



**APROXIMACIÓN AL VALOR DE LA CAMINATA DE 6 MINUTOS PARA  
PRONOSTICAR DETERIORO CLÍNICO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE  
HIPERTENSION PULMONAR (HTP) ARTERIAL A LA ALTURA DE BOGOTÁ**

**Investigador principal**

**Asesores**

Metodológico: Dr. Jaime Ruiz

Temáticos: Drs. Camilo A. Rodríguez y Rafael Conde

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

**Maestría en Epidemiología  
Bogotá D.C Julio 2022**

**APROXIMACIÓN AL VALOR DE LA CAMINATA DE 6 MINUTOS PARA  
PRONOSTICAR DETERIORO CLÍNICO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE  
HIPERTENSION PULMONAR (HTP) ARTERIAL A LA ALTURA DE BOGOTÁ**

**Asesores**

Metodológico: Dr. Jaime Ruiz

Temáticos: Drs. Camilo A. Rodríguez y Rafael Conde

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

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

**Maestría en Epidemiología  
Bogotá D.C Julio 2022**

## TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	5
1 FORMULACION DEL PROBLEMA.....	7
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
1.2 JUSTIFICACION.....	8
1.3 PREGUNTA PRINCIPAL DE INVESTIGACION.....	9
2 MARCO TEORICO.....	10
2.1 HIPERTENSIÓN PULMONAR.....	10
2.2 HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR.....	10
2.3 CAMINATA SEIS MINUTOS.....	12
2.4 LA ALTURA COMO FACTOR EN LA FISIOLÓGÍA PULMONAR.....	13
3 HIPOTESIS.....	16
4 OBJETIVOS.....	17
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	17
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
5 METODOLOGIA.....	18
5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN.....	18
5.2 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO.....	18
5.3 POBLACION.....	18
5.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	18
MUESTRA.....	19
5.5 6.6 DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	20
5.5.1 TABLA DE VARIABLES.....	20
5.6 TECNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	23
5.6.1 FUENTES DE INFORMACIÓN.....	23
5.6.2 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN.....	23
5.6.3 PROCESO DE OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	23
5.7 CONTROL DE SESGOS.....	24
5.8 TECNICA DE PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS.....	24
6 CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	26
7 RESULTADOS.....	27
8 DISCUSIÓN.....	36
9 CONCLUSIÓN.....	39
10 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Características sociodemográficas de los pacientes estudiados.....	27
Tabla 2 Estratificación de los pacientes según la HTPA .....	28
Tabla 3 Indicadores ecocardiográficos y hemodinámicos.....	30
Tabla 4 Diferencias con deterioro clínico .....	32
Tabla 5 Asociación deterioro clínico pacientes que usaron oxígeno durante la caminata. ....	34
Tabla 6 Asociación deterioro clínico pacientes que no usaron oxígeno durante la caminata. ....	34
Tabla 7 Diferencia de las variables deterioro clínico con distancia en metros caminados .....	35

## INDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Clasificación de Hipertensión Pulmonar.....	28
Gráfico 2 Tratamiento farmacológico .....	29
Gráfico 3 Diagrama de Caja y Bigotes: distribución de las variables Metros caminados y Deterioro clínico .....	31
Gráfico 4 Curva ROC metros caminados Vs Deterioro Clínico .....	32
Gráfico 5 Curva ROC Frecuencia Cardíaca Vs Deterioro Clínico .....	33

## RESUMEN

**Background:** La hipertensión pulmonar arterial (HTPA por sus siglas en español) es una enfermedad progresiva y debilitante, la cual en las últimas décadas se ha venido transformando parcialmente de ser devastadora a inevitablemente fatal. Dentro de las metas internacionalmente aceptadas para el seguimiento de este grupo de pacientes, la caminata de 6 minutos se ha establecido como uno de los exámenes más importantes y es actualmente el test de ejercicio más utilizado en el mundo en los diferentes centros de HTPA. Los estudios anteriormente mencionados han sido realizados en pacientes residentes de ciudades a menos de 500m sobre el nivel del mar. Se desconocen si estos deben ser los mismos parámetros a tener en cuenta en ciudades consideradas como de grandes alturas, es decir por encima de 2500mt sobre el nivel del mar.

**Métodos:** Estudio de enfoque cuantitativo y descriptivo, de cohorte retrospectiva. Se eligieron todos los pacientes de la fundación neumológica de Bogotá con diagnóstico de hipertensión pulmonar arterial diagnosticado por cateterismo cardiaco residentes en Bogotá. Se realizó un análisis demográfico de la población y del estado de la enfermedad, clasificación, tipo de tratamiento y uso de oxígeno. Con el fin de evaluar la asociación y diferencias de la variable deterioro clínico con el delta de la saturación de oxígeno durante la caminata, la recuperación de la frecuencia cardiaca y los metros caminados, se utilizaron tablas de contingencia. Se realizó un análisis de subgrupos de acuerdo con el uso o no de oxígeno durante la realización de la caminata para determinar la diferencia de su asociación con el desenlace deterioro clínico.

**Resultados:** Se analizaron 134 pacientes con diagnóstico de HTPA con caminata de 6 minutos realizada en la Fundación Neumológica Colombiana. De estos la mayoría fueron mujeres (82.1%) con una edad promedio de 46 años. Dentro de la clasificación se encontró como etiología más frecuente la enfermedad congénita cardiaca (49%) seguida de la idiopática (32%). La mayoría de esta población se encontraba en riesgo intermedio de hipertensión pulmonar (52.2%). Se identificó que el 41% de los pacientes evaluados requirió uso de oxígeno suplementario durante la primera caminata. El 23.9% de los pacientes evaluados presentó algún tipo de deterioro clínico. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre deterioro clínico y la distancia en metros caminados ( $p = 0,05$ ). Los pacientes que presentaron deterioro clínico tuvieron una mediana de metros caminados de 448, mientras que los que no tuvieron ese deterioro presentaron una mediana de 509 metros. Por último, se encontró que de los pacientes que usaron oxígeno durante la caminata, el 29,4% presentó deterioro clínico, mientras que de los que no lo usaron solamente el 13,5% presento deterioro, sin embargo, no se encontraron asociaciones significativas entre las variables (recuperación de la frecuencia cardiaca, deterioro clínico, delta de saturación de oxígeno y distancia en metros caminados).

**Conclusiones:** Este estudio muestra diferencias en los metros caminados en la prueba de caminata de 6 minutos en pacientes con HTPA a la altura de Bogotá comparado con los estudios de referencia internacional. En específico, los pacientes a la altura de Bogotá caminan más metros a pesar de la misma severidad de la enfermedad comparado con los demás registros correspondientes a pacientes que habitan en ciudades no catalogadas como de grandes alturas. Se sugiere la necesidad de ser replicado en otros centros a la altura de Bogotá y/o aumentar el tamaño de muestra para establecer puntos de corte pronóstico específicos. El requerimiento de uso de oxígeno en los pacientes con HTPA a la altura de Bogotá es inferior respecto a las cohortes de referencia internacional inclusive a pesar de la hipoxemia hipobárica por la altura y un mismo grado de severidad de la enfermedad dichas cohortes están representadas en su totalidad por pacientes que viven en ciudades no catalogadas como de grandes alturas. Las diferencias encontradas en los metros caminados y la necesidad de oxígeno para pacientes con la misma enfermedad, pero viviendo a la altura de Bogotá sugiere fuertemente que la hipoxemia hipobárica de la altura afecta el comportamiento de la enfermedad con desenlaces clínicos distintos para los valores de metros caminados que internacionalmente tendrían puntos de corte muy distintos a los que encontramos en la población del estudio a la altura de Bogotá.

**Palabras Claves:** Hipertensión pulmonar arterial, caminata de 6 metros, grandes alturas, deterioro clínico.

# 1 FORMULACION DEL PROBLEMA

## 1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hipertensión arterial pulmonar (HTPA) es una enfermedad progresiva y debilitante, la cual en las últimas décadas se ha venido transformando parcialmente de ser devastadora a inevitablemente fatal (1), con tasas descritas en el registro norteamericano del National Institutes of Health (NIH) de supervivencia del 68, 48 y 34 % a 1, 3 y 5 años respectivamente. El registro británico del 2012, mostró valores distintos en la tasa de supervivencia con uso de tratamiento de 92, 73 y 61 % a 1, 3 y 5 años respectivamente (2,3). Independientemente de estas diferencias, una mortalidad tan alta a 5 años entre 66 y 39 % demuestra la severidad y mal pronóstico de la enfermedad. Adicionalmente la carga económica es significativa, con costos descritos entre 30.000 a 90.000 dólares por paciente por año (4).

Dentro de las medidas internacionalmente aceptadas para el seguimiento de este grupo de pacientes, la caminata de 6 minutos se ha establecido como uno de los exámenes más importantes y es actualmente el test de ejercicio más utilizado en el mundo en los diferentes centros de HTPA. La caminata de 6 minutos (C6M) es una prueba fácil de realizar con protocolos internacionales establecidos y poco costosa con la que, además, con el tiempo, tanto el personal del centro como el paciente logran familiarizarse. Tiene en contra que está influenciada por la edad, el sexo, la talla, el peso, las comorbilidades, el grado de suplantación de oxígeno y la motivación del paciente. A la fecha, la distancia caminada en valores absolutos sigue siendo la variable más estudiada y utilizada en ensayos clínicos y desde el consenso de Niza del 2013, se propone tratar de mantener los pacientes en tratamiento en valores de caminata por encima de los 380-440 metros.

Los estudios anteriormente mencionados han sido realizados en pacientes residentes de ciudades a menos de 500 m sobre el nivel del mar. Se desconocen si estos deben ser los mismos parámetros a tener en cuenta en ciudades consideradas como de grandes alturas, es decir por encima de 2500m sobre el nivel del mar (5). Actualmente más de 140 millones de personas residen en ciudades consideradas como de grandes alturas y Bogotá representa más de 8 millones de esta población (6).

Se ha descrito como la exposición crónica a la altura y la hipoxemia hipobárica generan cambios en la circulación pulmonar, muchos de los cuales pueden ser adaptativos, por lo que este sería uno de los puntos por los que planteamos que las metas en el seguimiento en pacientes con HTPA puede ser distinto entre los residentes de ciudades de grandes alturas y sobre el nivel del mar. Adicional y especialmente hablando de la caminata de 6 minutos se han descrito importantes diferencias en la distancia recorrida en la caminata de 6 minutos en pacientes adultos sanos según la ciudad donde se vive. Por ejemplo, en Tampa, Estados Unidos (15 m sobre el nivel del mar) el promedio de metros recorridos es de 535 m, mientras que en Bogotá (2600 m sobre el nivel del mar) es de 632 m (7,8). Si existen estas diferencias en población sana, se considera que existe una alta probabilidad de que también existan diferencias entre los pacientes con HTPA residentes en ciudades con diferentes altitudes.

## 1.2 JUSTIFICACION

La HTPA es una enfermedad de alto costo y alta morbi-mortalidad en la que está internacionalmente establecido el rol central de la caminata de 6 minutos como predictor de desenlaces y meta de tratamiento (2). El registro REVEAL muestra datos importantes a través del estudio de Farber et al. (9) donde los pacientes que recorrieron más de 440 metros en la C6M tuvieron una sobrevida al año del 96,9% mientras que la sobrevida fue de 68,4% para los de menos de 165 metros recorridos.(9) Se encontró adicionalmente que un deterioro en la distancia recorrida mayor al 15%, al año de seguimiento se asociaba con mayor mortalidad (HR 1.21; p <0,001). En el caso contrario, una mejoría en la distancia recorrida no se asoció a incremento de la sobrevida.(9) En concordancia con este último hallazgo, el meta-análisis de Savarese et al. (10), que incluyó 3.112 pacientes a partir de 22 estudios, no encontró que la distancia recorrida en la C6M fuera una variable predictora de desenlaces clínicos favorables.

Las diferencias fisiológicas derivadas de la exposición crónica a las grandes alturas y los cambios en la circulación pulmonar que de esto se derivan hacen que sea necesario establecer valores específicos de referencia para la caminata de 6 minutos a la altura de Bogotá, más aún cuando, inclusive en población sana, ya se conocen diferencias clínicamente significativas.

Se desconocen publicaciones que den respuesta al interrogante de los valores específicos en población con diagnóstico de Hipertensión pulmonar arterial residentes de ciudades con alturas superiores a 2000mt, haciendo que actualmente los pacientes residentes de estas ciudades sean tratados bajo parámetros de ciudades sobre nivel del mar, lo que puede llevar a tener diferencias en las clasificaciones, severidad, pronósticos y por supuesto en los tratamientos a elegir para cada paciente. Como se anotó anteriormente, al ser una enfermedad de alto costo y al mismo tiempo de alta morbilidad, tener valores de la prueba de la caminata de seis minutos para pacientes residentes de ciudades de grandes alturas, permitirá tener tratamientos asertivos e individualizados que pueden influir en disminución de recaídas, fallas terapéuticas y mejoría del pronóstico de cada paciente.

Este estudio pretendió realizar una aproximación al valor de la caminata de 6 minutos para pronosticar deterioro clínico. En el contexto de este estudio se consideró **Deterioro clínico definido como** al menos una de las siguientes situaciones: hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad (1 hospitalización o más en un año) o requerimiento de trasplante pulmonar o empeoramiento de la clase funcional (pasar de un grado a cualquiera de los grados siguientes) o necesidad de terapia adicional o mortalidad) en pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar arteria (HTPA) a la altura de Bogotá. Este concepto de deterioro clínico es el que se viene utilizando en los ensayos clínicos sobre la enfermedad de forma internacional.

### 1.3 PREGUNTA PRINCIPAL DE INVESTIGACION

¿Cuál es el valor pronóstico de la caminata de 6 minutos en pacientes con diagnóstico de HTP arterial a la altura de Bogotá para predecir deterioro clínico?

## 2 MARCO TEORICO

### 2.1 HIPERTENSIÓN PULMONAR

Es una enfermedad progresiva e incapacitante caracterizada por cambios patológicos en las arteriolas y microvasculatura pulmonar, elevación de la presión arterial pulmonar y un aumento gradual de la resistencia vascular pulmonar que puede conllevar a una contracción crónica del ventrículo derecho que al estar en contra de una postcarga elevada llevara a una hipertrofia del ventrículo derecho, dilatación del mismo, falla contráctil y muerte (11). La hipertensión pulmonar por definición es un aumento en la media de la presión arterial pulmonar (PAP) mayor o igual a 25 mmHg en reposo medido por cateterismo cardiaco derecho (3).

La clasificación clínica de la hipertensión pulmonar es (3):

1. Hipertensión pulmonar arterial
2. Hipertensión pulmonar debido a enfermedad cardiaca izquierda
3. Hipertensión pulmonar durante enfermedad pulmonar y/o hipoxia
4. Hipertensión pulmonar crónica tromboembólica
5. Hipertensión pulmonar con mecanismo multifactorial y/o desconocido

Reportes en la literatura sobre la incidencia de la hipertensión pulmonar es pobre. En el Reino Unido, se reportó una prevalencia de 97 casos por millón con un mujer- hombre ratio de 1.8 La tasa de mortalidad estandarizada por edad en Estados Unidos oscila entre 4,5 y 12,3 por 100.000 habitantes. Datos epidemiológicos comparativos sobre la prevalencia de los diferentes grupos de hipertensión pulmonar no están ampliamente disponibles, pero está claro que la hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad cardiaca izquierda es la causa más común de hipertensión pulmonar, (3).

### 2.2 HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Esta condición clínica se caracteriza por la presencia de hipertensión pulmonar precapilar en ausencia de otras causas de esta hipertensión tales como Hipertensión pulmonar por

enfermedad pulmonar, hipertensión pulmonar crónica tromboembólica u otras enfermedades raras (3).

La Hipertensión Arterial pulmonar esta también dividida en (3):

1. Idiopática
2. Hereditaria
3. Inducida por drogas o tóxicos
4. Hipertensión Pulmonar arterial asociada: Enfermedad del Tejido Conectivo – VIH – Hipertensión Portal – Cardiopatías Congénitas - Esquistosomiasis
5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.

Para este grupo los avances en cuanto al entendimiento de la patología y el tratamiento se han dado durante la última década

El diagnóstico está dado por una presentación clínica que se caracteriza por sintomatología inespecífica como dificultad respiratoria, fatiga, debilidad, angina, síncope y distensión abdominal; signos clínicos como levantamiento paraesternal izquierdo, componente pulmonar del segundo ruido cardiaco acentuado, regurgitación tricúspidea, murmullo diastólico de insuficiencia pulmonar y un tercer ruido en ventrículo derecho; ya en estados más avanzados se presenta distención de la vena yugular, hepatomegalia, edema periférico, ascitis y frialdad de extremidades. Los ruidos pulmonares suelen ser normales(3). Como métodos diagnósticos se encuentran: Electrocardiograma que muestra hipertrofia del ventrículo derecho con dilatación de aurícula derecha ; radiografía de tórax, función pulmonar y gases arteriales, ecocardiografía, tomografía computarizada, ventilación /perfusión pulmonar, tomografía computarizada de alta resolución, angiografía pulmonar, resonancia magnética cardiaca, pruebas sanguíneas e inmunológicas, ultrasonido abdominal y cateterismo cardiaco derecho, el cual es confirmatorio del diagnóstico de hipertensión pulmonar arterial.

La evaluación de severidad forma parte del proceso de diagnóstico y la decisión terapéutica de cada paciente. Esta evaluación en cada paciente tiene un rol pivotal para la elección inicial del tratamiento, la evaluación de la respuesta a la terapia y el posible escalamiento terapéutico si este es requerido.

Para realizar esta evaluación se utilizan: Parámetros clínicos hemodinámicos y ecocardiográficos, capacidad de ejercicio (caminada de 6 minutos) y marcadores bioquímicos

### 2.3 CAMINATA SEIS MINUTOS

Como se anotó anteriormente la hipertensión pulmonar arterial es una enfermedad progresiva que además de las características ya mencionadas tiene como característica importante la intolerancia al ejercicio. Medir la capacidad al ejercicio se ha convertido en un rol determinante en la evaluación de pacientes de tal forma que en registros franceses (1) se mostró que la caminata de seis minutos y sus valores se presentaban como predictor significativo de la supervivencia y que la capacidad funcional está significativamente restringida en pacientes con hipertensión pulmonar arterial.

A través de otro estudio de Farber et al. (5) los pacientes que recorrieron más de 440 metros en la C6M tuvieron una sobrevida al año del 96,9% mientras que fue de 68,4% para los de menos de 165 metros. Se encontró adicionalmente que un deterioro en la distancia recorrida mayor al 15% al año de seguimiento se asocia con mayor mortalidad (HR 1.21; p <0,001). En el caso contrario, una mejoría en la distancia recorrida no se asoció a incremento de la sobrevida. Una revisión de la literatura no encontró datos al respecto a grandes alturas, así como tampoco se conocen datos de mortalidad de la cohorte de pacientes de la Fundación Neumológica Colombiana.

El test de caminata de seis minutos es un test sencillo, técnicamente fácil de aplicar, repetible, de uso en grupos grandes de pacientes, que representa las actividades diarias de los pacientes y es bien tolerada por los pacientes; sin embargo, esta prueba está influenciada por varios factores tales como la edad, estatura, peso, etnia, condiciones de comorbilidad, requerimiento de uso de O2 suplementario, nivel de estimulación, longitud del tramo, entendimiento de la prueba y estado de ánimo. (12)

Para el 2002, la sociedad americana de tórax publicó la guía que estandarizó la caminata, la cual determinó que el paciente debía estar al menos 10 minutos de reposo antes de iniciar la prueba, que los medicamentos que el paciente está tomando deben ser documentados en cuanto a dosis y frecuencia; Además que se debe realizar la medición de

frecuencia cardiaca, presión arterial y saturación de oxígeno, los niveles de cansancio y disnea (determinados por medio de la escala de BORG antes y después de la prueba) (12,13). De acuerdo con la sociedad europea de cardiología y sistema respiratorio la caminata de 6 minutos debe realizarse al inicio (línea de base del paciente) y repetirla cada 3-4 meses después de iniciar o modificar un tratamiento, cuando la clínica se deteriora; en pacientes estables la caminata de seis minutos debe realizarse cada 3-6 meses(1). La caminata de 6 minutos debe de ser realizada en un espacio cubierto, en terreno plano, recto, el recorrido debe ser de 30 metros de longitud y marcado cada 3 metros. Los puntos de giro deben ser demarcados visiblemente.(1)

A la fecha la distancia caminada en valores absolutos sigue siendo una de las variables más estudiada y analizada en ensayos clínicos y desde el consenso de Niza del 2013 se propone tratar de mantener los pacientes en tratamiento por encima de los 380-440 metros. Otro de los parámetros importantes dentro de la caminata de 6 minutos es la medición de la frecuencia cardiaca. La recuperación de la frecuencia cardiaca se refiere a la reducción de esta con el descanso después del ejercicio gradual. La recuperación anormal de la frecuencia cardiaca durante el primer minuto después del ejercicio es una de las variables que ha demostrado ser predictora de mortalidad (14) La recuperación de la frecuencia cardiaca durante la caminata de 6 minutos puede predecir la supervivencia y el tiempo hasta el deterioro clínico.(14) Se considera que una recuperación de la frecuencia cardiaca durante el primer minuto después de ejercicio gradual menor de 16 está altamente correlacionado con varios indicadores de mal pronóstico en pacientes con HTPA. (14)

## 2.4 LA ALTURA COMO FACTOR EN LA FISIOLOGÍA PULMONAR

A mayor altura sobre el nivel del mar disminuye la presión barométrica y por la tanto también la presión inspirada de oxígeno y la presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>). La respuesta fisiológica a esta hipoxemia es el aumento de la ventilación minuto (hiperventilación) por lo que disminuye la presión arterial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>). En los habitantes a las grandes alturas esta hiperventilación se mantiene llevando a una hipocapnia crónica (15). Estos ajustes explican las diferencias en los valores de los gases arteriales según la altura sobre el nivel del mar. Recientemente Maldonado y González (16) describieron los valores normales de gases arteriales en población sana a la altura de Bogotá, encontrando

diferencias esperables al comparar con los valores “clásicos” (17) descritos a alturas sobre el nivel del mar. Estas diferencias en la oxigenación y la ventilación están relacionadas con cambios en la circulación pulmonar como se describe más adelante.

El tono vascular pulmonar responde activamente a cambios de la inervación autonómica, de la presión y concentración de gases, a factores humorales y pasivamente al gasto cardíaco, la presión de la aurícula derecha y las presiones de la vía aérea (18). Dentro de estas determinantes, la capacidad de inducir contracción de las arterias pulmonares como respuesta a la hipoxia es una característica única de la circulación pulmonar que se conoce como vasoconstricción pulmonar hipóxica (19). Desconocemos con claridad el efecto y el comportamiento que pueda tener la exposición crónica a la hipoxia y a una vasoconstricción pulmonar hipóxica sostenida en los pacientes que viven crónicamente en grandes alturas y padecen de hipertensión pulmonar arterial primaria. Se supondría un efecto aditivo hipertensor, pero nunca ha sido estudiado como esto podría modificar el curso natural de la enfermedad. Tampoco es posible asegurar si en este grupo de pacientes "adaptados" a las grandes alturas, la respuesta a agentes farmacológicos que intervienen los procesos de vasoconstricción sea la misma, dentro de las cuales está la terapia con suplementación de oxígeno, Óxido Nítrico, Prostanoides, activadores de la adenilato-ciclasa, inhibidores de protein kinasa C, antagonistas del receptor de endotelina, entre otros. Una revisión de la literatura no encontró datos al respecto a grandes alturas. Al comparar un grupo de pacientes sanos entre 17 y 34 años, unos originarios y residentes a las grandes alturas y otros al nivel del mar, se encontró en el primer grupo niveles mayores de presión de la arteria pulmonar y del gasto cardíaco ventricular derecho medido por cateterismo. Hallazgos congruentes se encontraron al hacer la misma comparación a través de ecocardiograma entre habitantes Tibetanos (4.200 m) y un grupo de habitantes a una altura de 450 metros (16,17).

Los efectos de la altura se derivan de la disminución de la presión barométrica lo que reduce la presión parcial de la fracción inspirada de oxígeno:  $FiO_2$ . Esta hipoxia hipo bórica causa hipoxia alveolar y finalmente hipoxemia en los pacientes que viven a grandes alturas(22). La curva que muestra la relación entre mayor altitud y la presión pulmonar arterial media es de morfología parabólica(22) sin que la suplementación de oxígeno logre revertir por completo esta relación entre las dos variables (23). Necropsias de pacientes residentes en las grandes alturas sin enfermedad respiratoria previa confirmada han mostrado

engrosamiento de la túnica muscular media de las arterias pulmonares pequeñas y distales, lo que explica el aumento de la resistencia vascular pulmonar, hipertensión pulmonar e hipertrofia ventricular(24). El engrosamiento descrito de la capa muscular media de las arterias pulmonares las hace menos distensibles por lo que durante el ejercicio la respuesta hipertensora es mayor, sin embargo, a pesar de lo anterior los habitantes de las grandes alturas no muestran menor rendimiento durante el ejercicio, lo que sugiere adaptación(25).

Por lo tanto, la altitud determina modificaciones en la oxigenación, la ventilación y las resistencias vasculares pulmonares, con diferencias más marcadas al comparar habitantes sobre el nivel mar con habitantes de grandes alturas. Desconocemos como estos cambios derivados de las grandes alturas modifican el curso de la hipertensión pulmonar arterial y así mismo el rendimiento en la prueba de caminata de 6 minutos o la respuesta a los tratamientos.

### 3 HIPOTESIS

Ha: Los parámetros de la caminata de 6 minutos para predecir deterioro clínico en pacientes con diagnóstico de HTPA residentes de la ciudad de Bogotá son diferentes a los parámetros al realizar la prueba en ciudades a nivel del mar.

Ho: Los parámetros de la caminata de 6 minutos para determinar deterioro clínico en pacientes con diagnóstico de HTPA residentes de la ciudad de Bogotá son iguales a los parámetros al realizar la prueba en ciudades a nivel del mar.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GENERAL

Realizar aproximación al valor de la caminata de 6 minutos para pronosticar deterioro clínico en pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar (HTP) arterial a la altura de Bogotá

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características demográficas y clínicas de la población a estudio.
- Evaluar la asociación entre la recuperación de la frecuencia cardiaca y Deterioro clínico.
- Evaluar la asociación entre el delta de saturación de oxígeno en la caminata de 6 minutos y el Deterioro clínico.
- Evaluar la asociación entre Metros caminados y Deterioro clínico.
- Determinar diferencia entre el uso o no de oxígeno durante la realización caminata y el desenlace deterioro clínico.

## 5 METODOLOGIA

### 5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio de enfoque cuantitativo, descriptivo, observacional y analítico

### 5.2 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio cohorte retrospectiva

### 5.3 POBLACION

- Población elegible y de estudio: Pacientes de La Fundación Neumológica Residentes en Bogotá con diagnóstico de Hipertensión pulmonar arterial (hipertensión pulmonar arterial (HTPA) definida como aumento en la media de la presión arterial pulmonar (PAP) mayor o igual de 25 mmHg en reposo, medido por cateterismo cardiaco derecho) y en tratamiento, a partir del año 2017

### 5.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

- Criterios de inclusión:
  1. Pacientes con diagnóstico de Hipertensión pulmonar arterial realizado por cateterismo cardiaco derecho.
  2. Pacientes residentes de Bogotá desde al menos 3 años antes del diagnóstico por cateterismo.
  3. Caminatas de 6 minutos realizadas exclusivas en la Fundación neumológica
  4. Pacientes desde los 18 años edad en adelante
- Criterios de exclusión:
  1. Pacientes con lesiones osteomusculares de tren inferior, que el paciente refiera le impidan o limiten para caminar.
  2. Pacientes que requieran de asistencia de otra persona para caminar

## MUESTRA

Se utilizó el universo completo de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de Hipertensión Pulmonar Arterial (HTPA) definida como aumento en la media de la presión arterial pulmonar (PAP) mayor o igual de 25 mmHg en reposo medido por cateterismo cardiaco derecho).(3) en manejo y seguimiento de la Fundación Neumológica Colombiana que cumplan los criterios de elegibilidad. Se incluyeron casos con historias clínica completas desde enero de 2017 y se hizo seguimiento hasta diciembre del 2020.

Se ajustó un modelo de regresión logística para determinar la asociación entre las variables determinantes del Deterioro clínico y los metros caminados en la caminata de 6 minutos. Se utilizó la fórmula clásica de Freeman (26) para calcular el tamaño de la muestra para este análisis, la cual se consideró debe ser diez veces el número de variables independientes a estimar más uno [ $n = 10 * (k + 1)$ ], teniendo en cuenta las variables indicadoras de deterioro clínico que se incluyeron en él modelo el tamaño de muestra requerido fue mínimo de 50 pacientes.

Para realizar la distribución de la muestra por subgrupos según el uso o no de oxígeno, se utilizó la asignación proporcional de la muestra respecto a la prevalencia descrita de la enfermedad en Colombia (3); con una confianza del 95% y una imprecisión del 5%, se calculó una muestra total de 103 pacientes, siendo este el número tomado como referencia para el estudio al ser el mayor tamaño muestral obtenido.

## 5.5 6.6 DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

### 5.5.1 TABLA DE VARIABLES

<b>NOMBRE</b>	<b>CLASIFICACIÓN POR RELACIÓN EN EL ESTUDIO</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>UNIDAD DE MEDIDA EN EL ESTUDIO</b>
EDAD	INDEPENDIENTE	Edad según fecha de nacimiento	Años
SEXO	INDEPENDIENTE	Según historia clínica	0. Masculino 1. Femenino
PESO	INDEPENDIENTE	Según Historia clínica	Kilogramos
TALLA	INDEPENDIENTE	Según Historia clínica	Metros
ÍNDICE DE MASA CORPORAL	INDEPENDIENTE	Relación entre peso y talla al cuadrado	IMC
DELTA DE SATURACION DURANTE LA CAMINATA	INDEPEDIENTE	Reporte de la caminata: diferencia de la saturación de O <sub>2</sub> al iniciar y al terminar la caminata	% de saturación como valor absoluto
USO DE OXIGENO EN CAMINATA	INDEPENDIENTE	Según Historia clínica - Reporte de la caminata	1. Si 0. No
DISTANCIA CAMINATA 6 MINUTOS	DEPENDIENTE	Mt caminados durante la prueba	Metros
DELTA DE LA DISTANCIA DE LA CAMINATA 6 MINUTOS	DEPENDIENTE	Diferencia en Mt caminados entre la penúltima y la última caminata antes de presentar el deterioro clínico	Metros

NOMBRE	CLASIFICACIÓN POR RELACIÓN EN EL ESTUDIO	DEFINICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA EN EL ESTUDIO
TRATAMIENTO	INDEPENDIENTE	Tipo de tratamiento el cual se encuentra el paciente	1. Inhibidor de fosfodiesterasa 2. Inhibidor endotelina+ inhibidor de fosfodiesterasa 3. Iloprost + Inhibidor fosfodiesterasa o endotelina 4. Epoprostenol + cualquier otro 5. Activador de adenilatociclasa 6. Activador de adenilatociclasa + inhibidor de endotelina 7. Tres vasodilatadores 8. Prostanoides subcutáneos
FRECUENCIA CARDIACA DE RECUPERACIÓN	INDEPENDIENTE	Latidos por minuto	Latidos por minuto
REQUERIMIENTO DE TERAPIA FARMACOLÓGICA ADICIONAL	INDEPENDIENTE	Cambios de TTO por empeoramiento Adición de prostanoide o terapia de transición a riociguat	1.Si 0. No
SEVERIDAD DE LA HTPA	INDEPENDIENTE	Según clasificación guía de la ECS 2015	1. Bajo riesgo 2. Riesgo Intermedio 3. Riesgo alto
NÚMERO DE HOSPITALIZACIONES POR LA ENFERMEDAD	INDEPENDIENTE	Según historia clínica	Numero de Hospitalizaciones por enfermedad

NOMBRE	CLASIFICACIÓN POR RELACIÓN EN EL ESTUDIO	DEFINICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA EN EL ESTUDIO
Clasificación Funcional NYHA	INDEPENDIENTE	Según historia clínica Cambio en una clase	I. Asintomáticos; sin limitación a la actividad física habitual.
			II. Síntomas leves y ligera limitación a la actividad física habitual. Asintomático en reposo.
			III. Marcada limitación a la actividad física, incluso siendo inferior a la habitual. Sólo asintomático en reposo.
			IV. Limitación severa, con síntomas incluso en reposo.
TRASPLANTE PULMONAR	INDEPENDIENTE	Según Historia Clínica	1. Si 0. No
MUERTE	INDEPENDIENTE	Según historia clínica o Contacto telefónico	1. Si 0. No
DETERIORO CLÍNICO	INDEPENDIENTE / DEPENDIENTE	Según Historia Clínica Al menos uno de las siguientes: hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad o requerimiento de trasplante pulmonar o empeoramiento de la clase funcional o necesidad de terapia adicional o mortalidad	1. Número de hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad (1 hospitalización o más durante 1 año) 2. Requerimiento de trasplante pulmonar 3. Empeoramiento de la clase funcional (pasar de un grado a cualquiera de los grados siguientes) 4. Necesidad de terapia adicional 5. Mortalidad 0.No

## 5.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

### 5.6.1 FUENTES DE INFORMACIÓN

Se tomó toda la información de las historias clínicas de los pacientes que fueron tratados en la Fundación Neumológica y pertenecían al programa de hipertensión pulmonar entre los años 2017 y 2020.

### 5.6.2 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN

Se creó un instrumento de recolección en formato tabla de Excel.

### 5.6.3 PROCESO DE OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se contó con el acceso a la historia clínica de cada paciente, acceso aprobado por la institución, de donde se obtuvieron las variables demográficas, estadio de la enfermedad, tratamiento al momento de inicio del estudio y valores de C6M previas. Se contó con una persona de la fundación Neumológica que ingresó los datos de los pacientes al instrumento de recolección.

## 5.7 CONTROL DE SESGOS

<b>TIPO</b>	<b>DESCRIPCIÓN DE LA POSIBILIDAD DE OCURRENCIA</b>	<b>FORMA DE CONTROL</b>
INFORMACIÓN	Error en la digitación de la información	Doble entrada de información Uso de instrumento de fácil llenado y claridad Definición de variables de manera precisa
CONFUSIÓN/ SELECCION	Condición osteomuscular que altere el desempeño en la caminada	Se excluirán aquellos pacientes que informen de alteraciones osteomusculares o presenten antecedentes de este tipo.

El predominio de sexo femenino ya ha sido descrito para la enfermedad en registros tan importantes como el REVEAL (9) llegando a representar hasta el 74% similar a lo encontrado en esta cohorte por lo que no se considera que el predominio de sexo femenino explique la diferencia en los resultados o haya sido un sesgo de confusión.

La edad en el REVEAL (9) fue de 50 años promedio similar también a lo encontrado en esta cohorte donde el promedio de edad fue de 46 años, por lo que tampoco se considera se haya tenido algún sesgo de confusión.

## 5.8 TECNICA DE PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS

El análisis de datos se realizó con SPSS Statistics version 24.

El análisis descriptivo se realizó utilizando frecuencias absolutas (n) y relativas (%) para las variables cualitativas; a las cuantitativas, se les aplicó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y se presentó mediante media y desviación estándar o mediana y

rango intercuartílico dependiendo de su distribución; se presentaron en tablas y figuras según los resultados obtenidos.

Con el fin de evaluar la asociación y diferencias de la variable deterioro clínico con el delta de la saturación de oxígeno durante la caminata, la recuperación de la frecuencia cardiaca y los metros caminados, se utilizaron tablas de contingencia. Para las variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi-cuadrado de independencia de Pearson y para las variables cuantitativas se aplicó el estadístico T o la prueba de U de Mann–Whitney, dependiendo de si su distribución fue normal o no, respectivamente.

Se realizó un análisis de subgrupos de acuerdo con el uso o no de oxígeno durante la realización de la caminata para determinar la diferencia de su asociación con el desenlace deterioro clínico a través de la prueba de T de Student o el estadístico de U de Mann – Whitney dependiendo de la distribución del resultado en metros caminados.

Se realizó una curva ROC con el fin de seleccionar de manera exploratoria el punto de corte óptimo de metros caminados para Bogotá y el valor de Frecuencia Cardiaca inicial, utilizando como variable de clasificación la presencia o ausencia de deterioro clínico, determinando Valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), sensibilidad y especificidad de la prueba establecida. Considerando como buenas clasificadoras aquellas variables para las que el valor del área bajo la curva fue mayor que 0.7.

Además, se evaluaron de manera independiente las variables que hacen parte de deterioro clínico y a partir de los resultados obtenidos se seleccionaron las variables predictoras candidatas a incluir en el modelo de regresión logística (nivel de significación de inclusión de las variables predictoras  $p \leq 0.05$ ) para determinar la asociación independiente entre estas con los metros caminados.

## **6 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

De acuerdo a la resolución número 008430 de 1993 de la República de Colombia expedida por el Ministerio de Salud y según el Título II, capítulo 1, artículo 11, esta es una investigación sin riesgo, ya que se trata de un estudio en el cual no se realizará intervención alguna, ni se modificará el manejo requerido por cada uno de los sujetos. Al considerarse una investigación sin riesgo, en la cual no se realizará intervención alguna, se consideró que no se requería de la firma de un consentimiento informado lo cual fue refrendado por el comité de ética de la Fundación Neumológica Colombiana. Se tomaron todas las precauciones para mantener la confidencialidad de los datos referenciando los sujetos por su número de cedula no por su nombre y posteriormente asignándole un numero dentro del estudio. Se solicitó a los pacientes su autorización para el uso de sus datos clínicos para esta investigación utilizando el formato institucional vigente para el uso de datos.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Fundación Neumológica Colombiana.

## 7 RESULTADOS

### Caracterización de la población

Se tomó la información de 134 pacientes con Hipertensión Pulmonar a quienes se les realizó la prueba de caminata de 6 minutos en la Fundación Neumológica Colombiana. De estos, el 82,1% (110/134) fueron mujeres y el 17,9% (24/134) hombres; el promedio de edad fue 46 años (Desviación Estándar (DE: 14), con un mínimo y máximo de 19 y 79 años respectivamente. Las medianas del peso y la talla fueron 61 kg (Rango intercuartílico (RQ): 53 – 69) y 156 cm (RQ: 151 – 162) respectivamente para una mediana de IMC de 24.12 (RQ: 22 – 27). (Tabla 1)

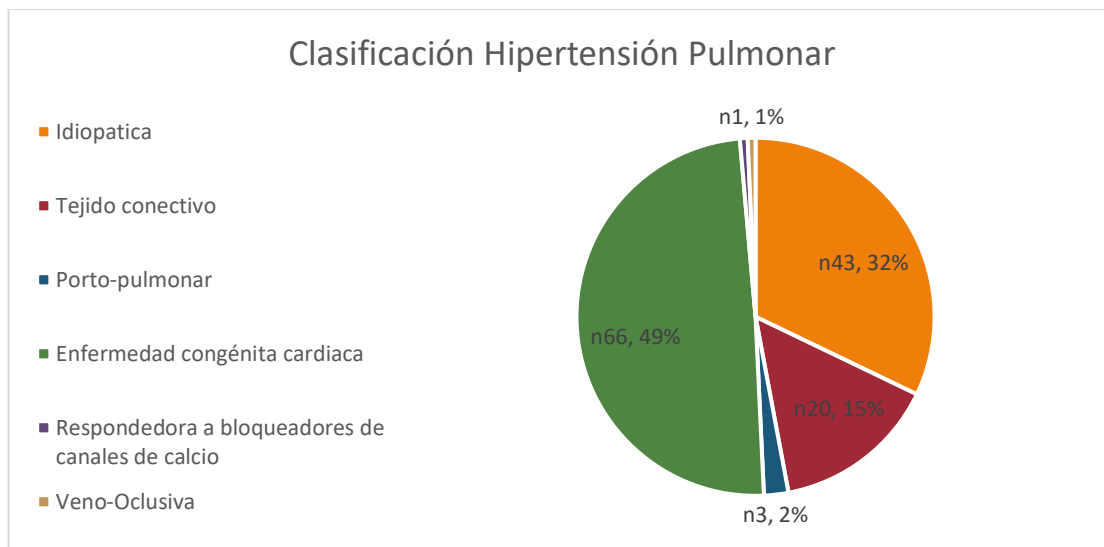
**Tabla 1 Características sociodemográficas de los pacientes estudiados**

	<b>MEDIA</b>	<b>DESVIACIÓN ESTÁNDAR</b>
<b>EDAD (AÑOS)</b>	46	14
	<b>Mediana</b>	<b>Rango intercuartílico</b>
<b>PESO (KG)</b>	61	53 – 69
<b>TALLA (CM)</b>	156,00	151,00 – 162
<b>IMC</b>	24,12	22,00 – 27,4
	<b>Mujer</b>	<b>Hombre</b>
<b>SEXO N (%)</b>	110 (82,1%)	24 (17,9%)

### Clasificación etiológica de la Hipertensión Pulmonar

Dentro de la clasificación de Hipertensión Pulmonar, se encontró que la etiología más frecuente fue la Enfermedad congénita cardiaca encontrándose en el 49% (n66) de los pacientes estudiados, seguido de la Idiopática (n43, 32%) y la Hipertensión Pulmonar arterial asociada: Enfermedad del Tejido Conectivo (n20, 15%), las demás se presentaron en un muy bajo porcentaje (1 – 2%). (Gráfico 1)

### Gráfico 1 Clasificación de Hipertensión Pulmonar



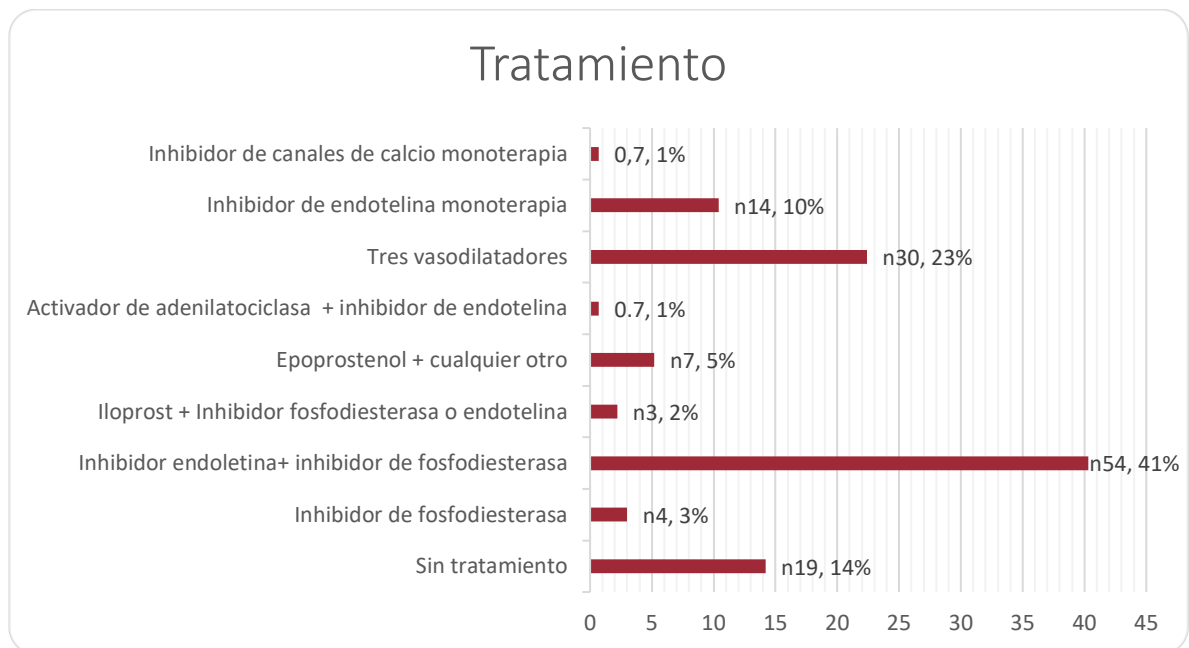
Se identificó que el 52,2% (n70) de la población se encontraba en riesgo intermedio de hipertensión pulmonar, seguido de 23,1% (n31) y 23,9% (n32) en riesgos alto y bajo respectivamente. El 41% de los pacientes eran usuarios de oxígeno suplementario más de 15 horas al día. Con respecto a la clasificación funcional según NYHA, la mayoría de los pacientes se encontraron en la clase funcional II (43,3% n58), seguido de la III (32,1% n43), la I (19,4% n26) y en una menor proporción la IV (5,2% n7). (Tabla 2)

**Tabla 2 Estratificación de los pacientes según la HTPA**

Severidad de la HTPA	
	N (%)
Bajo riesgo	32 (23,9)
Riesgo intermedio	70 (52,2)
Riesgo alto	31 (23,1)
Uso de Oxígeno permanente	
Menos de 15 horas	79 (59)
Más de 15 horas	55 (41)
Clasificación Funcional NYHA	
I	26 (19,4)
II	58 (43,3)
III	43 (32,1)
IV	7 (5,2)

Con respecto al tratamiento farmacológico de los pacientes, solo el 14% (n19) no recibían ningún tipo de medicamento para Hipertensión Pulmonar al ingresar al estudio, mientras que el 41%(n54) recibía un inhibidor de la endotelina y un inhibidor de la fosfodiesterasa de manera simultánea, seguido por tres vasodilatadores (n30, 23%) y en menor proporción un inhibidor de la endotelina como monoterapia (n14, 10%). Los otros esquemas terapéuticos se encontraron en pequeñas proporciones como lo muestra el gráfico 2.

**Gráfico 2 Tratamiento farmacológico**



La variable número de hospitalizaciones por la enfermedad que se recolectó para los años 2016 a 2020 no fue evaluada por su alto número de valores perdidos (>80%).

Al evaluar los indicadores ecocardiográficos y hemodinámicos se encontró una media de PSAP de 77 mmHg (DE 29), con rangos muy amplios al encontrarse un mínimo de 22 y un máximo de 121; de presión sistólica arteria pulmonar de 91mmHg (DE 34) y de presión diastólica arteria pulmonar de 41 mmHg (DE 19). (Tabla 3).

**Tabla 3 Indicadores ecocardiográficos y hemodinámicos**

	<b>MEDIA</b>	<b>DE</b>
<b>PSAP (MMHG)</b>	77	29
<b>PRESIÓN SISTÓLICA ARTERIA PULMONAR (MMHG)</b>	91	34
<b>PRESIÓN DIASTÓLICA ARTERIA PULMONAR (MMHG)</b>	41	19
	<b>Mediana</b>	<b>RQ</b>
<b>PRESIÓN MEDIA ARTERIA PULMONAR (MMHG)</b>	58	38 – 76
<b>PRESIÓN EN CUÑA PULMONAR (MMHG)</b>	12	10 – 16
<b>RESISTENCIA VASCULAR PULMONAR (MMHG)</b>	11	6 – 16
<b>ÍNDICE CARDIACO (L/MINUTO/M 2)</b>	3	2 – 3
<b>GASTO CARDIACO (L/MIN)</b>	4	3 – 5
<b>SATURACIÓN VENOSA OXIGENO (%)</b>	67	62 – 72
<b>PROBNP (PG/ML)</b>	552	133 – 1504
<b>BNP (PG/ML)</b>	63	22 – 175

**DE: DESVIACIÓN ESTÁNDAR**  
**PSAP: PRESIÓN SISTÓLICA ARTERIAL PULMONAR**  
**RQ: RANGO INTERCUARTÍLICO**

### **Resultados de la Caminata de seis minutos**

Se identificó que el 41% de los pacientes evaluados requirió uso de oxígeno suplementario durante la primera prueba de la caminata de seis minutos.

Durante la prueba se presentó una mediana del delta de saturación de oxígeno de -8 (RQ: - 15 – -4) y la mediana de la distancia de metros caminados fue de 496 (RQ: 418 – 565) con un mínimo de 159 metros y un máximo de 690 metros. Al finalizar la prueba, se registró la frecuencia cardiaca al final y al minuto de la recuperación, encontrando medianas de 102 latidos por minuto (RQ: 89 – 119) y 92 (82 – 102) respectivamente, el 23,3% de los pacientes presentaron recuperación de su frecuencia cardiaca. Todas estas variables fueron presentadas en mediana y rango intercuartílico dado que su distribución no fue normal.

No se analizó la información correspondiente a los resultados de las pruebas de caminata realizadas posteriormente a los pacientes dado su alto número de valores perdidos (>60%).

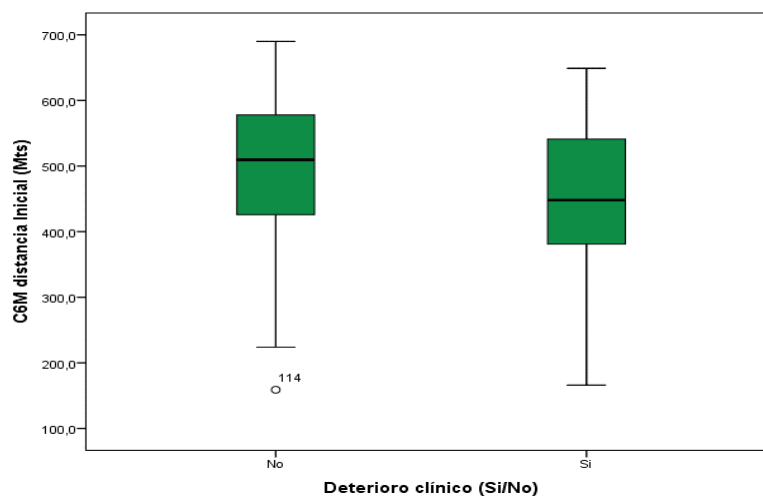
### Deterioro clínico

El 23,9% (n32) de los pacientes evaluados presentó deterioro clínico; de estos, el 47% (n15) debido al requerimiento de terapia adicional, el 25% (n8) por deterioro de la clase funcional, el 15% (n5) por el número de hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad (sin embargo, la variable de hospitalización no se evaluó por la cantidad de datos perdidos), y finalmente el 13% (n4) por muerte. El 3% de los pacientes tenían requerimiento de trasplante pulmonar.

### Asociaciones con la variable deterioro clínico

Se evaluó la diferencia de la variable deterioro clínico con el delta de la saturación de oxígeno durante la caminata, la recuperación de la frecuencia cardiaca y los metros caminados. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa con la distancia en metros caminados entre los que tenían deterioro clínico y los que no ( $p < 0,05$ ). Los pacientes que presentaron deterioro clínico tuvieron una mediana de metros caminados de 448 (RQ: 380 – 541), mientras que los que no, presentaron una mediana de 509 metros (RQ: 425 – 579) (Gráfico 3).

**Gráfico 3 Diagrama de Caja y Bigotes: distribución de las variables Metros caminados y Deterioro clínico**



No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos con las otras dos variables, siendo 0,364 el p valor de la diferencia entre el deterioro clínico con el delta de la saturación de oxígeno, y 0,976 para el deterioro clínico con la recuperación de la frecuencia cardiaca. (Tabla 4)

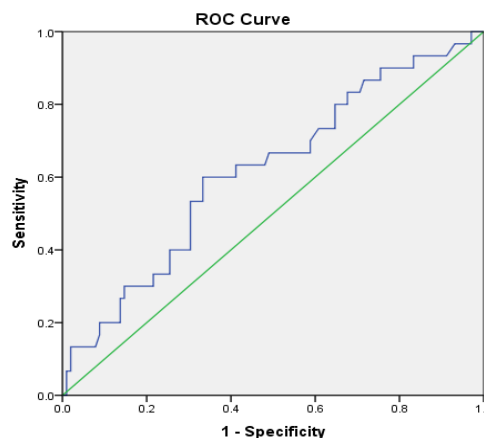
**Tabla 4 Diferencias con deterioro clínico**

Variable	Deterioro clínico		Chi cuadrado de Pearson (p Valor)
	N (%)		
		<b>Si</b>	<b>No</b>
<b>Recuperación</b>	<b>No</b>	13 (15,1)	53 (61,6)
<b>Frecuencia Cardiaca</b>	<b>Si</b>	4 (4,7)	16 (18,6)
<b>RR 0,9 (IC 95%: 0,3 - 2,6)</b>			
		Prueba U de Mann-Whitney (p valor)	
		Mediana	
<b>Delta de la Saturación de oxígeno</b>		-8	
<b>Distancia en metros caminados</b>		496	

### Curva ROC

Al analizar la curva realizada para la variable metros caminados para seleccionar el punto de corte óptimo para Bogotá, encontramos que esta nos permite predecir la presencia o ausencia de deterioro clínico para un punto de corte óptimo de 479 metros. Sin embargo, no fue tan buena clasificadora al tener una sensibilidad de 0.60 y una especificidad de 0.39, con VPP de 31.0% y VPN de 83.8%.

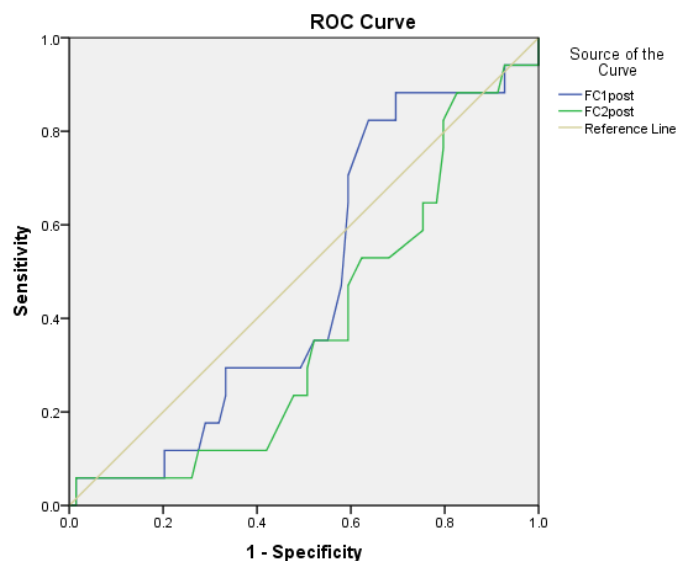
**Gráfico 4 Curva ROC metros caminados Vs Deterioro Clínico**



Se evaluó posteriormente la asociación de deterioro clínico con los resultados de la caminata, dicotomizando la variable utilizando como valor de referencia el punto de corte encontrado por medio de la curva ROC (479 metros). Se demostró una asociación estadísticamente significativa entre estas variables con un  $p$  0.044. De los pacientes que caminaron menos de 479 m 12 (16.2%) presentaron deterioro clínico, mientras que 62 (83.7%) no lo presentaron. Mientras que los que caminaron más de esta distancia 18 (31%) presentaron deterioro clínico y 40 (68.9%) no lo presentaron.

Se realizó además la curva para la variable Frecuencia Cardíaca uno y dos minutos después de concluida la caminata, encontrando que está no es buena clasificadora del deterioro clínico al cruzar la línea de referencia para la curva (Gráfico 5).

**Gráfico 5 Curva ROC Frecuencia Cardíaca Vs Deterioro Clínico**



### **Análisis de Subgrupos**

Se realizó un análisis de subgrupos evaluando la asociación de deterioro clínico con las variables: delta de la saturación de oxígeno durante la caminata, la recuperación de la frecuencia cardíaca y los metros caminados, de los pacientes que usaron oxígeno durante de la caminata (55 (41%) pacientes) y los que no (78 (58.2%) pacientes).

De los pacientes que usaron oxígeno durante la caminata el 29,4% (10 pacientes) presentó deterioro clínico, mientras que de los que no lo usaron solamente el 13,5% (7 pacientes). No se encontraron asociaciones significativas entre las variables evaluadas en ninguno de los grupos (Tablas 5 y 6)

**Tabla 5 Asociación deterioro clínico pacientes que usaron oxígeno durante la caminata.**

Variable		Deterioro clínico N (%)		Chi cuadrado de Pearson (p Valor)
		Si	No	
Recuperación	No	8 (23,5)	22 (64,7)	0,33
Frecuencia Cardiaca	Si	2 (5,9)	32 (11)	
<b>RR 0,5 (IC 95%: 0,1 - 1,6)</b>				
		Mediana	Prueba U de Mann-Whitney (p valor)	
Delta de la Saturación de oxígeno		-14	0,70	
Distancia en metros caminados		428	0,72	

**Tabla 6 Asociación deterioro clínico pacientes que no usaron oxígeno durante la caminata.**

Variable		Deterioro clínico N (%)		Chi cuadrado de Pearson (p Valor)
		Si	No	
Recuperación	No	5 (9,6)	31 (59,6)	0,89
Frecuencia Cardiaca	Si	2 (3,8)	14 (26,9)	
<b>RR 1,3 (IC 95%: 0,33 - 5,3)</b>				
		Mediana	Prueba U de Mann-Whitney (p valor)	
Delta de la Saturación de oxígeno		-5.5	0,81	
Distancia en metros caminados		540	0,57	

## **Análisis exploratorio**

Se evaluaron de manera independiente las variables que hacen parte de deterioro clínico y se exploró su diferencia con la distancia en metros caminados en la primera prueba realizada. No se encontraron diferencias significativas con ninguna de estas ( $p = 0,276 - 0,849$ ).

**Tabla 7 Diferencia de las variables deterioro clínico con distancia en metros caminados**

<b>Distancia en Metros caminados</b>	
	<b>Prueba U de Mann-Whitney (p valor)</b>
<b>Muerte</b>	0,849
<b>Necesidad de terapia adicional</b>	0,276
<b>Empeoramiento de la clase funcional</b>	0,661
<b>Requerimiento de trasplante pulmonar</b>	0,849

Al no encontrar diferencias significativas se creó una nueva variable dicotómica partiendo de la mediana de la distancia en metros caminados en la primera prueba (496 metros), tomando como unidad de medida 0 para menos de 496 metros y 1 para las pruebas en las que se alcanzó una distancia mayor a esta. Se evaluó la asociación de esta nueva variable con las variables que hacen parte de deterioro clínico de manera independiente por medio del estadístico Chi cuadrado de Pearson para un nivel de significancia menor al 0.05. De esta forma, tampoco se encontraron asociaciones significativas entre las variables evaluadas. Dado lo anterior, no se realizó el análisis multivariado (regresión logística propuesta).

## 8 DISCUSIÓN

Al igual que lo descrito en la literatura mundial (27) en la población del estudio se encontró mayor proporción de sexo femenino con la enfermedad. Para la distribución etiológica se debe tener en cuenta que en Colombia no se realizan estudios genéticos en la práctica general, por lo que no se puede precisar la proporción de pacientes con HTPA hereditaria. Para este estudio y dentro de la práctica clínica del país los casos hereditarios estarían contenidos dentro del grupo de idiopática. En este caso, la principal causa es la HTPA congénita, diferente a lo encontrado en la literatura, en donde la principal causa son las idiopática y hereditaria (28). Esto se puede explicar porque en Colombia hay menor intervención en recién nacidos a diferencia de los países desarrollados en donde la enfermedad congénita es tratada tempranamente y no se llega a desarrollar la enfermedad en la adultez.

En el estudio se identificó que respecto a la gravedad de la enfermedad (riesgo bajo, intermedio o alto) la mayoría de los pacientes (52.2% n 70) se encontraban en riesgo intermedio, acorde a la literatura en donde el 59% de los pacientes se encuentran en este riesgo (29). En cuanto al tratamiento de la HTPA la distribución también es similar a la de otros centros de referencia (30). Por lo tanto, se considera que la población estudiada es similar a la de otras cohortes en términos de gravedad y tratamiento de la enfermedad, con posibilidades similares de presentar deterioro clínico, rendimiento y metros caminados en la caminata de 6 minutos, y que por lo tanto las diferencias encontradas corresponden con mayor probabilidad a los cambios atribuibles a la adaptación crónica a la hipoxemia hipo bárica de la gran altura de Bogotá (7), la cual es la principal diferencia entre las poblaciones comparadas.

Se demostró una relación estadísticamente significativa entre menos metros caminados y mayor probabilidad de presentar el desenlace compuesto de deterioro clínico. Lo anterior acorde a lo descrito en la literatura de referencia (3,5). Por el contrario, resultó distinta la mediana de metros caminados, que fue 496 m para el total de la población analizada, valor mayor respecto a las cohortes de referencia internacional(3) que en su gran mayoría han sido estudiadas por debajo de los 500mt sobre el nivel del mar. Este hallazgo es aún más llamativo si se tiene en cuenta que el 75.3 %(n 101) de la población estudiada se encontraba

en riesgo intermedio o alto de la enfermedad donde los puntos de corte esperados de la caminata deberían ser en general por debajo de 440 m.(3) El hecho de que la población con enfermedad moderada a severa haya recorrido más metros de lo esperado para la gravedad de su enfermedad es un punto de partida para sugerir que en el centro del estudio a la altura de Bogotá el punto de corte en metros caminados de la caminata podría ser mayor. La anterior hipótesis también es concordante con los resultados de la curva ROC en los que un valor de 479 m fue el discriminatorio como punto de corte para determinar deterioro clínico versus el referido internacionalmente de 440m. Esta diferencia para Bogotá ha sido confirmada en población sana donde se han encontrado diferencias de hasta 100 m entre distintos centros con diferentes altitudes entre las que Bogotá presentó números mayores respecto a otras (8). El protocolo de realización de la caminata de 6 minutos está internacionalmente estandarizado, lo que disminuye la probabilidad de que las diferencias se expliquen por la forma de realizar la prueba. Otro hallazgo importante, fue la mediana de metros caminados en los pacientes que presentaron deterioro clínico, siendo 448 m, valor muy alto respecto al de otras cohortes e inclusive por encima del punto de corte de 440 m que se plantea en la literatura internacional como indicativo de bajo riesgo de la enfermedad (3).

La menor proporción de uso de oxígeno en la población del estudio (41% n 55) respecto a cohortes de referencia (uso de oxígeno 57%(31)) podría explicarse por tolerancia relacionada con la adaptación a la hipoxemia hipo bárica crónica por la altura de Bogotá, reiterando que la severidad de la enfermedad y el nivel de tratamiento son similares respecto a otras cohortes internacionales a nivel del mar. Inclusive en el grupo del estudio predominaron causas congénitas que usualmente por el shunt inherente a la cardiopatía congénita son hipoxémicos severos, pero en todo caso sólo el 43.9% de estos usó oxígeno, cifra similar al 38.2 % de uso de oxígeno por otras causas. Adicionalmente la población de estudio tuvo una distribución de riesgo/severidad de la enfermedad similar a la descrita en las cohortes internacionales de referencia(9) por lo que esto no explicaría la diferencia en la necesidad de oxígeno. Los cambios de adaptación en las personas que viven crónicamente en grandes alturas están claramente documentados e inclusive de índole genético (32), aunque no se encuentra en la literatura datos sobre cómo esto impacte la prevalencia de uso de oxígeno en personas enferma.

En relación con todo lo anterior resulta llamativa una mayor prevalencia del desenlace deterioro clínico del 29.4% (n 10) versus 13.5% (n 7) en los usuarios versus no usuarios de oxígeno en la caminata, aunque no se encontró significancia estadística. Teniendo en cuenta la menor proporción de uso de oxígeno en la población del estudio a pesar de la misma severidad de la enfermedad y este posible peor desenlace en usuarios de oxígeno durante la caminata se considera que el requerimiento de suplencia de oxígeno es un marcador relevante de mal pronóstico a la altura de Bogotá. Se cree que la falta de significancia estadística para la anterior hipótesis corresponde a tamaño de muestra.

Dentro de las limitantes encontradas en este estudio se presentó la realización de una única prueba de C6M, sin embargo, se debe tener en consideración que las caminatas seriadas en el tiempo podrían verse modificadas por cambios de tratamiento, evolución natural de la enfermedad al deterioro y la posibilidad que el paciente se desempeñe mejor en las posteriores pruebas al afianzar el desarrollo y conocimiento de la prueba durante la repetición de esta.

## 9 CONCLUSIÓN

Acorde a lo planteado en el marco teórico y justificación, el presente estudio muestra diferencias en los metros caminados en la prueba de caminata de 6 minutos en pacientes con HTPA a la altura de Bogotá comparado con los estudios de referencia internacional realizados por debajo de 500 m sobre el nivel del mar. Los pacientes a la altura de Bogotá caminan más metros a pesar de tener la misma severidad de la enfermedad y similar tratamiento.

El presente estudio sugiere la necesidad de ser replicado en otros centros con alturas similares a la de Bogotá (grandes alturas >2500m sobre nivel del mar) para aumentar tamaño de muestra, obtener validez externa, y continuar seguimiento; para establecer puntos de corte pronóstico específicos para los metros caminados en la prueba de caminata de 6 minutos a la altura de Bogotá.

El requerimiento de uso de oxígeno en los pacientes con HTPA a la altura de Bogotá es inferior respecto a las cohortes de referencia internacional a menos de 500m sobre el nivel del mar, inclusive a pesar de la hipoxemia hipo bórica por la altura y un mismo grado de severidad de la enfermedad. Adicionalmente el requerimiento de oxígeno parece conferir peor pronóstico, lo que se podría confirmar con la continuación del estudio para aumentar el tamaño de muestra.

Las diferencias encontradas en los metros caminados y la necesidad de oxígeno para pacientes con la misma enfermedad y viviendo a la altura de Bogotá sugiere fuertemente que la hipoxemia hipo bórica de la altura afecta el comportamiento de la enfermedad con desenlaces clínicos distintos.

Si bien el tamaño de muestra limitó algunos de los análisis estadísticos y la fuerza de las asociaciones, se debe tener en cuenta que se trata de una enfermedad huérfana de muy baja prevalencia por lo que estos resultados cobran mayor relevancia.

Luego de una revisión de la literatura, a la fecha este es el estudio con el mayor tamaño de muestra realizado a grandes alturas para correlacionar la caminata de 6 minutos e HTPA.

## 10 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, MacIntyre NR, McKay RT, et al. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111–7.
2. Londoño D, Villaquirán C, Dueñas R, Gómez E CP. Determinación de los costos directos e indirectos en hipertensión pulmonar en Colombia. *Rev Colomb Neumol*. 2013;25(3):145–56.
3. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(1):67–119.
4. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, Condliffe R, Elliot CA, Gibbs JSR, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: Results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(8):790–6.
5. Farber HW, Miller DP, McGoon MD, Frost AE, Benton WW, Benza RL. Predicting outcomes in pulmonary arterial hypertension based on the 6-minute walk distance. *J Hear Lung Transplant*. 2015;34(3):362–8.
6. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension?: A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(13):1192–201.
7. Luks, A. M., Milledge, J. S., West, J. B., Schoene RB. High Altitude Medicine and Physiology. *Postgrad Med J*. 2012;5 ED(770):961.
8. Casanova C, Celli BR, Barria P, Casas A, Cote C, De Torres JP, et al. The 6-min walk distance in healthy subjects: Reference standards from seven countries. *Eur Respir J*. 2011;37(1):150–6.
9. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):343–9.
10. Chen YF, Jowett S, Barton P, Malottki K, Hyde C, Gibbs JS, et al. Clinical and cost-effectiveness of epoprostenol, iloprost, bosentan, sitaxentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension within their licensed indications: a systematic

- review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2009;13(49):1–320.
11. Krishnan U, Horn EM. A contemporary approach to pulmonary arterial hypertension. *Curr Atheroscler Rep.* 2016;18(9):1–8.
  12. Demir R, Kucukoglu MS. Six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Anatol J Cardiol.* 2015;15(3):249–54.
  13. A.V BG. Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and Science in sports and exercise*; 1982.
  14. Minai OA, Gudavalli R, Mummadi S, Liu X, McCarthy K, Dweik RA. Heart rate recovery predicts clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(4):400–8.
  15. Lasso JI. Interpretación de los gases arteriales en Bogotá Una propuesta para facilitar y unificar la lectura Interpretation of arterial blood gases in Bogota ( 2640 meters above sea level ) based on the Siggaard- Andersen nomogram A proposal for simplifying and un. *Rev Colomb Neumol.* 2014;26(1):25–36.
  16. Maldonado, Dario. Gonzalez, M. Barrero M. Reference Values For Arterial Blood Gases At An Altitude Of 2640 Meters. *C76 Exerc Hypoxia, Alt.* 2013;A4852–A4852.
  17. Crapo RO, Jensen RL, Hegewald M, Tashkin DP. Arterial blood gas reference values for sea level and an altitude of 1,400 meters. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(5 I):1525–31.
  18. Ballian N, Weigel TL. Sabiston and Spencer’s Surgery of the Chest, 8th Edition. *J Surg Res.* 2011;167(2):206.
  19. Tsai BM, Wang M, Turrentine MW, Mahomed Y, Brown JW, Meldrum DR. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in cardiothoracic surgery: basic mechanisms to potential therapies. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(1):360–8.
  20. Hoit BD, Dalton ND, Erzurum SC, Laskowski D, Strohl KP, Beall CM. Nitric oxide and cardiopulmonary hemodynamics in Tibetan highlanders. *J Appl Physiol.* 2005;99(5):1796–801.
  21. Swenson ER, Maggiorini M, Mongovin S, Gibbs JSR, Greve I, Mairbaurl H, et al. Pathogenesis of High-Altitude Pulmonary Edema. *Jama.* 2002;287(17):2228–35.
  22. Penalzoza D. Effects of high altitude exposure on the pulmonary circulation. *Rev Española Cardiol.* 2012;65(12):1075–8.
  23. Groves BM, Reeves JT, Sutton JR, Wagner PD, Cymerman a, Malconian MK, et al. Operation Everest II: elevated high-altitude pulmonary resistance unresponsive to

- oxygen. *J Appl Physiol*. 1987;63(2):521–30.
24. ARIAS-STELLA J, SALDANA M. THE TERMINAL PORTION OF THE PULMONARY ARTERIAL TREE IN PEOPLE NATIVE TO HIGH ALTITUDES. *Circulation*. 1963;28:915–25.
  25. Banchemo N, Sime F, Penaloza D, Cruz J, Gamboa R, Marticorena E. Pulmonary Pressure, Cardiac Output, and Arterial Oxygen Saturation during Exercise at High Altitude and at Sea Level. *Circulation*. 1966;33(2):249–62.
  26. Ortega M, Cayuela A. Regresión Logística No Condicionada Y Tamaño De Muestra: Una Revisión Bibliográfica. *Rev Esp Salud Publica*. 2002;76(2):85–93.
  27. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: Epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 SUPPL.).
  28. Thenappan T, Prins KW. WHO Group I Pulmonary Hypertension: Epidemiology and Pathophysiology. *Cardiol Clin*. 2017;34(3):363–74.
  29. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, Eichstaedt CA, Spiesshoefer J, Benjamin N, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: Prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* [Internet]. 2017;50(2):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00740-2017>
  30. Lau EMT, Giannoulatou E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2017;14(10):603–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2017.84>
  31. Farber HW, Badesch DB, Benza RL, Elliott CG, Frantz RP, McGoon MD, et al. Use of supplemental oxygen in patients with pulmonary arterial hypertension in REVEAL. *J Hear Lung Transplant* [Internet]. 2018;37(8):948–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2018.03.010>
  32. Scheinfeldt LB, Tishko SA. Living the high life : high-altitude adaptation. 2010;9–11.