



Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología

Especialización Médico-Quirúrgica en Medicina Interna

Impacto terapéutico del uso de vasodilatadores pulmonares (inhibidores de la fosfodiesterasa 5 y antagonista de endotelina 1) en pacientes con hipertensión arterial pulmonar a 2600 msnm

Presentado por:

Luis David Medina Lee, Gabriel Antonio Oliver Hernández

Bogotá D.C. 30 de mayo 2021



Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología

Especialización Médico-Quirúrgica en Medicina Interna

Impacto terapéutico del uso de vasodilatadores pulmonares (inhibidores de la fosfodiesterasa 5 y antagonista de endotelina 1) en pacientes con hipertensión arterial pulmonar a 2600 msnm

Presentado por:

Luis David Medina Lee, Gabriel Antonio Oliver Hernández

Bajo la dirección de:

Rafael Conde Camacho

Bogotá D.C. 30 de mayo 2021

IDENTIFICACIÓN DEL PROYECTO

Institución académica: Universidad del Rosario - Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología – Fundación Neumológica Colombiana

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: Impacto terapéutico del uso de vasodilatadores pulmonares (inhibidores de la fosfodiesterasa 5 y antagonista de endotelina 1) en pacientes con hipertensión arterial pulmonar a 2600 msnm

Tipo de investigación: Analítico de tipo corte transversal.

Estudiantes/Investigadores principales: Luis David Medina Lee, Gabriel Antonio Oliver Hernández. Residentes de Medicina Interna

Investigadores asociados: Emily Rincón Álvarez, Camilo Rodríguez Cortez, Katherine Díaz

Asesor clínico o temático: Rafael Conde Camacho

Asesor metodológico: Mauricio González

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a todos los miembros por su participación durante la investigación y al personal asistencial de Fundación Neumológica Colombiana - Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología por su dedicación con el cuidado de los pacientes. Especial agradecimiento a las familias de los investigadores por su apoyo y comprensión durante el tiempo invertido.

RESUMEN

Introducción: El tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial es un reto clínico, ya que requiere una estrategia compleja y multidisciplinaria, fundamentada en el uso de vasodilatadores pulmonares. Las investigaciones actuales se enfocan principalmente en los efectos a largo plazo de terapias combinadas, utilizando estrategias de manera secuencial (monoterapia y posteriormente con terapia aditiva) o iniciar en combinación; sin embargo, en Colombia aún no disponemos de estudios que evalúen la eficacia de estas estrategias en nuestra población.

Materiales y métodos: Estudio observacional analítico con muestreo por conveniencia, donde se estudiaron 102 pacientes con diagnóstico hipertensión arterial pulmonar en manejo con vasodilatadores pulmonares (inhibidores de fosfodiesterasa 5 y antagonistas de endotelina 1) , y que cumplieron el proceso de seguimiento en el programa de Hipertensión pulmonar en la Fundación Neumológica Colombiana. El objetivo del trabajo es determinar su impacto terapéutico mediante la evaluación de cambios en estratificación de riesgo, clase funcional NYHA, progresión de variables hemodinámicas y progresión a uso de prostanoides a 2.600 msnm.

Resultados:

De los 150 pacientes analizados, el 68% (N= 102) se encontraban en tratamiento con vasodilatadores pulmonares y con seguimiento completo. Se observó predominio población femenina (80.4%) con clase funcional al ingreso NYHA II y III (82.4%), grupos farmacológicos empleados ARE-1 (92%) y IPDE-5 (72.5%). Se encontró mejoría en estratificación de riesgo en las 3 categorías (bajo, mediano y alto riesgo) con respecto al ingreso, de 6 a 12 meses, y de 18 a 24 meses ($P = <0,001$). Adicionalmente el síncope como marcador de mal pronóstico se redujo de 17.3% a 0% a 24 meses de seguimiento con terapia ($p <0,001$). También se encontró una tendencia a la mejoría de la clase funcional principalmente NYHA III y IV con paso a NYHA I (8.8% y 3% respectivamente) sin significancia estadística ($P= 0,158$).

En 38 pacientes (37.2%) se escalona la terapia a uso de prostanoides con mediana de tiempo de adición (P25 – P75) de 19,8 (3,0 – 24,0) meses, usando los análogos de prostaglandinas Iloprost (47.7%), Treprostinil (36.8%) y Epoprostenol (15.8%).

Conclusiones:

El impacto terapéutico del uso de vasodilatadores pulmonares se ve reflejado de forma estadísticamente significativa en disminución de estratificación de riesgo y síncope como marcadores de mortalidad, con tendencia hacia la mejoría en clase funcional NYHA con respecto al ingreso. La progresión a terapias avanzadas como prostanoides se indica en una mediana de 19 meses con predominio 70% de estos antes de los 2 años.

Palabras Clave: Hipertensión arterial pulmonar, inhibidores de fosfodiesterasa 5, antagonistas de endotelina, vasodilatadores pulmonares, bosentan, sildenafil.

Tabla de contenido

TÍTULO GENERAL DEL PROYECTO:.....	9
INVESTIGADORES (AUTORES).....	9
RESUMEN EJECUTIVO	9
GLOSARIO	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	10
MARCO TEÓRICO	12
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	18
OBJETIVOS:	18
Objetivo Principal	18
Objetivos específicos	18
MATERIALES Y MÉTODOS	19
Diseño del estudio:	19
Marco muestral:	20
Población:	20
Criterios de inclusión	20
Criterios de exclusión	21
Mecanismo de recolección de información	21
Determinación de caso	21
Definiciones operativas	21
Operacionalización de variables.....	22
Hipótesis	27

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	27
Técnicas, Procedimientos E Instrumentos A Utilizar En La Recolección De Datos	28
Métodos estadísticos.....	29
Control de sesgo y error	29
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	30
RESULTADOS.....	31
Figura 1: Flujograma de pacientes.....	32
Tabla 1. Características de los pacientes al inicio del seguimiento (N=102).....	33
Tabla 2. Clasificación Grupo I	34
Tabla 3. Tipo de vasodilatador	35
TABLA 4. Tipo de prostanoide	35
TABLA 5. Tiempo de adición del prostanoide.....	36
Figura 2. Frecuencia de adicción de prostanoide en relación con los meses desde el ingreso al estudio	37
Tabla 6. Caminata de 6 minutos	38
Figura 3. Cambios en Clase funcional NYHA al ingreso, 12 y 24 meses postratamiento .	39
Tabla 7. Cambios NYHA, Síncope y Categoría de riesgo	39
Figura 4. Distribución de estratificación de riesgo según ingreso o mes de tratamiento	40
DISCUSIÓN	40
LIMITACIONES.....	42
CONCLUSIONES.....	43
REFERENCIAS	44
ANEXO 1. Formato de autorización de datos	49

TÍTULO GENERAL DEL PROYECTO:

IMPACTO TERAPÉUTICO DEL USO DE VASODILATADORES PULMONARES (INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 Y ANTAGONISTA DE ENDOTELINA 1) EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR A 2600 MSNM

INVESTIGADORES (AUTORES)

Rafael Conde Camacho², Luis David Medina Lee¹, Gabriel Antonio Oliver Hernández¹ Emily Rincón Álvarez², Camilo Rodríguez Cortez², Katherine Díaz ²

1: Departamento de Medicina interna. Fundación Cardioinfantil.

2: Grupo de Hipertensión Pulmonar. Fundación Neumológica Colombiana.

Asesor metodológico: Mauricio González

RESUMEN EJECUTIVO

La hipertensión arterial pulmonar es una patología que ha venido en aumento y representa una causa importante de morbilidad y mortalidad. Los principales desenlaces como la sobrecarga del ventrículo derecho, falla cardíaca derecha y la muerte, han permitido desarrollar diferentes abordajes terapéuticos. El objetivo es determinar el impacto del tratamiento con vasodilatadores pulmonares (inhibidores de fosfodiesterasa 5 y antagonistas de endotelina 1) en pacientes con hipertensión arterial pulmonar a 2600 msnm y evaluar su relación con variables demográficas, clínicas y de función pulmonar en una institución de alta complejidad y la necesidad de progresión a terapias de segunda línea tipo prostanoïdes.

GLOSARIO

IPDE-5	Inhibidor de fosfodiesterasa 5
ARE-1	Antagonista de receptor de endotelina 1
HAP	Hipertensión arterial pulmonar
FCI	Fundación Cardioinfantil
FNC	Fundación Neumológica Colombiana
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
RVP	Resistencia Vascular Pulmonar
PCP	Presión de cuña pulmonar
IC	Índice Cardíaco
IMC	Índice de masa corporal
PSAP	Presión Sistólica de la Arteria Pulmonar
PAPm	Presión arterial pulmonar media
UW	Unidades Wood
BNP	Péptido Natriurético Atrial
UC	Unidad de Cuidado intensivo

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) se caracteriza por un incremento de la presión media de la arteria pulmonar (PAPm) ≥ 25 mmHg en reposo evaluado por cateterismo derecho. El término Hipertensión arterial pulmonar (HAP) o HP del grupo 1, describe una subpoblación caracterizada hemodinámicamente por la presencia de HP precapilar, la cual incluye una presión de enclavamiento de la arteria pulmonar al final de la espiración (PAWP) de 15 mm Hg y una resistencia vascular pulmonar (RVP) > 3 unidades Wood, siendo considerada como una enfermedad huérfana. Puede ser idiopática o desarrollarse en el contexto de

enfermedades del tejido conectivo, medicamentos, alteraciones genéticas, infecciones como VIH y esquistosomiasis, y enfermedades congénitas cardíacas, entre otras (1–4). La edad de presentación varía entre 40 a 65 años, dependiendo del registro consultado, y su pronóstico no suele ser muy favorable, encontrando reportes de mortalidad hasta de un 22% en seguimientos realizados a 40 meses, con registros de supervivencia en pacientes sin tratamiento a uno, tres, cinco y siete años, desde el momento del diagnóstico, fueron de 85%, 68%, 57% y 49% respectivamente (5–7).

El tratamiento de la HAP requiere una estrategia de abordaje con un equipo multidisciplinario, y su terapia específica se basa en la intervención farmacológica con vasodilatadores pulmonares. Estos pueden aplicarse de manera secuencial (monoterapia y posteriormente con terapia aditiva) o iniciar en combinación, encontrando posterior a su inicio, reducción del deterioro clínico, RVP, PAPm, y mejoría en la clase funcional; con mayor evidencia en terapias combinadas. El tratamiento descrito ha sido efectivo únicamente en pacientes con el perfil hemodinámico mencionado (8–12). Así, se busca intervención en las tres principales alteraciones fisiopatológicas en donde encontramos expresión de endotelina, prostaglandinas y óxido nítrico; con fármacos que actúan a este nivel como los antagonistas de los receptores de endotelina (bosentan, ambrisentan, macitentan), inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil y tadalafil), estimuladores de la guanilato-ciclasa soluble (riociguat y análogos de la prostaciclina como iloprost, treprostinil y epoprostenol). El modo de inicio de tratamiento y escalonamiento terapéutico representa un reto para el clínico por la escasa disponibilidad de estudios aleatorizados a largo plazo (13–15).

Se han ofrecido recomendaciones internacionales para el tratamiento según el fenotipo clínico de riesgo (1); sin embargo, no se dispone de experiencia local con las terapias disponibles, por lo que desarrollamos este estudio en una institución de cuarto nivel en la ciudad de Bogotá, especializada en la atención de pacientes con patología pulmonar. Por lo anterior, el propósito de esta investigación fue determinar el impacto terapéutico del uso

de vasodilatadores pulmonares inhibidores de fosfodiesterasa 5 y antagonistas de endotelina 1 en pacientes con hipertensión arterial pulmonar a 2600 msnm a 6-12 meses y 18-24 meses, y así determinar los beneficios del manejo inicial dual o aditivo sobre monoterapia como primera terapia.

MARCO TEÓRICO

La hipertensión pulmonar (HP) es una alteración fisiopatológica que puede ser el resultado de múltiples condiciones clínicas. Es definida, según las Guías Europeas para el diagnóstico y tratamiento de la HTP, como el incremento de la presión media de la arteria pulmonar (PAPm) ≥ 25 mmHg en reposo evaluado por cateterismo derecho (1). La medición de la PAPm en reposo arroja resultados considerados normales, en el rango de 14 ± 3 mmHg con un límite superior normal de aproximadamente 20 mmHg (6). Se debe diferenciar el término hipertensión pulmonar, de hipertensión arterial pulmonar, ya que este último corresponde a un grupo de pacientes caracterizados por la presencia de HP precapilar, en ausencia de otras causas de HP (2). Esta patología afecta gran porcentaje de la población mundial; en el Reino Unido existe una prevalencia de 97 casos por millón de habitantes, con una relación hombre: mujer de 1:1.8. En HP del grupo 1, se reportan incidencias con entre 1.1-7.6 casos por millón de habitante/año, con prevalencias de 4.6-26 casos por millón de habitantes (16).

La evolución de la clasificación de la hipertensión pulmonar, y dentro de su categoría de HAP, ha llevado a clasificar la misma en las siguientes entidades:

1. Hipertensión arterial pulmonar.

1.1 HAP idiopática

1.2 HAP heredable

1.3 HAP inducida por fármacos y toxinas

1.4 HAP asociada con:

1.4.1 Enfermedad del tejido conectivo

1.4.2 infección por VIH

1.4.3 Hipertensión portal

1.4.4 Enfermedad cardíaca congénita

1.4.5 Esquistosomiasis

1.5 PAH respondedores a largo plazo a los bloqueadores de los canales de calcio

1.6 HAP con características manifiestas de afectación venosa / capilar

1.7 PH persistente del síndrome del recién nacido

Tomado de: Simonneau, G., Montani, D., Celermajer, D. S., Denton, C. P., Gatzoulis, M. A., Krowka, M. Souza, R. (2018). Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. European Respiratory Journal, 1801913.

Según diversas combinaciones de las presiones en circulación pulmonar, gasto cardíaco (GC), gradiente de presión diastólica, evaluados en condiciones clínicas estables, se muestran diferentes definiciones hemodinámicas de HP (PAPm $\geq$ 25 mmHg) (1):

- HP precapilar, definido por una presión de cuña de la arteria pulmonar (PCP) $\leq$ 15 mmHg y una resistencia vascular pulmonar (RVP) > 3 unidades Wood (WU). A las que pertenecen los grupos 1, 3, 4 y algunas del grupo 5
- HP poscapilar, definido por una presión de cuña de la arteria pulmonar (PCP) > 15 mmHg. A las que pertenecen los grupos 2 y algunas del grupo 5.

Hay que tener en cuenta que la hipertensión pulmonar se debe clasificar no solo por parámetros clasificatorios previamente descritos, sino realizando una combinación de clínica, factores hemodinámicos e imágenes (ecocardiografía, tomografía computarizada multidetector, angiografía pulmonar). Existen caso en la literatura en que el fenotipo de

hipertensión pulmonar supere los parámetros hemodinámicos descritos, por ejemplo paciente con múltiples comorbilidades (hipertensión arterial, isquemia del miocardio, disfunción diastólica) pero con presión de cuña de la arteria pulmonar ≤ 15 mmHg que fenotípicamente sería clasificada como hipertensión pulmonar postcapilar o pacientes jóvenes sin riesgo cardiovascular y prueba de ventilación/perfusión normal con PCP >15 mmHg clasificado como hipertensión pulmonar precapilar con cambios hemodinámicos secundarios a falla cardiaca derecha (17).

Existen síntomas y signos que pueden estar en relación con la HAP; entre ellos se encuentran disnea de esfuerzo, fatiga, debilidad, dolor torácico, mareo, síncope, tos, hemoptisis, aparición de arritmias, adicionalmente puede encontrar segundo ruido cardíaco aumentado en intensidad, ingurgitación yugular, reflujo hepatoyugular, edemas en extremidades, ascitis y hepatomegalia (18). El electrocardiograma usualmente es normal; y la radiografía generalmente muestra crecimiento de cavidades. Los laboratorios pueden ayudar a diferenciar algunas formas de HP e indicar compromiso orgánico; considerando toma de química sanguínea general, pruebas de función tiroidea y un perfil hepático, BNP y NT-proBNP, y pruebas de tamizaje para enfermedades del tejido conectivo, pruebas para VIH y hepatitis, son requeridas (1, 18). Deben realizarse pruebas de función pulmonar, en donde usualmente existe un componente restrictivo, al menos leve (18, 19). El ecocardiograma es una herramienta útil en el abordaje de esta patología, con base en los hallazgos, se establecen tres grupos ecocardiográficos, aquellos con baja, intermedia y alta probabilidad de presentar HP; definiendo si requiere realización de cateterismo cardiaco derecho (18). Con la realización de cateterismo derecho, se evalúa el impacto hemodinámico, y beneficio de realización de la prueba de vasorreactividad en pacientes seleccionados (beneficio de tratamiento con calcioantagonistas). Se debe evitar la clasificación errónea en pacientes PCP elevada sin factores de riesgo de hipertensión postcapilar (1). Por este motivo se deben tener en cuenta otras medidas como la resistencia vascular pulmonar $RVP >3$ WU para hablar de hipertensión arterial pulmonar. (2).

En la exposición a corto plazo a gran altitud, se ha encontrado síntesis defectuosa del óxido nítrico epitelial vascular y endotelial (ON), aumento de la biodisponibilidad de la endotelina-1 y la hiperactivación del sistema nervioso simpático, causante de hipertensión pulmonar hipóxica exagerada; así pues, se ha demostrado que los medicamentos que aumentan la biodisponibilidad de ON, atenúan la vasoconstricción pulmonar inducida por endotelina-1 o previenen la activación simpática exagerada. Los mecanismos que sustentan la hipertensión pulmonar crónica en los habitantes de gran altitud son menos conocidos. Pocos estudios han examinado los efectos del tratamiento farmacológico de la hipertensión pulmonar a gran altitud, y de éstos, se ha informado que el bosentan disminuye la presión de la arteria pulmonar en habitantes de gran altitud (8).

El tratamiento de la HAP requiere una estrategia compleja de abordaje en estos pacientes, en el que un ejercicio multidisciplinario es necesario. Tiene como objetivo general, lograr un estado de bajo riesgo, asociado con buena capacidad de ejercicio, calidad de vida, función del ventrículo derecho y un bajo riesgo de mortalidad. La terapia específica se basa en la intervención farmacológica de las 3 principales alteraciones fisiopatológicas en donde encontramos la endotelina, prostaglandinas y ON (13).

Dentro del armamento farmacológico encontramos bloqueadores de canales de calcio (CCB: diltiazem, nifedipino y amlodipino), antagonistas de los receptores de endotelina (ARE: bosentan, ambrisentan, macitentan), inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (iPDE-5: sildenafil y tadalafil), estimuladores de la guanilato-ciclasa soluble (riociguat), análogos de la prostaciclina (iloprost, treprostinil y epoprostenol) y los agonistas del receptor de prostaciclina (selexipag) (1).

Las combinaciones terapéuticas de dos o más clases de fármacos potencian el efecto terapéutico, por lo que las investigaciones actuales se enfocan principalmente en los efectos a largo plazo de terapias combinadas, encontrando reducción en el riesgo de deterioro clínico, reducción en clase funcional medido en caminata de 6 minutos, reducción

en PAP media y RVP (9, 14). Ésta puede aplicarse de manera secuencial o inicial con la combinación. Inicialmente, con la primera, no se encontraron mayores beneficios como se demostró en estudios como el COMPASS 2, un ensayo prospectivo, doble ciego, basado en eventos; en donde pacientes con HAP sintomática que recibieron sildenafil estable (≥ 20 mg tres veces al día) durante ≥ 3 meses fueron aleatorizados (1: 1) a placebo o bosentan (125 mg dos veces al día), donde el punto final primario compuesto fue el momento del primer evento de morbilidad / mortalidad, definido como muerte por todas las causas, hospitalización para el empeoramiento de la PAH o la iniciación de prostanoïdes intravenosa, la septostomía auricular, el trasplante de pulmón o el empeoramiento de PAH; encontrando un evento de punto final primario en el 51.4% de los pacientes aleatorizados con placebo y 42.8% a Bosentan (relación de peligro 0,83, 97.31% CI 0.58-1.19; $p = 0.2508$). La diferencia media entre el tratamiento en una distancia a pie de 6 minutos a las 16 semanas fue de +21.8 m (95% CI + 5.9-37.8 m; $p = 0.0106$). Desde entonces, la terapia combinada ha cobrado más importancia, en donde se ha demostrado disminución significativa en la RVP en terapia combinada, pero no en supervivencia (10). En el estudio AMBITION (ensayo controlado y aleatorizado), publicado en 2015; se comparó la terapia combinada con tadalafil 40 mg al día y ambrisentan 10 mg al día versus tadalafil o ambrisentan en monoterapia en pacientes sin tratamiento previo en pacientes con NYHA II-III ; en donde criterio de valoración principal fue el primer evento de fracaso clínico, tiempo hasta el fracaso clínico (primera aparición de una combinación de muerte, hospitalización por empeoramiento de la HAP, progresión de la enfermedad o respuesta clínica insatisfactoria a largo plazo); encontrando que aquellos pacientes que comenzaron con terapia combinada tuvieron un tiempo hasta fracaso clínico más prolongado (HR 0,50, IC del 95%: 0,35-0,72; $p < 0,001$) (20). El tratamiento con éstos medicamentos ha sido evaluado y efectivo únicamente en pacientes con un perfil hemodinámico PMAp ≥ 25 mmHg, PCP ≤ 15 mmHg y RVP > 3 WU. Se recomienda por parte de la Sociedad europea respiratoria y de cardiología de 2015; que los pacientes que no responden a prueba de

vasorreactividad, y poseen un riesgo bajo o intermedio, deberían ser tratadas con combinación oral de PDE-5i y ARE1; y aquellos con alto riesgo, deben incluir un prostanoide en ésta (debido a reducción de mortalidad) (1 - 12). Algunos subconjuntos específicos de HAP en los que no se establece la relación eficacia y/o seguridad de la terapia de combinación inicial deben tratarse con monoterapia inicial (respondedores de pruebas de vasorreactividad, estables >5-10 años con monoterapia con bajo riesgo, >75 años con múltiples factores de riesgo para falla cardíaca, asociada a VIH, Hipertensión portal o enfermedad cardíaca no corregida, enfermedad muy leve o contraindicación para combinaciones). (1, 15). Las combinaciones con recomendación clase I por las guías actuales internacionales son Ambrisentan y tadalafil (basado en estudio AMBITION (20)), macitentan y sildenafil (basado en estudio SERAPHINE (23)), riociguat y bosentan (basado en estudio SERAPHINE (24)); y selexipag y ARE y / o iPDE5 (basado en estudio GRIPHON (25) tienen la más alta recomendación y evidencia. La combinación de riociguat y PDE5i está contraindicada (1, 12). Cuando el enfoque de tratamiento inicial resulta en un estado de bajo riesgo posterior a la reevaluación en los siguientes 3 a 6 meses, la terapia debe continuar, y establecerse un seguimiento. Si el enfoque de tratamiento inicial da como resultado un estado de riesgo intermedio, se recomienda la escalonar a terapia; incluido un análogo de la prostaciclina, considerando derivación para trasplante de pulmón (15). La evidencia del uso de estos data de hace varios años, como se presenta en el estudio de Simonneau et al, un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo; en donde se evaluaba el uso de Treprostinil mediante infusión subcutánea continua, mejorando capacidad de ejercicio, índices de disnea, signos y síntomas de hipertensión pulmonar y hemodinámica (27).

Pese al tratamiento instaurado, se encuentran pacientes quienes continúan presentando deterioro progresivo clínico y un estado funcional limitado, llevando a nuevas alternativas como terapia triple combinada; encontrando mejoría en desenlaces de caminata de 6 minutos, resistencia vascular pulmonar y supervivencia (26); como se evidenció en el estudio de Sitbon et al de Terapia de combinación triple inicial, un pequeño estudio piloto

de 19 pacientes, que inició la terapia de combinación con epoprostenol IV, bosentan y sildenafil (28).

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el impacto terapéutico del uso de vasodilatadores pulmonares (inhibidores de fosfodiesterasa 5 y antagonistas de endotelina 1) en pacientes con hipertensión arterial pulmonar a 2600 msnm?

OBJETIVOS:

Objetivo Principal

Determinar el impacto terapéutico del uso de vasodilatadores pulmonares (inhibidores de fosfodiesterasa 5 y antagonistas de endotelina 1) en pacientes con hipertensión arterial pulmonar a 2600 msnm a 6-12 meses y 18-24 meses de seguimiento.

Objetivos específicos

1. Describir las variables demográficas, clínicas y función pulmonar de los pacientes con HAP.
2. Describir los esquemas de tratamiento con vasodilatadores pulmonares y su duración en requerir escalonamiento terapéutico a terapia combinadas o avanzadas
3. Describir las variables hemodinámicas de los pacientes llevados a cateterismo derecho en el momento del diagnóstico y a los doce meses de tratamiento.
4. Comparar las variables funcionales antes y después del inicio de vasodilatadores (C6M, clase funcional NYHA).

5. Comparar las variables hemodinámicas antes y después del inicio de vasodilatadores (índice cardiaco, gasto cardiaco, PSAP, presión de aurícula derecha, Resistencia Vascular Pulmonar, presión en cuña de arteria pulmonar).
6. Definir la clasificación de riesgo de HAP al momento del diagnóstico, a los 6 meses, 1 y 2 años
7. Exploración analítica de los cambios en variables clínicas (C6M, clase funcional por NYHA), hemodinámicas y de función pulmonar (capacidad vital forzada, DLCO, VEF1) según el valor de la cuña al inicio de tratamiento dividido en 3 grupos (menor 10 mmHg, 11-13 mmHg o 14-15 mmHg).
8. Exploración analítica de los cambios en variables clínicas y de función pulmonar según el subtipo de HAP.
9. Describir incidencia y tiempo en el cual se adiciona tratamiento con prostanoides al esquema de tratamiento de inclusión.
10. Describir los desenlaces posteriores de los pacientes manejados con esta estrategia de tratamiento

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Se realizará un estudio observacional analítico

Marco muestral:

Considerando que no se cuenta con estudios que evalúen estos desenlaces a 2600 msnm, se realizará esta investigación con intención de exploración de campo, debido a que como se mencionó esta condición podría generar respuestas diferentes al tratamiento.

Por esta razón se realiza un estudio por muestreo no probabilístico, por conveniencia, diseño que no permite realizar cálculo de tamaño de muestra; en el cual se incluirá la totalidad de pacientes del programa de hipertensión pulmonar de la fundación neumológica colombiana.

Población:

Pacientes con diagnóstico hipertensión arterial pulmonar en manejo con vasodilatadores pulmonares con el proceso de seguimiento realizado en la Fundación Neumológica Colombiana por el grupo de hipertensión pulmonar.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años atendidos en la Fundación Neumológica Colombiana con diagnóstico de Hipertensión pulmonar arterial.
- Diagnóstico de hipertensión pulmonar por cateterismo cardiaco con PAPm > 25 mmHg con presión en cuña PCP < 15 mm Hg y resistencia vascular pulmonar > 3 UW, pertenecientes al grupo 1, definido por las guías europeas 2015 para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar.
- Tratamiento con vasodilatadores pulmonares: inhibidores de fosfodiesterasa 5 y antagonistas de endotelina-1.
- Clase funcional NYHA ≥ 2
- Tiempo de tratamiento con vasodilatadores pulmonares: inhibidores de fosfodiesterasa 5 y antagonistas de endotelina-1, de al menos 3 meses.

Criterios de exclusión

- Mujeres en estado de embarazo o lactancia
- Deterioro cognitivo moderado-severo o limitación funcional que no permite realizar estudios funcionales.
- Pacientes con afección médica que no permita realizar estudios hemodinámicos.

Mecanismo de recolección de información

Se evaluarán los pacientes incluidos en el Programa de enfermedad vascular pulmonar de Fundación Neumológica Colombiana, se aplicarán los criterios de inclusión y exclusión y se realizará una base de datos en Excel con las variables que se analizarán.

Determinación de caso

Se tomarán el total de paciente atendidos en la Fundación Neumológica Colombiana entre con diagnóstico de Hipertensión pulmonar arterial hasta Octubre 2020, en manejo con antagonistas de endotelina 1 e inhibidores de fosfodiesterasa 5, con seguimiento por al menos 6 meses.

Definiciones operativas

- Hipertensión pulmonar: Incremento de la presión media de la arteria pulmonar (PAPm) $\geq$ 25 mm Hg en reposo evaluado por cateterismo derecho (1).
- Presión de cuña de la arteria pulmonar: medición de presión al realizar enclavamiento del catéter en el vaso de menor calibre pulmonar. Mide la presión existente en la AI, que se transmite en forma retrógrada a través del lecho pulmonar (1).

- Resistencia vascular pulmonar: Resistencia que existe al paso de la sangre a través de los pulmones (1).
- Índice Cardíaco: la relación entre el gasto cardíaco y la superficie corporal (1).
- Clase funcional NYHA: Escala funcional del paciente que designa 4 estados (I, II, III y IV) basándose en la limitación con la actividad física. Mayor valor, mayor compromiso hemodinámico (21).
- BNP (Péptido natriurético atrial): molécula con múltiples efectos biológicos en el sistema cardiovascular, usado como marcador de aumento de presión en cavidades cardíacas. Mayor valor, mayor compromiso hemodinámico (22).

Operacionalización de variables

Variable	Tipo	Definición	Medición
Edad	Cuantitativa discreta	Años cumplidos	Años
Sexo	Cualitativa nominal	Al que pertenece el paciente	Masculino – femenino
Peso	Cuantitativa continua	Fuerza con la que atrae la tierra a un cuerpo.	Kilogramos
Talla	Cuantitativa continua	Medida de la estatura del cuerpo humano desde los pies hasta el techo de bóveda del cráneo.	Centímetros
	Cuantitativa	Medida que resulta entre la asociación de	Bajo peso < 18.5 Normal 18.5 – 24.9

índice de masa corporal	continua	la masa y la talla al cuadrado	Sobrepeso 25 – 29.9 Obesidad > 30
Índice de comorbilidad Charlson	Categórico ordinal	Puntuación de esperanza de vida a 10 años	Puntaje de 1-19
Síncope	Cualitativa Nominal	Pérdida transitoria del estado de conciencia debido a una hipoperfusión cerebral, caracterizada por un inicio rápido, una duración corta y una recuperación completa espontánea.	SI - NO
Progresión de síntomas	Categórica Ordinal	Progresión de deterioro de clase funcional	No Lento: mayor a 1 año Rápido: menor 1 año
Índice Cardíaco (IC)	Cuantitativa continua	Parámetro hemodinámico que relaciona el gasto cardíaco del ventrículo izquierdo en un minuto con el área de la superficie del cuerpo.	Litro/minuto/m2

Presión Arterial Pulmonar Media (PAPm)	Cuantitativa continua	Se considera como la presión de perfusión de la vasculatura pulmonar.	mmHg
Resistencia Vascular Pulmonar	Cuantitativa continua	Resistencia que existe al paso de la sangre a través de los pulmones.	Dinas/segundo/cm ⁻⁵
Presión de Aurícula derecha	Cuantitativa continua	Presión en milímetros de mercurio de Aurícula derecha	mmHg
Presión de cuña pulmonar	Cuantitativa continua	medición de presión al realizar enclavamiento del catéter en el vaso de menor calibre pulmonar	mmHg
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)	Cuantitativa continua	Medición del porcentaje de volumen expulsó del ventrículo izquierdo	%
Fracción de eyección del ventrículo derecho (FEVD)	Cuantitativa continua	Medición del porcentaje de volumen expulsó del ventrículo derecho	%

Excursión sistólica del anillo tricuspídeo (TAPSE)	Cuantitativa continua	Medición de la excursión del anillo tricuspídeo	milímetros
Presión sistólica de la arterial pulmonar (PSAP)	Cuantitativa continua	Estimación ecocardiográfica de la presión sistólica de arteria pulmonar por medio de regurgitación tricuspídea	mmHg
Clase Funcional NYHA	Categórica Ordinal	Clasificación que proporciona una sencilla clasificación de la severidad de la insuficiencia cardíaca	I, II, III, IV
Caminata de Seis Minutos	Cuantitativa continua	Prueba funcional cardiorrespiratoria consistente en medir la distancia máxima que puede recorrer un sujeto durante 6 minutos.	Metros
Escala de Borg	Categórica ordinal	Escala subjetiva de esfuerzo percibido	0 a 10

Niveles de BNP	Cuantitativa continua	Péptido secretado por el tejido cardiaco medible en sangre	ng/L
Cuestionario respiratorio St. George	Categórica ordinal	Escala subjetiva de bienestar respiratorio	0-100
Capacidad vital forzada (CVF)	Cuantitativa continua	Volumen máximo de aire exhalado en una maniobra espiratoria de esfuerzo máximo, iniciada tras una maniobra de inspiración máxima	Litros
Volumen espirado forzado 1er segundo (VEF1)	Cuantitativa continua	Volumen máximo de aire exhalado en el primer segundo de la maniobra de CVF	Litros
Capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO)	Cuantitativa continua	Capacidad de difusión del monóxido captada por minuto en relación con el gradiente de CO a través de la membrana alveolocapilar	ml/min/mmHg

Volumen auricular izquierdo	Cuantitativa continua	Medición ecocardiográfica de volumen	mililitros
Volumen auricular derecho	Cuantitativa continua	Medición ecocardiográfica de volumen	mililitros
Derrame Pericárdico	Cualitativa Nominal	Presencia de derrame pericárdico en ecocardiograma	Si – No

Hipótesis

- Hipótesis nula: Los pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar arterial y tratamiento con vasodilatadores pulmonares (inhibidores de fosfodiesterasa 5 y antagonistas de endotelina 1) a 2600 msnm presentan mejoría tras 6-12 meses y 18-24 meses de seguimiento.
- Hipótesis alterna: Los pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar arterial y tratamiento con vasodilatadores pulmonares (inhibidores de fosfodiesterasa 5 y antagonistas de endotelina 1) a 2600 msnm no presentan mejoría tras 6-12 meses y 18-24 meses de seguimiento.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Técnicas, Procedimientos E Instrumentos A Utilizar En La Recolección De Datos

Se realizó inclusión de los pacientes al estudio teniendo en cuenta los criterios de selección previamente mencionados, a partir de la información consignada en la base de datos de pacientes de la Fundación Neumológica Colombiana desde la creación del programa de hipertensión pulmonar. Esta base de datos se creó realizando una búsqueda de pacientes que ingresaron al programa mencionado con diagnóstico de hipertensión pulmonar arterial e iniciaban manejo con vasodilatadores pulmonares (inhibidores de fosfodiesterasa 5 y antagonistas de endotelina 1).

Se excluyeron pacientes que no iniciaran este tratamiento, que tuvieran otras causas de hipertensión pulmonar (otro grupo de clasificación diferente al HTP grupo 1), mujeres en estado de embarazo o lactancia, deterioro cognitivo moderado-severo o limitación funcional que no permite realizar estudios funcionales, o con afección médica que no permita realizar estudios hemodinámicos.

De manera individual se extrajeron los datos de cada uno de los pacientes que cumplieran con los criterios de selección y se tabularon en el software Microsoft Office Excel con la recopilación de los datos durante su seguimiento.

Métodos estadísticos

Las variables cualitativas se presentarán en frecuencias absolutas y relativas. Para la descripción de las variables cuantitativas, se evaluará el supuesto de normalidad con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, si se confirma este supuesto, las variables se presentarán con medias y desviaciones estándar, de lo contrario, con medianas y rangos intercuartílicos. Las diferencias entre antes y después de las variables cualitativas dicotómicas se evaluarán mediante la prueba de McNemar. Para evaluar diferencias de las variables continuas con distribución normal, se utilizará la prueba T de Student para muestras pareadas, de lo contrario, la prueba de rangos con signo de Wilcoxon. Se formularán hipótesis a dos colas con nivel de significación inferior a 0.05. Se utilizará el programa estadístico SPSS versión 22.0.

Control de sesgo y error

Ante la posibilidad de presentar sesgo de selección se plantearon de forma específica criterios de inclusión y exclusión concretos, buscando una población limitada a la patología de interés estudiada con las variables utilizadas con el objetivo de disminuir la aparición de variables de confusión.

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia incluyendo todos los pacientes que cumplieron estos criterios; sin limitar el tamaño de muestra (con el fin de no limitar la cantidad de pacientes a incluir) aumentando la validez interna y externa del estudio, con las limitaciones conocidas de este diseño de estudio.

En cuanto al sesgo de información y clasificación se realizó recolección de datos con las variables indicadas en el anexo, con la revisión pareada de los autores de forma sistemática.

Se realizó adicionalmente entrenamiento y capacitación a los autores para permitir una recolección de datos sistemática, al igual que la aplicación de los criterios de selección evitando sesgo de información

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio será realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC), bajo los lineamientos establecidos en la Declaración de Helsinki (versión año 2013) “principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos” y de acuerdo con la resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de Salud donde se establecen las normas sobre Bioética en Investigación vigentes en el territorio colombiano.

Según la resolución 8430 de 1993, este estudio se clasifica como investigación de riesgo mínimo por utilizar métodos de investigación documental retrospectiva, en las que no se realiza ninguna intervención.

Mediante la Ley 1581 de 2012 se expidió el Régimen General de Protección de Datos Personales, el cual, de conformidad con su artículo 1, tiene por objeto desarrollar el derecho constitucional que tienen todas las personas a conocer, actualizar y rectificar las informaciones que se hayan recogido sobre ellas en bases de datos o archivos, y los demás derechos, libertades y garantías constitucionales a que se refiere el artículo 15 de la Constitución Política; así como el derecho a la información consagrado en el artículo 20 de la misma. Que la Ley 1581 de 2012 constituye el marco general de la protección de los datos personales en Colombia.

Se incluirán los pacientes que aceptaron por escrito la utilización de sus datos con fines de investigación por medio del formato diseñado para tal fin y revisado por el Comité De Ética de la institución para un estudio previo en Fibrosis Pulmonar Idiopática (Anexo 1).

Los resultados que se obtengan sólo serán utilizados con fines de investigación científica y se mantendrá la confidencialidad y anonimato (los pacientes se identificarán con códigos numéricos que no permitirán saber la identidad del sujeto).

RESULTADOS

Se encontraron inicialmente 150 pacientes con el diagnóstico a evaluar, de los cuales el 68% (N= 102) se encontraban en tratamiento con vasodilatadores pulmonares y con seguimiento completo luego de aplicar criterios de selección. Se excluyeron pacientes con datos faltantes como está registrado en la figura 1.

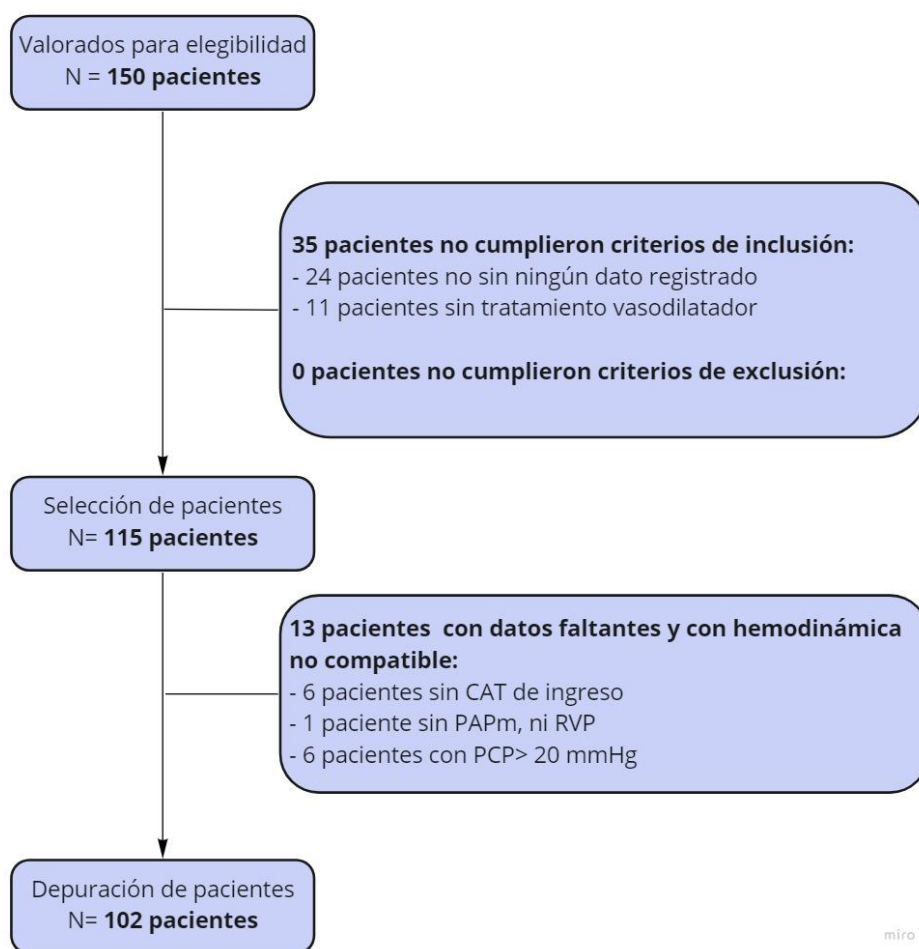


Figura 1: Flujograma de pacientes

CAT: Cateterismo cardiaco derecho, PAPm: presión arterial media de arteria pulmonar, RVP: resistencia vascular pulmonar, PCP: presión en cuña de arteria pulmonar

Valorando los datos sociodemográficos se encontró que hubo predominio del sexo femenino con 82 pacientes (80,4%) con una edad promedio de presentación al momento de inclusión al estudio de $44,9 \pm 14,8$ años. Se observa dentro de las características iniciales del seguimiento clase funcional medida por NYHA con una distribución de predominio de II y III en su mayoría, con un registro de NYHA I 11 (10.8%), II 43 (42.2%), III 41 (40.2%) y IV 7 (6.9%). Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes al inicio del seguimiento (N=102)

Edad, años	44,9 ± 14,8
Mujeres, %	82 (80,4)
Peso, kg	61,7 ± 12,6
Talla, cm	156,9 ± 8,5
IMC, kg/m ²	24,9 ± 4,1
CVF, L	3,05 ± 0,81
CVF, % predicho	82,5 ± 19,2
VEF ₁ , L	2,37 ± 0,69
VEF ₁ , % predicho	75,1 ± 18,6
VEF ₁ /CVF, %	77,5 ± 8,4
DLCO, ml/m/mmHg	19,9 ± 7,2
DLCOa, % predicho	69,5 ± 24,4
Gases arteriales	
pH	7,44 ± 0,03
PaCO ₂ , mmHg	31,8 ± 4,1
PaO ₂ , mmHg	54,9 ± 10,0
HCO ₃ , me/L	21,2 ± 3,0
SaO ₂ , %	87,2 ± 7,0
P(A-a)O ₂ , mmHg	13,0 ± 9,9
C6M, metros	476,2 ± 99,0
NYHA	
I	11 (10,8)
II	43 (42,2)
III	41 (40,2)
IV	7 (6,9)
Charlson	1,0 (1,0 - 2,0)
Hb, gr/dl	15,7 ± 3,3

VEF1: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; CVF: capacidad vital forzada; DLCO: Capacidad de difusión de monóxido de carbono; DLCOa: DLCO ajustado; PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono; PaO₂: presión arterial de oxígeno; HCO₃: bicarbonato, SaO₂: saturación arterial de oxígeno; P(A-a) = 2: diferencia alvéolo arterial de oxígeno; C6M: caminata 6 minutos; NYHA: Escala New York Heart Association de clase funcional; Hb: hemoglobina.

Registro de subclasificación de la hipertensión arterial del grupo 1 explicada previamente se registraron las siguientes etiologías: Asociada a cardiopatía congénita (44.1%), Idiopática (40.2%), asociada a enfermedad del tejido conectivo (12.7%), hipertensión portal (2%), enfermedad veno-oclusiva (1%) TABLA 2. Datos relevantes al momento de evaluar respuesta a diferentes esquemas de tratamiento y progresión a terapias avanzadas.

Tabla 2. Clasificación Grupo I

	Frecuencia	Porcentaje
Idiopática	41	40,2
ETC	13	12,7
HP portal	2	2,0
Congénita	45	44,1
Veno-oclusiva	1	1,0
Total	102	100,0

ETC: Enfermedad del tejido conectivo; HP: Hipertensión pulmonar

Los tratamientos vasodilatadores instaurados predominan iPDE-5 y ARE1 en mono o biterapia seguido en menor frecuencia por anticálcicos y riociguat, adicionalmente se evalúa progresión a prostanoide como terapia avanzada. Lo que se encontró fue como terapia más frecuente implementada ARE1 en 92 pacientes (90.1%) distribuido entre Bosetán (54.9%), Ambrisentan (28.4%), macitentan (8,8%), segundo en frecuencia iPDE-5 en 74 pacientes (Sildenafil 100% de éstos), con tratamiento combinado iPDE-5 y ARE1 en 46 pacientes (45%). Terapias anticálcico y riociguat en menos del 10%. TABLA 3.

Tabla 3. Tipo de vasodilatador

iPDE-5 (74)	
- Sildenafil	74 (72,5%)
ARE -1 (94)	
- Bosentan	56 (54,9%)
- Ambrisentan	29 (28,4%)
- Macitentan	9 (8,8%)

Valores como N (%) del total de pacientes.

iPDE-5: Inhibidores de fosfodiesterasa 5; ARE-1: antagonistas del receptor de endotelina 1

Progresión a prostanoide como terapia avanzada se encontró en 38 (37,3%) pacientes con un tiempo de adición del prostanoide mediana (P25 – P75): 19,8 (3,0 – 24,0) meses, distribuido en sus diferentes moléculas: Iloprost (47.4%), Treprostinil (36.8%), Epoprostenol (15.8%) TABLA 4-5. Figura 2.

TABLA 4. Tipo de prostanoide

	n	%
Treprostinil	14	36,8
Epoprostenol	6	15,8
Iloprost	18	47,4
Total	38	100,0

TABLA 5. Tiempo de adición del prostanoide

Meses	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
0	6	15,8	15,8
1	1	2,6	18,4
2	2	5,3	23,7
3	3	7,9	31,6
4	2	5,3	36,8
6	5	13,2	50,0
7	1	2,6	52,6
8	2	5,3	57,9
9	1	2,6	60,5
11	2	5,3	65,8
17	1	2,6	68,4
21	1	2,6	71,1
23	1	2,6	73,7
24	1	2,6	76,3
30	1	2,6	78,9
32	1	2,6	81,6
35	1	2,6	84,2
41	1	2,6	86,8

53	1	2,6	89,5
80	1	2,6	92,1
84	2	5,3	97,4
121	1	2,6	100,0
Total	38	100,0	

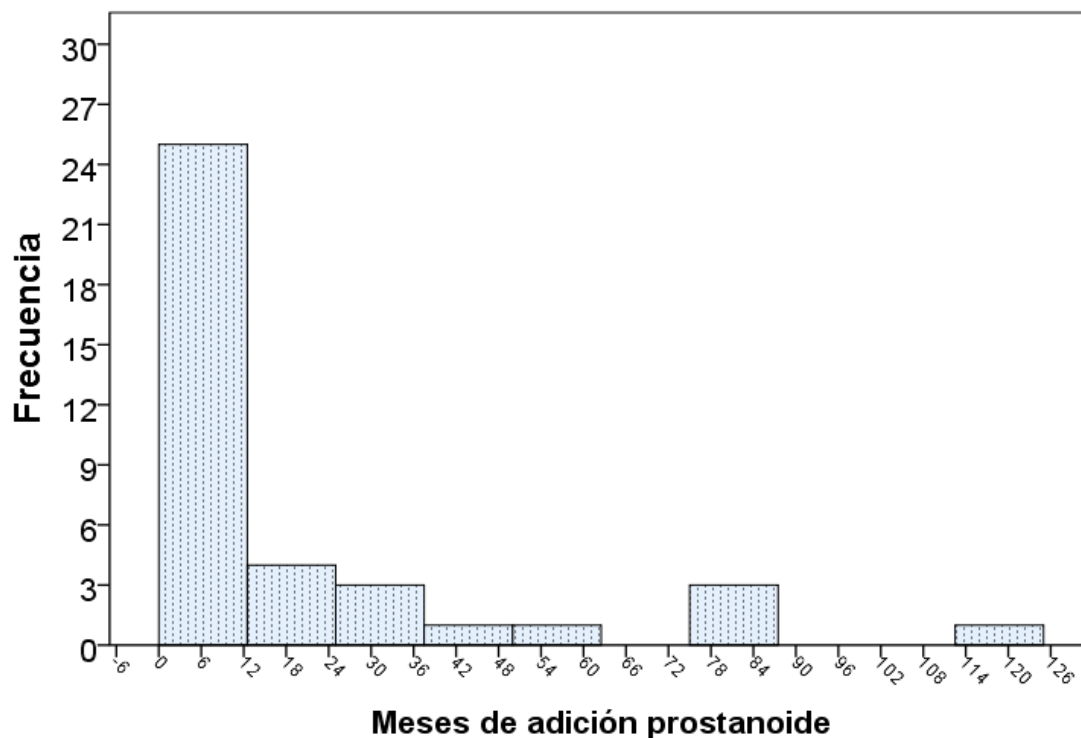


Figura 2. Frecuencia de adicción de prostanoide en relación con los meses desde el ingreso al estudio

Con respecto a datos de seguimiento encontramos registros funcionales y registros hemodinámicos con valoración al ingreso, 6-12 meses y 18-24 meses.

Pruebas funcionales prueba de caminata de 6 minutos tenemos registro de seguimiento 2 pruebas 65 paciente y 3 pruebas 56 pacientes. Hallazgos en pacientes con 2 registros

ingreso $473,3 \pm 104,1$ metros y 6-12 meses $480,2 \pm 115,7$ metros ($p:0.433$). Paciente con 3 registros ingreso $479,7 \pm 94,1$ metros, 6-12 meses $482,6 \pm 114,3$ metros y 18-24 meses $488,1 \pm 99,5$ metros ($p:0.664$) TABLA 6.

Tabla 6. Caminata de 6 minutos

1. Caminata de 6 minutos con 2 registros (65 pacientes)

Ingreso	6-12
$473,3 \pm 104,1$	$480,2 \pm 115,7$

$P=0,433$

2. Caminata de 6 minutos con 3 registros (56 pacientes)

Ingreso	6-12 meses	18-24 meses
$479,7 \pm 94,1$	$482,6 \pm 114,3$	$488,1 \pm 99,5$

$P=0,664$

Los cambios con respecto a clase funcional medida por NYHA, se encontró que la mayor parte están representadas en clase II y III, se presentaron cambios con respecto al ingreso, a los 6-12 meses y a los 18-24 meses: NYHA II 43 (42,2) vs 43 (42,2) vs 40 (39,2) pacientes y NYHA III 41 (40,2) vs 38 (37,3) vs 32 (31,4) pacientes ($p:0,158$) Figura 3.

El síncope se presentó registrado al ingreso de 17 pacientes (17,3%), a los 6-12 meses de tratamiento 2 (2,1%) y a los 18-24 meses 0 (0) con una diferencia estadísticamente significativa ($<0,001$).

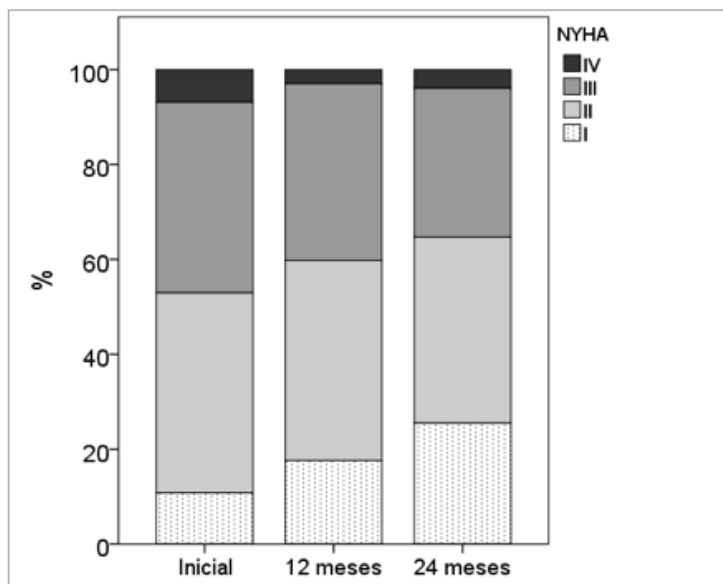


Figura 3. Cambios en Clase funcional NYHA al ingreso, 12 y 24 meses postratamiento

NYHA: Escala New York Heart Association de clase funcional

La estratificación de riesgo evaluada como alto, medio y bajo riesgo con registros de seguimiento descritos, se encontró alto riesgo al ingreso 18 (17,6) vs 6-12 meses de 3 (3,1) vs 18-24 meses 1 (1,0) con una diferencia estadísticamente significativa ($<0,001$), así evidenciándose en el resto de categorías de riesgo como se evidencia en la TABLA 7 y Figura 4.

Tabla 7. Cambios NYHA, Síncope y Categoría de riesgo

	Ingreso	6-12 meses	18-24 meses	p
NYHA				
I	11 (10,8)	18 (17,6)	26 (25,5)	0,158
II	43 (42,2)	43 (42,2)	40 (39,2)	

III	41 (40,2)	38 (37,3)	32 (31,4)	
IV	7 (6,9)	3 (2,9)	4 (3,9)	
Síncope	17 (17,3)	2 (2,1)	0 (0)	<0,001
Riesgo				
Bajo	20 (19,6)	57 (58,8)	60 (62,5)	<0,001
Intermedio	64 (62,7)	37 (38,1)	35 (36,5)	
Alto	18 (17,6)	3 (3,1)	1 (1,0)	

NYHA: Escala New York Heart Association de clase funcional

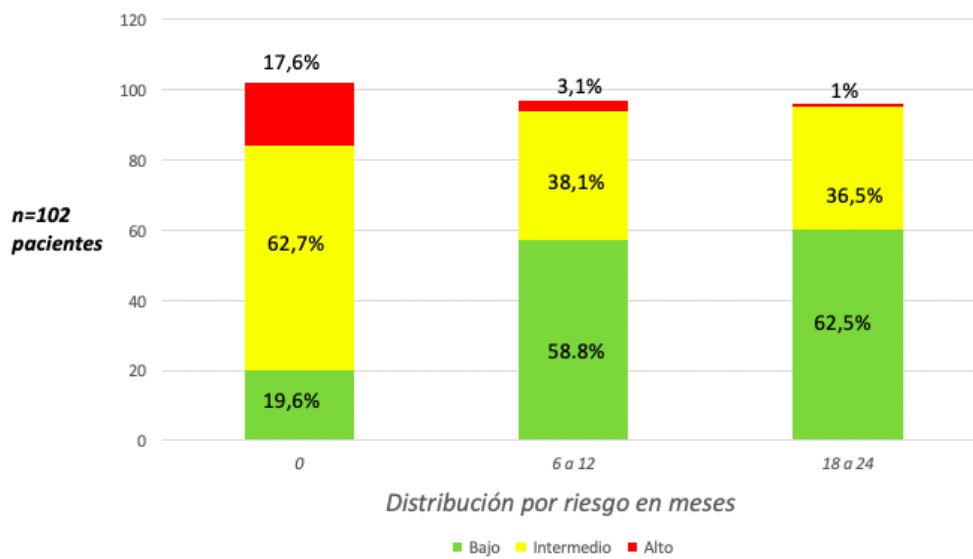


Figura 4. Distribución de estratificación de riesgo según ingreso o mes de tratamiento

DISCUSIÓN

En este estudio se describe el perfil demográfico, clínicos y función pulmonar en una población con hipertensión arterial del grupo 1 que conforman el grupo de paciente del programa de hipertensión pulmonar en un centro de referencia a más de 2600 msnm.

Dentro de esta población se evidenció que predominan los subtipos etiológicos: HAP asociada a enfermedad congénita, idiopática y asociada enfermedad del tejido conectivo, y se evalúa su respuesta a vasodilatadores de primera línea como son PDE-5 y ARE, en menor medida anticálcicos y riociguat, y cuál es su progresión y posibilidades de requerir terapia avanzada como es prostanoide inhalado o endovenoso como terapia pre-trasplante o terapia.

Por lo anterior este registro representa una posibilidad única de conocer las características descritas, con una de las muestras más grandes en literatura mundial y con la particularidad de realizarse a más de 2600 msnm.

Se analizaron los datos de 150 pacientes con hipertensión arterial pulmonar del grupo 1 con el fin de seleccionar el subgrupo que cumpliera con criterios de inclusión, exclusión y con los suficientes datos clínicos y paraclínicos para su posterior análisis obteniendo una muestra de 102 pacientes.

Al analizar los datos obtenidos de la población basal llama la atención el predominio femenino (80.4%) con un promedio de edad 44.9 ± 14 . Importante determinar que desde la población que ingresa al estudio hay un claro predominio de la clase funcional NYHA II y III que abarcan el 82.4% (42.2% – 40.2% respectivamente) teniendo así una población con alta sintomatología en comparación con otros registros internacionales.

Los subgrupos de la clasificación de grupo 1 de HTP predominaron anomalías congénitas e idiopáticas como registra la literatura mundial y permitiendo más fácil extrapolación de datos

El uso de vasodilatadores estará determinado por las recomendaciones instauradas por las guías y la disponibilidad del entorno socioeconómico del sistema de salud donde habite el paciente. Se encontró en este estudio un predominio del uso de ARE1 y iPDE-5, siendo los

más frecuentes Bosentan and Sildenafil respectivamente con registro de terapia combinada del 45% de los pacientes y una progresión a terapia avanzada (prostanoide) del 37.3%.

A partir de esto surgen varios hallazgos importantes en desenlaces clínico y hemodinámicos dentro de los que encontramos; la terapia vasodilatadora lleva a una reducción significativa de síncope como marcador de riesgo de progresión y mortalidad, y disminuye progresivamente la estratificación de riesgo de forma significativa, pero evidenciándose que el riesgo intermedio continúa siendo entre el 36% hasta 62% pese a casi 2 años de tratamiento. Adicionalmente con tendencia hacia la mejoría de la clase funcional NYHA en los que predominan pacientes II y III.

La caminata de 6 minutos como estudio específico de objetivación de clase funcional muestra mejoría en metros de forma constante en los diferentes momentos de evaluación como son 6-12 meses y 18-24 meses de tratamiento sin ser estadísticamente significativo.

La progresión a prostanoideos se dio en 38 pacientes (37,3%) con un tiempo de adición del prostanoide 19,8 (3,0 – 24,0) meses, siendo un momento fundamental los primeros 12 meses donde se va observar la mayor probabilidad de mejoría o fracaso terapéutico con terapias de primera línea, esto contrastado con estudios previos en paciente con HAP con altura a nivel del mar donde la progresión a terapias avanzadas tipo prostanoide se realizó en promedio a 25 meses, siendo un valor mayor al presentado en nuestra población sin poder determinar de forma certera pero con el indicio de progresión más rápida a mayor altura sobre el nivel del mar (29).

LIMITACIONES

Dentro de las limitaciones que se plantean para el estudio, están dadas por la naturaleza del tipo de estudio implementado en los que solo se dispone de información de la historia clínica sin conocer el estado actual del paciente o posibilidad de intervenciones futuras.

Durante la recolección de información se evidencian datos y exámenes faltantes que pueden aportar a mejor estratificación de riesgo y evaluación de desenlaces como por

ejemplo la caminata de 6 minutos con registro de segundo seguimiento en 65 pacientes (63,7%) y tercer seguimiento en 56 pacientes (54%).

Estudios como ecocardiograma transtorácico presentan subregistros de múltiples variables, por ejemplo de los registros de ECO TT únicamente 78 de 102 presentan registro, y de estas medidas importantes de evaluación como FEVI y PSAP solo presentan 72 y 78 pacientes respectivamente, y otras medidas con registros de mucho menor frecuencia como volumen auricular izquierdo y derecho (12 y 19 paciente respectivamente). Debido a los datos faltantes no se logró realizar el análisis por subgrupos de presión media de arteria pulmonar que se había planteado de manera inicial.

Registros como péptidos natriuréticos BNP y proBNP se reportan de forma irregular por lo que no fueron incluidos en el análisis de datos.

Al desconocer el estado actual del paciente no se pudo evaluar el desenlace de mortalidad.

CONCLUSIONES

La hipertensión pulmonar del grupo 1 en una entidad ha venido en aumento y representa una causa importante de morbimortalidad. Su conocimiento y opciones terapéuticas han tenido un crecimiento importante en los últimos años y así el entendimiento de su fisiopatología y complicaciones.

Las diferentes terapias vasodilatadoras disponibles como ARE1 (Bosentan, Ambrisentan, Macitentan), iPDE-5 (sildenafil), anticálcicos, riociguat y prostanoides cada vez están más disponibles como tratamiento modulador de enfermedad por lo que surge la imperiosa necesidad de realizar nuevos estudios en poblaciones con múltiples dianas terapéuticas y evaluar comportamiento, desenlaces y resultados con las terapias descritas.

Este estudio representa el seguimiento de paciente con hipertensión pulmonar del grupo 1 con los diferentes grupos terapéuticos con seguimiento clínica, funcional y hemodinámico en el que se evidenció:

- Tratamiento vasodilatador mejora de forma significativa el número de episodios de síncope en los diferentes grupos siendo este un marcador independiente de mal pronóstico y mortalidad con estadísticamente significativa
- Tratamiento vasodilatador mejora estratificación de riesgo con seguimiento de 6-12 meses y 18-24 meses de forma significativa, pero persistiendo gran parte de la población entre el 60-30% en riesgo intermedio a pesar del manejo
- Tratamiento vasodilatador muestra tendencia a mejorar clase funcional medida por NYHA sin significancia estadísticamente significativa
- La progresión a prostanoide es del 37.3% de los pacientes, como dato relevante el 76% de los pacientes tendrán terapia prostanoide a los 24 meses de seguimiento, abriendo la posibilidad a iniciar este tipo de terapia con anterioridad teniendo en cuenta los beneficios claros ya demostrados en estratificación de riesgo
- Representa el primer registro de esta magnitud de comportamiento de los diferentes vasodilatadores 2600 msnm

REFERENCIAS

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J [Internet]. 2015;46(4):903–75.
2. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013; 62(Suppl):D42–D50.

3. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;24;53(1):1.
4. Foshat M, Boroumand N. The evolving classification of pulmonary hypertension. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(5):696.
5. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2016;4(4):306–22.
6. López Reyes R, Nauffal Manzur D, Garcia Ortega A, Menéndez Salinas MA, Ansotegui Barrera E, Balerdi Perez B. Clinical characteristics and survival of patients with pulmonary hypertension: a 40-month mean follow-up. *Clin Respir J*. 2017];11(1):103–12.
7. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the reveal registry. *Chest*. 2012; 142(2):448–56.
8. Scherrer U, Allemann Y, Rexhaj E, Rimoldi SF, Sartori C. Mechanisms and drug therapy of pulmonary hypertension at high altitude. *High Alt Med Biol*. 2013;14(2):126–33.
9. Gali N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: From the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J*. 2010;31(17):2080–6.

10. Kemp K, Savale L, O'Callaghan DS, Jaïs X, Montani D, Humbert M, et al. Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: An observational study. *J Hear Lung Transplant*. 2012;31(2):150–8.
11. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani H-A, Hoeper MM, McLaughlin V V., et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* [Internet]. 2015; 373(9):834–44.
12. Galiè N, Müller K, Scalise AV, Grünig E. PATENT PLUS: A blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015;45(5):1314–22.
13. Sitbon O, Morrell NW. Pathways in pulmonary arterial hypertension: The future is here. *Eur Respir Rev*. 2012;21(126):321–7.
14. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2004;351(14):1425–36.
15. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801889.
16. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(Suppl):D51–D59.

17. Gerges C, Gerges M, Skoro-Sajer N, Zhou Y, Zhang L, Sadushi-Kolici R, Jakowitsch J, Lang MB, Lang IM, Hemodynamic thresholds for pre-capillary pulmonary hypertension, CHEST (2015), doi: 10.1378/chest.15-0928.
18. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2018; in press [<https://doi.org/10.1183/13993003.01904-2018>].
19. Hadinnapola C, Bleda M, Haimel M, et al. Phenotypic characterization of EIF2AK4 mutation carrier in a large cohort of patients diagnosed clinically with pulmonary arterial hypertension. Circulation 2017; 136: 2022–2033.
20. Gerges C, Gerges M, Skoro-Sajer N, Zhou Y, Zhang L, Sadushi-Kolici R, Jakowitsch J, Lang MB, Lang IM, Hemodynamic thresholds for pre-capillary pulmonary hypertension, CHEST (2015), doi: 10.1378/chest.15-0928.
21. Rostagno C, Galanti G, Comeglio M, Boddi V, Olivo G, Gastone Neri Serneri G. Comparison of different methods of functional evaluation in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2000 Sep;2(3):273-80.
22. Baba, M., Yoshida, K., & Ieda, M. Clinical Applications of Natriuretic Peptides in Heart Failure and Atrial Fibrillation. International Journal of Molecular Sciences. 2019; 20 (11), 2824. doi:10.3390/ijms20112824.
23. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013;369(9):809–18.

24. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):330–40.
25. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galie N, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2522–33.
26. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2021;15(1):2. doi: 10.1007/s12170-020-00663-3. Epub 2020 Nov 18.
27. Simonneau, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002; 165(6), 800–804.
28. *Eur Respir J*. 2014 Jun;43(6):1691-7. doi: 10.1183/09031936.00116313. Epub 2014 Mar 13.
29. Badagliacca, R., Pezzuto, B., Poscia, R., Mancone, M., Papa, S., Marcon, S., ... Vizza, C. D. (2012). *Prognostic factors in severe pulmonary hypertension patients who need parenteral prostanoid therapy: The impact of late referral. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 31(4), 364–372*. doi:10.1016/j.healun.2011.12.011

ANEXO 1. Formato de autorización de datos**PROGRAMA ENFERMEDAD PULMONAR VASCULAR****FUNDACION NEUMOLOGICA COLOMBIANA****AUTORIZACIÓN DE UTILIZACIÓN DE DATOS**

Para la evaluación de pacientes con enfermedad pulmonar vascular, en la Fundación Neumológica Colombiana se creó el programa de Enfermedad Pulmonar Vascular y la Junta multidisciplinaria para discusión de los casos. En estas juntas con la participación de varios especialistas se presentan los casos clínicos y se hace revisión de la historia clínica, los estudios radiológicos, las pruebas de función pulmonar y otros exámenes complementarios, con el objetivo de establecer un diagnóstico probable y una conducta.

Teniendo en cuenta que este grupo de enfermedades no son frecuentes y no han sido ampliamente estudiadas en nuestro medio, la información relacionada con su enfermedad obtenida en esta junta médica, será registrada en bases de datos y será manejada de forma confidencial y su identidad y datos personales no serán divulgados.

Le solicitamos su autorización para que la información registrada pueda ser utilizada en estudios de investigación con fines académicos:

Si autorizo _____ No autorizo _____

He leído y comprendido por completo este documento.

Nombre

Firma

CC

Fecha

Firma médico
