega al 98 % y la sensibilidad solo 20 al 30% en pacientes con clínica de LES agudo puede estar presente

en el 75 % de los casos, anti Sm RNP constituye una porción indispensable de la respuesta inmune en la EMTC (López, Restrepo, Rojas, Rondón, & Iglesias, 2003).

Los sistemas de antígeno anticuerpo anti-Sm y anti U1 ribo nucleoproteína (RNP) se consideran en conjunto porque los anticuerpos con frecuencia coexisten en pacientes con LES. Además, los auto antígenos Sm y U1 RNP se localizan conjuntamente en distintas estructuras celulares conocidas como partículas pequeñas de ribo nucleoproteína nuclear (snRNP). Estos anticuerpos son altamente específicos en los pacientes con LES, ellos aparecen tempranamente en la enfermedad y luego desaparecen, la prevalencia en esta patología es del 3% al 7.5% (Whittingham, 1988) (Cabiedes & Núñez, 2010).

Los auto anticuerpos dirigidos contra los antígenos RNP Sm y U1 también producen patrones de tinción similares (puntos gruesos nucleares) cuando se detectan mediante inmuno fluorescencia indirecta (IIF) usando el sustrato de células HEp-2. Los antígenos Sm y U1 RNP, junto con los auto antígenos Ro y La, se denominan antígenos nucleares extraíbles (Kavanaugh & Solomon, 2002).

- **Anticuerpos anti Ro, La**

Los anticuerpos anti Ro (SS-A) y La (SS-B) se encuentran presentes en LES y en el síndrome de Sjogren, ninguno de los dos es especifico de LES, pero ambos pueden ser muy útiles cuando el anti-ds DNA está ausente, los cuales son realizados actualmente mediante técnicas de ELISA al ser estas más sensibles para anti Ro, La y anti RNP pero se debe tener presente que se pueden encontrar positivos en otras enfermedades autoinmunes, los anticuerpos con mayor relevancia clínica se cree que son los IgG, aún se conoce muy poco sobre la importancia de IgA o IgM anti Ro, anti Ro se presenta en dos formas Ro52 y Ro 60, en el LES predominan los R60 (Aller & Pagés, 1999) (Cabiedes & Núñez, 2010).

Como se mencionó anteriormente el LES es una patología donde existe una diversidad de factores asociados que ocasionan la presentación de una clínica amplia. En varias revisiones bibliográficas se manifiesta que la valoración de los ANA es de mucha

importancia en el diagnóstico de LES sin embargo se debe tener en cuenta que otros trastornos sistémicos pueden ocasionar la positividad de ANA, dentro de los anticuerpos importantes en esta enfermedad tenemos el anti dsDNA mismo que es ayuda diagnóstica y de control de la patología en estudio (García–Frade, 2015).

2.1.7. Cuadro clínico

2.1.7.1. Manifestaciones clínicas

El LES al ser una enfermedad multisistémica se caracteriza por la capacidad de afectación de varios órganos vitales, de manera más severa la piel o membranas mucosas, articulaciones, cerebro, corazón, riñón y pulmón, ocasionalmente puede afectar el tracto gastrointestinal (Rúa, 2014). Síntomas generales como la fatiga, malestar general, fiebre, anorexia y pérdida de peso son hallazgos frecuentes que se pueden presentar en un 80 a 100% de los pacientes, tanto como síntomas iniciales como complicaciones de ésta (Rúa, 2014).

La fatiga merece una mención especial debido a que es un síntoma muy incapacitante que puede estar ligado de manera cercana a un trastorno depresivo, y se presenta de manera independiente de las manifestaciones clínicas o serológicas. En un 57% de los pacientes lúpicos tienen anemia, 30% trombocitopenia, 43% pueden tener compromiso vascular, 31% daño renal (Crow, 2018).

2.1.7.2. Manifestaciones generales

Los autores Herrera, García y Saura (2011) en su estudio sobre las enfermedades sistémicas y del aparato locomotor, exponen que las manifestaciones sistemáticas o generales cuando el LES es acompañado de un cuadro de fiebre y pérdida de peso suele iniciarse con síntomas inespecíficos, asociándose a un posible brote de la enfermedad, como también se pueden evidenciar escalofríos; la ausencia de actividad lúpica y un aumento de la proteína C reactiva orientando a fiebre de origen infecciosa y no una fiebre lúpica podrían estar presente por lo que la clínica general es muy heterogéneo, de manera

primordial a nivel articular, cutánea, renal, serositis (pleuritis y /o pericarditis) y en ocasiones la trombosis (Ginzler & Tayar, 2013).

Una elevada morbimortalidad determinada por la importante afección a nivel pulmonar, las cuales podemos encontrar a lo largo de la evolución de la enfermedad, por lo que se describe la existencia de dos picos de incidencia de muertes ocasionada por ésta enfermedad autoinmune, el primero guardando íntima relación con la actividad, observada principalmente en los 3 años posteriores al diagnóstico, un segundo pico presentándose entre los 4 y 20 años posteriores a su detección y principalmente relacionados de manera muy cercana con las consiguientes complicaciones cardiopulmonares (Aquino, y otros, 2015).

El compromiso de distintos sitios a nivel respiratorio se puede encontrar una gran alteración de vasos a nivel de la pleura, músculos respiratorios y parénquima pulmonar lo que nos indica la cantidad de lesiones presentes a éste nivel y la heterogeneidad de la enfermedad. Clínicamente ésta patología presenta una gran complejidad siendo una entidad inmunológica que amerita medios auxiliares diagnósticos los que permitirán de alguna manera caracterizar, determinar la extensión, la evaluación de las complicaciones y por consiguiente el control de la evolución de la enfermedad (Benítez, Torres, & Montiel, 2012).

Varias manifestaciones consideradas como primarias a nivel pulmonar se podrían encontrar, dentro de las cuales se incluyen patologías como la pleuritis con o sin derrame, hemorragia pulmonar, neumonitis lúpica, trombo embolismo, fibrosis intersticial difusa entre otras. Ciertos casos de poliserositis y consolidación del parénquima pulmonar fueron descritos en el año de 1934, posteriormente algunos estudios realizados en autopsias describieron que la frecuencia de afección del pulmón en pacientes con enfermedad autoinmune es mayor (Torre & Harari, 2011).

Las manifestaciones pleuro pulmonares reportadas en el año 2011 mencionan que casi la mitad de los pacientes pueden presentar estas características clínicas durante el curso de la patología, síntomas que podrían estar presentes en alrededor del 4 a 5% del

total de pacientes con ésta enfermedad autoinmune. Incluidas en las manifestaciones pulmonares podemos encontrar tanto la pleuritis como el derrame pleural siendo una de las causas más comunes de trastornos a éste nivel, evidenciándose que hasta en 50 a 75% del total de casos pueden presentar varios síntomas (Ferreiro & Valdés, 2011).

Tabla 1. Manifestaciones pulmonares

Manifestaciones pulmonares	
Alteración de la función respiratoria	Neumonitis crónica
Pleuritis	Neumopatía intersticial
Neumonitis aguda	Hemorragia pulmonar
Hipertensión pulmonar	Infección, toxicidad por fármacos

Fuente: (García J. , 2015)
Elaborado por: Villena, L. (2018)

2.2. Hipertensión Pulmonar

Para la OMS (Organización Mundial de la Salud) la hipertensión pulmonar (HTP), conocida también como tensión arterial elevada, consiste en un trastorno en el cual los vasos sanguíneos presentan una tensión que se encuentra persistentemente alta, lo cual ocasiona varias alteraciones a nivel de células epiteliales que podrían ser irreversibles. Cuando el corazón se contrae bombea gran cantidad de sangre a los distintos órganos del cuerpo, la tensión arterial es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de los vasos sanguíneos (arterias) durante la contracción del corazón (Organización Mundial de la Salud, 2018).

Para Mónica Zangolin y Marcelo Llancaqueo (2015) en su estudio sobre la Hipertensión Pulmonar: Importancia de un diagnóstico precoz y tratamiento, define la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) como una enfermedad crónica, que se caracteriza por el aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP) a nivel de la arteriola pulmonar, que provoca una progresiva sobrecarga y posterior disfunción del ventrículo derecho (VD), que en etapas finales lleva a la insuficiencia cardiaca derecha, la cual sella su pronóstico.

En LES encontramos una afección importante a nivel de las células pulmonares lo que ocasionar cuando la enfermedad se encuentra avanzada la presencia de

complicaciones como la HTP, en la cual los vasos sanguíneos se ven afectados con la consiguiente presencia una tensión alta lo que ocasiona daño del mismo.

2.2.1. Epidemiología

La Hipertensión Pulmonar (HTP) puede afectar a personas de todas las edades, raza y género, sin embargo, debido a la amplia clasificación y etiologías múltiples la obtención de estimaciones precisas de la prevalencia ha sido un desafío, no obstante, la HTP idiopática y la HTP hereditaria son poco frecuentes en la población general y se estima que son de 5 a 15 casos por millón de adultos (Mesquita, Castro, & Ikari, 2004).

No existe protocolo de cribado de esta patología y se considera que aproximadamente de un 0.5 a 17% de los pacientes con LES podrían presentar esta complicación, especialmente en mujeres con duración de la enfermedad más de 5 años y positividad de aFL (anticuerpos anti fosfolipídicos) dentro de este los anticuerpos anticardiolipina lo que se considera que podría incrementar el riesgo hasta en un 30%-50% (Aller & Pagés, 1999) (Caminal, y otros, 2014).

La HTP es una complicación potencialmente mortal del LES con una tasa de ocurrencia de 0.5-14% el mismo que puede ser de carácter agudo y severo. En un estudio retrospectivo mono céntrico se identificó que la HTP fue la más destacada, con una mortalidad tan alta como del 55.6% (Chen, y otros, 2015). Aunque otros autores describen que la HTP en pacientes con LES podría tener una prevalencia del 3 al 4%, y suele ser una manifestación tardía de la enfermedad (Racca, Toncel, & Martínez, 2016).

En comparación con otros grupos de HP la (HPI) afecta a adultos más jóvenes, por el contrario, en las poblaciones de mayor edad la HTP del grupo 1 es relativamente poco frecuente. En un estudio realizado solo el 15% de 246 adultos con HP mayores de 65 años tenían Hipertensión Pulmonar Primaria (HAP) con mayor frecuencia en asociación con enfermedades del tejido conectivo. Aunque tanto hombres como mujeres pueden tener HAP las mujeres tienen más probabilidades de verse afectadas (la

proporción de mujeres: hombres varia de 1.7 a 4.8:1) y también presentan síntomas más severos (Mesquita, Castro, & Ikari, 2004).

La HTP como complicación de LES según varios estudios puede presentarse en hasta un 15% de mujeres con largo tiempo de padecimiento de la enfermedad y que no hayan realizado tratamiento específico, se menciona además que los sexos femeninos pueden desarrollar clínica más severa y por ende presentar desenlaces fatales.

2.2.2. Factores de riesgo

La hipertensión pulmonar en LES no es tan conocida, pero se ha encontrado entre el 5 a 14% en pacientes con ésta enfermedad, la HP se presenta generalmente de manera secundaria en otras patologías (Cleveland Clinic, 2015); las personas que padecen LES pueden desarrollar una HP primaria en mujeres asociado a fenómeno de Raynaud y con aFL positivos. La hipertensión primaria es un padecimiento significativo con una etiología que es desconocida en donde se presentan aumentos sustanciales y a menudo extremos de la presión de la arteria pulmonar, es más frecuente en las mujeres sobre todo en su etapa reproductiva (Pedraz, Bernabeu, & Vela, 2014).

Se describe que la probabilidad de desarrollar un síndrome antifosfolípido secundario en una paciente con lupus activo en presencia de antiβ2GP1, anticardiolipinas y anticoagulante lúpico, se triplica (Maldonado, Enciso, Escobar, Delgado, & Monroy, 2012). Dicha patología afecta a todas las células del organismo, la enfermedad trombo embólica es una de las complicaciones más frecuentes que podrían presentarse, en particular en el contexto de pacientes con anticuerpos anti fosfolípidos positivos. Aunque el mecanismo exacto es desconocido, la enfermedad trombo embólica puede afectar tanto a la circulaciones arteriales y venosas (Coghlan, y otros, 2014).

Varios estudios han demostrado su grado de asociación y es así que se puede citar uno realizado en una gran cohorte observacional de 554 pacientes con LES recién diagnosticados seguido por una media de 6,3 años, un evento trombótico arterial (ATE) se produjo en el 11%, un evento trombótico venoso (TEV) y los riesgos previstos a 10

años fueron del 10% de TEV, 26% para ATE, y 33% para cualquier evento trombótico (Ware, y otros, 2015).

El riesgo de compromiso trombo embólico se incrementa en aquellos con anticuerpos anti fosfolípidos o con anticoagulante lúpico positivo. En otro estudio los anticuerpos anti fosfolípidos se detectan en 10-40% de los pacientes con LES sin embargo el desarrollo del síndrome es poco frecuente (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005) (Ünlü, Stephane, & Doruk, 2016).

Sin embargo la presencia de anticuerpos anti fosfolípidos positivos en varios estudios realizados con paciente que cursa enfermedad autoinmune se encontró que aproximadamente el 31% de los pacientes tienen anticoagulante lúpico positivo (Pliego, 2011) (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005). Del 23 a 47% tiene un anticuerpo anticardiolipina (aCL) y 20% tienen anticuerpos contra beta2-glicoproteína (GP) I. A la inversa, en otro estudio realizado en una cohorte de 1000 pacientes con síndrome anti fosfolípido se asoció con LES en 36% de los pacientes, y con un síndrome similar al lupus en un 5% adicional (Ünlü, Stephane, & Doruk, 2016).

Los pacientes con anticuerpos Anti fosfolípidos positivos pueden desarrollar diversas manifestaciones pulmonares incluyendo la enfermedad pulmonar trombo embólica y la hipertensión pulmonar no trombo embólica, trombosis arterial pulmonar, micro trombosis pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, y hemorragia alveolar difusa (Olsson & Palazzini, 2015).

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de HTP en pacientes con LES se encuentra bien establecido el papel de los aFL y su positividad, relacionada con mayor riesgo de presentar eventos trombo embólicos y esto desarrollar el consiguiente incremento de la tensión a nivel de los vasos sanguíneos pulmonares, ocasionando así daño vascular y clínica de afección cardio pulmonar.

2.2.3. Clasificación y patogenia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica a los pacientes con HTP en cinco grupos según su etiología:

Grupo 1 - Hipertensión arterial pulmonar
Grupo 2 - PTH debido a enfermedad del corazón izquierdo
Grupo 3 - PTH debido a enfermedad pulmonar crónica y/o hipoxemia
Grupo 4 - hipertensión pulmonar trombo embólica crónica (HPTEC)
Grupo 5 - PTH debido a mecanismos multifactoriales poco claros.

La HTP en paciente con LES se encuentra clasificada dentro de la HTP del grupo 1. Además, es importante tomar en cuenta la clasificación según sus valores encontrados en los estudios de ecocardiograma.

Tabla 2. Clasificación de la HP basado en el electrocardiograma

Categoría	Síntomas	Eco (mm Hg)	Cateterismo (mm Hg)
Leve	CF I	PAPs: 35-55	PAPm: 21-40
Moderada	CF II	PAPs: > 55	PAPm: > 40
Severa	CF III	Func VD dism	Sat Ox Pulm: < 60 %
Muy severa	CF IV	Func VD muy dism	Sat Ox Pulm : < 50 %

Fuente: (Lema, 2005)
Elaborado por: Villena, L. (2018)

La HTP puede presentarse en forma primaria o ser secundaria a otras afecciones, entre las cuales, en la actualidad se consideran las enfermedades del colágeno como una causa importante de su manifestación, lo cual representa una de las principales causas de disnea de estos pacientes, y puede presentarse con afectación del intersticio pulmonar o sin ella (Racca, Toncel, & Martínez, 2016).

Las enfermedades sistémicas como la esclerosis sistémica (SSc) y LES pueden complicarse con HTP grave con una prevalencia de enfermedad estimada entre 7.5 y 12%, mientras que en LES puede presentarse en 5 a 14% de los pacientes, por lo tanto, dentro de la patogenia de la enfermedad se ha demostrado alteraciones de la medula, hipertrofia, fibrosis intimal y lesiones plexiformes, daño muy parecido a las encontradas en la HTPI (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005). La fisiopatología de LES e HTP es poco conocida, los anticuerpos antifosfolípidos, anti endoteliales,vasculitis,

vasoespasmo y todas las inflamaciones contribuyen a las lesiones proliferativas típicas (Torre & Harari, 2011).

De manera más específica dentro de la patogenia de la HTP parece existir una alteración a nivel del endotelio vascular lo cual ocasionara vasoconstricción asociado a un aumento de la actividad del tromboxano y una disminución de la actividad de la prostaciclina, acompañado de un aumento de la producción de endotelina y un descenso de la producción de óxido nítrico (Vittone & Mundiña, 2014).

Todos estos acontecimientos ocasionan un remodelado de la pared vascular pulmonar, además la existencia de fenómenos trombóticos in situ puede estar relacionado con diversos factores como la lesión endotelial, alteraciones en la fibrinólisis, aumento de la actividad pro coagulante y anormalidades plaquetarias (Gómez & Cervera, 2008).

Existe una elevada incidencia de HTP secundaria a enfermedad vascular intrínseca en la mayoría de enfermedades autoinmunes sistémicas, en comparación con la población sin patología, esto relacionado con la existencia de aAF lo cual predispone a los pacientes con LES y SAF a padecer fenómenos trombo embólicos por lo que es importante identificar a los pacientes con HTP de origen embolico (Aparato Respiratorio: Fisiologia Clínica, 2008) (Pérez Gómez, Ruiz Gutiérrez, Moruno Cruz, Sánchez Atrio, & Cuende Quintana, 2013).

La enfermedad trombo-embolica aguda/crónica ocasiona aumento de la resistencia vascular pulmonar y raramente vasculitis. Las enfermedades veno oclusivas contribuyen al desarrollo de cambios patológicos como hipertrofia medial, fibrosis íntimal y lesiones plexiformes, con la consiguiente inflamación, desregulación inmune y remodelación vascular presente en la HTP (Caminal, y otros, 2014).

La HTP según varias investigaciones puede presentarse de forma primaria o ser secundaria a distintas patologías dentro de las cuales las enfermedades del colágeno se consideran ser causa importante de la misma. Por lo que se concluye que en enfermedades como el LES se ha visto una importante relación así como en la esclerosis sistémica, se

ha establecido ya que la HTP en paciente con LES se encuentra clasificada dentro del grupo 1, dentro de la patogenia de la misma se menciona que existe una alteración a nivel del endotelio vascular lo que provoca vasoconstricción.

2.2.4. Síntomas

Los síntomas de la hipertensión pulmonar se derivan por el bajo volumen minuto que produce y se evidencian como fatiga, síncope y en ciertas oportunidades como disnea; los signos físicos que se evidencian son; dilatación yugular, la presencia de una onda prominente, insuficiencia tricúspidea donde puede existir hepatomegalia dolorosa, pulso hepático positivo y el reflujo hepatoyugular, también la hipertensión pulmonar puede producir una insuficiencia valvular tricuspídea y una insuficiencia pulmonar con soplos (Aparato Respiratorio: Fisiologia Clínica, 2008).

A veces se presentan obstrucciones arteriales en el transcurso de una embolia pulmonar, otras manifestaciones generales son signos y síntomas propios de hipoxemia, hipercapnia, obstrucción de la vía aérea y eventualmente disnea eran los síntomas que acompañaban a esta enfermedad (Aparato Respiratorio: Fisiologia Clínica, 2008) (Mayo Clinic, 2018) (Olsson & Palazzini, 2015)

Se incluyen los siguientes síntomas:

- El dolor torácico por esfuerzo (es decir, la angina de pecho) generalmente se debe a la hipoperfusión subendocárdica causada por el aumento del estrés de la pared del ventrículo derecho y la demanda de oxígeno del miocardio. Sin embargo, ocasionalmente es causada por la compresión dinámica de la arteria coronaria principal izquierda por una arteria pulmonar agrandada (Caminal, y otros, 2014).

- El síncope de esfuerzo se debe a la incapacidad de aumentar el gasto cardíaco durante la actividad o la bradicardia refleja que es secundaria a la activación del mecano receptor en el ventrículo derecho (Pliego, 2011).

- El edema periférico se debe a insuficiencia ventricular derecha, aumento de las presiones cardíacas de llenado del lado derecho y expansión del volumen extracelular (Olsson & Palazzini, 2015).
- Anorexia y/o dolor abdominal en el cuadrante superior derecho debido a la congestión hepática pasiva (De Burgos, y otros, 2011).

Los síntomas poco frecuentes incluyen tos, hemoptisis y ronquera (síndrome de Ortner). La ronquera es causada por la compresión del nervio laríngeo recurrente izquierdo por una arteria pulmonar principal dilatada. La presencia de HTP complica el curso del lupus entre un 5% a 14% de los pacientes (Torre & Harari, 2011).

2.2.5. Signos

El hallazgo físico inicial de HTP generalmente es un segundo ruido cardiaco con mayor intensidad, que puede volverse palpable. El segundo ruido cardíaco se divide de manera estrecha o solo en pacientes con función conservada del ventrículo derecho falla del ventrículo derecho (o un bloqueo de rama derecha) amplía la división del segundo sonido cardíaco. La auscultación puede revelar un soplo holosistólico de regurgitación tricúspidea y, ocasionalmente, un soplo de eyección sistólica y, en una enfermedad más grave, un soplo de regurgitación pulmonar diastólica (Runo & Loyd, 2004).

La HTP puede presentar una amplia gama de síntomas, así como podría estar asintomática en etapas iniciales, la clínica se deriva por la presencia de bajo volumen minuto lo que ocasiona disnea, fatiga, sincope entre otros, dentro de los signos es muy usual encontrar dilatación yugular, hepatomegalia dolorosa, reflujo hepatoyugular, es decir signos y síntomas compatibles con afectación de cavidades cardiacas derechas.

2.2.6. Pruebas de diagnóstico

En la radiografía clásica de un paciente con HTP encontramos un agrandamiento de las arterias pulmonares centrales con atenuación de los vasos periféricos y dilatación de la aurícula derecha. En cuanto al electrocardiograma (ECG) este nos puede mostrar

signos de hipertrofia o tensión ventricular derecha incluyendo desviación del eje hacia el lado derecho, la ecocardiografía se realiza para estimar la presión sistólica de la arteria pulmonar, además para evaluar el tamaño, grosor, función del ventrículo derecho, aurícula derecha, función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo (Carrillo, Guinto, & Castelazo, 2010) (Mesquita, Castro, & Ikari, 2004).

El diagnóstico de la HTP se debe sospechar al encontrar hallazgos anormales en ecocardiografía y se sugiere confirmar mediante la realización de cateterización del corazón derecho, además se debe excluir la presencia de trombo embolismo crónico con gammagrafía ventilación perfusión (Vittone & Mundiña, 2014).

2.2.6.1. Pronóstico y tratamiento

Tras el diagnóstico la supervivencia media de la HTP es de pocos años. En la Clínica Mayo en una serie de 23 pacientes con dicho diagnóstico la supervivencia media fue de 2- 3 años después del mismo y solo 3 pacientes lograron sobrevivir más de una década. En las causas más frecuentes de muerte fue la insuficiencia cardiaca, refractaria y progresiva. Un peor pronóstico están asociadas a varias variables como la existencia de fenómeno de Raynaund, clase funcional III o IV y un incremento de la presión media a nivel de la aurícula derecha (Gómez & Cervera, 2008).

Otros autores manifiestan que la supervivencia de los pacientes con LES e HTP es relativamente mala es decir con un pronóstico desfavorable, pero es mejor que en la HTP primaria y que en la HTP asociada a otras enfermedades autoinmunes. El tratamiento de esta patología se basa en vasodilatadores como el sildenafil y antagonistas de la endotelina pueden ser útiles en algunos pacientes (Lanari, 2001).

En algunos estudios de pequeños colectivos de pacientes con LES-HTP se ha reportado beneficioso la terapia inmunosupresora, se ha visto que puede responder de manera favorable al uso de intravenoso de ciclofosfamida y corticoides. Pacientes con enfermedad menos severa se podrían beneficiar de esta terapia, mientras que aquellos con

enfermedad muy grave se debe iniciar vasodilatadores pulmonares probablemente en combinación con tratamiento inmunosupresor (Torre & Harari, 2011).

Para realizar un diagnóstico oportuno hay que tener en consideración la clínica general de LES ante esa sospecha y posterior a su debida confirmación se debe ya considerar signos y síntomas compatibles con falla cardiaca o afectación de las cavidades cardiacas derechas que podrían estar acompañando a la patología específica, posteriormente se debe realizar exámenes complementarios como ECG, Rx de tórax y ecocardiograma mismos que servirán para complementar el estudio. En cuanto a la supervivencia de los pacientes que ya presentan complicación a nivel cardio pulmonar no existen datos específicos pero por lo general es mala. (Carrillo, Guinto, & Castelazo, 2010).

2.3. Anticuerpos Anti Fosfolípidos (aFL)

Los principales constituyentes de las membranas celulares son los fosfolípidos, varios anticuerpos anti fosfolípidos se han evidenciado dirigidos contra estos fosfolípidos o contra proteínas. Los anticoagulantes lúpicos (AL) tienen la propiedad de alargar los tiempos de coagulación dependiente de fosfolípidos es decir son anticoagulantes circulantes (Conte, Cadoudal, & Siguret, 2008).

Los primeros anticuerpos anti fosfolípidos (aFL) o reaginas fueron detectados en 1906 a través de los ensayos usados para la evaluación de pacientes con sífilis, el antígeno contenía principalmente cardiolipina como uno de sus componentes evidenciado en el año 1941. En la historia de los aFL un hecho trascendental fue presentado en el año de 1990 cuando se demostró evidencia que los anticuerpos se unen a fosfolípidos aniónicos en forma indirecta, uniéndose inicialmente a proteínas de alta afinidad por los fosfolípidos, dicha proteína se la conoce como 2 glicoproteína 1 (2GPI) reconocida en la actualidad como el principal antígeno de los aFL encontrados en pacientes con patología autoinmune (Gustavo, 2011). El aL (anticoagulante lúpico) es uno de los anticuerpos que presenta mayor asociación con riesgo trombótico (Forastiero, 2016).

Los anticuerpos anti fosfolípidos considerados como una grupo heterogéneo de anticuerpos de tipos IgG, IgM e IgA éstos suelen aparecer en diferentes patologías autoinmunes con mayor frecuencia el LES por lo que está formando un criterio para el diagnóstico del mismo (García–Frade, 2015) (Calvo, 2014).

El síndrome antifosfolípido presenta implicaciones de tipo pronóstico en lo que respecta a la enfermedad de LES y se ve en los cuadros severos de esta enfermedad, dentro de los anticuerpos probablemente se considera patogénico el dependiente de ß2-glicoproteína-1, pudiendo parecer que el síndrome antifosfolípido se presente de manera secundaria a LES (Castellano, y otros, 2008) (Pouymiró, Pouymiró, & Pouymiró, 2012).

Los aFL como se mencionó anteriormente son los principales componentes de las membranas celulares, formado por diversos anticuerpos que pueden aparecer en distintas patologías. Iniciando su estudio por el año de 1906 actualmente constituyen uno de los pilares fundamentales de estudio en pacientes con LES debido a la alta implicancia clínica que presentan una positividad de los mismos ya sea para el manejo oportuno como para prevenir complicaciones por HTP (Pliego, 2011).

2.3.1. Clasificación

Castellano, y otros (2008) exponen que los anticuerpos anti fosfolípidos según los antígenos contra los cuales van dirigidos se presentan de la siguiente manera:

Tabla 3. Naturaleza de los aFL

Naturaleza de los aFL	
Fosfolípidos de carga negativa	• Cardiolipina • Fosfatidilserina • Fosfatidilcolina • Fosfatidilinositol • Fosfatidilglicerol • Acido fosfatídico
Fosfolípidos de carga neutra	• Fosfatidiletanolamina
Cofactores y otros antígenos	• B2GP1 • Protrombina

	• Anexina V • Proteína C • Proteína S • Factor tisular • Factor XI • Trombomodulina • LDL oxidada • Kininógenos • Sulfatidas

Fuente: (Castellano, y otros, 2008)
Elaborado por: Villena, L. (2018)

Castellano y otros, también indican los criterios de clasificación desde la parte de laboratorio y son los siguientes:

Anticoagulante lúpico (aL) un valor positivo encontrado en plasma , se lo debe determinar en dos o más circunstancias mismas que deben tener 12 semanas o hasta más de diferencia , lo cual se debe realizar dependiente de las distintas guías como la de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, en donde se debe identificar el aL en plasma citrado el mismo que debe ser pobre en plaquetas es decir realizar doble centrifugación, al realizar las pruebas de tiempo de plastina activada y tiempo de tromboplastina diluida, los métodos inmunológicos también están presentes para su determinación (Pouymiró, Pouymiró, & Pouymiró, 2012).

Estos anticuerpos pueden presentar ciertas dianas antigénicas conformadas por los fosfolípidos y la asociación de estos con proteínas dentro de los cuales los más conocidos tenemos la beta 2 glicoproteína 1 (B2GPI) principal cofactor identificado perteneciente a los anticuerpos anticardiolipina, la anexina V y la protrombina (Conte, Cadoudal, & Siguret, 2008).

- **Anticuerpos anticardiolipinas (AAC):** En 1941 Pangborn demostró que la reagina se unía a un fosfolípido que podía extraerse del musculo cardiaco del buey que luego se denominó cardiolipina. Positivos pueden ser en suero o plasma a título medio o alto de los isotipos IgG o IgM que son determinados en dos o más circunstancias, que debe ser medido por el test de ELISA estandarizado para los anticuerpos dependientes

de ß2GI. La cardiolipina es un fosfolípido aniónico (Lugones, Ramírez, & López, 2006) (Castellano, y otros, 2008).

- **Anticuerpos anti-ß2GPI:** Los isotipos IgG o IgM sean en suero o plasma, se evidencian en dos o más circunstancias que también se determinan por el test ELISA dependiendo de los procedimientos aconsejados. La antiglicoproteína I es una proteína normal plasmática una de sus funciones es como un anticoagulante natural y es un cofactor de requerimiento para la unión de los aCL autoinmunes (Castellano, y otros, 2008).

- **Importancia clínica:** Cerca del 2 al 10% se sitúa la prevalencia del aL en varios estudios realizados, del 5 al 19% la prevalencia de los aCL pero los dos podrían encontrarse raramente juntos en un sujeto sano. (Pliego, 2011)En numerosas infecciones bacterianas y virales como VEB y VIH podremos encontrar implicadas de manera más severa. En los pacientes con LES cómo se mencionó anteriormente un anticuerpo de naturaleza anti fosfolipídico se encuentra en más de un tercio de los pacientes con esta enfermedad (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005) (Conte, Cadoudal, & Siguret, 2008).

- Algunas otras afecciones pueden dar aFL positivos como los fármacos (clorpromazina, procainamida, hidralazina, fenitoína). En los ancianos suele aumentar la prevalencia con un isotipo IgM predominando para el aCL (Lugones, Ramírez, & López, 2006); (Esper, 2008)

Los auto anticuerpos anti fosfolípidos se encuentran en 20 a 40% de los pacientes con LES, de los cuales menos de la mitad tienen síndrome antifosfolípido (Whittingham, 1988). Sobre los anticuerpos anti fosfolípidos existe gran cantidad de información , pues consisten en una familia heterogénea de auto y alo anticuerpos , los cuales se suelen detectar en las distintas pruebas de coagulación o inmunológicas, la presencia de este anticuerpo no siempre significa presencia de enfermedad y asociados con ciertas manifestaciones trombóticas definen una enfermedad bastante especifica como es el síndrome anti fosfolipídico (SAF) (Pouymiró, Pouymiró, & Pouymiró, 2012).

Es de gran importancia tener en cuenta la coexistencia de LES y SAF en vista de que sus manifestaciones podrían ir desde la sola presencia de aFL positivos asintomáticos hasta manifestaciones más severas y menos específicas como trombocitopenia, HTP secundaria a trombosis de vasos pequeños y afectación a nivel neurológico (Ílgen, Yayla, & Ates, 2017).

La asociación encontrada en los pacientes con LES que pueden presentar en algún momento del transcurso de la enfermedad la presencia de anticuerpos anti fosfolípidos positivos lo que conlleva a desarrollar varias manifestaciones sistémicas con gran repercusión pulmonar por lo que la importancia de la detección temprana radica en identificar de manera prematura a través de una pesquisa las manifestaciones y de esta manera brindar el manejo oportuno para la enfermedad (Aller & Pagés, 1999).

CAPÍTULO III

3. JUSTIFICACIÓN

Según la OMS el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) abarca a la enfermedad autoinmune más común que afecta alrededor de 5 millones de personas a nivel mundial en la mayoría de ellos de sexo femenino y en edad fértil, considerada además una enfermedad multifactorial al presentar una prevalencia de 50-100/100000 personas a nivel mundial.

Uno de los pilares fundamentales dentro de la investigación de asociación de LES y aFL radica en que una de las presentaciones iniciales de esta enfermedad se puede manifestar con clínica pro trombótica a nivel pulmonar principalmente, debido a que se encuentran relacionados de manera importante. Dada la alta incidencia de padecer las dos enfermedades puede presentar complicaciones de muy mal pronóstico y más raras como es la embolia pulmonar, por lo que se considera prioritario realizar estudios y determinar la relación de las dos patologías autoinmunes e incluso proponer el manejo temprano en miras de prevenir tales complicaciones severas y agudas que podrían poner en peligro la ida de las personas (Mittoo, y otros, 2010).

Otra complicación que se debe tener presente es la manifestación de falla cardiaca derecha, la cual es la responsable del aumento de la mortalidad en paciente con Hipertensión Pulmonar y LES, el mismo que puede presentar un fenotipo clínico aún más grave y peor pronóstico que aquellos que no presentan anticuerpos anti fosfolípidos (Sugiura, Funabashi, Ozawa, & Kobayashi, 2016).

Por otra parte, de todos los pacientes con LES que presentan anticuerpos anti fosfolípidos positivos se estima que aproximadamente entre un 15 a 40% podrían desarrollar eventos de trombosis arteriales o venosas a diferencia de aquellos que poseen anticuerpos negativos que se encuentran entre un 10 y 20% (Coghlan, y otros, 2014).

En Ecuador no se ha encontrado estadísticas de pacientes con hipertensión pulmonar en general y mucho menos en pacientes con enfermedad autoinmune, al ser ésta considerada como una enfermedad catastrófica por parte del Ministerio de Salud Pública (MSP), la rápida y oportuna detección permitiría priorizar el tratamiento farmacológico y reducir costos en salud.

3.1. Materiales y métodos

3.1.1. Problema de investigación

El LES establecido como una enfermedad autoinmune de afectación multisistémica que lesiona todas las células del organismo del paciente que la padece, siendo uno de los órganos más comprometidos a nivel pulmonar que si bien es cierto su incidencia no es tan elevada sus complicaciones a mediano y largo plazo podrían presentar manifestaciones a nivel del corazón como falla cardiaca e incluso provocar la muerte del paciente, por lo tanto al ser un problema de gran relevancia clínica se planteó el estudio de la Hipertensión Pulmonar y su asociación con la presencia de anticuerpos anti fosfolípidos al evidenciar que no se cuenta con datos estadísticos a nivel de nuestro país.

3.1.2. Pregunta de investigación

¿Qué relación existe entre la Hipertensión Pulmonar y los anticuerpos anti fosfolipidos en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en el Hospital Eugenio Espejo en el periodo de Noviembre 2017 – Abril 2018?

3.2. Objetivos del proyecto

3.2.1. Objetivo general

Determinar la relación entre el desarrollo de Hipertensión Pulmonar y anticuerpos anti fosfolípidos en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en el Hospital Eugenio Espejo en el periodo de Noviembre 2017 – Abril 2018.

3.2.2. Objetivos específicos

1) Determinar la prevalencia de Hipertensión Pulmonar en los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico del Hospital Eugenio Espejo que presenten anticuerpos anti fosfolípidos positivos.
2) Relacionar el número de pacientes con Hipertensión pulmonar que presentaron anticuerpos antifosfolípido positivo.
3) Identificar las características socio demográficas de la población con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico e Hipertensión Pulmonar del Hospital Eugenio Espejo.

3.3. Metodología

3.3.1. Operacionalización de variables

Tabla 4. Matriz de variables y codificación

Variable	Definición conceptual de variables	Naturaleza de la Variable	Codificación	Indicador
SEXO	Características del sujeto como masculino o femenino.	Cualitativa nominal dicotómica	1= Masculino 2= Femenino	Proporción
EDAD	Edad en años según la prevalencia de LES	Cuantitativa ordinal	*1.-joven =<44* *2.- adulto = 45-59* *3.- adulto mayor = 60 – 74.*	Proporción
PROCEDENCIA	Lugar de donde es su origen de nacimiento o su domicilio actual	Cualitativa nominal	*1= Bolívar* *2= Carchi* *3= Chimborazo* *4= Cotopaxi* *5= Esmeralda* *6= Guayas* *7= Imbabura* *8= Lago agrio* *9= Loja* *10= Los Ríos* *11= Manabí* *12= Orellana* *13= Pichincha* *14= Santo Domingo* *15= Tena* *16= Tungurahua* *17=O/P: Otros países.*	
ESCOLARIDAD	Es el grado de instrucción y enseñanza educativa alcanzado por una persona dentro de las instituciones formales establecidas en cada país.	Cualitativa ordinal	*1= Analfabeta* *2= Primaria* *3= Secundaria* *4= Superior* *5= Otros*	Proporción

RAZA	Características morfológicas comunes de un grupo humano como los son color de piel, rasgos faciales, contextura física, etc.	Cualitativa nominal	*1= Blanca* *2= Mestiza* *3= Afroamericana* *4= Negra* *5= Indígena*	Proporción
OCUPACIÓN	Es el oficio o profesión (cuando se desempeña en está) de una persona, independiente del sector en que se emplee.	Cualitativa ordinal	*1= De casa* *2= De oficina* *3= De campo* *4= Otros*	Proporción
HIPERTENSIÓN PULMONAR	Se define como una presión arterial media elevada categorizada como: leve, moderada, severa.	Cuantitativa ordinal	*1.-Leve= 30-40 mmHg* *2.-Moderada= 41-60 mmHg.* *3.- Severa= > 61 mmHg.*	Proporción
ANTICOAGULANTE LÚPICO	Grupo heterogéneo de anticuerpos dirigidos contra proteínas de unión a fosfolípidos	Cualitativa Nominal Dicotómica	*1= SI* *2= NO*	Proporción
ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA	Grupo heterogéneo de anticuerpos dirigidos contra proteínas de unión a fosfolípidos	Cualitativa Nominal dicotomica	*1= SI* *2= NO*	Proporción
ANTICUERPOS B2 GLICOPROTEINA 1.	Grupo heterogéneo de anticuerpos dirigidos contra proteínas de unión a fosfolípidos	Cualitativa Nominal Dicotómica	*1= SI* 2= NO	Proporción

Elaborado por: Villena, L. (2018)

3.3.2. Universo y muestra

Universo de estudio: el presente trabajo se realizó en un total de 132 pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico atendidos en el servicio de Medicina Interna del Hospital Eugenio Espejo tanto en el área de hospitalización, consulta externa e interconsultas de otros servicios.

Muestra de estudio: El presente trabajo fue realizado con un tipo de muestreo no probabilístico en el que se incluyó a todos los pacientes de la muestra es decir un total de 132, utilizando un nivel de confianza de 95 %, con un error estándar de 5%, y la potencia de estudio de un 80 % para el desarrollo del mismo.

3.3.3. Tipo de estudio

Se aplicó un estudio descriptivo de corte transversal.

3.3.4. Procedimiento de recolección de la información.

Técnica de investigación: se realizó una revisión bibliográfica del tema.

Fuente de datos: fueron obtenidos de la revisión de las historias clínicas tanto físicas como digitales del Hospital Eugenio Espejo.

Instrumento utilizado: formulario de recolección de datos (Anexo N1).

Toda la información fue recolectada de las historias clínicas tanto físicas como digitales del Hospital Eugenio Espejo y luego registradas en el formulario de recolección de datos presente en el anexo N1 del presente trabajo de investigación.

3.3.5. Técnicas de análisis de datos

Todos los datos registrados durante la recolección de los mismos fueron organizados en formato de hoja de cálculo en la herramienta Microsoft Excel para posteriormente ser analizado en el software estadístico SPSS Stadistics Versión 24.

Se realizó un análisis univarial y bivarial según corresponda, realizado de la siguiente manera:

- En el caso de las variables cualitativas en su parte descriptiva de registraron porcentajes, frecuencias absolutas y relativas. Para variables cuantitativas se determinó medidas de tendencia central y dispersión.
- En el análisis bivarial fue de contraste, se obtuvo el chi cuadrado, cuya significancia estadística es $P<0.05$.

3.3.6. Aspectos bioéticos

Es importante determinar la prevalencia de Hipertensión Pulmonar en pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico con la finalidad de poder contar con datos en el país que sirvan de orientación acerca del grado de afectación, así como también la relación con anticuerpos anti fosfolípidos positivos como factor de riesgo para desarrollar complicaciones más severas a nivel pulmonar, información que podría ser de utilidad al momento de tomar decisiones terapéuticas tempranas.

El presente trabajo se ha realizado con base en la declaración de Helsinki tomando en cuenta todos los aspectos bioéticos y es así que la recolección fue realizada por la autora de la presente investigación, quien en ese momento era médico residente del tercer año del Postgrado de Medicina Interna de la Pontificia Universidad católica del Ecuador, capacitada para este tipo de trabajo, se ha respetado todos los principios bioéticos de los pacientes participantes en el presente trabajo y además la información obtenida es considerada privada y por lo tanto se conservó la confidencialidad de los datos obtenidos.

CAPÍTULO IV

4.1. Resultados

La investigación planteada permitirá obtener datos cuantitativos con relación al nivel de afectación que tienen los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) a nivel pulmonar, específicamente con Hipertensión Pulmonar (HTP) y conocer la relación que guardan dicha afectación con algunas variables sociodemográficas y los antígenos anticardiolipina, el anticoagulante lúpico y el B2 Glicoproteína 1.

4.1.1. Información descriptiva

Tabla 5. Descriptiva en la edad de los pacientes LES

Descriptivos	**Edad**
Media	28,05
Desviación estándar	9,165
CV - %	**32,67%**

Fuente: Datos del estudio
Elaborado por: Villena, L. (2018)

Los pacientes lúpicos tienen una edad media de 28,05 ± 9,165 años y las características son muy parecidas internamente, ya que el coeficiente de variación (CV=32,67%) es bajo, mientras más próximo a cero es éste indicador más homogéneas son las características observadas (tabla 5). En edades de 20 y 24 años se presenta la mayor cantidad de pacientes lúpicos con un 23,5% (31), seguido por las edades comprendidas entre 25 y 29 años con 19,7% (26) (tabla 6).

Los pacientes de sexo femenino presentan el mayor porcentaje con un valor de 86,36% (114). En las etnias, los mestizos son más prevalentes con 92,4% (122), seguido por los afroamericanos con 5,3% (7).

Tabla 6. Descriptiva en la edad por intervalos de clases de los pacientes LES

Edad	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
15-19 años	25	18,9	18,9
20 - 24 años	31	23,5	42,4
25 - 29 años	26	19,7	62,1
30 - 34 años	21	15,9	78,0
35 - 39 años	15	11,4	89,4
40 - 44 años	6	4,5	93,9
> 44 años y +	8	6,1	**100,0**
Total	**132**	**100,0**	

Fuente: Datos del estudio
Elaborado por: Villena, L. (2018)

Tabla 7. Descriptiva pacientes LES según etnias

Etnias	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Blanco	2	1,5	1,5
Mestizo	122	92,4	93,9
Afroamericano	7	5,3	99,2
Indígena	1	0,8	**100,0**
Total	**132**	**100,0**	

Fuente: Datos del estudio
Elaborado por: Villena, L. (2018)

Se determinó mayor prevalencia en pacientes procedentes de la provincia de Pichincha con 46,2% (61), seguida de Manabí con el 9,1% (12) y Los Ríos con un 6.8% (9) (tabla 8).

Tabla 8. Descriptiva pacientes LES según provincias

Provincia	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Bolívar	3	2,3	2,3
Carchi	3	2,3	4,5
Chimborazo	6	4,5	9,1
Cotopaxi	2	1,5	10,6
Esmeraldas	5	3,8	14,4
Guayas	2	1,5	15,9
Imbabura	7	5,3	21,2
Loja	4	3,0	25,0
Los Ríos	9	6,8	31,8
Manabí	12	9,1	40,9
Orellana	2	1,5	42,4
Pichincha	61	46,2	88,6
Santo Domingo de los Tsáchilas	8	6,1	94,7
Sucumbíos	1	0,8	22,0
Tena	2	1,5	96,2
Tungurahua	2	1,5	97,7

O/P	3	2,3	**100,0**
Total	**132**	**100,0**	

Fuente: Datos del estudio
Elaborado por: Villena, L. (2018)

En el nivel de instrucción de los pacientes con LES se observa la instrucción secundaria con 44.7% (59), seguido por primaria con 20,5% (27) (tabla 9).

Tabla 9. Descriptiva pacientes LES según nivel de instrucción alcanzado

Nivel de instrucción	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Analfabeta	3	2,3	2,3
Primaria incompleta	7	5,3	7,6
Primaria completa	27	20,5	28,0
Secundaria incompleta	13	9,8	37,9
Secundaria completa	59	44,7	82,6
Superior incompleta	12	9,1	91,7
Superior completa	11	8,3	**100,0**
Total	**132**	**100,0**	

Fuente: Datos del estudio
Elaborado por: Villena, L. (2018)

Con relación a la ocupación, se observa que los pacientes realizan actividades dentro de casa en un 55,3% (73) (tabla 10).

Tabla 10. Descriptiva pacientes con LES según ocupación

Ocupación	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
De casa	73	55,3	55,3
De oficina	9	6,8	62,1
De campo	6	4,5	66,7
Otros	44	33,3	**100,0**
Total	**132**	**100,0**	

Fuente: Datos del estudio
Elaborado por: Villena, L. (2018)

Los anticuerpos anticardiolipina fueron positivos en 40,6% y negativos en 59.4%. El anticoagulante lúpico, se observa resultados positivos en un 28,0% y negativos representan un 72,0%. El antígeno B2 glicoproteína 1, con resultados positivos en 32,6% y los resultados negativos en 67,40% (tabla 11).

Tabla 11. Descriptiva pacientes con LES según presencia de anticardiolipina, anticoagulante lúpico y B2 glicoproteína 1

Anticardiolipina	**Frecuencia**	**Porcentaje**	**Porcentaje acumulado**
Positivo	41	40,6	40,6
Negativo	60	59,4	**100,0**
Total	**101**	**100,0**	
Anticoagulante lúpico			
Positivo	21	28,0	28,0
Negativo	54	72,0	**100,0**
Total	**75**	**100,0**	
B2 glicoproteína 1			
Positivo	14	32,6	32,6
Negativo	29	67,4	**100,0**
Total	**43**	**100,0**	

Fuente: Datos del estudio
Elaborado por: Villena, L. (2018)

Lo referente a la Hipertensión Pulmonar encontramos la presencia de la enfermedad en 59,1% (78), su ausencia en 40,9% (54), dentro de los niveles de HTP la mayor presencia es en el nivel leve con un valor de 53,8% (42), el nivel moderado con 41,0% (32), severo con 5.1 (4) (tabla 13).

Tabla 12. Descriptiva pacientes con LES según presencia de HTP y por niveles de HTP

Hipertensión pulmonar - HTP	**Frecuencia**	**Porcentaje**	**Porcentaje acumulado**
Presencia	78	59,1	59,1
Ausencia	54	40,9	**100,0**
Total	**132**	**100,0**	
Niveles de hipertensión pulmonar			
Leve	42	53,8	53,8
Moderada	32	41,0	94,9
Severa	4	5,1	**100,0**
Total	**78**	**100,0**	

Fuente: Datos del estudio
Elaborado por: Villena, L. (2018)

Contrastes de Chi-cuadrado de Pearson

En las pruebas de contrastes de hipótesis, se utilizará el test de *Chi-cuadrado de Pearson* donde las hipótesis a contrastar serán las siguientes: hipótesis nula (Ho): No existe relación de dependencia en las variables del estudio (p-valores >0,05), y la hipótesis alternativa (Ha): Existe relación de dependencia en las variables del estudio (p-valores <0,05), con un nivel de confianza de 95% y un error asociado de 5%. Adicionalmente, se determinará el riesgo (OR) existente ante la presencia de hipertensión pulmonar y los niveles de HTP.

4.1.2. Hipertensión pulmonar versus variables predictivas médicas

Las variables predictivas médicas anticardiolipina, anticoagulante lúpico y B2 glicoproteína 1 no están relacionadas con la presencia de HTP en pacientes lúpicos, ya que los valores de p son >0,05, por lo tanto, no existe significancia estadística y se acepta la hipótesis nula de independencia. El nivel de significancia es de 5% (tabla 13).

Tabla 13. Comparación *Chi-cuadrado de Pearson* entre la hipertensión pulmonar (HTP) y las variables médicas

Descriptiva	**Hipertensión Pulmonar en LES**		**Total**
	Ausencia	Presencia	
Anticardiolipina			
Negativo	25 (41,67%)	35 (58,33%)	60 (59,41%)
Positivo	19 (46,34%)	22 (53,66%)	41 (40,59%)
Total	**44 (43,56%)**	**57 (56,44%)**	**101 (100,00%)**
p-valor		**0,642**	
Anticoagulante lúpico			
Negativo	16 (42,11%)	22 (57,89%)	38 (64,41%)
Positivo	7 (33,33%)	14 (66,67%)	21 (35,59%)
Total	**23 (38,98%)**	**36 (61,02%)**	**59 (100,00%)**
p-valor		**0,508**	
B2 glicoproteína 1			
Negativo	9 (31,03%)	20 (68,97%)	29 (67,44%)
Positivo	5 (35,71%)	9 (64,29%)	14 (32,56%)
Total	**14 (32,56%)**	**29 (67,44%)**	**43 (100,00%)**
p-valor		**0,759**	

Fuente: Datos del estudio
Elaborado por: Villena, L. (2018)

En cuanto a las variables sociodemográficas de edad, género, etnias, nivel de instrucción, ocupación y provincia de procedencia no están relacionadas con la presencia de HTP en pacientes LES, ya que los valores de p son >0,05.

4.1.3. Niveles de hipertensión pulmonar versus variables predictivas

Las variables anticardiolipina, anticoagulante lúpico y B2 glicoproteína 1 no guardan relación con los niveles de HTP en pacientes LES, ya que los p-valores son >0,05 (tabla 14).

Tabla 14. Comparación *Chi-cuadrado de Pearson* entre los niveles de hipertensión pulmonar (HTP) y las variables predictivas.

Descriptiva	**Nivel de hipertensión pulmonar en LES**			**Total**
	Leve	Moderada	Severa	
Anticardiolipina				
Negativo	20 (57,14%)	11 (31,43%)	4 (11,43%)	35 (61,4%)
Positivo	11 (50%)	11 (50%)	0 (0%)	22 (38,6%)
Total	**31 (54,39%)**	**22 (38,6%)**	**4 (7,02%)**	**57 (100,0%)**
p-valor		**0,146**		
Anticoagulante lúpico				
Negativo	12 (54,55%)	8 (36,36%)	2 (9,09%)	22 (61,11%)
Positivo	9 (64,29%)	4 (28,57%)	1 (7,14%)	14 (38,89%)
Total	**21 (58,33%)**	**12 (33,33%)**	**3 (8,33%)**	**36 (100%)**
p-valor		**0,846**		
B2 glicoproteína 1				
Negativo	15 (75%)	3 (15%)	2 (10%)	20 (68,97%)
Positivo	8 (88,89%)	1 (11,11%)	0 (0%)	9 (31,03%)
Total	**23 (79,31%)**	**4 (13,79%)**	**2 (6,9%)**	**29 (100%)**
p-valor		**0,571**		

Fuente: Datos del estudio
Elaborado por: Villena, L. (2018)

No se encuentra relación de dependencia entre la variable niveles de HTP y las variables sociodemográficas (edad, género, etnias, nivel de instrucción, ocupación y provincia de procedencia). El nivel es de 5%.

4.1.4. Riesgo en hipertensión pulmonar (HTP) versus variables predictivas

Las variable medica anticoagulante lúpico (OR=1.724) es un factor de riesgo mismo que puede presentar efectos sobre la enfermedad (tabla 15).

Tabla 15. Riesgo (OR) de la hipertensión pulmonar (HTP) versus las variables predictivas

Descriptiva	**Hipertensión pulmonar en LES**		**Total**
	Presencia	Ausencia	
Anticardiolipina			
Positivo	22 (21,78%)	19 (18,81%)	41 (40,59%)
Negativo	35 (34,65%)	25 (24,75%)	60 (59,41%)
Total	**57 (56,44%)**	**44 (43,56%)**	**101 (100,00%)**
p-valor		**0,642**	
Riesgo (OR): Razón de ventajas (Positivo / Negativo)	**0,827 IC95%= (0,372 : 1,841)**		
Anticoagulante lúpico			
Positivo	14 (18,67%)	7 (9,33%)	21 (28,00%)
Negativo	29 (38,67%)	25 (33,33%)	54 (72,00%)
Total	**43 (57,33%)**	**32 (42,67%)**	**75 (100,00%)**
p-valor		**0,308**	
Riesgo (OR): Razón de ventajas (Positivo / Negativo)	**1,724 IC95%= (0,601:4,943)**		
B2 glicoproteína 1			
Positivo	9 (20,93%)	5 (11,63%)	14 (32,56%)
Negativo	20 (46,51%)	9 (20,93%)	29 (67,44%)
Total	**29 (67,44%)**	**14 (32,56%)**	**43 (100,00%)**
p-valor		**0,759**	
Riesgo (OR): Razón de ventajas (Positivo / Negativo)	**0,810 IC95%= (0,211:3,115)**		

Fuente: Datos del estudio
Elaborado por: Villena, L. (2018)

Las variables predictivas sociodemográficas nivel de instrucción (OR=1.402), ocupación de actividades dentro de casa con (OR=1,266) resultaron representar factores de riesgos para la enfermedad (tabla 16).

Tabla 16. Riesgo (OR) en los niveles hipertensión pulmonar (HTP) versus las variables predictivas sociodemográficas

Descriptiva	**Hipertensión pulmonar en LES**		**Total**
	Presencia	Ausencia	
Genero			
Femenino	57 (43,18%)	42 (31,82%)	99 (75,00%)
Masculino	21 (15,91%)	12 (9,09%)	33 (25,00%)
Total	**78 (59,09%)**	**54 (40,91%)**	**132 (100,00%)**
p-valor		**0,540**	
Riesgo (OR): Razón de ventajas (Femenino / Masculino)	**0,776 IC95%= (0,344:1,750)**		
Edad			
=< 44 años	73 (55,30%)	51 (38,64%)	124 (93,94%)
> 44 años y +	5 (3,79%)	3 (2,27%)	8 (6,06%)
Total	**78 (59,09%)**	**54 (40,91%)**	**132 (100,00%)**
p-valor		**0,840**	

Riesgo (OR): Razón de ventajas (=< 44 años / > 44 años y +)	**0,859 ;IC95%= (0,196:3,755)**		
Etnias			
Mestiza	72 (54,55%)	50 (37,88%)	122 (92,42%)
Otras etnias	6 (4,55%)	4 (3,03%)	10 (7,58%)
Total	**78 (59,09%)**	**54 (40,91%)**	**132 (100,00%)**
p-valor		**0,952**	
Riesgo (OR): Razón de ventajas (Mestiza / Otras etnias)	**0,960 ;IC95%= (0,258:3,578)**		
Nivel de instrucción			
< Instrucción primaria	24 (18,18%)	13 (9,85%)	37 (28,03%)
> Instrucción primaria	54 (40,91%)	41 (31,06%)	95 (71,97%)
Total	**78 (59,09%)**	**54 (40,91%)**	**132 (100,00%)**
p-valor		**0,400**	
Riesgo (OR): Razón de ventajas (< Instrucción primaria / > Instrucción primaria)	**1,402 ;IC95%= (0,638: 3,081)**		
Ocupación			
De casa	45 (34,09%)	28 (21,21%)	73 (55,30%)
Otras	33 (25,00%)	26 (19,70%)	59 (44,70%)
Total	**78 (59,09%)**	**54 (40,91%)**	**132 (100,00%)**
p-valor		**0,507**	
Riesgo (OR): Razón de ventajas (De casa / Otras)	**1,266 ;IC95%= (0,630: 2,544)**		
Provincia			
Pichincha	34 (25,76%)	27 (20,45%)	61 (46,21%)
Otras provincias	44 (33,33%)	27 (20,45%)	71 (53,79%)
Total	**78 (59,09%)**	**54 (40,91%)**	**132 (100,00%)**
p-valor		**0,468**	
Riesgo (OR): Razón de ventajas (Pichincha / Otras provincias)	**0,773 ;IC95%= (0,385: 1,550)**		

Fuente: Datos del estudio
Elaborado por: Villena, L. (2018)

4.1.5. Riesgo en los niveles de hipertensión pulmonar (HTP) versus variables predictivas

Las variables médicas anticardiolipìna con (OR=1,333) resultó set factor de riesgo para la enfermedad.

Tabla 17. Riesgo (OR) en los niveles de hipertensión pulmonar (HTP) versus variables predictivas

Descriptiva	**Nivel de Hipertensión pulmonar en LES**		**Total**
	≥ Moderado	Leve	
Anticardiolipina			
Positivo	11 (50,00%)	11 (50,00%)	22 (38,60%)
Negativo	15 (42,86%)	20 (57,14%)	35 (61,40%)

Total	**26 (45,61%)**	**31 (54,39%)**	**57 (100,00%)**
p-valor		**0,598**	
Riesgo (OR):			
Razón de ventajas (Positivo / Negativo)		**1,333 IC95%= (0,457 : 3,890)**	
Anticoagulante lúpico			
Positivo	5 (35,71%)	9 (64,29%)	14 (32,56%)
Negativo	14 (48,28%)	15 (51,72%)	29 (67,44%)
Total	**19 (44,19%)**	**24 (55,81%)**	**43 (100,00%)**
p-valor		**0,437**	
Riesgo (OR):			
Razón de ventajas (Positivo / Negativo)		**0,595 IC95%= (0,160 : 2,214)**	
B2 glicoproteína 1			
Positivo	1 (11,11%)	8 (88,89%)	9 (31,03%)
Negativo	5 (25,00%)	15 (75,00%)	20 (68,97%)
Total	**6 (20,69%)**	**23 (79,31%)**	**29 (100,00%)**
p-valor		**0,393**	
Riesgo (OR):			
Razón de ventajas (Positivo / Negativo)		**0,375 IC95%= (0,037 : 3,786)**	

Fuente: Datos del estudio
Elaborado por: Villena, L. (2018)

En definitiva, en los factores de riesgos (OR) de las variables predictivas sociodemográficas ante los niveles de HTP, se logra identificar que en las variables género, edad, etnias y provincias existen factores de riesgos (OR >1), por lo tanto, los pacientes LES de género femenino tienen 1,569 veces más riesgo de tener HTP en niveles mayores o iguales a moderados que los pacientes LES de género masculino, además, los pacientes menores a 44 años tienen 1,308 veces más riesgo de padecer la enfermedad que los mayores a esa edad.

Con referencia a las etnias, los mestizos tienen 1,789 veces más riesgo de presentar HTP de moderada a severa que los pacientes LES de otras etnias. Con referencia a la procedencia, se observar que aquellos de la provincia de Pichincha tienen 1,316 veces más riesgo de presentar HTP de moderada a severa (tabla 18).

Por otro lado, las variables sociodemográficas nivel de instrucción (OR=0,600) y ocupación (OR=0,850) no representan factores de riesgos significativos (tabla 18).

Tabla 18. Riesgo (OR) en los niveles de hipertensión pulmonar (HTP) versus las variables predictivas sociodemográficas

Descriptiva	**Nivel de hipertensión pulmonar en LES**		**Total**
	≥ Moderado	Leve	
Genero			
Femenino	28 (49,12%)	29 (50,88%)	57 (73,08%)
Masculino	8 (38,10%)	13 (61,90%)	21 (26,92%)
Total	**36 (46,15%)**	**42 (53,85%)**	**78 (100,00%)**
p-valor		**0,386**	
Riesgo (OR): Razón de ventajas (Femenino / Masculino)		**1,569 IC95%= (0,564 : 4,362)**	
Edad			
=< 44 años	34 (46,58%)	39 (53,42%)	73 (93,59%)
> 44 años y +	2 (40,00%)	3 (60,00%)	5 (6,41%)
Total	**36 (46,15%)**	**42 (53,85%)**	**78 (100,00%)**
p-valor		**0,775**	
Riesgo (OR): Razón de ventajas (=< 44 años / > 44 años y +)		**1,308 IC95%= (0,206 : 8,295)**	
Etnias			
Mestiza	34 (47,22%)	38 (52,78%)	72 (92,31%)
Otras etnias	2 (33,33%)	4 (66,67%)	6 (7,69%)
Total	**36 (46,15%)**	**42 (53,85%)**	**78 (100,00%)**
p-valor		**0,512**	
Riesgo (OR): Razón de ventajas (Mestiza / Otras etnias)		**1,789 IC95%= (0,308 : 10,394)**	
Nivel de instrucción			
< Instrucción primaria	9 (37,50%)	15 (62,50%)	24 (30,77%)
> Instrucción primaria	27 (50,00%)	27 (50,00%)	54 (69,23%)
Total	**36 (46,15%)**	**42 (53,85%)**	**78 (100,00%)**
p-valor		**0,307**	
Riesgo (OR): Razón de ventajas (< Instrucción primaria / > Instrucción primaria)		**0,600 IC95%= (0,224 : 1,604)**	
Ocupación			
De casa	20 (44,44%)	25 (55,56%)	45 (57,69%)
Otras	16 (48,48%)	17 (51,52%)	33 (42,31%)
Total	**36 (46,15%)**	**42 (53,85%)**	**78 (100,00%)**
p-valor		**0,724**	
Riesgo (OR): Razón de ventajas (De casa / Otras)		**0,850 IC95%= (0,345 : 2,093)**	
Provincia			
Pichincha	17 (50,00%)	17 (50,00%)	34 (43,59%)
Otras provincias	19 (43,18%)	25 (56,82%)	44 (56,41%)
Total	**36 (46,15%)**	**42 (53,85%)**	**78 (100,00%)**
p-valor		**0,549**	

Riesgo (OR):	
Razón de ventajas (Pichincha / Otras provincias)	**1,316 IC95%= (0,536 : 3,232)**

Fuente: Datos del estudio
Elaborado por: Villena, L. (2018)

CAPÍTULO V

5.1. Discusión

El actual estudio intenta determinar la relación entre el desarrollo de Hipertensión Pulmonar y anticuerpos antifosfolípido en pacientes con LES en el Hospital Eugenio Espejo en el periodo de Noviembre 2017–Abril 2018, para lo cual se revisó un total de 132 historias clínicas de pacientes diagnosticados con LES, reportando que el 59,1% de estos padecen de HTP, los mayores casos se evidencian en mujeres en una relación 7:1 con respecto a los hombres.

Estos hallazgos concuerda con lo establecido en investigaciones previas como la de Mittoo y Fell (2014), quienes aducen que hasta el 50% de los pacientes con LES desarrollarán enfermedad pulmonar y las pacientes femeninas menores de 40 años son más propensas a padecer de esta patología (Mesa, y otros, 2012). Aunque Mensah, Yadav, Trow, Brunet, & Fares (2015), expresan que la prevalencia de Hipertensión Pulmonar en pacientes con LES no está clara, ya que varios estudios sugieren un rango de 0.5 a 43%, aunque se informa de 0.5 a 17.5% en estudios más recientes (Racca, Toncel, & Martínez, 2016), esta diferencia de la variación en la prevalencia informada puede estar relacionada con los métodos utilizados para su diagnóstico, específicamente el uso de ecocardiografía versus el método considerado estándar de oro como es la cateterización del corazón derecho.

Sobre esto Romaní et al., (2008) establece la mayoría de pacientes con LES son femeninas en edad fértil (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005), atribuyen a esta situación a los cambios hormonales de las mujeres (embarazo, menstruación) y factores ambientales (estrés y largas exposiciones al sol), asociado a ciertas alteraciones genéticas, por lo tanto al ser las mujeres menores de 40 años las más vulnerables a esta patologías, son las susceptibles a padecer de HTP, lo cual se confirma con el motivo y los resultados de este estudio (García–Frade, 2015).

Muniz, Miranda, Matos, Koppe, & Santos (2012), expresan que LES es más frecuente en mujeres, atribuyendo este comportamiento a la interacción de factores genéticos, hormonales y ambientales que conducen a la disfunción de las células T, células B y células dendríticas con la producción de autoanticuerpos antinucleares que se depositan en varios órganos. Además, la literatura menciona que la administración de estrógenos exógenos exacerba el LES, mientras que los andrógenos tienen un papel protector (Voulgari, Katsimbri, Alamanos, & Drosos, 2002).

En el presente estudio los pacientes con LES exhiben una edad media de 28,05 ± 9,16 años, esto concuerda con Pinto, Velásquez, & Márquez (2008), reportaron que el 72% de los pacientes con LES se encuentran entre el rango de 15 y 49 años, la mayoría son diagnosticados a la edad de 25 a 35 años, sobre esto Voulgari, Katsimbri, Alamanos, & Drosos (2002), menciona que existe un efecto de la edad y el sexo sobre la incidencia y las tasas de prevalencia de LES, lo que sugiere un papel de los factores hormonales en su patogenia, debido a que la proporción de feminas afectadas por LES disminuye antes de la pubertad y al final de la vida adulta.

Con respecto a la etnia, el 92,4% de los pacientes son mestizos, 5,3% afroamericanos y en menor porcentaje blancos e indígenas, se demostró que la etnia (mestizo) de los pacientes con LES es un factor de riesgo para los niveles de hipertensión moderado y severo OR (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005): 1,789 IC95%= (0,308-10,394). Sobre esto Li y Tam (Li & Tam, 1999), propusieron que la prevalencia de LES con HTP podría diferir dependiendo de la etnicidad, esta discrepancia de la prevalencia de diferentes etnias sugieren que los antecedentes genéticos pueden contribuir al desarrollo de estas patologías (Cefle, y otros, 2011).

El Ministerio de Salud Pública del Ecuador (2013), manifiesta que el grupo étnico es un factor de riesgo del LES, se presenta en mayor porcentaje en hispanos, asiáticos, afroamericanos y aborígenes, donde influyen los marcadores genéticos en una interacción de los factores ambientales y los casos más graves se evidencian en los mestizos y afroamericanos. Se considera por lo tanto a la etnia como factor de riesgo para desarrollo de HTP en pacientes con LES (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005).

El 46,2% de los pacientes con LES que se encuentran en los registros del Hospital Eugenio Espejo en el periodo de Noviembre 2017–Abril 2018, son de la provincia de Pichincha, no se identificó la relación entre la provincia de procedencia y la presencia de HTP en pacientes lúpicos (p> 0,05). Sin embargo encontramos un OR >1 lo que podría estar en relación a la injerencia que presenta dicha institución quien presenta gran cobertura poblacional en salud.

La mayoría de los pacientes con HTP presentan un grado leve (53,8%), seguido por el moderado y severo (Carrillo, Guinto, & Castelazo, 2010). Estos hallazgos concuerdan con Xia et al., (2013) quienes estudiaron las características clínicas y patológicas de la HTP asociada con LES en la población China. Revisaron sistemáticamente la literatura hasta 2012, determinando que la mayoría de los 642 casos de HTP asociados con LES son leves, lo que dificulta el diagnóstico temprano ya que los síntomas son inespecíficos, como disnea progresiva de esfuerzo, dolor torácico, tos no productiva entre otros (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005) (Hasegawa, Caleiro, Fuller, & Carvalho, 2009).

En el 31,40% de los pacientes con LES e HTP resultaron positivos los anticuerpos anti fosfolípidos, de los cuales el 66,7% fue positivo para el anticoagulante lúpico y el 53,7% para anticuerpo anticardiolipina, los dos se consideran factores de riesgo para HTP (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005), sin embargo este último con un OR 1,724 (IC: 0,601-4,943) sin significancia estadística, (p >0,05), lo que coincide con las publicaciones de Zuily y otros (2017), donde el riesgo de HTP en pacientes con LES fue el más alto para el Anticoagulante Lúpico (OR = 1.96 [IC 95%, 1.31-2.92]) anticardiolipina y los anticuerpos anticardiolipina IgG (OR = 2.64 [IC 95%, 1.30-5.36]).

Cefle et al. (2011), aducen que actualmente las teorías se enfocan en la interacción entre las células endoteliales y anticuerpos anti fosfolípidos de las arterias pulmonares, lo que lleva a la remodelación vascular (García–Frade, 2015). El efecto de los anticuerpos anti fosfolípidos en el endotelio puede desencadenar la disminución de la producción de prostaciclina y/o la sobreexpresión de la endotelina-1, estos niveles elevados de citoquina

desempeñan un papel clave en la inducción y el mantenimiento de la HTP (Anaya, Shoenfeld, Correa, García, & Cervera, 2005) (Hübbe, y otros, 2014).

Otro anticuerpo antifosfolípido estudiado fue la B2 Glicoproteína 1, el 64,3% reportó ser positivo para este anticuerpo, sin embargo con los datos recolectados no fue posible relacionar la HTP con la positividad de este anticuerpo, ni se estableció como un factor de riesgo, estos resultados muestran similitud con Zuily et al. (2017) y Cefle et al. (2011).

Sobre esto Inanç y otros (1998), aducen que por sí solo el anticuerpo B2 Glicoproteína 1, no es un factor predictivo de un pacientes que padecen de HTP, que se requiere de otro anticuerpo antifosfolípido para poder ser considerado un factor de riesgo de esta patología, además dentro de la presente investigación pocos pacientes disponían los resultados de este anticuerpo. También es necesario considerar que la presencia del anticuerpo B2 Glicoproteína 1 no siempre es patológica. (Pouymiró, Pouymiró, & Pouymiró, 2012).

Dhala, A. (2012), manifiesta que la alta prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico e Hipertensión pulmonar es bien conocida, y ocurre en 83% de los pacientes con estos anticuerpos positivos. Los patógenos activan las células endoteliales, los monocitos y las plaquetas, lo que conduce a un estado protrombótico, también se ha reportado un aumento de los niveles de endotelina-1 circulante en pacientes con anticuerpos positivos, posiblemente contribuyendo a la vasoconstricción y a la HTP (Hübbe, y otros, 2014).

Con los datos aportados en la presente investigación se demuestra la importancia de efectuar los exámenes de los anticuerpos antifosfolípidos en pacientes que padecen de LES, debido a que el anticoagulante lúpico y anticardiolipina positivos son un factor de riesgo para padecer HTP en pacientes con LES, además que se comprobó lo establecido en la literatura que las más afectadas por esta patología son los pacientes femeninos menores de 44 años.

5.2. Limitaciones del estudio

- No todos los pacientes con LES tenían resultados de anticoagulante lúpico, anticardiolopina y B2 Glicoproteína 1 por varios motivos entre los que se describen los institucionales (falta de reactivo) y los inter observador.
- Subregistro de casos de LES con evaluación pulmonar.

CAPÍTULO VI

6.1. Conclusiones

- La prevalencia de Hipertensión Pulmonar en los pacientes con LES del Hospital Eugenio Espejo que presenten anticuerpos antifosfolípidos positivos es de 59,1%.

- El anticoagulante lúpico y anticardiolipina positivos son un factor de riesgo para padecer Hipertensión Pulmonar en pacientes con LES.

- La edad promedio de los pacientes con diagnóstico de LES e Hipertensión Pulmonar que asisten al Hospital Eugenio Espejo es de 28,05 ± 9,16 años con mayor presencia entre las edades de 20 y 24 años, los que mayor riesgo tienen de padecer HTP son los menores de 44 años.

- Respecto a las etnias es superior la presencia de LES e Hipertensión Pulmonar en los mestizos, que provienen de la provincia de Pichincha, con un nivel de instrucción de secundaria completa, que realizan actividades laborales de casa.

6.2. Recomendaciones

- Protocolizar la atención a los pacientes con LES y así poder realizar exámenes complementarios que apoyen al diagnóstico oportuno de complicaciones.

- Realizar un abordaje sistemático, con interrogatorio completo, evaluación clínica y de laboratorio completa, reportar y registrar los diferentes órganos comprometidos.

- Difundir los resultados obtenidos en la presente investigación a las diferentes áreas clínicas y quirúrgicas del Hospital Eugenio Espejo, con la finalidad que el personal médico identifique de forma temprana esta patología y realice una adecuada derivación y tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

Acosta, I., Avila, G., Eugenia, M., Aquino, A., Centurión, O., & Duarte, M. (2016). Manifestaciones clínicas y laboratoriales en el Lupus Eritematoso Sistémico-LES. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud., 14*(1), 94-109. Recuperado el 30 de octubre de 2018, de Scielo: http://revistascientificas.una.py/index.php/RIIC/article/download/780/619

Aguilera, G., & Abud, C. (septiembre-octubre de 2018). Manifestaciones pulmonares en el lupus eritematoso sistémico: afectación pleural, neumonitis aguda, enfermedad pulmonar intersticial crónica y hemorragia alveolar difusa. *Reumatología Clínica, 14*(5), 294-300. Recuperado el 30 de octubre de 2018, de http://www.reumatologiaclinica.org/es/manifestaciones-pulmonares-lupus-eritematoso-sistemico/articulo/S1699258X18300949/

Aller, J., & Pagés, G. (1999). *Obstetricia Moderna* (3a ed.). México: McGraw Hill. Recuperado el Diciembre de 2018, de https://epdf.tips/obstetricia-moderna-3-

Alonso, M. (04 de Julio de 2017). *Lupus eritematoso sistémico : epidemiología y presentación clínica en el Noroeste de España.* Tesis Doctoral, Universidad de Cantabria, Facultad de Medicina. Recuperado el Junio de 2018, de Repositorio Abierto de la Universidad de Cantabria: https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/11477

Alonso, M., Llorca, J., Martínez, F., Miranda, J., Díaz, T., Dierssen, T., . . . González, M. (2011). Lupus eritematoso sistémico en el noroeste de España: un estudio epidemiológico de 20 años. *Medicina (Baltimore), 90*(5), 350-358. Recuperado el 7 de Agosto de 2018, de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21857367

American Cancer Society. (1 de Enero de 2018). *¿Qué es la radiación ultravioleta (UV)?* Recuperado el 6 de Agosto de 2018, de cancer.org: https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-piel/prevencion-y-deteccion-temprana/que-es-la-radiacion-de-luz-ultravioleta.html

Anaya, J., Shoenfeld, Y., Correa, P., García, P., & Cervera, R. (2005). *Autoinmunidad y enferemedades autoinmunes.* Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas. Recuperado el Septiembre de 2018, de

https://vdocuments.mx/documents/autoinmunidad-y-enfermedad-autoinmune-1era-ed-2005.html

Aparato Respiratorio: Fisiologia Clínica (5a.ed. ed.). (2008). Recuperado el Diciembre de 2018, de https://vdocuments.site/cruz-menacompleto.

Aquino, A., Acosta, M., Centurión, O., Ávila, G., Losanto, J., & Duarte, M. (2015). Morbimortalidad cardiopulmonar en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *IICS, 13*(2), 127-138. Recuperado el 24 de Agosto de 2018, de http://revistascientificas.una.py/index.php/RIIC/article/view/606

Ayala Saucedo, A. R., Torres, E., & Montiel, D. (2017). Causas de fiebre en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico. *Rev. virtual Soc. Parag. Med, 4*(1), 35-45. Recuperado el 5 de Octubre de 2018, de http://scielo.iics.una.py/pdf/spmi/v4n1/2312-3893-spmi-4-01-00035.pdf

Benítez, L. M., Torres, E., & Montiel, D. (2012). Manifestaciones pulmonares en el lupus eritematoso sistémico. *Rev. Nac. (Itauguá), 4*(1), 35-41. Recuperado el 7 de Spetiembre de 2018, de http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2072-81742012000100003

Bermúdez, W., Vizcaino, Y., & Bermúdez, W. (2017). Lupus eritematoso sistémico. *Acta médica del centro, 11*(1), 24-29. Recuperado el 3 de Septiembre de 2018, de http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/795/980

Berrón, R., Penagos, M., Zaragoza, M., Rodríguez, J., & Blancas, L. (2003). El sistema del complemento. Vías clásica y de la lectina que se une a la manosa. Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica. *Alergia,Asma e Inmunología Pediátricas, 12*(2), 46-52. Recuperado el 6 de Septiembre de 2018, de http://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2003/al032b.pdf

Bonilla. (2 de Febrero de 2015). *Lupus Eritematoso Sistémico.* Recuperado el 3 de Septiembre de 2018, de medicina-ucr: http://medicina-ucr.com/quinto/wp-content/uploads/2015/02/2.-Lupus-Eritematoso-Sist%C3%A9mico.pdf

Cabiedes, J., & Núñez, C. (2010). Anticuerpos antinucleares. *Reumatología Clínica, 6*(4), 25-35. Recuperado el 8 de Agosto de 2018, de http://www.reumatologiaclinica.org/es/anticuerpos-antinucleares/articulo/S1699258X09002435/

Calvo, I. (1 de Enero de 2014). *Síndrome antifosfolípido.* Recuperado el 4 de Octubre de 2018, de aeped.es: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/14-antifosfolipido.pdf

Caminal, L., Canora, J., Castro, A., Coderch, M., León, F., Martín, R., & Pérez, R. (2 de Enero de 2014). *Enfermedades autoimunes sistémicas.* Recuperado el 5 de Septiembre de 2018, de semfyc.es: https://www.semfyc.es/wp-content/uploads/2016/05/guia-autoinmunes-semi-semfyc.pdf

Carrillo, R., Guinto, G., & Castelazo, J. (2010). *Traumatismo Cráneo Encefálico.* México D.F.: Editorial Alfil. Recuperado el Diciembre de 2018, de https://docplayer.es/68063382-Traumatismo-craneoencefalico.html

Castellano, J., Pérez, A., Blanes, A., Carbonell, C., Sánchez, R., Monzó, E., . . . Esteban, E. (2 de Enero de 2008). *Síndrome Antifosfolípido.* Recuperado el 4 de Septiembre de 2018, de svreumatologia: http://www.svreumatologia.com/wp-content/uploads/2008/04/Cap-7-Sindrome-antifosfolipido.pdf

Cefle, A., Inanc, M., Sayarlioglu, M., Kamali, S., Gul, A., Vecinal, L., & Aral, O. K. (2011). Hipertensión pulmonar en el lupus eritematoso sistémico: relación con los anticuerpos antifosfolípidos y resultado de la enfermedad grave. *Reumatol Int, 31*(2), 183-189. Recuperado el 12 de Septiembre de 2018, de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20012052

Chen, Y., Guo, L., Li, Y., Chen, G., Chen, X., & Y, S. (2015). Hipertensión arterial pulmonar grave secundaria a lupus en el servicio de urgencias: cuidados intensivos proactivos asociados con una mejor supervivencia a corto plazo. *Int J Rheum Dis, 18*(3), 331-335. Recuperado el 3 de Octubre de 2018, de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24946184

Cleveland Clinic. (2015). *Hipertensión Pulmonar: Causas, Síntomas, Diagnóstico, Tratamiento*. Recuperado el Junio de 2018, de www.clevelandclinic.org: http://www.clevelandclinic.org/health/sHIC/html/s6530.asp

Coghlan, J., Denton, C., Grünig, E., Bonderman, D., Distler, O., Khanna, D., . . . Seibold, J. (Julio de 2014). Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis, 73*(7), 1340-9. Recuperado el 2 de Agosto de 2018, de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23687283

Conte, A., Cadoudal, N., & Siguret, V. (2008). Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, 42*(2), 271-278. Recuperado el 5 de Septiembre de 2018, de http://www.redalyc.org/pdf/535/53542213.pdf

Crow, M. (2018). *Etiología y patogenia del lupus eritematoso sistémico* (10a ed.). Madrid: Elsevier. Recuperado el 4 de Septiembre de 2018

CSIC. (1 de Enero de 2015). *Consejo Superior de Investigaciones Científica*. Recuperado el 10 de Septiembre de 2018, de csic.es: http://www.csic.es/

De Burgos, C., Del Cura, I., Salinero, M., Gómez, P., Pérez, L., & Jiménez, R. (2011). Retraso en el reconocimiento de la hipertensión arterial pulmonar: factores identificados en el Registro REVEAL. *Revista Española de Cardiología, 66*(9), 19. Recuperado el 2 de Agosto de 2018, de http://www.revespcardiol.org/es/retraso-diagnostico-hipertension-arterial-pacientes/articulo/90219239/

Dhala, A. (2012). Hipertensión arterial pulmonar en el lupus eritematoso sistémico: estado actual y dirección futura. *Clin Dev Devun Immunol, 1*(1), 854-941. Recuperado el 2 de Septiembre de 2018, de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22489252

Duró, J. (2010). *Reumatología Clínica* (2a ed.). Barcelona: Elservier. Recuperado el 13 de Agosto de 2018, de circulomedicodezarate: http://www.circulomedicodezarate.org/e-books/Reumatologia-Clinica-Duro-Pujol.pdf

Egner, W. (Junio de 2000). El uso de pruebas de laboratorio en el diagnóstico de LES. *J Clin Pathol, 53*(6), 424-432. Recuperado el 4 de Agosto de 2018, de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1731203/

Esper, J. C. (2008). *TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO.* Mexico: ALFIL S.A.

Fagúndez, P., Brañas, G., Cairoli, E., Laíz, J., & Tosar, J. (2016). An electrochemical biosensor for rapid detection of anti-dsDNA antibodies in absolute scale. *Analys, 1*(16), 35-45. Recuperado el 2 de Septiembre de 2018, de https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2018/an/c8an00020d#!divAbstract

Ferreiro, L. D., & Valdés, L. (Julio de 2011). Enfermedades sistémicas y la pleura. *Archivos de Bronconeumología*, *47*(7), 323-378. Recuperado el 3 de Septiembre

de 2018, de https://www.archbronconeumol.org/en-systemic-diseases-pleura-articulo-S1579212911000243

Ferretti, C., & La Cava, A. (2016). *Overview of the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. Systemic Lupus Erythematosus: Basic, Applied and Clinical Aspects* (6a ed.). Madrid: Elsevier. Recuperado el 4 de Septiembre de 2018

Forastiero, R. (2016). Diagnóstico de laboratorio de anticuerpos. *Hemostasia y Trombosis: Acta Bioquím Clín Latinoam, 50*(2), 255-263. Recuperado el 4 de Agosto de 2018, de http://www.redalyc.org/pdf/535/53549261010.pdf

García, D., Herrera, P., & Pérez, J. S. (2011). *Enfermedades sistémicas y del aparato locomotor* (2a ed.). Valencia: Universitat de Valencia. Recuperado el 3 de Septiembre de 2018

García, J. (1 de Enero de 2015). *Lupus eritematoso sistémico.* Recuperado el 3 de Septiembre de 2018, de aeped: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/9-LES.pdf

García–Frade, L. (2015). *Tratado de Trombosis.* México, D. F: Editorial Alfil. Recuperado el Diciembre de 2018, de https://vdocuments.site/documents/tratado-de-trombosis.html

Ginzler, E., & Tayar, J. (2013). Lupus eritematoso sistémico (lupus). Colegio Estadunidense de Reumatología. *Lupus, 1*(1), 1-7. Recuperado el 4 de Septiembre de 2018

Gómez, J., & Cervera, R. (2008). Lupus eritematoso sistémico. *Medicina & Laboratorio, 14*(5-6), 211-223. Recuperado el 30 de Octubre de 2018, de http://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2008/myl085-6b.pdf

González, R., & Calvo, J. (2015). LES Lupus Eritematoso Sistémico. *Dosier de la Prensa, 1*(1), 5. Recuperado el 3 de Septiembre de 2018, de https://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/09/LES.pdf

Gordon, C., & Isengerg, D. (2016). *Lupus eritematoso sistémico* (1a ed.). oxford: Oxford Rheumatology Library. Recuperado el 3 de Septiembre de 2018

Guadalajara, J. (2006). *Cardiologia Clìnica: Autoevaluación* (1a ed.). México: McGraw Hill. Recuperado el 5 de diciembre de 2018

Gupta, S., & Kaplan, M. (2019). *Pathogenesis of systemic lupus erythematosus* (7a ed.). Philadelphia: Elservier. Recuperado el 5 de Septiembre de 2018

Gustavo, J. A. (2011). *Obstetricia Moderna 3 Ed. (spanish edition)* . Mexico: ALFIL S.A.

Hasegawa, E., Caleiro, M., Fuller, R., & Carvalho, J. (2009). La frecuencia de los anticuerpos anti-beta2-glicoproteína I es baja y estos anticuerpos están asociados con la hipertensión pulmonar en la enfermedad mixta del tejido conectiv. *Lupus, 18*(7), 618-621. Recuperado el 3 de Septiembre de 2018, de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433462

Herrera, A., Garcia, D., Herrera, P., Pérez, J., & Saura, A. (2011). *Enfermedades sistémicas y del aparato locomotor* (1a ed.). Valencia: Universitat de Valencia.

Hübbe, C., Gallegos, S., Márquez, R. C., Vargas, J., Sandoval, J., Amezcua, & M. (2014). Hipertensión pulmonar en el lupus erimatoso sistémico: las definiciones basadas en ecocardiografía predicen la supervivencia a 6 años. *53*(7), 1256-1263. Recuperado el 2 de Octubre de 2018, de https://academic.oup.com/rheumatology/article/53/7/1256/1794261

Ílgen, U., Yayla, M., & Ates, A. (2017). Anticuerpos antifosfolípidos y manifestaciones no trombóticas del lupus eritematoso sistémico. *Sages Journals, 1*(1), 12-24. Recuperado el 4 de Septiembre de 2018, de https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0961203317734924?journalCode=lupa

Inanç, M., Donohoe, S., Ravirajan, C., Radway, L., Mackie, I., Machin, S., & Isenberg, D. (1998). Anti-B2-glycoprotein I, Anti-prorhrombin and anticardiolipin antibodies in a longitudinal study of patients with systemic lupus erythematosus anda the antiphospholipid syndrome. *British Journal of Rheumatology, 37*(10), 1089-1094. Recuperado el 9 de Agosto de 2018, de https://watermark.silverchair.com/371089.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAkowggJGBgkqhkiG9w0BBwaggI3MIICMwIBADCCAiwGCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMe5E6MPQTfxx1AO5JAgEQgIIB_TZ3LAIiCE2PXvqqEuDRkDMT_DMNO7Z6i8toMPHb1hbLp6jh

Isenberg, D., Manson, J., Ehrenstein, M., & Rahman, A. (2007). Cincuenta años de anticuerpos anti ADN: ¿nos estamos acercando al final del viaje? *Reumatología (Oxford), 1*(2), 46-1052. Recuperado el Julio de 2018, de

https://www.uptodate.com/contents/antibodies-to-double-stranded-ds-dna-sm-and-u1-rnp/abstract/1

Kavanaugh, A., & Solomon, D. (2002). Pautas para las pruebas inmunológicas de laboratorio en las enfermedades reumáticas: pruebas de anticuerpos anti-ADN. *Arthritis Rheum, 47*, 546.

Lanari, A. (2001). Severa en el Lupus eritematoso sistémico. Caso clínico discusión: Las manifestaciones pleuropulmonares del LES. *Lupus, 1*(1), 319-321. Recuperado el 7 de Agosto de 2018

Lema, L. (30 de Noviembre de 2005). *Capítulo XI: Otros compromisos cardiovasculares*. Recuperado el 4 de Agosto de 2018, de fac.org.ar: http://www.fac.org.ar/ccvc/llave/c292/llema.php

Li, E., & Tam, L. (1999). Hipertensión pulmonar en el lupus eritematoso sistémico: asociación clínica y supervivencia en 18 pacientes. *J Rheumatol, 26*(9), 1923-1929. Recuperado el 2 de Septiembre de 2018, de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10493670

Li, Z., Han, R., Yan, Z., Li, L., & Feng, Z. (20 de Julio de 2018). Antinuclear antibodies detection: A comparative study between automated recognition and conventional visual interpretation. *JLCA journal of clinical laboratory analysis, 0*(0), 24-29. Recuperado el 10 de Agosto de 2018, de https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcla.22619?af=R&

López, G., Aldana, A. F., Restrepo, J., & Rojas, A. (2003). Aplicación clínica de los anticuerpos en lupus eritematoso sistémico. *N Engl J Med, 10*(1), 32-45. Recuperado el 12 de Septiembre de 2018

López, G., Restrepo, J., Rojas, A., Rondón, F., & Iglesias, A. (2003). Aplicación clínica de los anticuerpos en lupuseritematoso sistémico. *Revista Colombiana de Reumatología, 10*(1), 32-45. Recuperado el 4 de Agosto de 2018, de https://www.researchgate.net/publication/237227703_Aplicacion_clinica_de_los_anticuerpos_en_lupus_eritematoso_sistemico

Lugones, M., Ramírez, M., & López, J. (2006). Síndrome antifosfolipídico. Algunos aspectos de interés para nuestra especialidad. *Rev Cubana Obstet Ginecol, 32*(3), 42-49. Recuperado el 2 de Agosto de 2018, de

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2006000300004&lng=es&tlng=es

Maldonado, M., Enciso, S., Escobar, M., Delgado, R., & Monroy, G. (Marzo-Abril de 2012). Adolescente con lupus eritematoso sistémico y síndrome de anticuerpos antifosfolípido. *Bol. Med. Hosp. Infant, 69*(2). Recuperado el 3 de Agosto de 2018, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462012000200009

Marcano, M., Monagas, A., Rodríguez, A., Ruotolo, A., Terán, J., & Urbaneja, D. (6 de Febrero de 2013). *Factores asociados con la respuesta inmunológica en el lupus cutáneo.* Recuperado el 3 de Septiembre de 2018, de vitae.ucv.ve: http://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE_2523.pdf

Margni, A. (1996). *Inmunología e inmunoquímica: Fundamentos 1* (5a ed.). Buenos Aires: Panamericana. Recuperado el 6 de Septiembre de 2018, de https://vdocuments.mx/documents/inmunologia-5671b3cba4c42.html

Mayo Clinic. (1 de Mayo de 2018). *Hipertensión pulmonar*. Recuperado el 8 de Agosto de 2018, de mayoclinic.org: https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/pulmonary-hypertension/symptoms-causes/syc-20350697

Mensah, K., Yadav, R., Trow, T. K., Brunet, C. M., & Fares, W. H. (2015). Hipertensión arterial pulmonar asociada al lupus: curso variable e importancia del pronto reconocimiento. *Case Rep Med, 1*(1), 328-435. Recuperado el 2 de Septiembre de 2018, de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4503546/

Mesa, M., Saldarriaga, C., Builes, Carlos, Quiroga, A., Aristizába, N., . . . Pinto, L. (2012). Síndrome antifosfolípido: descripción de una cohorte de pacientes colombianos y evaluación de los factores de riesgo para trombosis. *Rev.Colomb.Reumatol, 19*(4), 12-18. Recuperado el 1 de Agosto de 2018, de http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232012000400003

Mesquita, S., Castro, C., & Ikari, N. (2004). Probabilidad de compresión de la arteria coronaria principal izquierda basada en el diámetro del tronco pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar. *Am J Med, 116*, 369. Recuperado el 2 de Septiembre de 2018

Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (Agosto de 2013). *Lupus Eritematoso Sistémico (LES).* Recuperado el 30 de octubre de 2018, de instituciones.msp.gob.ec: http://instituciones.msp.gob.ec/documentos/Guias/Guia_lupus.pdf

Mittoo, S., & Fell, C. (2014). Manifestaciones pulmonares del lupus eritematoso sistémico. *Semin Respir Crit Care Med., 35*(2), 249-254. Recuperado el 2 de Septiembre de 2018, de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24668539

Mittoo, S., Gelber, A., Hitchon, C., Silverman, E., Pope, J., Fortin, P., . . . Peschken, C. (abril de 2010). Clinical and serologic factors associated with lupus pleuritis. *J Rheumatol, 37*(4), 747-753. Recuperado el 30 de octubre de 2018, de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20110526

Muniz, T., Miranda, A., Matos, M., Koppe, C., & Santos, L. (2012). DNA damage levels in systemic lupus erythematosus patients with low disease activity: An evaluation by comet assay. *Advances in Bioscience and Biotechnology, 3*(1), 983-988. Recuperado el 3 de Noviembre de 2018, de https://file.scirp.org/pdf/ABB20120700020_99514476.pdf

Muñoz, M., Regueiro, J., & Fernández, E. (29 de Abril de 2016). *De la genética del receptor de antígeno de los linfocitos T a una potencial diana terapéutica para tratar la malaria cerebral*. Recuperado el 10 de Agosto de 2018, de revistageneticamedica: https://revistageneticamedica.com/2016/04/29/linfocitos-receptor-antigeno/

Niu, Z., Zhang, P., & Tong, Y. (2015). Valor del genotipo HLA-DR en el lupus eritematoso sistémico y la nefritis lupus: un metaanálisi. *Int J Rheum Dis, 18*(1), 17-28. Recuperado el 3 de Septiembre de 2018, de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25546242

Olsson, K., & Palazzini, M. (Diciembre de 2015). Challenges in pulmonary hypertension: managing the unexpected. *Eur Respir Rev, 24*(138), 674-681. Recuperado el 2 de Agosto de 2018, de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26621981

Organización Mundial de la Salud. (2 de Enero de 2018). *Hipertensión*. Recuperado el 2 de Septiembre de 2018, de who.int: http://www.who.int/topics/hypertension/es/

Osch, X., Formiga, F., & López-Soto, A. (2012). Lupus eritematoso sistémico en el anciano. *Revista Española de Geriatría y Gerontología, 47*(2), 71-75. Recuperado el 20 de Agosto de 2018, de https://medes.com/publication/73439

Oxford University. (2001). *Diccionarios Oxford-Complutense: Medicina.* Editorial Complutense.

Oyarzo, J. (14 de Noviembre de 2015). *Resúmenes de conferencias.* Recuperado el 5 de Octubre de 2018, de ached.cl: https://www.ached.cl/upfiles/revistas/documentos/56464c82c8f96_resumenes_conferencias_64.pdf

Palomo, I., Pereira, J., & Palma, J. (2009). *Hematología: Fisiopatologia y Diagnóstico.* Talca, Chile: Editorial Universidad de Talca. Recuperado el Agosto de 2018, de https://vdocuments.site/documents/hematologia-56242f7ca29cb.html

Paz, E., Muñoz, C., Yuste, J., & Melero, I. (2017). *Balcells. La Clínica y el laboratorio* (22a ed.). Madrid: Elsevier. Recuperado el 2 de Septiembre de 2018

Pedraz, T., Bernabeu, P., & Vela, P. (2 de Enero de 2014). *Lupus Eritematoso Sistémico.* Recuperado el 3 de Agosto de 2018, de svreumatologia: http://www.svreumatologia.com/wp-content/uploads/2008/04/Cap-6-Lupus-eritematoso-sistemico.pdf

Pérez, A., Gutiérrez, L., Moruno, H., Sánchez, A., & Cuende, E. (2013). Lupus eritematoso sistémico (I). *ScienceDirect, 11*(32), 1955-1965. Recuperado el 7 de Agosto de 2018, de https://www.sciencedirect.com/journal/medicine-programa-de-formacion-medica-continuada-acreditado/vol/11/issue/32

Pinto, L., Velásquez, C., & Márquez, J. (2008). Subgrupos de Lupus Eritematoso Sistémico: influencia de la edad de inicio, la raza, el sexo y el perfil de anticuerpos en las manifestaciones clínicas de la enfermedad. *Rev.Colomb.Reumatol, 15*(4), 25-30. Recuperado el 15 de Agosto de 2018, de http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232008000400004

Pliego, C. (2011). *Puesta al dia en Medicina Interna: Temas de Inmunologia y Alergias.* México, D. F: Editorial Alfil. Recuperado el Diciembre de 2018, de https://edoc.site/puesta-al-dia-en-medicina-interna-temas-de-inmunologia-y-alergias-pdffree.

Pouymiró, P., Pouymiró, Y., & Pouymiró, I. (2012). Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. *Medisan, 6*(3), 23-28. Recuperado el 1 de Octubre de 2018, de

http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192012000300014&script=sci_arttext&tlng=pt

Pretel, M., Marqués, L., & España, A. (Enero-Febrero de 2014). Lupus eritematoso inducido por fármacos. *Actas Dermo-Sifiliog, 105*(1), 1-104. Recuperado el 4 de Septiembre de 2018, de http://www.actasdermo.org/es-lupus-eritematoso-inducido-por-farmacos-articulo-S0001731012004516

Provan, D., Baglin, T., Dokal, I., & De Vos, J. (2017). *Manual de Hematología Clínica* (4a ed.). Madrid: Elsevier. Recuperado el 4 de Agosto de 2018

Racca, F., Toncel, Á., & Martínez, J. (2016). Hipertensión pulmonar asociada con lupus eritemato sistémico. *Salud(i) Ciencia*, 259-263. doi:www.dx.doi.org/10.21840/siic/153083

Rahman, A., & Isenberg, D. (2008). Lupus eritematoso sistémico. *N Engl J Med, 358*(9), 929-939. Recuperado el 2 de Agosto de 2018, de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18305268

Ramirez, G., Gamarra, G., Badillo, A., Daza, B., & Uribem, B. (2013). *Guías de práctica clínica basadas en la evidencia, Lupus Eritematoso Sistémico.* México: Seguro Social. Recuperado el 4 de Septiembre de 2018, de http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/Lupus.pdf

Ramos, M., García, M., Gómez, J., Calvo, J., & Font, J. (2005). *Enfermedades: Autoinmunes sistémicas y reumatológicas* (1a ed.). Barcelona: Masson, S.A.

Romaní, F., Atencia, F., Cuadra, J., & Canelo, C. (2008). Lupus eritematoso sistémico, en un paciente varón: a propósito de un caso. *An Fac med, 69*(1), 37-41. Recuperado el 2 de Septiembre de 2018, de http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v69n1/a08v69n1

Roveto, S., Sandoval, A., & Rimoldi, D. (2004). Niveles Séricos de Prolactina, Estrógenos y Andrógenos en Mujeres con Lupus Eritematoso Sistemico (LES). *41*(1), 68. Recuperado el 4 de Septiembre de 2018, de http://www.raem.org.ar/numeros/2004-vol41/suplemento/vol41-sup-042-esp.html

Rúa, I. (2014). *Manual SER de enfermedades reumáticas.* Madrid: Elsevier. Recuperado el 6 de Septiembre de 2018, de https://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/09/Manual_ERAS.pdf

Rúa, I. (2015). Lo mejor del año en lupus eritematoso sistémico. What is new in systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin, 11*(1), 27-32. Recuperado el 7 de Septiembre de 2018, de http://www.reumatologiaclinica.org/es/lo-mejor-del-ano-lupus/articulo/S1699258X14002010/

Ruiz, L. F.–F. (2015). *Tratado de Trombosis.* Mexico: Alfil S.A de C.V.

Runo, J., & Loyd, J. (2004). Hipertensión pulmonar primaria. *Lancet, 361*(1), 1533. Recuperado el 5 de Julio de 2018, de https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-pulmonary-hypertension-in-adults/abstract/2

Sugiura, A., Funabashi, N., Ozawa, K., & Kobayashi, Y. (octubre de 2016). Left ventricular diastolic dysfunction and increased left ventricular mass index related to pulmonary hypertension in patients with systemic autoimmune disease without pericardial effusion. *Int J Cardiol, 220*, 268-272. Recuperado el 30 de octubre de 2018, de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27390939

Torre, O., & Harari, S. (2011). Afectación pleural y pulmonar en el lupus eritematoso sistémico. *Presse med, 40*(2), 19-29. Recuperado el 2 de Septiembre de 2018, de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21194884

Ünlü, O., Stephane, Z., & Doruk, E. (Junio de 2016). The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *EJR. Europa Journal Rheumatol, 3*(2), 75-84. Recuperado el 2 de Agosto de 2018, de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5042235/

Villa, A., & Mandell, B. (septiembre de 2011). Trastornos cardiovasculares y enfermedad reumática. *Rev Esp Cardiol, 64*(9), 809-817. Recuperado el 30 de Octubre de 2018, de http://www.revespcardiol.org/es/trastornos-cardiovasculares-enfermedad-reumatica/articulo/90025323/

Vincze, K., Odler, B., & Müller, V. (2016). A szisztémás lupus erythematosus pulmonalis manifesztációi. *Összefoglaló Közlemény, 157*(29), 1154-1160. Recuperado el 12 de Agosto de 2018, de http://real.mtak.hu/38301/1/650.2016.30482.pdf

Vittone, L., & Mundiña, C. (9 de Enero de 2014). *Endotelio vascular e hipertensión.* Recuperado el 23 de Septiembre de 2018, de fac.org.ar: http://www.fac.org.ar/1/publicaciones/libros/tratfac/hta_01/endotelio2.pdf

Voulgari, P., Katsimbri, P., Alamanos, Y., & Drosos, A. (2002). Gender and age differences in systemic lupus erythematosus. A study of 489 Greek patients with a review of the literature. *Lupus, 11*(11), 722–729.

Ware, D., Sharma, V., Kalekar, L., Kamble, A., Mahajan, A., & Gokhale, Y. (2015). Mayor incidencia de hipertensión pulmonar en el lupus positivo al anticuerpo antifosfolípido. *J Assoc Physicians India, 63*(4), 17-20. Recuperado el 3 de Agosto de 2018, de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26591164

Whittingham, S. (1988). *Autoantibodies in systemic lupus erythematosus. Annals of the Academy of Medicine Singapor* (3a ed.). Elsevier. Recuperado el 3 de Septiembre de 2018

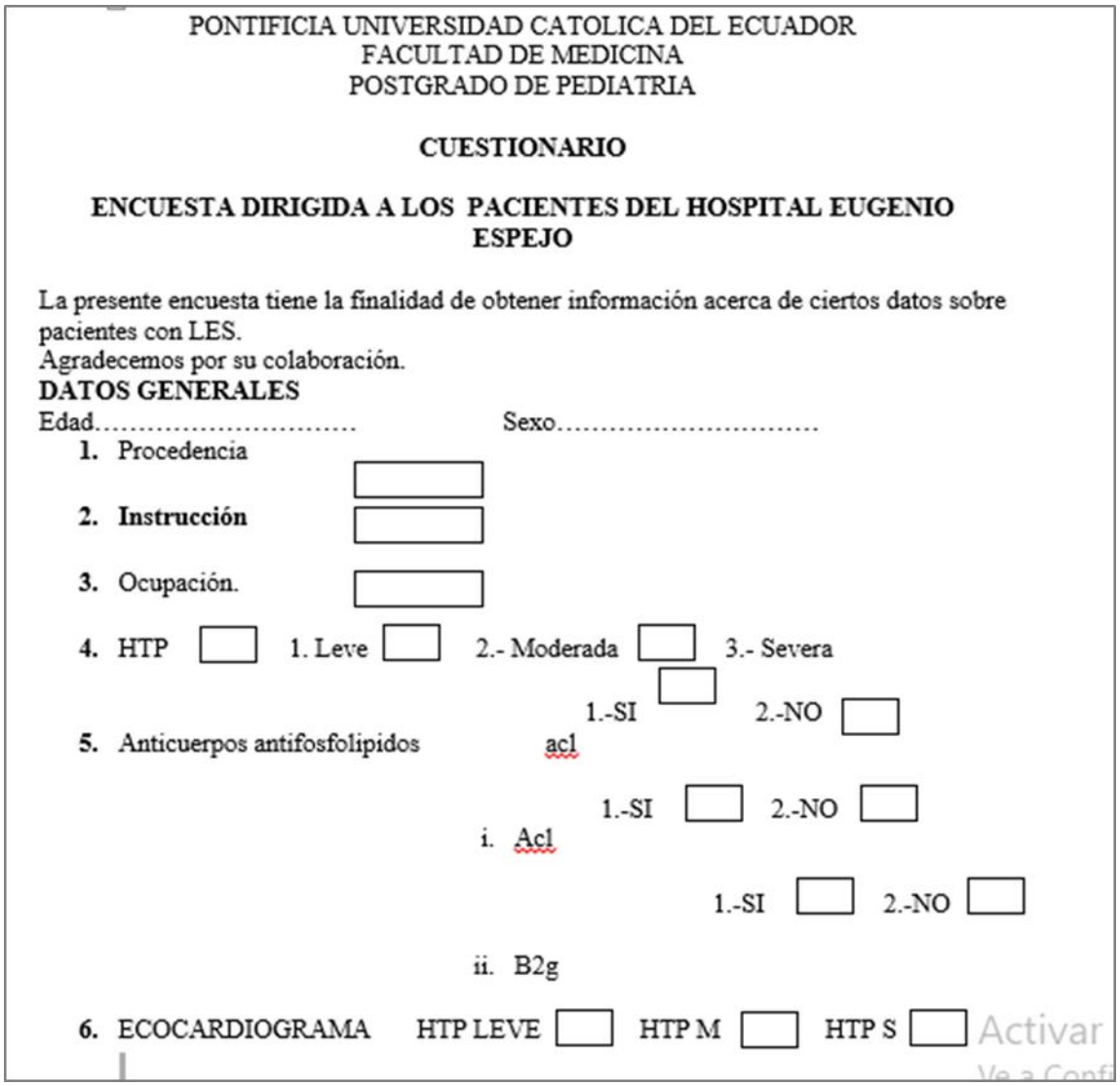
Xia, Y., Tu, S., Hu, Y., Wang, Y., Chen, Z., Día, H., & Ross, K. (2013). Hipertensión pulmonar en el lupus eritematoso sistémico: una revisión y análisis sistemáticos de 642 casos en la población china. *Reumatol Int ., 33*(5), 1211-1217. Recuperado el 2 de Septiembre de 2018, de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3632720/

Zagolin, M., & Llancaqueo, M. (2015). Hipertensión pulmonar: Importancia de un diagnóstico precoz y tratamiento específico. *Elsevier, 26*(3), 264-420. Recuperado el 8 de Septiembre de 2018, de http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-hipertension-pulmonar-importancia-de-un-S0716864015000693

Zuily, S., Domingues, V., Suty, C., Eschwège, V., Bertoletti, L., Chaouat, A., Wahl, D. (2017). Los anticuerpos antifosfolípidos pueden identificar a los pacientes con lupus con riesgo de hipertensión pulmonar: una revisión sistemática y un metanálisis. *Autoimmun Rev, 16*(6), 576-586. Recuperado el 15 de Septiembre de 2018, de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28411166

ANEXOS

Anexo A. Encuesta dirigida a los pacientes del Hospital Eugenio Espejo



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSTGRADO DE PEDIATRIA

CUESTIONARIO

ENCUESTA DIRIGIDA A LOS PACIENTES DEL HOSPITAL EUGENIO ESPEJO

La presente encuesta tiene la finalidad de obtener información acerca de ciertos datos sobre pacientes con LES.
Agradecemos por su colaboración.

DATOS GENERALES

Edad..... Sexo.....

1. Procedencia
2. **Instrucción**
3. Ocupación.
4. HTP 1. Leve 2.- Moderada 3.- Severa
5. Anticuerpos antifosfolipidos acl
   1.-SI 2.-NO
   i. Acl
      1.-SI 2.-NO
   ii. B2g
      1.-SI 2.-NO
6. ECOCARDIOGRAMA HTP LEVE HTP M HTP S

Activar
Ve a Confi

Anexo B. Resultados estadísticos

Tabla 19. Comparación *Chi-cuadrado de Pearson* entre la hipertensión pulmonar (HTP) y las variables sociodemográficas

Descriptiva	**Hipertensión pulmonar en LES**		**Total**
	Ausencia	Presencia	
Genero			
Femenino	57 (57,58%)	42 (42,42%)	99 (75,00%)
Masculino	21 (63,64%)	12 (36,36%)	33 (25,00%)
Total	**78 (59,09%)**	**54 (40,91%)**	**132 (100,00%)**
p-valor		**0,540**	
Edad			
15-19 años	11 (44,00%)	14 (56,00%)	25 (18,94%)
20 - 24 años	18 (58,06%)	13 (41,94%)	31 (23,48%)
25 - 29 años	14 (53,85%)	12 (46,15%)	26 (19,70%)
30 - 34 años	14 (66,67%)	7 (33,33%)	21 (15,91%)
35 - 39 años	11 (73,33%)	4 (26,67%)	15 (11,36%)
40 - 44 años	5 (83,33%)	1 (16,67%)	6 (4,55%)
> 44 años y +	5 (62,50%)	3 (37,50%)	8 (6,06%)
Total	**78 (59,09%)**	**54 (40,91%)**	**132 (100,00%)**
p-valor	**0,432**		
Etnias			
Blanco	1 (50,00%)	1 (50,00%)	2 (1,52%)
Mestizo	72 (59,02%)	50 (40,98%)	122 (92,42%)
Afroamericano	4 (57,14%)	3 (42,86%)	7 (5,30%)
Indígena	1 (100,00%)	0 (0,00%)	1 (0,76%)
Total	**78 (59,09%)**	**54 (40,91%)**	**132 (100,00%)**
p-valor	**0,856**		
Nivel de instrucción			
Analfabeta	1 (33,33%)	2 (66,67%)	3 (2,27%)
Primaria incompleta	6 (85,71%)	1 (14,29%)	7 (5,30%)
Primaria completa	17 (62,96%)	10 (37,04%)	27 (20,45%)
Secundaria incompleta	8 (61,54%)	5 (38,46%)	13 (9,85%)
Secundaria completa	33 (55,93%)	26 (44,07%)	59 (44,70%)
Superior incompleta	8 (66,67%)	4 (33,33%)	12 (9,09%)
Superior completa	5 (45,45%)	6 (54,55%)	11 (8,33%)
Total	**78 (59,09%)**	**54 (40,91%)**	**132 (100,00%)**
p-valor	**0,616**		
Ocupación			
De casa	45 (61,64%)	28 (38,36%)	73 (55,30%)
De oficina	4 (44,44%)	5 (55,56%)	9 (6,82%)
De campo	3 (50,00%)	3 (50,00%)	6 (4,55%)
Otros	26 (59,09%)	18 (40,91%)	44 (33,33%)
Total	**78 (59,09%)**	**54 (40,91%)**	**132 (100,00%)**
p-valor	**0,753**		
Provincias de procedencias			
Bolívar	1 (33,33%)	2 (66,67%)	3 (2,27%)
Carchi	1 (33,33%)	2 (66,67%)	3 (2,27%)
Chimborazo	4 (66,67%)	2 (33,33%)	6 (4,55%)
Cotopaxi	2 (100,00%)	0 (0,00%)	2 (1,52%)
Esmeraldas	5 (100,00%)	0 (0,00%)	5 (3,79%)
Guayas	1 (50,00%)	1 (50,00%)	2 (1,52%)
Imbabura	5 (71,43%)	2 (28,57%)	7 (5,30%)

Lago agrio	0 (0,00%)	1 (100,00%)	1 (0,76%)
Loja	1 (25,00%)	3 (75,00%)	4 (3,03%)
Los Ríos	6 (66,67%)	3 (33,33%)	9 (6,82%)
Manabí	8 (66,67%)	4 (33,33%)	12 (9,09%)
Orellana	2 (100,00%)	0 (0,00%)	2 (1,52%)
Pichincha	34 (55,74%)	27 (44,26%)	61 (46,21%)
Santo Domingo de los Tsachilas	5 (62,50%)	3 (37,50%)	8 (6,06%)
Tena	2 (100,00%)	0 (0,00%)	2 (1,52%)
Tungurahua	0 (0,00%)	2 (100,00%)	2 (1,52%)
O/P	1 (33,33%)	2 (66,67%)	3 (2,27%)
Total	**78 (59,09%)**	**54 (40,91%)**	**132 (100,00%)**
p-valor	**0,335**		

Fuente: Datos del estudio
Elaborado por: Villena, L. (2018)

Tabla 20. Comparación *Chi-cuadrado de Pearson* entre los niveles de hipertensión pulmonar (HTP) y las variables sociodemográficas

Descriptiva	**Nivel de hipertensión pulmonar en LES**			**Total**
	Leve	Moderada	Severa	
Genero				
Femenino	29 (50,88%)	24 (42,11%)	4 (7,02%)	57 (73,08%)
Masculino	13 (61,9%)	8 (38,1%)	0 (0%)	21 (26,92%)
Total	**42 (53,85%)**	**32 (41,03%)**	**4 (5,13%)**	**78 (100%)**
p-valor		**0,391**		
Edad				
15-19 años	5 (45,45%)	4 (36,36%)	2 (18,18%)	11 (14,1%)
20 - 24 años	11 (61,11%)	7 (38,89%)	0 (0%)	18 (23,08%)
25 - 29 años	8 (57,14%)	6 (42,86%)	0 (0%)	14 (17,95%)
30 - 34 años	6 (42,86%)	7 (50%)	1 (7,14%)	14 (17,95%)
35 - 39 años	6 (54,55%)	4 (36,36%)	1 (9,09%)	11 (14,1%)
40 - 44 años	3 (60%)	2 (40%)	0 (0%)	5 (6,41%)
> 44 años y +	3 (60%)	2 (40%)	0 (0%)	5 (6,41%)
Total	**42 (53,85%)**	**32 (41,03%)**	**4 (5,13%)**	**78 (100%)**
p-valor		**0,829**		
Etnias				
Blanco	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,28%)
Mestizo	38 (52,78%)	31 (43,06%)	3 (4,17%)	72 (92,31%)
Afroamericano	3 (75%)	0 (0%)	1 (25%)	4 (5,13%)
Indígena	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (1,28%)
Total	**42 (53,85%)**	**32 (41,03%)**	**4 (5,13%)**	**78 (100%)**
p-valor		**0,272**		
Nivel de instrucción				
Analfabeta	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (1,28%)
Primaria incompleta	4 (66,67%)	2 (33,33%)	0 (0%)	6 (7,69%)
Primaria completa	11 (64,71%)	5 (29,41%)	1 (5,88%)	17 (21,79%)
Secundaria incompleta	3 (37,5%)	5 (62,5%)	0 (0%)	8 (10,26%)
Secundaria completa	20 (60,61%)	11 (33,33%)	2 (6,06%)	33 (42,31%)

Superior incompleta	3 (37,5%)	4 (50%)	1 (12,5%)	8 (10,26%)
Superior completa	1 (20%)	4 (80%)	0 (0%)	5 (6,41%)
Total	**42 (53,85%)**	**32 (41,03%)**	**4 (5,13%)**	**78 (100%)**
p-valor		**0,611**		
Ocupación				
De casa	25 (55,56%)	17 (37,78%)	3 (6,67%)	45 (57,69%)
De oficina	1 (25%)	3 (75%)	0 (0%)	4 (5,13%)
De campo	2 (66,67%)	1 (33,33%)	0 (0%)	3 (3,85%)
Otros	14 (53,85%)	11 (42,31%)	1 (3,85%)	26 (33,33%)
Total	**42 (53,85%)**	**32 (41,03%)**	**4 (5,13%)**	**78 (100%)**
p-valor		**0,848**		
Provincias de procedencias				
Bolívar	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,28%)
Carchi	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (1,28%)
Chimborazo	3 (75%)	1 (25%)	0 (0%)	4 (5,13%)
Cotopaxi	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	2 (2,56%)
Esmeraldas	3 (60%)	2 (40%)	0 (0%)	5 (6,41%)
Guayas	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (1,28%)
Imbabura	4 (80%)	1 (20%)	0 (0%)	5 (6,41%)
Loja	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,28%)
Los Ríos	4 (66,67%)	2 (33,33%)	0 (0%)	6 (7,69%)
Manabí	3 (37,5%)	4 (50%)	1 (12,5%)	8 (10,26%)
Orellana	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	2 (2,56%)
Pichincha	17 (50%)	14 (41,18%)	3 (8,82%)	34 (43,59%)
Santo Domingo de los Tsachilas	4 (80%)	1 (20%)	0 (0%)	5 (6,41%)
Tena	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	2 (2,56%)
O/P	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (1,28%)
Total	**42 (53,85%)**	**32 (41,03%)**	**4 (5,13%)**	**78 (100%)**
p-valor		**0,964**		

Fuente: Datos del estudio
Elaborado por: Villena, L. (2018)