

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**COORDINACION DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS**  
**DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS**  
**COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGIA CLINICA**  
**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**EFFECTO DEL MACITENTAN SOBRE LA FUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA  
ESTIMADA POR ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO EN PACIENTES CON  
HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR DEL GRUPO 1**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DEL ESTADO DE MÉXICO Y MUNICIPIOS  
CENTRO MEDICO ISSEMyM**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA**

**PRESENTA**

**M.C. OMAR CALIXTO VARGAS**

**DIRECTOR**

**E. EN CARD. NICOLÁS VARGAS CRUZ**

**ASESOR METODOLÓGICO**

**E. EN CARD. MIGUEL ÁNGEL NEGRETE RIVERA**

**REVISORES:**

**DR. EN C. ALBERTO E. HARDY PÉREZ.**

**DR. EN HUM. ARTURO GARCÍA RILLO**

**M. EN I.C. CATALINA MIRANDA SAUCEDO**

**E. EN CARD. YOLANDA FLORES CANOVAS**

**TOLUCA ESTADO DE MEXICO; 2017**

## ÍNDICE

<b>1.- Título.....</b>	<b>03</b>
<b>2.- Resumen.....</b>	<b>04</b>
<b>3.- Marco Teórico.....</b>	<b>05</b>
3.1 Definición .....	05
3.2 Clasificación de HAP.....	06
3.3 Biopatología de la HAP.....	09
3.4 Sustrato genético.....	10
3.5 Epidemiología.....	11
3.6 Diagnóstico.....	13
3.7 Tratamiento.....	18
3.8 Algoritmo terapéutico actual.....	27
3.9 Pronóstico.....	28
3.10 Respuesta a tratamiento.....	33
<b>4.- Planteamiento del problema.....</b>	<b>34</b>
<b>5.- Pregunta de investigación.....</b>	<b>35</b>
<b>6.- Justificación.....</b>	<b>36</b>
<b>7.- Hipótesis.....</b>	<b>37</b>
<b>8.- Objetivos.....</b>	<b>38</b>
<b>9.- Material y métodos.....</b>	<b>39</b>
9.1- Diseño del estudio.....	39
9.2- Límite de espacio y tiempo.....	39
9.3- Universo de trabajo y muestra.....	39
9.4- Criterios de inclusión.....	40
9.5- Criterios de exclusión.....	40
9.6- Criterios de eliminación.....	40
9.7- Operacionalización de variables.....	41
9.8- Descripción general del estudio.....	42
9.9- Procedimientos.....	43
9.10- Procesamiento de los datos.....	43
9.11- Aspectos éticos.....	44
9.12- Recursos financieros.....	44
9.13- Conflicto de intereses.....	44
<b>10.- Resultados.....</b>	<b>45</b>
<b>11. Discusión.....</b>	<b>49</b>
<b>12.- Conclusiones.....</b>	<b>51</b>
<b>13.- Anexos.....</b>	<b>52</b>
<b>14.- Referencias bibliográficas.....</b>	<b>55</b>

# **1.- TÍTULO**

EFFECTO DEL MACITENTAN SOBRE LA FUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA ESTIMADA POR ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR DEL GRUPO 1

## 2.- RESUMEN

**Introducción:** La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se caracteriza por aumento de la resistencia vascular pulmonar, que provoca una progresiva sobrecarga y disfunción del ventrículo derecho. La base genética sugiere una herencia autosómica dominante, reconociéndose principalmente la afección de la proteína morfogenética ósea (BMP2). El ecocardiograma Doppler es la herramienta más utilizada en la práctica clínica. El advenimiento de los tratamientos farmacológicos específicos ha provocado un cambio en la evolución natural de la enfermedad por lo tanto en este trabajo trataremos de demostrar los efectos del Macitentan sobre la función ventricular derecha que indirectamente con la disminución de las resistencias vasculares pulmonares presenta mejoría en pacientes con HAP del grupo 1.

**Material y Métodos:** Estudio pre experimental, pre y post evaluatorio, Monocéntrico. Bajo consentimiento informado se realizó cateterismo cardiaco derecho para el diagnóstico de HAP, ecocardiograma transtorácico para la evolución de la función ventricular derecha, determinación de la clase funcional, test de caminata de 6 minutos, se tomaron muestras sanguíneas para la determinación de péptido natriurético cerebral (BNP), antes del inicio del tratamiento con macitentan y reevaluación a las 12 y 16 semanas de tratamiento, comparando estadísticamente las mediciones previas con las posteriores a tratamiento.

**Resultados** Se evaluaron 19 pacientes, 16 pacientes fueron del sexo femenino (84%). La edad promedio fue de  $58 \pm 19$  años. Al evaluar el efecto del tratamiento sobre la función ventricular derecha, la diferencia significativa, con respecto a las medidas de función ventricular se alcanza después de 16 semanas de tratamiento ( $p=0.01$ ).

**Conclusiones:** El efecto del tratamiento sobre la función ventricular derecha, tuvo mejoría al compararla después de 16 semanas de tratamiento ( $p=0.01$ ), en aquellos pacientes con diagnóstico de escleroderma no existió diferencia significativa entre el inicio y la semana 16 del estudio. El análisis del BNP a las 12 semanas si muestra diferencias entre la clase 1 y 2 al compararla con la clase 3 de WHO.

## 3.- MARCO TEÓRICO

### 3.1 DEFINICIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

En la última revisión, realizada el Niza 2013 se define como hipertensión arterial pulmonar (HAP) como un grupo de enfermedades caracterizadas por el incremento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP), que da lugar a insuficiencia ventricular derecha y muerte prematura. El diagnóstico es hemodinámico y se establece si existe una elevación de la presión media de la arteria pulmonar (PAPm) superior a 25mm Hg (con presión capilar pulmonar, PCP, normal o inferior a 15 mm Hg).

La Hipertensión arterial pulmonar perteneciente al grupo 1 es una entidad clínica caracterizada por Hipertensión pulmonar (HP) precapilar y resistencia vascular pulmonar > 3 UW en ausencia de otras causas de HP precapilar como la Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad pulmonar, HP tromboembólica crónica. La HAP incluye diferentes formas que comparten un cuadro clínico similar y cambios patológicos de la microcirculación pulmonar prácticamente idénticos.

Las cifras de presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) en reposo dependen de la edad, sexo y superficie corporal. En 3790 individuos sanos (rango de edad: 1 - 89 años, PSAP: 28 (4) mm Hg), los factores independientes predictores del valor de PSAP fueron: la edad mayor de 50 años (PSP:31 (11) mm Hg), un índice de masa corporal mayor a 30 kg/m<sup>2</sup> (PSP: 30 (11) mm Hg) y el sexo masculino. La edad fue el predictor independiente más importante de elevación de la PSAP, con un incremento de 0.8mmHg en cada década. Al aumentar la edad y la masa corporal, aumentan las resistencias vasculares y disminuye la distensibilidad de la arteria pulmonar y del ventrículo izquierdo (VI). Por otro lado, durante el ejercicio se produce un aumento fisiológico de la PSAP, en un intento de adaptación al incremento de flujo.

### 3.2 CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

En tabla 1 se muestran diferentes definiciones hemodinámicas de HP según distintas combinaciones de valores de presión de la arteria pulmonar, Presión de enclavamiento pulmonar, gasto cardiaco (GC), gradiente transpulmonar diastólico (GTPd) y Resistencia vascular pulmonar determinado en condiciones clínicas estables.

La clasificación de la HP pretende categorizar múltiples entidades clínicas en 5 grupos por similitud en la presentación clínica, hallazgos patológicos, características hemodinámicas y estrategia de tratamiento. Esta clasificación clínica podría actualizarse cuando se disponga de nuevos datos sobre estos aspectos o cuando se describan entidades clínicas adicionales<sup>1</sup>.

Tabla 1.

#### Definiciones hemodinámicas de la hipertensión pulmonar<sup>a</sup>

Definición	Características	Todos
HP	PAPm $\geq$ 25mmHg	1.- Hipertensión arterial pulmonar 2.- HP secundaria a enfermedades pulmonares 4.- HP tromboembólica crónica. 5.- HP de mecanismo no aclarado o multifactorial
HP precapilar	PAPm $\geq$ 25mmHg PEP $\leq$ 15mmHg	2.- HP secundaria a cardiopatía izquierda. 5.-HP de mecanismo no aclarado o multifactorial
Hp poscapilar	PAP $\geq$ 25mmHg PEP $\geq$ 15mmHg	
HP poscapilar aislada	GTPd $\geq$ 7mmHg y/o RVP $\leq$ 3 UW	
HP combinada precapilar y poscapilar	GTPd $\geq$ 7mmHg y/o RVP $\geq$ 3UW	

GC: gasto cardiaco; GTPd: gradiente transpulmonar diastólico (PAP media - PEP media); PAPm: presión arterial pulmonar media; PEP: presión de enclavamiento pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; UW: unidades de Wood.

a: Todos los valores medidos en reposo.

### **3.2.1 Clasificación de NIZA 2013<sup>1</sup>**

#### **1. Hipertensión arterial pulmonar**

- 1.1. Idiopática
- 1.2. Heredable
  - 1.2.1. Mutación en BMPR2, Otras mutaciones F2AK4
  - 1.2.2. Otras mutaciones
- 1.3. Inducida por drogas y toxinas
- 1.4. Asociada con:
  - 1.4.1. Enfermedad del tejido conectivo
  - 1.4.2. Infección por el VIH
  - 1.4.3. Hipertensión portal
  - 1.4.4. Cardiopatías congénitas
  - 1.4.5. Esquistosomiasis
- 1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar/hemangiomatosis capilar pulmonar
- 1''. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

#### **2. Hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda**

- 2.1. Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo
- 2.2. Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo
- 2.3. Valvulopatías
- 2.4. Obstrucción del tracto de entrada/salida del ventrículo izquierdo congénita/Adquirida y Miocardiopatías congénitas
- 2.5. Estenosis congénita/adquirida de las venas pulmonares

#### **3. Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedades pulmonares/hipoxia**

- 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- 3.2. Enfermedad intersticial pulmonar
- 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo
- 3.4. Trastornos respiratorios del sueño
- 3.5. Trastornos de hipoventilación alveolar
- 3.6. Exposición crónica a grandes alturas
- 3.7. Enfermedades del desarrollo pulmonar

#### **4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y otras obstrucciones de arterias pulmonares**

- 4.1. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
- 4.2. Otras obstrucciones de arterias pulmonares
  - 4.2.1. Angiosarcoma
  - 4.2.2. Otros tumores intravasculares
  - 4.2.3. Arteritis
  - 4.2.4. Estenosis congénita de arterias pulmonares
  - 4.2.5. Parásitos (hidatidosis )

#### **5. Hipertensión pulmonar de mecanismo desconocido y/o multifactorial**

- 5.1. Trastornos hematológicos: anemia hemolítica crónica, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía.
- 5.2. Trastornos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis.
- 5.3. Trastornos metabólicos: enfermedades de depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos.
- 5.4. Otros: microangiopatía trombótica tumoral pulmonar, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica (con o sin diálisis), hipertensión pulmonar segmentaria

La Hipertensión arterial pulmonar es una condición poco frecuente, con una incidencia anual de 1.1 a 7.6 casos por millón de habitantes y una prevalencia de 16 a 26 casos por millón.

Muchos estudios han descrito la epidemiología de la Hipertensión arterial pulmonar. Las estimaciones de las prevalencias de HAP y HAP idiopática (HAPI) más bajas son de 15 y 5,9 casos/millón de adultos respectivamente. La estimación más baja de la incidencia de HAP es de 2,4 casos/millón de adultos/año<sup>24</sup>.

En Europa, la prevalencia y la incidencia de la HAP están en la franja de 15-60 sujetos/millón de habitantes y 5-10 casos/millón de habitantes/ año respectivamente. Según los registros, aproximadamente la mitad de los pacientes con HAP tienen HAPI, HAP hereditaria (HAPH) o inducida por drogas (HAPD). En el subgrupo de enfermedades asociadas a HAP (HAPA), la causa más importante son las enfermedades del tejido conectivo, particularmente la esclerosis sistémica. La HAP puede ocurrir en distintos contextos dependiendo de las entidades clínicas asociadas<sup>27</sup>.

La HAPI es una enfermedad esporádica, sin relación con una historia familiar de HAP ni un factor desencadenante conocido. Mientras que la media de edad de los pacientes con HAPI según el primer registro de los National Institutes of Health de Estados Unidos, creado en 1981, era 36 años, actualmente la HAP se diagnostica a pacientes de más edad, con una media de edad al diagnóstico entre 50 y 65 años, según registros actuales. El predominio femenino es muy variable entre distintos registros y puede desaparecer en los pacientes ancianos, y la supervivencia ha mejorado con el transcurso del tiempo. Se ha identificado una serie de factores de riesgo de HAP, que se definen como cualquier factor o enfermedad sospechosa de predisponer o facilitar la aparición de la enfermedad<sup>28</sup>.

Hasta el 60% de los pacientes con disfunción sistólica grave del ventrículo izquierdo y hasta el 70% de los pacientes con IC y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) conservada pueden presentar HP. En las valvulopatías izquierdas, la prevalencia de la HP aumenta con la gravedad del

defecto y de los síntomas. Se puede encontrar HP en prácticamente todos los pacientes con valvulopatía mitral sintomática grave y en hasta el 65% de los pacientes con estenosis aórtica sintomática. En la Hipertensión arterial pulmonar del Grupo 3 (HP causada por enfermedades pulmonares o hipoxia): la HP leve es frecuente en la enfermedad pulmonar intersticial y en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave, pero la HP grave no es común. Se puede encontrar HP grave en el síndrome combinado de fibrosis pulmonar y enfisema, en el que la prevalencia de la HP es alta<sup>25</sup>.

### 3.3 BIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

La circulación pulmonar es un sistema de baja presión (sus resistencias son diez veces inferiores a las sistémicas), alto flujo y una gran capacidad para el reclutamiento de vasos no perfundidos en condiciones de reposo. Los vasos pulmonares tienen una pared delgada y distensible que permite una rápida adaptación a los cambios de flujo. En la HAP se produce un estrechamiento progresivo de las pequeñas arterias pulmonares que origina un incremento progresivo de la RVP. El aumento progresivo de la postcarga del VD produce finalmente su fracaso, principal determinante del pronóstico de estos pacientes<sup>14-22</sup>.

Los mecanismos íntimos del desarrollo y progresión de la vasculopatía pulmonar son comunes a las diversas formas de HAP, aunque algunos se asocian sólo a formas particulares. El origen parece hallarse en una predisposición individual (que asienta sobre un sustrato genético) sobre la que actúan uno o más estímulos desencadenantes, genéticos o ambientales. Si la constelación de factores predisponentes y desencadenantes está presente, una serie de mecanismos que tienen su origen en el endotelio vascular pulmonar se ponen en marcha. El denominador común de la biopatología de la HAP es, por tanto, la **disfunción endotelial** que desencadenará a través de la vasoconstricción, proliferación celular y trombosis, el remodelado vascular final que engloba todas las capas de la pared del vaso: Endotelio, media y adventicia<sup>14-17</sup>.

### 3.4 SUSTRATO GENÉTICO

En la década de los 90 se localizó el locus de la HAP heredable en el cromosoma 2q 31-32. Posteriormente se identificó la primera mutación: en el gen del receptor tipo 2 de la proteína morfogenética ósea (BMP2), perteneciente a la superfamilia de los TGF- $\beta$ . EL 80% la familia portadora de Hipertensión arterial pulmonar tiene mutación en este gen. En suma, solo 5% de los pacientes con sustrato genético van a tener mutaciones en otros genes, como ALK1, Endogлина, Smad-9, y aproximadamente 20% de las familias no van a tener mutaciones detectables.

Las mutaciones en el receptor de BMP2 resultan en una disminución de la cantidad sintetizada de este receptor, cuya función se relaciona con la inhibición de fenómenos de apoptosis y antiproliferativos en las células vasculares pulmonares, lo que favorecería su proliferación monoclonal.

La incidencia de la HAP heredable es baja: 6.4%. Hasta 2013, se han identificado más de 300 mutaciones en BMP2 que representan del 75% de los pacientes conocidos con Hipertensión arterial pulmonar con sustrato genético. Se han descrito mutaciones en el gen BMP2 hasta en el 25 % de los pacientes con HAP (sin otros casos en la familia). Se considera que corresponderían a mutaciones de novo o con escasa penetrancia<sup>22</sup>.

En el 2001, Trembath et al describieron un segundo gen, también de la superfamilia de los TGF- $\beta$ , relacionado con la HAP: el gen Alk1 (cromosoma 12) y el de su cofactor, la endogлина (cromosoma 9). Mutaciones en estos genes son responsables de la telangiectasia hemorrágica hereditaria o enfermedad de Rendu-Osler-Weber. Algunos pacientes con esta enfermedad desarrollan HAP, clínica e histológicamente similar a la forma idiopática y heredable, y algunas personas con HAP (menos del 5%) presentan mutaciones en este gen sin manifestaciones telangiectásicas, lo que sugiere algún tipo de relación molecular entre los productos de ambos tipos de genes<sup>28</sup>.

Por último, se postula que polimorfismos en el gen del transportador de la serotonina (mitógeno y vasoconstrictor) podrían contribuir al desarrollo de HAP, en presencia o ausencia de mutaciones en el gen BMP2, aunque aún hacen falta estudios que lo confirmen<sup>22-28</sup>.

### **3.5 EPIDEMIOLOGÍA DE LA HAP**

#### **3.5.1 HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR**

Su incidencia es baja: 1-2 casos / millón de habitantes en países desarrollados. Aparece a cualquier edad. En general, en mujeres se presenta en la 3ª década y en los hombres en la 4ª. En el 9% de los casos, la edad es superior a los 60 años. Es más frecuente en mujeres, con un rango mujer / hombre de 1.7 / 1. La distribución por razas es homogénea. En una serie más reciente (registro francés: 674 pacientes, entre 2002-2003) la prevalencia se estimó en 15 casos /Millón. La relación mujer / hombre fue de 1.9 / 1<sup>23</sup>

#### **3.5.2 HAP ASOCIADA A ENFERMEDADES DEL COLÁGENO**

La HAP puede acompañar a todas las enfermedades del tejido conectivo (ETC), pero tiene una mayor prevalencia en la esclerodermia limitada o síndrome de CREST (calcinosis, Raynaud, hipomotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias). También se asocia con lupus eritematoso, enfermedad mixta del tejido conectivo y más raramente con la artritis reumatoide y lapolimiositis<sup>27-1</sup>.

La prevalencia de HAP en estos pacientes no está bien establecida y los datos de diferentes series muestran resultados dispares (diferentes métodos y criterios diagnósticos, sesgos de selección). Aunque se ha descrito en todas las ETC, ocurre con más frecuencia en la **esclerosis sistémica**: en el registro francés, el 76% de los pacientes con enfermedad del tejido conectivo y HAP tenían esclerodermia, representando un 11.6% del total. La prevalencia de HAP definida por ecocardiograma (PSAP superior a 40mmHg) en una población con esclerodermia o enfermedad mixta del tejido conectivo fue del 23%. Cuando la presencia de HAP se estableció mediante cateterismo derecho, la prevalencia se encontró en torno al 16%. En el síndrome de CREST la prevalencia y gravedad de la HAP son mayores, siendo causa directa de muerte en la mitad de los casos fallecidos por complicaciones relacionadas con la esclerodermia. En la forma difusa la HAP es menos frecuente<sup>24</sup>.

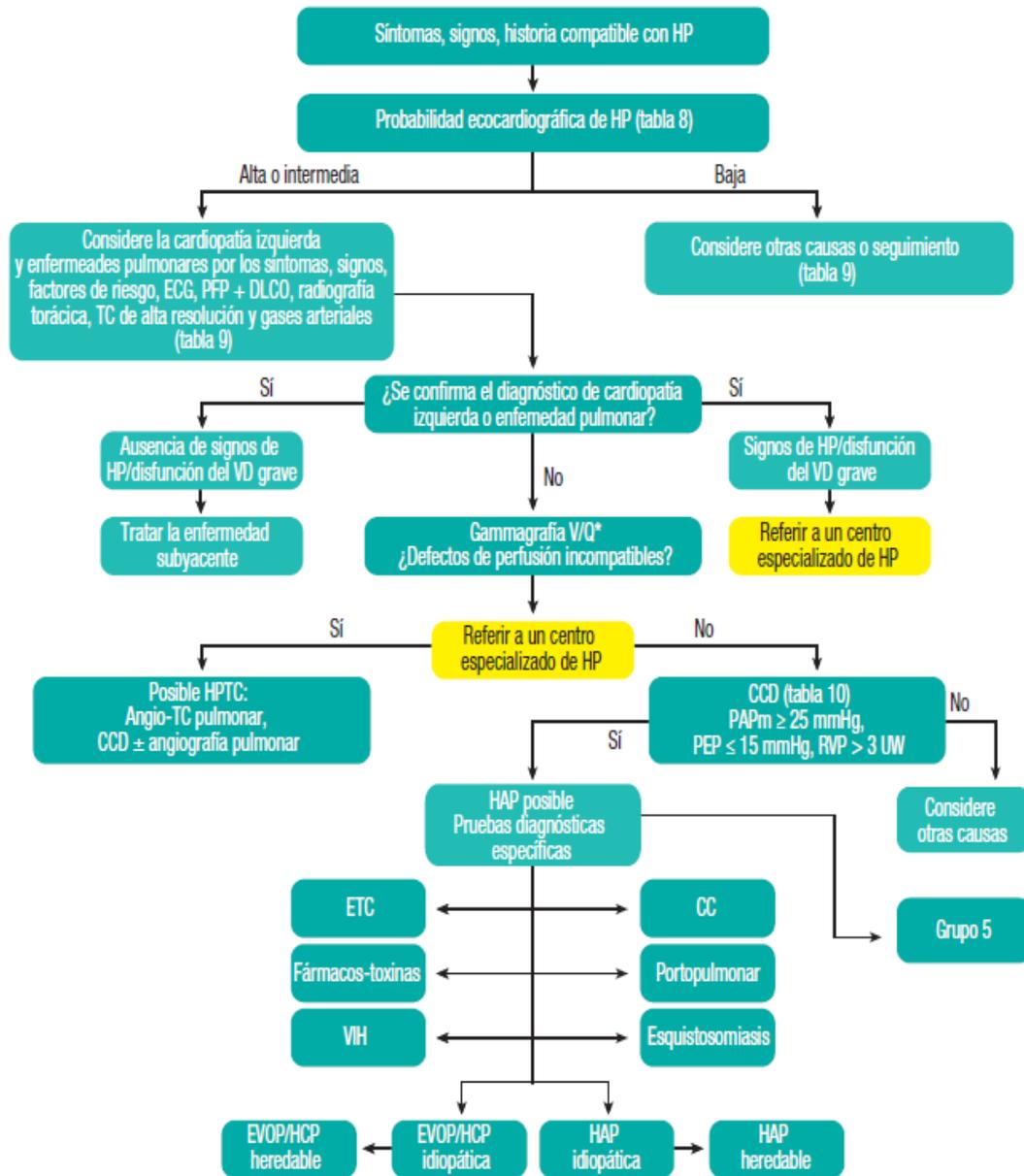
La incidencia de HAP en los pacientes con **lupus eritematoso sistémico** oscila entre el 4-14%. La mortalidad global es del 25-50% a los dos años del diagnóstico de HAP. La HAP puede existir aislada o asociada a enfermedad pulmonar intersticial, hemorragia alveolar difusa o enfermedad tromboembólica crónica. La **enfermedad mixta del tejido conectivo** presenta hallazgos superpuestos de esclerodermia, lupus o artritis reumatoide. La incidencia de HAP varía del 23 al 75% según las series. La **artritis reumatoide** afecta a un 5% de la población mayor de 65 años. La incidencia de HAP aislada es desconocida, aunque recientemente se ha demostrado su presencia, al menos ligera, en un 21% de los pacientes. La razón del desarrollo de HAP en la ETC se desconoce<sup>27-1</sup>.

### **3.5.3 HAP ASOCIADA A INFECCIÓN POR VIH**

La infección por el VIH incrementa el riesgo de desarrollar HAP por mecanismos no totalmente aclarados. Aunque todos los grupos de contagio la pueden desarrollar, ésta parece predominar en el grupo de contagio por vía parenteral (consumidores de drogas). La incidencia acumulada estimada es del 0.5%. La incidencia anual parece estar disminuyendo: se alcanzó un pico en 1993 del 0.24%, que cayó al 0.02% en el 2001. El perfil clínico y hemodinámico y el pronóstico es similar al de los pacientes con HAPI. El papel del tratamiento antirretroviral aún no está claro: el mejor control de la infección podría disminuir el riesgo de desarrollo de HAP, o, en pacientes con HAP ya establecida, podría alterar el curso del daño vascular pulmonar. Como ocurre con la HAPI, el pronóstico es peor en estadios avanzados de la enfermedad (clase funcional III-IV) y si el recuento de linfocitos CD4 es inferior a  $212/\text{mm}^3$ . La mortalidad de estos pacientes se asocia más frecuentemente con la HAP que con la infección VIH, de tal forma que en más del 75% la HAP es la causa directa de la muerte<sup>27-1</sup>.

### 3.6 DIAGNÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

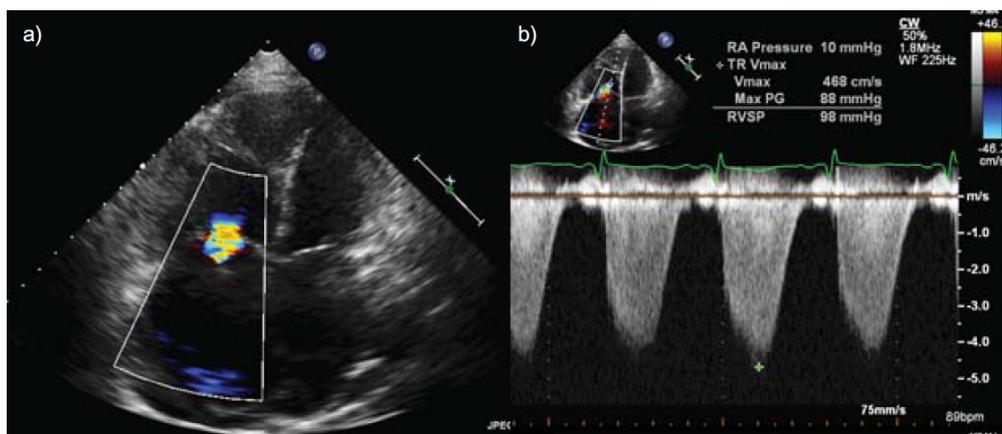
El proceso diagnóstico de la HAP es complejo y requiere un alto índice de sospecha. Los pasos que han de seguirse permiten, partiendo de la sospecha clínica, confirmar su presencia, determinar la etiología y realizar una evaluación hemodinámica y funcional del paciente para determinar su pronóstico y elegir la mejor modalidad terapéutica en cada caso (figura 1)<sup>1</sup>.



**Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la HAP.** AP: arteria pulmonar; CC: cardiopatía congénita; CCD: cateterismo cardiaco derecho; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; ECG: Electrocardiograma; ETC: enfermedad del tejido conectivo; EVOP/HCP: enfermedad venooclusiva pulmonar o hemangiomas capilar pulmonar; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; HPTC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; PAPm: presión arterial pulmonar media; PEP: presión de enclavamiento pulmonar; PFP: pruebas de la función pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; TC: tomografía computarizada; VD: ventrículo derecho; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana/Q: ventilación/perfusión.\*La angio-TC pulmonar por sí sola puede no lograr el diagnóstico de HPTC.

### 3.6.1 El papel del ecocardiograma

El ecocardiograma (ECO) permite confirmar la sospecha (estima el valor de PSAP) y descarta la presencia de cardiopatías congénitas y del corazón izquierdo. Además, evalúa la función del VD, del que depende el pronóstico y evolución de la enfermedad. La presencia de insuficiencia tricúspide (IT) es frecuente (su prevalencia aumenta conforme se incrementa la PSAP) y se debe a la dilatación del anillo valvular y/o tracción de las cuerdas, secundaria a las alteraciones de la geometría del VD. Aunque su severidad no se correlaciona con el grado de HAP, la mejoría de la misma sí produce una disminución de la regurgitación, sobre todo si ésta se debe a dilatación del anillo. La estimación de la PSAP se realiza mediante el método de Bernouilli ( $4 \cdot IT_2 + \text{presión en AD}$ ). Su sensibilidad oscila entre el 79-100% y la especificidad entre el 68-98% (figura 2). Las principales limitaciones provienen de: 1) su detección sólo es posible en el 39-86% de los casos aunque la señal Doppler se puede incrementar con la administración de suero salino agitado; 2) el error en la estimación de la presión en AD, a la que se suele dar el valor arbitrario de 10 mm Hg sin tener en cuenta el grado de colapso de la cava; 3) los valores normales de PSAP se incrementan con la edad, el sexo y el índice de masa corporal: el 6% de individuos normales mayores de 50 años y el 5% con índice de masa corporal superior a 30 kg/m<sup>2</sup> tienen PSAP > 40 mm Hg<sup>12</sup>.



**Figura 2. Ecocardiograma en la HAP.** (A) Insuficiencia tricúspide (Doppler continuo) y estimación de la PSAP a través de la ecuación de Bernoulli. (B) Plano apical 4 cámaras. VD: ventrículo derecho. AD: aurícula derecha. VI: ventrículo izquierdo. AI: aurícula izquierda.

En la HAP severa se produce una disminución del llenado diastólico que se debe, por una parte, a la disminución del flujo pulmonar que drena en la aurícula izquierda (AI), y por otra, al fenómeno denominado **interdependencia ventricular**, en el que el VD comprime y abomba el septum interventricular debido al gradiente de presión interventricular y a la dilatación del VD en un espacio pericárdico no distensible. De hecho, la relación de las ondas E y A del flujo transmitral se correlaciona directamente con el GC e inversamente con la PAP<sup>11</sup>. Esta situación sea crecentaría durante el ejercicio, el que existe un mayor abombamiento telediastólico del VD, impidiendo el incremento necesario del GC sistémico. El fenómeno de interdependencia ventricular se cuantifica mediante el Índice de excentricidad diastólico del VI. Valorar la función del VD es de gran importancia por sus implicaciones pronósticas. Sin embargo, el estudio cuantitativo de su morfología, volúmenes y función es difícil, dada su compleja estructura tridimensional y a la facilidad con la que ésta se modifica en el contexto de sobrecarga de volumen y/o presión. De hecho, la correlación entre el valor de la fracción de eyección del VD (FEVD) estimada mediante Ecocardiografía y ventriculografía isotópica es pobre. Por ello se han desarrollado parámetros que de forma indirecta la cuantifican (**TAPSE, Índice TEI**). Basándose en experimentos animales en los que se comprobó que la contracción del VD se realiza mediante un acortamiento de su eje longitudinal mientras que en el VI se produce mayoritariamente una disminución de su diámetro, se desarrolló el índice **TAPSE**, que evalúa la función sistólica del VD midiendo la excursión sistólica del plano del anillo tricúspide hacia el ápex. Existe una excelente correlación entre el valor del TAPSE y la FEVD obtenida con isótopos ( $r\ 0,79\ p < 0,001$ ) y la PAPm estimada con ECO ( $r\ -0,61\ p < 0,004$ )<sup>19-23</sup>.

En 1996 se define el Índice de rendimiento miocárdico (figura 3), derivado del Doppler, que es la suma de los tiempos de contracción y relajación isovolumétricos divididos por el tiempo de eyección. Evalúa globalmente la función sistólica y diastólica del VD. Al estimarse con parámetros derivados del Doppler, puede calcularse en pacientes con mala ventana con VD severamente deformado. Es independiente de la frecuencia cardíaca, grado de dilatación del VD y PSP y de la severidad de la IT. Conforme progresa la disfunción del VD,

su valor aumenta debido tanto a un aumento de la contracción y relajación isovolumétrica como a un descenso en el tiempo de eyección. En la serie de Tei et al, con 26 pacientes con HAPI, en los que se describió por primera vez el índice, se obtuvo un valor del mismo de 0.93 (0.34) vs 0.28(0.04) en pacientes normales<sup>12</sup>.

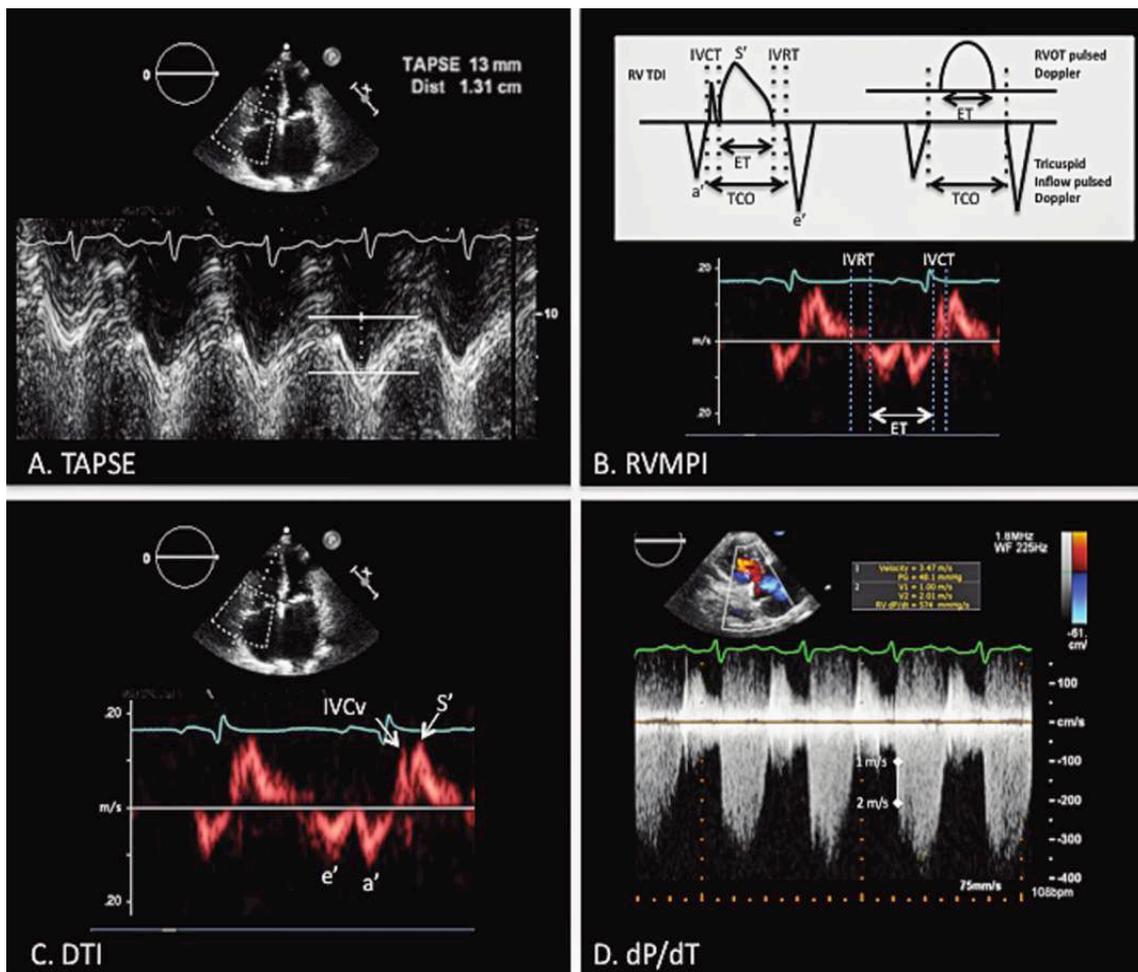


Figura3. Marcadores de función sistólica ventricular derecha. A), Desplazamiento sistólico del anillo tricúspide (TAPSE). B, Índice de rendimiento miocárdico del Ventriculo derecho (índice de Tei ).C, Medición de la Onda S' de la pared lateral del ventriculo derecho. D) Dp/dT. Como medida de función ventricular derecha, que es el cambio de presión respecto al tiempo.

### **3.6.2 EVALUACIÓN HEMODINÁMICA**

El diagnóstico definitivo de la HAP requiere de la realización de un cateterismo cardíaco derecho (CCD): Una presión de la arteria pulmonar media (PAPm) mayor o igual a 25 mmHg acompañada de PCP inferior a 15 mm Hg y RVP superior a 3 unidades Wood.

En el 4º Simposio sobre Hipertensión Pulmonar (Dana Point), se definieron 3 categorías basadas en la PAPm:  $\leq 20$  mm Hg, normal; 21-24 mm Hg, HAP límite (*borderline*); y  $\geq 25$  mm Hg, HAP manifiesta. Dentro de esta última categoría se mantuvieron los rangos establecidos anteriormente: PAPm 25-35 mmHg, HAP leve; 36-45 mm Hg, HAP moderada, y PAPm  $\geq 45$  mm Hg, HAP severa<sup>13</sup>

El CCD también permite excluir cortocircuitos y, al medir la PCP, falsos positivos en el Ecocardiograma por hipertensión pulmonar venosa. Obtiene también datos de gran valor pronóstico como son el IC, la presión AD y la saturación venosa de oxígeno (SatO<sub>2v</sub>). Aunque la PCP es, por definición, normal o baja, en fases avanzadas de la enfermedad puede estar elevada como consecuencia de la disfunción diastólica del VI. En caso de existir una PCP claramente elevada hay que realizar un cateterismo izquierdo para medir la presión de llenado de VI, así como descartar estenosis mitral o disfunción ventricular izquierda. En la enfermedad venooclusiva es típica encontrar la PCP y varía según sea tomada en lugares distintos de un mismo pulmón.

### **3.6.3 EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD FUNCIONAL**

La valoración de la capacidad funcional es una herramienta clave en el estudio de los pacientes con HAP. El grado de intolerancia al ejercicio tiene importantes implicaciones pronósticas, tanto basales (determina en gran medida la modalidad terapéutica) como a lo largo del seguimiento (permite evaluar la respuesta al tratamiento). El estudio de la capacidad de ejercicio de los pacientes con HAP se realiza mediante la estimación de la clase funcional (CF), el test de caminata de 6 minutos (T6M)<sup>13</sup>.

Aunque la CF es un importante factor predictor pronóstico independiente tanto al diagnóstico e inicio del tratamiento como a lo largo del mismo, está sujeta tanto a la subjetividad del paciente, que puede tanto supra como infravalorar sus síntomas como a la del médico que los interpreta y es poco reproducible.

#### **3.6.4 TEST DE CAMINATA DE 6 MINUTOS**

El T6M evalúa la distancia recorrida en metros durante ese tiempo, así como el comportamiento de la tensión arterial (TA), saturación arterial de O<sub>2</sub> (SatO<sub>2</sub>) y frecuencia cardíaca(FC). Es una prueba submáxima que refleja la capacidad del paciente para desarrollar las actividades de la vida cotidiana<sup>9</sup>. Sin embargo, no determina los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la limitación funcional. Es sencilla, segura, barata y reproducible y hasta la fecha se ha considerado un *end point* primario clásico en los ensayos clínicos. Ha demostrado sus implicaciones pronosticas al predecir la supervivencia de pacientes en CF avanzada y valora la respuesta al tratamiento<sup>5-9</sup>.

Las contraindicaciones para realizar la prueba incluyen inestabilidad clínica, FC basal  $\geq 120$  lpm, TA sistólica  $\geq 180$  mm Hg y/o diastólica  $\geq 100$  mm Hg. La prueba se detendrá precozmente ante síntomas limitantes o aspecto de gravedad del paciente<sup>13</sup>.

### **3.7 TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR**

A pesar del continuo desarrollo en el conocimiento de esta devastadora enfermedad, en el momento actual no existe tratamiento curativo. Su pronóstico antes del desarrollo de las recientes opciones terapéuticas era ominoso, con una mediana de supervivencia de 2.8 años tras el diagnóstico. El tratamiento se basa en: medidas generales, incluyendo modificaciones del estilo de vida, tratamiento médico convencional y específico. Sus objetivos son mejorar los síntomas y aumentar la supervivencia<sup>26</sup>.

### 3.7.1 MEDIDAS GENERALES Y TRATAMIENTO CONVENCIONAL

Los pacientes con HAP deben evitar ciertas **situaciones agravantes**, como el ejercicio intenso, sobre todo isotónico, por el riesgo de provocar síncope, aunque es muy recomendable caminar. Han de evitar las grandes alturas (riesgo de hipoxia), la ingesta de sal si hay datos de fallo derecho y fármacos con efecto vasoconstrictor (ergotamínicos,  $\alpha$ -adrenérgicos en inhaladores nasales) o inhibidores de la prostaglandinas (AINEs) que pueden precipitar insuficiencia cardíaca. El embarazo suele ser muy mal tolerado, con una elevada mortalidad (30-50%) sobre todo en el postparto inmediato. Se cuestiona la seguridad de los anticonceptivos hormonales por su efecto protrombótico, siendo de elección la esterilización quirúrgica, los métodos de barrera y los anticonceptivos libres de estrógenos. Los procedimientos invasivos son de alto riesgo en estos pacientes dada su predisposición a reacciones vágales (que pueden ser fatales) y fluctuaciones hemodinámicas. Es recomendable la vacunación antigripal y antineumococo. La **oxigenoterapia** domiciliaria debe prescribirse si existe hipoxemia en reposo ( $\text{Sat O}_2 < 90\%$ ) o desaturación arterial con ejercicios habituales. El tratamiento con  $\text{O}_2$  en pacientes con síndrome de Eisenmenger es controvertido. Los **diuréticos** son de gran utilidad en la insuficiencia cardíaca derecha, especialmente la espironolactona. La eficacia de la digital en la HAP no ha sido estudiada. Se recomienda utilizarla en casos de fracaso derecho clínicamente evidente o para controlar la frecuencia cardíaca en el contexto de fibrilación auricular. La base racional para el uso de **anticoagulantes orales** radica en la presencia de factores de riesgo para el desarrollo de tromboembolismo (insuficiencia cardíaca, sedentarismo), y la presencia de un estado protrombótico. En 1984, Fuster et al, pusieron por primera vez de manifiesto los potenciales efectos beneficiosos del tratamiento anticoagulante en la HAPI. Posteriormente Rich et al demostraron su efecto beneficioso en la supervivencia en todos los grupos, pero especialmente en aquellos sin respuesta vasodilatadora a la administración de calcio antagonistas. No existe ningún estudio que evalúe específicamente el efecto del tratamiento anticoagulante en los pacientes tratados con prostaciclina. Actualmente se recomienda la anticoagulación en HAPI, con un INR entre 2-2,5. Su empleo en otras formas de HAP es más

controvertido, aunque puede ser extrapolado teniendo en cuenta siempre el riesgo/beneficio. La administración crónica de altas dosis de **Bloqueadores de canales de calcio** (BCC) prolonga la supervivencia en los pacientes respondedores en el test agudo vasodilatador. Alrededor de un 10-15% de pacientes con HAPI son respondedores, pero sólo la mitad de ellos mantendrá una respuesta clínica y hemodinámica positiva al año de inicio del tratamiento (CF I-II con PAPm próxima a la normalidad). Sólo en estos casos está indicado su mantenimiento como tratamiento único. Los BCC más utilizados son diltiazem y nifedipino (el verapamilo ha de evitarse por su efecto inotrópico negativo). Se recomienda comenzar con dosis bajas e ir aumentando progresivamente. Las dosis que han demostrado ser eficaces son elevadas (120-240 mg/día y 240-720 mg/día respectivamente). El edema y la hipotensión limitan el incremento de dosis. La utilidad del test vasodilatador agudo y de los bloqueadores de canal de calcio en pacientes con HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo o VIH es menos clara<sup>20-26</sup>.

### **3.7.2 PROSTACICLINA Y SUS ANÁLOGOS**

Aunque son potentes vasodilatadores, su efecto a largo plazo parece depender de otros mecanismos (antiproliferativos, antiinflamatorios y antitrombóticos) que explican las razones por las que en los pacientes con test agudo vasodilatador negativo existe un beneficio a largo plazo. Sus efectos son: 1) relaja la célula muscular lisa; 2) previene o revierte los cambios estructurales en la pared del vaso (efecto antirremodelado); 3) inhibe la trombosis intravascular por su efecto antiagregante plaquetario; 4) suprime la inflamación perivascular.

#### **Prostaciclina intravenosa (Epoprostenol)**

El poprostenol (EP) intravenoso (i.v), mejora la CF, el T6M, los parámetros hemodinámicos y la supervivencia en los pacientes con HAPI. También ha demostrado ser eficaz en pacientes con esclerodermia y HAP asociada a cardiopatías congénitas, VIH e hipertensión portal. El EP es inestable a temperatura ambiente por lo que requiere ser preparado antes de la infusión i.v. mediante la disolución en una sustancia tampón alcalino. Los efectos hemodinámicos empiezan pocos minutos tras iniciar la infusión y son dosis dependientes. Su vida media es de sólo 3 minutos y la duración de sus efectos,

una vez suspendida la infusión, inferior a 30. Por este motivo ha de ser administrado con bombas de infusión continua por vía central (tunelizado subcutáneamente e insertado en vena subclavia). Las dosis iniciales son bajas (2 ng/kg/min), con aumento lento de 2 en 2 ng/kg/min según tolerancia, hasta llegar a dosis tope de 20 a 30 ng/kg/min. La dosis óptima varía individualmente y aún no está bien definida. El descenso de dosis ha de ser muy lento: la interrupción brusca puede poner en peligro la vida del paciente (inestabilidad hemodinámica). Las contraindicaciones para la administración de EP son: hipersensibilidad al fármaco o sus excipientes (glicina, manitol, hidróxido sódico), hipotensión arterial (TA sistólica <80 mm Hg), sospecha de hemangiomas capilar o enfermedad venooclusiva e insuficiencia cardíaca izquierda secundaria a enfermedades del corazón izquierdo. Si durante la infusión del fármaco se produjese desaturación sistémica de O<sub>2</sub> o edema agudo de pulmón hay que valorar la posibilidad de enfermedad venooclusiva o hemangiomas capilar pulmonar<sup>20-26</sup>.

Los efectos secundarios más frecuentes son hipotensión, cefalea, rubor facial, dolor de mandíbula, diarrea, náuseas y mialgias en miembros inferiores. Son dosis dependientes y responden a la disminución lenta de dosis. La sobredosificación del fármaco puede crear un estado hiperdinámico con alto GC, que desencadena una descompensación hemodinámica e insuficiencia cardíaca. Las complicaciones más serias se derivan del sistema de infusión: desde pequeñas infecciones del orificio de salida y tunelitis subcutánea hasta la bacteriemia y la sepsis. Se ha de retirar el catéter lo antes posible y administrar antibioterapia. Otras complicaciones son la trombosis de la vena subclavia y el neumotórax iatrogénico durante el implante del catéter<sup>26</sup>.

#### **Prostaciclina subcutánea (Treprostinil)**

El Treprostinil (TP) es un análogo estable de la prostaciclina de mayor vida media (2-4 horas), que presenta efectos vasodilatadores y antiagregantes similares al Epoprostenol. Mejora la CF, la capacidad de ejercicio y los parámetros hemodinámicos. Los datos sobre su eficacia a largo plazo son escasos: se ha descrito una respuesta favorable sostenida a los 12 y 24 meses con supervivencia a los 12 y 21 meses del 89 y 72% respectivamente<sup>4</sup>.

Su mayor vida media permite la infusión subcutánea a través de una aguja alojada en el tejido celular subcutáneo conectada a una bomba portátil. Se recomienda comenzar con dosis de 2 ng/kg/min, con incrementos de 2 en 2 en los siguientes días o semanas según tolerancia hasta

Una dosis objetivo de 20-30 ng/kg/min. Los **efectos secundarios** son similares a los del EP, aunque con menor frecuencia e intensidad<sup>26</sup>.

#### **Prostaciclina inhalada (Iloprost)**

El iloprost es un análogo estable de la PC que puede administrarse por vía i.v. o inhalada. Por vía inhalada produce un efecto vasodilatador selectivo pulmonar. Mejora la capacidad de ejercicio y los parámetros hemodinámicos. Sus ventajas son la ausencia de complicaciones del dispositivo de administración y la selectividad pulmonar, con mínimos efectos secundarios sistémicos. Sin embargo, su efecto dura 60-90 minutos por lo que deben realizarse entre 6 y 9 inhalaciones diarias, requiriendo cada una de 10 a 15 min. Se comienza con dosis de 2,5 mg para valorar la tolerancia clínica y hemodinámica. Los efectos secundarios que presenta son los comunes al resto de los prostanoides (hipotensión, rubor facial, cefalea y dolor mandibular), así como efectos locales como la tos<sup>20-26</sup>.

#### **3.7.3 INHIBIDORES DE LOS RECEPTORES DE ENDOTELINA-1**

Macitentan es un fármaco oral de segunda generación, con bloquea dual de los receptores ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub> de la endotelina. Con mayor selectividad para ET<sub>A</sub>. Mejora la capacidad de ejercicio, el perfil hemodinámico y las variables ecocardiográficas en pacientes con HAPI, HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo, VIH, niños, Cardiopatía congénita en situación de Eisenmenger, portopulmonar<sup>6</sup>. En los pacientes con HAPI se ha observado un impacto favorable en su supervivencia<sup>20-26</sup>.

Se elimina por excreción hepática y renal en un 50% y fecal en un 25% tras metabolismo hepático por el citocromo P450 y las isoenzimas CYP3A4. Los niveles estables se alcanzan en sangre tras días de tratamiento<sup>4</sup>. Está contraindicado el uso de Macitentan en pacientes con incremento de hasta 3

veces el valor normal de las transaminasas, se debe monitorizar el perfil hepático antes de iniciar el tratamiento y después de forma mensual, aunque el riesgo de daño hepático es mucho menor que con Bosentan. Está contraindicado en el embarazo por los sabidos potenciales teratógenos en paciente en edad fértil dado que los anticonceptivos orales son parcialmente metabolizados por el citocromo P450, el Macitentan puede disminuir su eficacia siendo aconsejable utilizar métodos anticonceptivos alternativos. Se ha observado el desarrollo de anemia, en un número reducido de pacientes, reversible y de origen desconocido (no hay toxicidad medular ni hemólisis). Otros efectos son edema en miembros inferiores, hepatotoxicidad, cefalea, ciertos disturbios neurológicos y respiratorios (aumento en la incidencia de infección de vías respiratorias altas) y nasofaringitis, pero en menor grado de Bosentan, Ambrisentan<sup>15-2-29</sup>.

El estudio **SERAPHIN** (Study with an endothelin receptor antagonist in pulmonary arterial hypertension to improve clinical outcome), investigó si el tratamiento a largo plazo con macitentan reducía la mortalidad y morbilidad en HAP.

Es un ensayo clínico fase 3 multicéntrico, doble ciego, placebo control y dirigido por eventos en pacientes con HAP sintomática (clase funcional WHO II,III o IV).

Se incluyeron pacientes con HAP idiopática o hereditaria, relacionada con enfermedades del tejido conectivo, cardiopatía congénita con cortocircuito sistémico pulmonar reparado, HIV o por exposición a drogas o toxinas. Se confirmó el diagnóstico de HAP por cateterismo dcho. Se aleatorizaron 1:1:1 a recibir una vez al día placebo, macitentan 3 mg o macitentan 10 mg. Estaban permitidos los tratamientos para la HAP diferentes a los antagonistas de receptores de la endotelina. El Objetivo primario fue el tiempo desde el inicio del tratamiento a la primera ocurrencia del objetivo combinado de muerte, septostomía atrial, trasplante pulmonar, inicio de tratamiento iv o subcutáneo con prostanoides o empeoramiento de la HAP<sup>26</sup>.

Los resultados del estudio fueron: Recibieron placebo 250 pacientes, macitentan 3 mg 250 mg pacientes y macitentan 10 mg 242 pacientes. El objetivo primario ocurrió respectivamente en 46,4%, 38% y 31,4% de los 3

grupos. Comparado con placebo la Hazard Ratio de macitentan 3 mg fue 0,70 (IC95% 0,52-0,96 p=0,01) y para el macitentan 10 mg vs placebo fue de 0,55 (IC95% 0,39-0,76 p<0,001). El efecto del tratamiento sobre el objetivo primario fue a expensas de las diferencias en la tasas de empeoramiento de la HAP<sup>2-29</sup>.

#### **3.7.4 INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA-5**

El citrato de sildenafil es un potente inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa-5, incrementando los niveles de GMPc que es el segundo mensajero a través del que actúa el óxido nítrico (ON), potente vasodilatador e inhibidor de la proliferación celular. El sildenafil ha demostrado mejorar la capacidad de ejercicio y el perfil hemodinámico en pacientes con HAPI, HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo y cardiopatía congénita<sup>4</sup>.

Ha sido aprobado por la FDA y la Agencia Europea del Medicamento a dosis de 20 mg cada 8 horas. Los efectos adversos más frecuentes son diarrea, dispepsia y enrojecimiento, que se presentan en las 4 primeras semanas de tratamiento y son de ligera-moderada intensidad, Interacciona con algunos fármacos antirretrovirales y no debe administrarse conjuntamente con nitratos por riesgo de hipotensión grave. Requiere ajuste de dosis<sup>20-26</sup>.

#### **3.7.5 TRATAMIENTO COMBINADO**

El tratamiento combinado con fármacos de distintas categorías está indicado si con un régimen de monoterapia no se logra situar al paciente en un perfil de bajo riesgo y aceptable control de la HAP. Consiste en utilizar simultáneamente 2 o 3 grupos de fármacos: prostanoides con Macitentan, Macitentan con sildenafil, prostanoides con sildenafil, prostanoides con Macitentan y sildenafil. Hooper et al comunicaron una estrategia terapéutica escalonada con el fin de alcanzar la estabilidad clínica y la ausencia de datos de mal pronóstico (T6M>380 m, VO<sub>2</sub>>10,4 ml/kg/min, TAS pico al esfuerzo>120 mm Hg) en 123 pacientes con HAP severa en CFIII-IV. El tratamiento se iniciaba con Macitentan y si los objetivos previos no se lograban se añadían

progresivamente sildenafil, iloprost inhalado y posteriormente i.v. Se observó un impacto favorable en la supervivencia a 1, 2 y 3 años comparada con la de un grupo histórico de 84pacientes: 93, 83 y 79% respectivamente comparada con 89, 75 y 63%. El 43% requirió 2fármacos; el 16%, requirió 3 y en el 4% fue preciso utilizar Prostaciclina I.V. En este momento no existe información suficiente sobre la combinación más eficaz, su dosificación, ni los efectos secundarios que pueden producirse. Por ello se recomienda extremar la vigilancia y realizarlo sólo en las unidades de referencia en HAP. En la actualidad hay varios ensayos clínicos en marcha para valorar la eficacia y seguridad de diferentes combinaciones detratamientos<sup>20-26</sup>.

### 3.7.6 SEPTOSTOMÍA AURICULAR Y TRASPLANTE PULMONAR

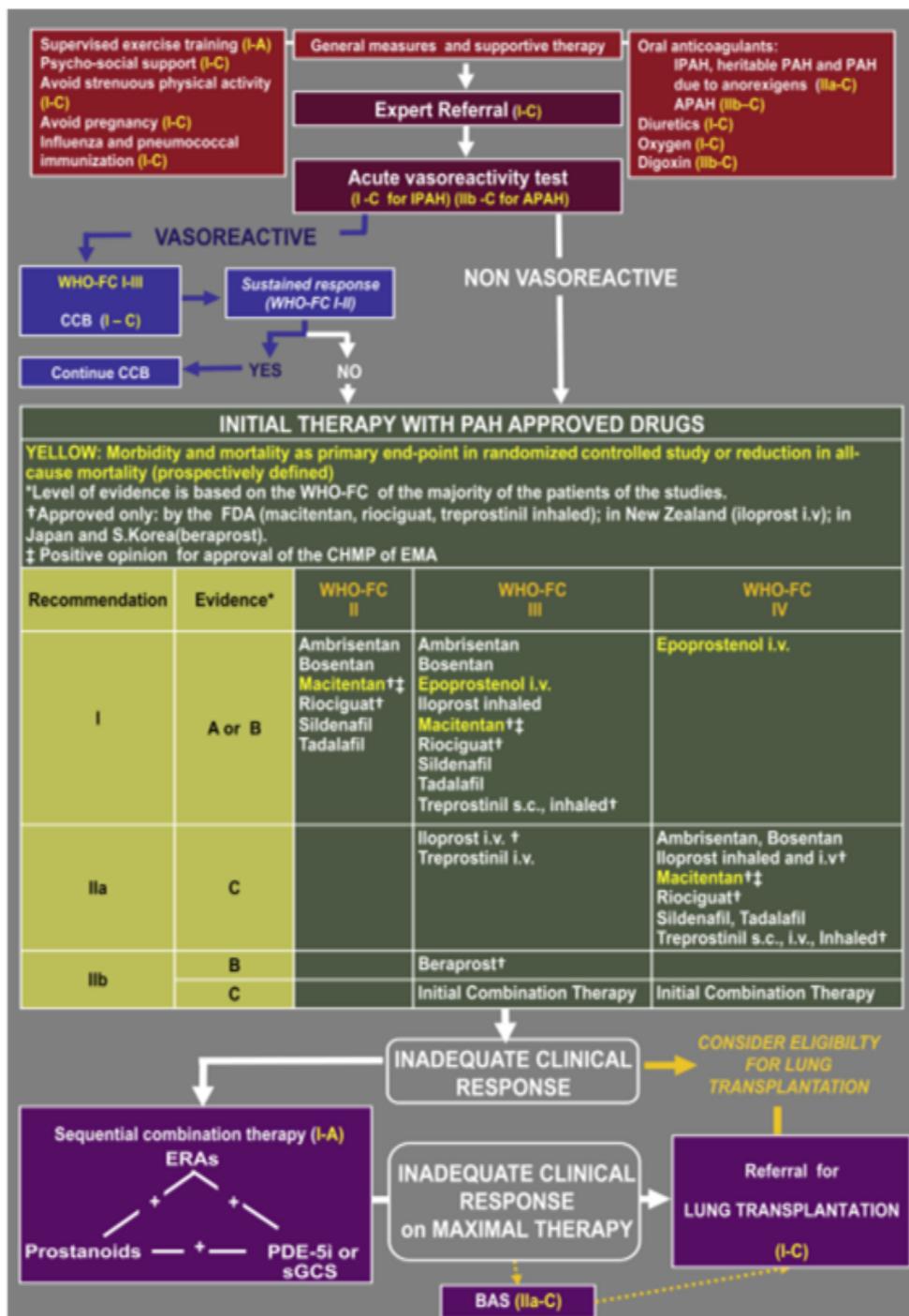
La **septostomía auricular con balón** consiste en realizar un cortocircuito derecha - izquierdaa nivel de la fosa oval. Este cortocircuito descomprime el VD e incrementa la precarga izquierda, mejorando el GC aunque provocando desaturación de O<sub>2</sub> que se compensa con el desarrollo de policitemia. Su eficacia se conoce sólo a través de pequeñas series y casos comunicados que suman en torno a 120 pacientes<sup>4</sup>. La mortalidad inmediata del procedimiento es del 13%, habiéndose reducido al 5% en comunicaciones más recientes. Es muy importante llevarlo a cabo en centros con experiencia así como la preparación previa del paciente: intentar la máxima estabilidad clínica y una optimización del transporte de O<sub>2</sub> (puede ser preciso la transfusión o el tratamiento con eritropoyetina previamente). Sus **indicaciones** son: 1) CF III-IV Con síncope recurrentes o insuficiencia cardíaca derecha refractarios a tratamiento médico incluyendo PC o análogos a máximas dosis y tratamiento combinado con algún fármaco oral, 2)Pacientes considerados para trasplante pulmonar, como puente o terapia paliativa<sup>26</sup>. Las **contraindicaciones** por la alta mortalidad asociada son: situación de muerte inminente, Sat O<sub>2</sub>Sistémica< 90% y hemoglobina < 12 g/dl. La indicación de **trasplante** se establece ante el fracaso del tratamiento médico máximo<sup>4</sup>.El momento de su indicación es controvertido, ya que el tiempo medio en lista de espera electiva es prolongado (de 17 a 36 meses, dependiendo del país). De hecho, iniciar la evaluación del paciente para trasplante en situación de insuficiencia cardíaca refractaria o CF

IV puede llevar a su muerte en lista de espera. Las **contraindicaciones** son: edad > 55 años para trasplante bipulmonar o > 65 años para cardiopulmonar o unipulmonar, disfunción de otros órganos vitales, infección crónica por VHC con enfermedad hepática confirmada con biopsia, serología para AgHBs positiva, infección por VIH, neoplasia maligna activa en los últimos 2-5 años, tabaquismo activo u otras drogodependencias. La mayoría de los centros realizan trasplante bipulmonar. El trasplante cardiopulmonar se reserva para aquellos pacientes con cardiopatías congénitas complejas o no reparables. Según el Registro Internacional de Trasplante, la mortalidad es mayor para los pacientes con HAP que para aquellos con otras indicaciones de trasplante, con una supervivencia de 73, 57 y 45% a uno, 3 y 5 años respectivamente, debido a la mayor complejidad quirúrgica, el mayor riesgo de sangrado por la necesidad constante de circulación extracorpórea y EP y la inestabilidad hemodinámica precoz como consecuencia de la disfunción transitoria del VD<sup>26</sup>.

### 3.8 ALGORITMO TERAPÉUTICO ACTUAL

En base a la evidencia descrita, y basado en el último consenso sobre Hipertensión pulmonar realizado en Niza 2013, la Sociedad Europea de Cardiología en sus guías de práctica clínica, se ha establecido la utilidad e eficacia de los distintos tratamientos. Las últimas recomendaciones se resumen en la figura 4<sup>4-26</sup>.

Figura 4: algoritmo actual de tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, Niza 2013.



### 3.9 PRONÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

La historia natural de la HAP fue descrita en los años 90 en los pacientes del registro NHLBI. La mediana estimada de supervivencia fue de 2.8 años, con tasas de supervivencia al año, 2 y 5 años de 68%, 48% y 34% respectivamente. Otras series han demostrado una historia natural similar. El pronóstico de la HAP asociada a otras enfermedades es menos conocido y difiere en algunos aspectos al de los pacientes con HAPI<sup>18</sup>.

En el registro NHLBI ni la edad, ni el sexo ni el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fueron predictores de supervivencia. Los datos obtenidos de otras series arrojan resultados inconsistentes. Un estudio reciente ha identificado la raza asiática y afroamericana como un factor de riesgo de incremento de mortalidad, relacionado con factores biológicos o socioeconómicos<sup>13-21</sup>.

#### 3.9.1 CLASE FUNCIONAL

Varios estudios han demostrado que la existencia de CF III-IV en el momento del diagnóstico o del inicio del tratamiento es un predictor independiente de mortalidad. En el registro NHLBI, la supervivencia media para los pacientes en CF I-II era de 58,6 meses, en CF III de 31,5 meses y en CF IV de sólo 6. Por otro lado, la respuesta de la CF tras el inicio de epoprostenol también ha demostrado ser un predictor de supervivencia: los pacientes que persistían en CF III-IV tras 3 meses de tratamiento, presentaban una supervivencia a los 3 años del 33% que pasaba a ser del 88% si evolucionaban a CF I-II<sup>4-11-13</sup>.

La CF de la NYHA es una variable ampliamente utilizada como marcador de severidad en las enfermedades cardiovasculares. La versión modificada para la HAP por la Organización Mundial de la Salud (Clasificación de la WHO) (Tabla 2) incluye síntomas cardíacos específicos de esta enfermedad como la angina, síncope o signos de insuficiencia cardíaca derecha<sup>30</sup>.

Tabla 2. Clasificación funcional de la HAP en base a la World Health Organization.

<b>Clase I</b>	Sin limitación (disnea, fatiga, angina o presíncope) durante la actividad física normal
<b>Clase II</b>	Limitación leve de la actividad física. Ausencia de síntomas en reposo. La actividad ordinaria provoca disnea, fatiga, angina o presíncope
<b>Clase III</b>	Limitación marcada de la actividad física. Ausencia de síntomas en reposo. Mínimos esfuerzos provocan disnea, fatiga, angina o presíncope.
<b>Clase IV</b>	Síntomas en reposo que aumentan con la mínima actividad física. Presencia de síncope. Presencia de signos de insuficiencia cardíaca derecha.

La estimación de la CF permite realizar una valoración subjetiva sobre la que tradicionalmente, y apoyada en el T6M, se ha estratificado la evolución clínica y la respuesta al tratamiento. Es simple y barata: únicamente requiere interrogar al paciente sobre sus limitaciones. A pesar de que se han diseñado cuestionarios con el fin de incrementar su reproducibilidad y concordancia entre profesionales, se considera que hasta la fecha no existe un método consistente para clasificar a los pacientes, sobre todo a aquellos que se encuentra en CF II-III.<sup>30</sup>

### 3.9.2 PARÁMETROS HEMODINÁMICOS

El pronóstico de la HAP depende principalmente del estado del VD. Diversos **parámetros hemodinámicos basales** han demostrado ser los mejores predictores de mortalidad en la HAPI. En el registro NHLB IIa presión media de aurícula derecha (PADm), el índice cardíaco (IC) y la PAPm se asociaron significativamente a un incremento de mortalidad en el análisis multivariado: un valor de PADm > 20 mm Hg se asoció con una supervivencia media de un mes mientras que fue de 48 meses si la PADm era menor de 10 mm Hg. Un valor de IC < 2 l/min/m<sup>2</sup> se correspondió con una supervivencia media de 17 meses, que llegaba a 43 si el IC era de 4 l/min/m<sup>2</sup>. Otros indicadores hemodinámicos de mal pronóstico son el grado de elevación de la RVP, así como el nivel de desaturación de oxígeno en la arteria pulmonar (< 63%)<sup>13-21</sup>.

La PAPm es un indicador de mal pronóstico cuando se comparan pacientes con elevaciones ligeras con aquellos que tienen elevaciones más acusadas: en el registro NHLBI la supervivencia media de los pacientes con PAPm < 55 mm Hg fue de 48 meses y tan sólo de 12 meses para aquellos con valor > 85. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con HAP severa, el significado pronóstico de la PAPm es modesto. De hecho, en estadios avanzados de la Enfermedad, un valor de PAPm inferior a 65 se asocia a un incremento de la mortalidad. El descenso de PAPm en estos casos se debe a la severa disfunción sistólica del VD<sup>11-21</sup>.

### 3.9.3 PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS

El ecocardiograma es un elemento imprescindible en la evaluación pronóstica de los pacientes con HAP. Varios estudios han correlacionado diversos hallazgos ecocardiográficos con el pronóstico de estos pacientes. Es interesante destacar que las variables que han demostrado tener valor pronóstico no son las que directamente se correlacionan con el valor de la presión pulmonar. La presencia de **derrame pericárdico** se asocia a menor capacidad de ejercicio, mayor dilatación de AD, mayor insuficiencia tricúspide y desplazamiento del septo, así como mayor mortalidad. La **dilatación de AD**, el **grado de insuficiencia tricúspide** y el **índice de excentricidad** también han demostrado ser predictores de mortalidad o necesidad de trasplante. La presencia de un elevado valor de **índice Tei** ( $> 0,83$ ) también es un marcador pronóstico de supervivencia<sup>13</sup>. El índice **TAPSE** se correlaciona con el grado de disfunción y remodelado del VD pero también con la mortalidad: se ha demostrado que valores superiores a 18 cm implican una supervivencia a uno y dos años del 94 y 88% respectivamente, mientras que con valores inferiores ésta es del 60 y 50%<sup>4-11-13</sup>.

La mejoría de estos parámetros son un indicador de la respuesta al tratamiento, y paralelamente, de la mejoría en la capacidad de ejercicio. En un subgrupo de pacientes del ensayo BREATHE-1, en los que se realizó estudio ecocardiográfico basalmente y tras 16 semanas de tratamiento con bosentán vs placebo, la distancia recorrida en el T6M aumentó y se observó una mejoría en diversos parámetros ecocardiográficos relacionados con la geometría y función del VD<sup>11-21</sup>.

### 3.9.4 TEST DE 6 MINUTOS

Diversos trabajos han puesto de manifiesto la utilidad del T6M en la valoración pronóstica y tras iniciar tratamiento en los pacientes con HAP. Miyamoto et al, en un grupo de 43 pacientes con HAP, comprobaron como el T6M fue el único predictor independiente de supervivencia, mediante análisis multivariado, entre un grupo de variables no invasivas que incluían la presencia de derrame pericárdico (razón de riesgo 0.86, IC 95% 0.973-0.999  $p=0.0381$ )<sup>9</sup>. Además los pacientes que caminaban  $< 332$  m presentaron una mortalidad mucho mayor

que los que caminaban más. Sitbon et al analizaron la supervivencia en 178 pacientes con HAPI en CF III-IV y determinaron, mediante análisis univariado, que una distancia basal < 250m era un fuerte predictor de mortalidad (razón de riesgo de 2.2, IC 95% 1.31-3.69, p 0.003)<sup>4-21</sup>. Al cabo de 3 meses con epoprostenol, si la distancia era < 380 metros la supervivencia era también inferior (86%, 64% y 56% comparada con 99%, 88% y 81% a 1, 2 y 3 años respectivamente si la distancia era mayor, p 0.0005; razón de riesgo 2.62, IC 95% 1.45-4.74, p 0.001)<sup>11</sup>. Otro trabajo interesante es el de Paciocco et al realizado en 34 pacientes con HAPI: una distancia basal ≤ 300m incrementaba 2.4 veces el riesgo de mortalidad mientras que una desaturación ≤ 10% hacía en un 2.9 (con un incremento del 26% del riesgo de muerte por cada 1% de descenso en la saturación, p 0.02)<sup>13-5-16</sup>.

### **3.9.5 BIOMARCADORES**

Recientemente varios biomarcadores han comenzado a ser utilizados en el manejo de los pacientes con HAP, habiendo demostrado su utilidad como marcadores pronósticos. Se caracterizan por su facilidad de medida, que permite el seguimiento de sus niveles y su reproducibilidad. El fragmento N-terminal del péptido natriurético cerebral (BNP), más conocido como NTproBNP y troponinas<sup>13</sup>.

#### **NTproBNP**

El péptido natriurético cerebral (BNP) se sintetiza en los miocitos ventriculares. Inicialmente, se libera como un una prohormona (proBNP) de 108 aminoácidos. Posteriormente, una endoproteasa lo escinde en dos fragmentos: BNP, forma activa, de 32 aminoácidos, que representa el fragmento C-terminal, y, el NT-proBNP, de 76 aminoácidos, biológicamente inactivo, y que representa el fragmento N-terminal. Los estímulos para su síntesis y liberación son la sobrecarga de volumen y presión, pero también la isquemia, la endotelina-1, angiotensina II y la interleukina-1β así como agonistas α-β adrenérgico. El BNP actúa sobre tres tipos de receptores (NPR-A, NPR-B y NPR-C) y, a través de la producción intracelular de GMPc como segundo mensajero, disminuye el volumen intravascular, estimula la diuresis e inhibe los sistemas renina-angiotensina-aldosterona y simpáticos<sup>4</sup>.

Un nivel de NTproBNP > 395 pg/ml ha demostrado ser un factor pronóstico en HAP en pacientes con esclerodermia asintomáticos con una sensibilidad entre 56-69% y una especificidad entre 95-100%. Por otro lado, se ha demostrado su correlación con variables hemodinámicas y ecocardiográficas que denotan fallo de VD: aumenta conforme lo hace la PADm, RVP y disminuye el IC, la TA sistémica y la SatO<sub>2</sub> en arteria pulmonar, tanto en pacientes con HAPI como con otras formas de HAP. Sin embargo, con la PAPm no siempre se ha encontrado una correlación significativa. Un trabajo reciente ha descrito un valor de NTproBNP > 1685 pg/ml como marcador de disfunción sistólica del VD (FEVD < 42%, estimada mediante RNM) con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 94%<sup>13</sup>. Los niveles de NTproBNP aumentan conforme se deteriora la CF de los pacientes con HAP. En una serie de 68 pacientes con HAP asociada a esclerodermia, el nivel de NTproBNP en pacientes en CF III-IV era de 1677 (2835) vs 325 (388) pg/ml en los casos en CF II (p 0.02). Con respecto al T6M el NTproBNP también ha demostrado correlación, aunque variable, en diversos trabajos. Fijalkowska et al hallaron un valor de r -0.6 (p < 0.001) en 55 pacientes con diversas formas de HAP, y de -0.67 (p < 0.001) en el subgrupo de 36 pacientes con HAPI. Este biomarcador también ha demostrado ser un indicador de respuesta positiva al tratamiento, tanto médico como quirúrgico (tromboendarterectomía), con descensos en sus niveles y elevación de los mismos cuando hay empeoramiento. Sin embargo, no podemos olvidar que las determinaciones seriadas del NTproBNP pueden verse influidas por empeoramientos de la función del VD no relacionadas con la progresión de la enfermedad pero sí con infecciones o crisis de hipertiroidismo. Diversos trabajos han evaluado al NTproBNP como marcador de supervivencia. En la serie de Andreassen et al, Los pacientes con cifras de NTproBNP > 1423 pg/ml, presentaron una supervivencia mucho menor (60% a los 20 meses vs 90%, p 0,01) que aquellos que tenían cifras menores. Este resultado es similar al hallado por Fijalkowska et al: un valor basal > 1400 pg/ml presentó una sensibilidad del 88%, una especificidad del 53% y un valor predictivo negativo de mortalidad del 91% para el grupo completo (55 pacientes). En el caso de los pacientes con HAPI (17 pacientes) la sensibilidad fue del 100%, la especificidad del 56% y el valor predictivo negativo del 100%.

Durante un seguimiento de 3 años, la mortalidad en el grupo con nivel < 1400 pg/ml fue del 8%, comparada con 44% en el grupo con mayor nivel. En el subgrupo con HAPI los porcentajes fueron 0 y 41% respectivamente<sup>11-21</sup>.

### 3.10 RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Es importante identificar a aquellos pacientes que no presentan una respuesta favorable a los 3 meses de iniciado un tratamiento o estando previamente estables empeoran, ya que este comportamiento se relaciona con menor supervivencia. En estos casos debemos intensificar el tratamiento (utilizar epoprostenol, combinar fármacos) e incluso iniciar valoración pre trasplante.

En la práctica clínica diaria de nuestra unidad, se reevalúa la situación cada 1-2 meses, estableciendo como objetivo que el paciente se encuentre en perfil de bajo riesgo. Si la respuesta al tratamiento es buena y el paciente permanece estable en bajo riesgo se continúa con el mismo tratamiento. Si por el contrario, se encuentra en situación de alto riesgo, se inicia un manejo terapéutico más agresivo. Los criterios de alto y bajo riesgo se especifican en la tabla 2<sup>1-4</sup>.

Factores pronósticos <sup>a</sup> (mortalidad estimada a 1 año)	Riesgo bajo (< 5%)	Riesgo intermedio (5-10%)	Riesgo alto (> 10%)
Signos clínicos de IC derecha	Ausentes	Ausentes	Presentes
Progresión de los síntomas	No	Lenta	Rápida
Síncope	No	Síncope ocasional <sup>b</sup>	Síncope de repetición <sup>c</sup>
CF-OMS	I, II	III	IV
PM6M	> 440 m	165-440 m	< 165 m
Test de esfuerzo cardiopulmonar	VO <sub>2</sub> pico > 15 ml/min/kg (> 65% del predicho) VE/VCO <sub>2</sub> < 36	VO <sub>2</sub> pico 11-15 ml/min/kg (35-65% del predicho) VE/VCO <sub>2</sub> 36-44,9	VO <sub>2</sub> pico < 11 ml/min/kg (< 35% del predicho), VE/VCO <sub>2</sub> ≥ 45
Concentración plasmática de NT-proBNP	BNP < 50 ng/l, NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50-300 ng/l, NT-proBNP 300-1.400 ng/l	BNP > 300 ng/l, NT-proBNP > 1.400 ng/l
Imagen (ecocardiografía, RMC)	Área de AD < 18 cm <sup>2</sup> sin derrame pericárdico	Área de AD 18-26 cm <sup>2</sup> con derrame pericárdico mínimo o ausente	Área de AD > 26 cm <sup>2</sup> con derrame pericárdico
Parámetros hemodinámicos	PAD < 8 mmHg, índice cardiaco ≥ 2.5 l/min/m <sup>2</sup> , SvO <sub>2</sub> > 65%	PAD 8-14 mmHg, índice cardiaco 2,0-2,4 l/min/m <sup>2</sup> , SvO <sub>2</sub> 60-65%	PAD > 14 mmHg, índice cardiaco < 2,0 l/min/m <sup>2</sup> , SvO <sub>2</sub> < 60%

AD: aurícula derecha; BNP: péptido natriuretico cerebral; CF-OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud; IC: insuficiencia cardiaca; NT-proBNP: fracción N-terminal del pro péptido natriuretico cerebral; PAD: presión auricular derecha; PM6M: prueba de marcha de 6 minutos; RMC: resonancia magnética cardiaca; SvO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno en sangre venosa mixta; VE/VCO<sub>2</sub>: cociente entre ventilación por minuto y producción de CO<sub>2</sub>; VO<sub>2</sub>: consumo de oxígeno.

**Tabla 3. Factores que definen el perfil de riesgo de la enfermedad. \* Los niveles de corte de NTproBNP Aún no están claramente definidos.**

#### **4.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La hipertensión arterial pulmonar aunque es una enfermedad poco frecuente con una incidencia de 17-15 casos por millón de habitantes, cuando se presenta, la historia natural de esta entidad es siempre hacia la progresión y el desenlace es fatal, es por ello la importancia en el diagnóstico temprano y la estratificación para la instauración de un tratamiento eficaz y específico con el propósito de mantener a los pacientes diagnosticados en un perfil de bajo riesgo que secundariamente se verá reflejado en el pronóstico de la enfermedad.

La carga global de la afección es actualmente desconocida y en gran parte subestimada. La subestimación de la enfermedad se presenta tanto en países en desarrollo como en países desarrollados y se requieren estudios que permitan una mejor aproximación a la carga de la enfermedad en la población expuesta a diferentes factores de riesgo. En México, según nuestro conocimiento, no se han publicado estudios que documenten la carga epidemiológica. Esta información sería de utilidad para el diseño de políticas públicas y para informar a los tomadores de decisión, al momento de priorizar intervenciones en salud y asignar recursos, para atender y controlar problemas.

## **5.- PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cómo modifica el macitentan la función ventricular derecha estimada por ecocardiograma transtorácico en 19 pacientes con HAP del grupo 1 en el Centro Medico ISSEMyM Toluca ?

## 6.- JUSTIFICACIÓN

La Hipertensión pulmonar es una condición la cual es caracterizada por un incremento progresivo de la resistencia vascular pulmonar, presión arterial, sobrecarga y falla ventricular derecha y muerte prematura, donde la intolerancia al ejercicio es la característica principal en la hipertensión pulmonar.

Recientemente se describieron algunas variables ecocardiograficas para la valoración de la función ventricular derecha así como variables hemodinámicas y marcadores bioquímicos que nos ayudan a la estratificación y guiar el tratamiento de la HAP.

El Macitentan fármaco específico para el tratamiento del a HAP, nuevo en nuestro arsenal de medicamentos y ya sustentado por algunos estudios clínicos controlados, sin embargo en nuestro centro no contamos con la experiencia en cuanto al uso de este último en nuestra población con diagnóstico de HAP, es por ello que surge nuestro interés por evaluar los efectos de este fármaco sobre la función ventricular derecha y secundariamente sobre las distintas variable clínicas y bioquímicas nuestros pacientes que nos ayudan para guiar el tratamiento para mantener en un perfil de bajo riesgo, o en su defecto retardar la progresión de la enfermedad.

## **7.- HIPOTESIS DE TRABAJO**

El macitentan modifica la función ventricular derecha estimada por ecocardiograma transtorácico en 19 pacientes con HAP del grupo 1 en el Centro Medico ISSEMyM Toluca, de manera similar a la reportada en la bibliografía consultada.

## **8.- OBJETIVOS**

### **8.1 OBJETIVO PRIMARIO**

Determinar el efecto del tratamiento con Macitentan sobre la función ventricular derecha determinada por ecocardiograma transtorácico después de 16 semanas de tratamiento en pacientes con HAP.

### **8.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Determinar la correlación de la T6M con la función ventricular derecha
- Determinar el efecto del macitentan en los distintos grupos de pacientes con HAP.
- Correlacionar la clase funcional con los valores de BNP
- Correlacionar los valores de BNP con la severidad de la HAP

## **9.- MATERIAL Y METODOS**

### **9.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio de carácter pre experimental, pre o post evaluatorio, Monocéntrico,

### **9.2 LÍMITE DE TIEMPO Y ESPACIO**

El tiempo total del estudio fue de 4 meses, a las 12 y 16 semanas se reevaluó el efecto sobre las distintas variables en los pacientes ingresados al estudio.

### **9.3 UNIVERSO Y MUESTRA DEL TRABAJO**

#### **9.3.1 población de estudio**

Diecinueve pacientes mayores de 18 años, con el diagnóstico establecido de HAP referidos a la clínica de HAP del centro médico ISSEMYM.

#### **9.3.2 Calculo de tamaño de muestra**

Por tratarse de un estudio de población total no se requiere determinar tamaño de la muestra.

#### **9.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes con Hipertensión arterial pulmonar en CF II-IV de la WHO
- Pacientes pertenecientes al Grupo 1 de acuerdo a la clasificación Niza 2013
- Cuenten con cateterismo cardíaco derecho: PAPm en reposo  $\geq 25$  mm Hg, PCP  $\leq 15$  mmHg y RVP  $> 3$  unidades Wood
- Edad mayor de 18 años
- Tratamiento previo con Calcio antagonistas, Inhibidor de fosfodiesterasa sin respuesta a este.
- Que otorguen consentimiento informado

#### **9.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Rechazar participación (negativa a firmar consentimiento informado).
- Enfermedad pulmonar grave concomitante.
- Pacientes con PCP  $> 16$  mmHg.
- HP de origen tromboembólica.
- Embarazo

#### **9.6 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Complicaciones hospitalarias que inhabiliten para la evaluación posterior (Intubación, síndrome post reanimación, sedación, alteraciones metabólicas que condicionen estado confusional, enfermedad vascular cerebral)
- Retiren consentimiento informado.
- Pacientes que pierdan derechohabencia
- Empeoramiento que requieran manejo combinado con análogos de prostaglandinas intravenosa.

## 9.7 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES:

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
<b>EPIDEMIOLOGICAS</b>			
EDAD	Número de años cumplidos al momento de la evaluación	Cuantitativa Continua	Años
Género	Sexo biológico asociado al sujeto de estudio	Cualitativa nominal	Masculino Femenino
<b>DEPENDIENTES</b>			
TAPSE	Parámetro ecocardiografico que mide de la distancia que recorre el anillo tricúspide durante la sístole a lo largo del plano longitudinal.	Cuantitativa	Milímetros de excursión del anillo tricúspide
BNP	Polipéptido de 32 aminoácidos secretado por los ventrículos cardíacos en respuesta a un alargamiento excesivo de las células del músculo cardíaco.	Cuantitativo	Nanogramos/litro
Clase funcional	Estratificación clínica que refleja el impacto en términos de síntomas y actividad física en la vida de los pacientes	Cualitativa Nominal	Clase funcional I,II,III,IV
<b>INDEPENDIENTE</b>			
Tratamiento con Macitentan	Antagonista del receptor de endotelina para el tratamiento de HAP	Cuantitativo	Miligramos

## **9.8- DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO**

Todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y que además contaron con derechohabencia al instituto de seguridad social del estado de México y Municipios, fueron captados para el estudio, previa información y aceptación por medio de consentimiento informado, se realizó evaluación como se describe a continuación.

### **9.8.1 EVALUACIÓN CLINICA. CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Tras la llegada a la consulta a la clínica de HAP se expuso al paciente la metodología del estudio, explicándole el proceso de realización de las pruebas, tras lo cual se firmó el consentimiento informado donde autorizaron al equipo médico la realización de las mismas. Posteriormente en hoja de recolección de datos se registraron las variables demográficas, epidemiológicas y clínicas (incluyendo cateterismo derecho) su peso y talla. Se estimó la CF (WHO).

### **9.8.2 EXTRACCIÓN Y ANÁLISIS DE BIOMARCADORES**

Seguidamente bajo la aceptación mediante el consentimiento informado, mediante punción venosa, se obtuvieron muestras sanguíneas y se realizaron las mediciones de biomarcadores (BNP). Todas las muestras fueron analizadas con el test triageMeterPro que se encuentra incorporado en la unidad de cuidados coronarios de este centro medico

### **9.8.3 ECOCARDIOGRAFÍA**

En todos los pacientes se realizó ecocardiograma transtorácico bidimensional. La medición de las variables hemodinámicas y de las cavidades cardiacas se realizó de acuerdo al último consenso de ecocardiografía 2015 para una mejor estandarización antes de iniciar el fármaco y posteriormente durante el seguimiento a las 12 y 16 semanas mediante un ecocardiógrafo AcusonNSC2000 SIEMENS. Las imágenes fueron obtenidas con un transductor de 3-3,5 MHz y se almacenaron en formato *cineloop* de tres latidos consecutivos para el posterior análisis. Los estudios fueron revisados por un único ecocardiografista experto en HAP. Para cada variable, el resultado final se obtuvo de la media de tres ciclos.

#### **9.8.4 TEST DE CAMINATA DE 6 MINUTOS**

El T6M se realizó según el método descrito en la literatura, bajo supervisión del personal adscrito a la clínica de Hipertensión pulmonar. Se llevó a cabo en un pasillo recto de más de 25 metros de longitud, entre las 15:00 - 17:00 de la tarde. A lo largo del mismo se colocó una silla a disposición del enfermo. Utilizamos un cronómetro para contabilizar los 6 minutos, así como un baumanómetro aneroide y pulsioxímetro. Antes de comenzar la prueba indicamos al paciente caminar la mayor distancia posible durante los 6 minutos marcados. Se permitieron las paradas de descanso, y se advirtió al paciente que debía reanudar la marcha tan pronto como se sintiera capaz de ello. Los criterios para detener la prueba fueron: mareo, confusión, disnea severa, angina, fatiga o claudicación muscular. Se estimó la presión arterial sistémica, frecuencia cardíaca y Saturación de oxígeno por oximetría capilar antes y después de la prueba, así como los metros totales caminados.

### **9.9 PROCEDIMIENTOS**

De todos los pacientes incluidos en el estudio se recabaron los datos obtenidos en hojas especiales (ver anexos) donde se incluyeron; resultado de caminata de 6 minutos, variables ecocardiografías y de cateterismo cardíaco derecho, además de los resultados de la determinación de BNP. Se dieron citas subsecuentes a las 12 y 16 semanas en la clínica de hipertensión arterial pulmonar para su revaloración, donde se realizó nuevamente la caminata de 6 minutos, BNP, ecocardiograma.

### **9.10 PROCESAMIENTO DE DATOS Y ASPECTOS ESTADISTICOS**

En el caso de las variables dimensionales, los datos se mostraron como promedio  $\pm$  desviación estándar (de) o mediana (percentilas 25-75%), según su distribución sea paramétrica o no paramétrica, respectivamente. las variables nominales se mostrarán como números o porcentajes. para conocer la normalidad de la distribución de los datos se utilizó la prueba de kolmogorov-Smirnov. Las comparaciones entre el basal y el final se hicieron mediante análisis de Wilcoxon. Se aceptó un nivel de significancia estadística  $p \leq 0.05$ .

### **9.11 ASPECTOS ÉTICOS**

De acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 enmendada en 1989, códigos y normas Internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica el estudio fue considerado sin riesgo ya que no influye en el tratamiento realizado en los pacientes.

Se guardó la privacidad de cada uno de los pacientes y de los datos recolectados que pudieran tener una implicación personal.

Los datos solo fueron utilizados para fines estadísticos, sin atentar contra la integridad de los pacientes.

### **9.12 RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

Nuestro estudio se realizó con recursos disponibles en el Centro Médico Lic. Arturo Montiel Rojas “sin que éste generara un gasto mayor dentro de lo presupuestado para la atención de la población general

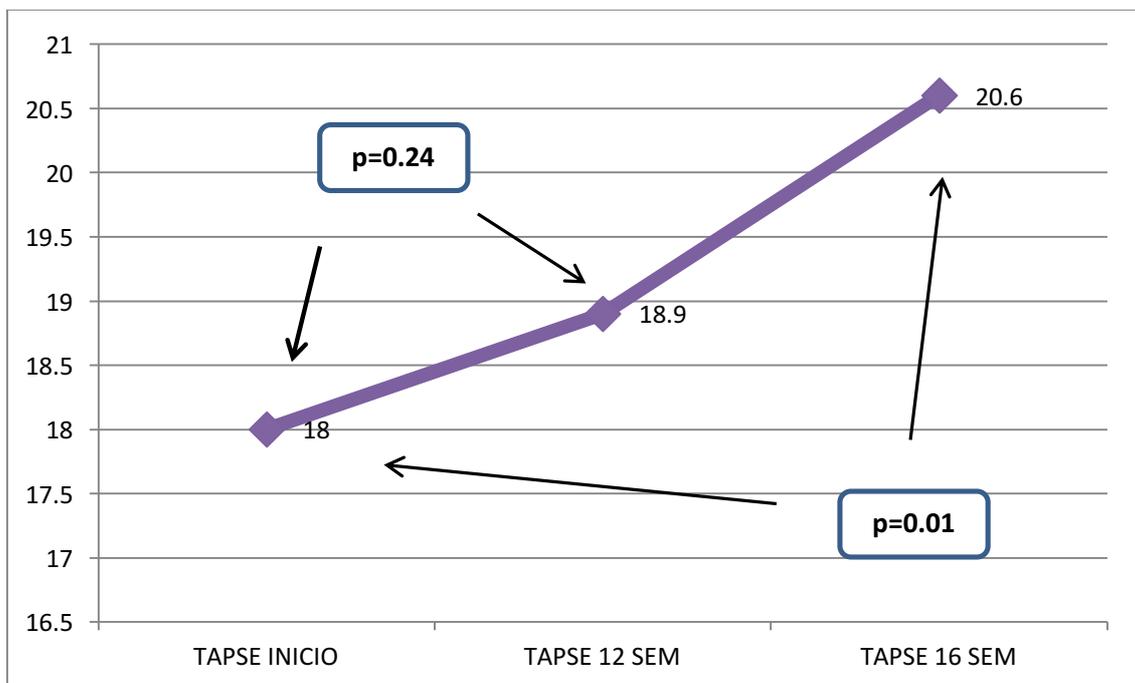
Los costos generados en cuanto a papelería corrieron a cargo de los investigadores.

### **9.13 CONFLICTO DE INTERESES**

El autor declara que Pfizer proporcionó apoyo para la realización de la T6M, pero no hubo ninguna injerencia en cuanto al análisis y los resultados de la prueba.

## 10. RESULTADOS

Se evaluaron 19 pacientes en total. De estos, 16 pacientes fueron del sexo femenino (84%). La edad promedio fue de  $58 \pm 19$  años. Dentro del estudio, falleció una paciente con complicaciones al corazón sin relación al tratamiento. Al evaluar el efecto del tratamiento con Macitentan sobre la función ventricular derecha, se puede observar como la TAPSE al inicio cuando se compara a las 12 semanas de tratamiento aún no muestra diferencias, sin embargo, al compararla después de 16 semanas de tratamiento si hay una mejoría significativa. ( $p=0.01$ ).



## 10.1 WHO inicio

Al realizar un análisis de acuerdo a la clase funcional, se puede observar que a las 12 semanas y a las 16, se acerca una diferencia estadística, aunque de momento solo parece ser una diferencia clínica.

Variable	Clase 2	Clase 3	Valor p
<b>BNP Inicio</b>	56 ± 51	206 ± 201	0.13
<b>BNP 12 Sem</b>	52 ± 42	118 ± 95	0.08
<b>BNP 16 sem</b>	53 ± 39	116 ± 90	0.06

### 10.1.1 WHO 12 semanas

A diferencia de la clasificación inicial, el análisis a las 12 semanas si muestra diferencias entre la clase 1 y 2 al compararla con la clase 3.

Variable	Clase 1	Clase 2	Clase 3
<b>BNP Inicio</b>	28 ± 23	108 ± 85	487 ± 201 <sup>*&amp;</sup>
<b>BNP 12 Sem</b>	30 ± 18	101 ± 85	103 ± 95

\*entre clase 1 y 3; & entre clase 2 y 3

### 10.1.2 WHO 16 semanas

De la misma forma, al hacer la comparación con la clasificación de las 16 semanas, no se encontraron diferencias estadísticas.

Variable	Clase 1	Clase 2	Valor p
<b>BNP 16 sem</b>	58 ± 55	104 ± 80	0.16

A continuación se muestran en tres diferentes gráficas la correlación éntrela T6M con la función ventricular derecha, en la medición inicial, a menor TAPSE menor T6M y en las siguientes, cuando se aumenta la TAPSE se aumenta la T6M.

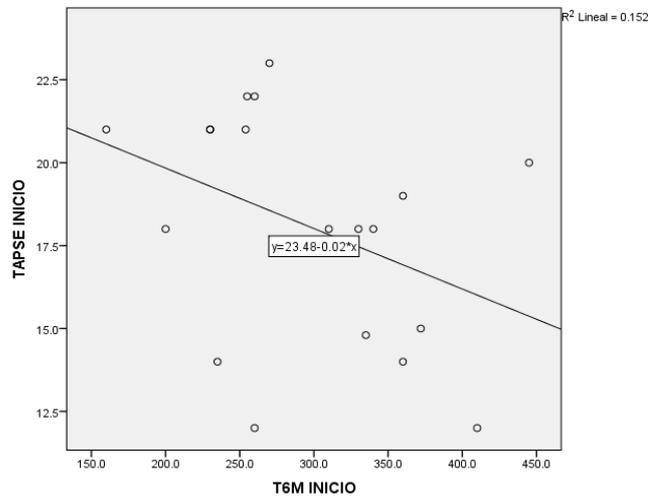


Imagen que muestra correlación negativa entre variables, y una dispersión importante de la nube de puntos. Línea descendente

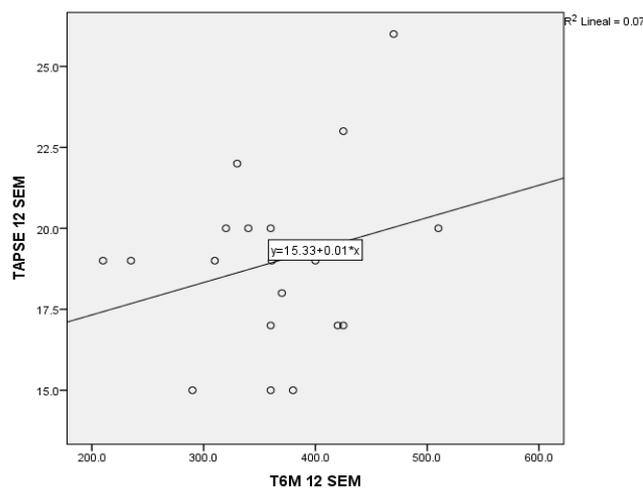


Imagen que muestra mejor correlación entre variables, agrupamiento de la nube de puntos. Línea ascendente

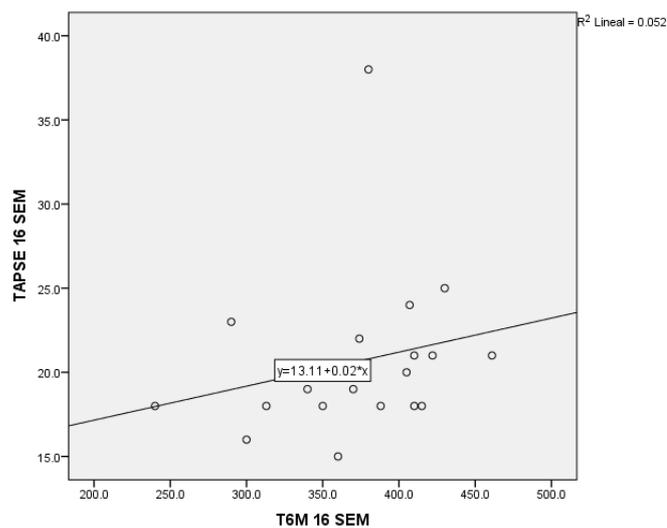
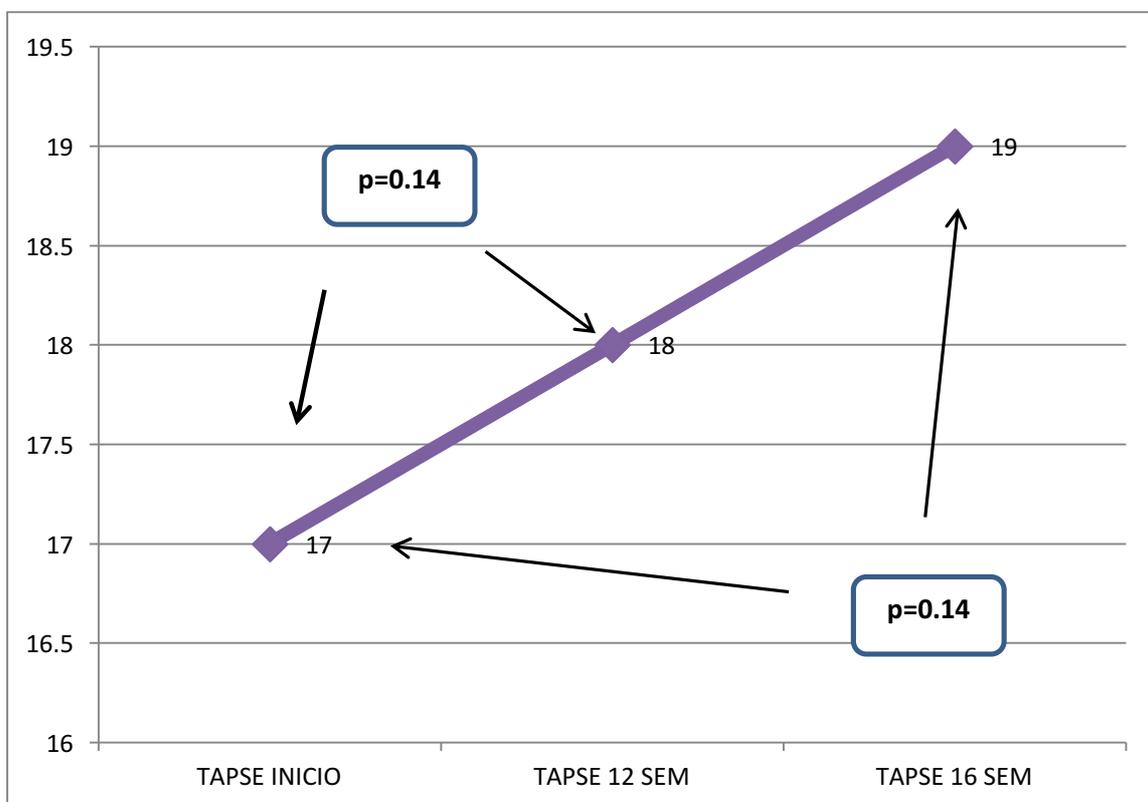


Imagen que muestra correlación entre variable, la nube de puntos adopta una configuración alargada y positiva. Línea ascendente

Al comparar los valores de BNP con la severidad de la HAP no se encontraron diferencias estadísticas.

Variable	Ligera	Moderada	Severa
<b>BNP Inicio</b>	86 ± 80	75 ± 65	391 ± 270
<b>BNP 12 Sem</b>	106 ± 83	87 ± 66	76 ± 61
<b>BNP 16 sem</b>	72 ± 65	81 ± 70	100 ± 98

Finalmente, al evaluar el efecto del Macitentan sobre la función ventricular, solo en aquellos pacientes con diagnóstico de escleroderma podemos ver que no existió una diferencia significativa entre el inicio y la semana 16 del estudio



## 11. DISCUSIÓN

En el presente estudio se investigó los efectos que tiene el macitentan sobre la función ventricular derecha evaluada por ecocardiografía transtoracica, así como parámetros clínicos y bioquímicos como respuesta al tratamiento a este fármaco.

Se pudo observar la mejoría significativa de la función ventricular a las 16 semanas de tratamiento, resultados similares que desde el 2004-2009 se reportaron en serie de estudios realizados por Galie, Agapito, Schulze, etc en pacientes con hipertensión pulmonar del grupo 1 que recibieron antagonista de la endotelina.

Como es sabido la valoración de la función ventricular derecha con la estimación del TAPSE, índice de TEI, velocidad sistólica del anillo lateral de la tricúspide ( onda S´), cambio de área fraccional y índice de excentricidad son predictores de mal pronóstico en los pacientes con HAP cuando estos se encuentran dentro de la anormalidad, cabe mencionar algunas de las desventajas de este método como son el ser dependiente del observador, adquisición de la ventana acústica, pero a demostrado ser un método fiable para el seguimiento de los pacientes.

En cuanto a los biomarcadores, el BNP no mostro relación alguna con el grado de severidad de la HAP, lo que podemos decir que no es un parámetro útil en la evaluación temprana en cuanto a la respuesta a macitentan, no hay duda de la utilidad en pacientes en etapas más avanzadas de disfunción ventricular derecha secundario a HAP.

Son necesarias otras herramientas para una mejor caracterización de la función ventricular derecha, entre ellas la resonancia magnética cardiaca la cual se ha convertido en el estudio de imagen de elección para la cuantificación de la función ventricular derecha, volúmenes ventriculares etc. aunque la mayor desventaja es la disponibilidad el estudio por su costo.

Es importante darle seguimiento a este grupo de pacientes a los 6 meses mediante la realización de un nuevo cateterismo cardiaco derecho para ver el

comportamiento hemodinámico en cuanto a las variables de resistencia vascular pulmonar, presión auricular media, y reafirmar la eficacia del macitentan. Ya que a corto plazo los parámetros ecocardiograficos mejoraron previendo mismo comportamiento en los parámetros hemodinámicos.

## **12. CONCLUSIONES**

El efecto del tratamiento con Macitentan sobre la función ventricular derecha, tuvo una clara mejoría al compararla después de 16 semanas de tratamiento ( $p=0.01$ ), al evaluar solo en aquellos pacientes con diagnóstico de escleroderma podemos ver que no existió una diferencia significativa entre el inicio y la semana 16 del estudio. El análisis del BNP a las 12 semanas si muestra diferencias entre la clase 1 y 2 al compararla con la clase 3 de WHO.

## 13.- ANEXOS

### 13.1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### Protocolo De Hipertensión Arterial Pulmonar

Sexo	
Edad	
Clave	

Tiempo del diagnostico	
------------------------	--

Clasificación de HAP	
Idiopática	
Hereditaria	
Asociada a enfermedad del tejido conectivo	
Asociada a cortocircuitos congénitos	
Asociada a infección HIV	
Asociada a uso de drogas o exposición a toxinas	

Caminata a los 6 minutos	Inicio de Tx	12 Semanas	16 semanas	20 semanas

Clase funcional OMS				
I				
II				
III				
IV				
Variables Ecocardiográficos				
Tapse				
Onda S'				
Biomarcadores				
BNP				

Variables Hemodinámica	
Presión de la aurícula izquierda ( mmHg )	
Presión de la arteria pulmonar ( mmHg)	
Presión en cuña capilar pulmonar ( mmHg)	
Índice cardiaco	
Resistencia vascular pulmonar ( dyn.sec.cm )	

Recibieron otro tipo de tratamiento	Si	No
Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5		
Prostanoide inhalado		
Calcio antagonistas		
Anticoagulante oral		

### 13.2 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Mar-Agos 2016	Septiembre 2016				Octubre 2016				Noviembre 2016				Diciembre 2016				Enero 2017				Febrero 2017			
		Semana				Semana				Semana				Semana				Semana				Semana			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Elaboración de protocolo	■																								
Presentación de protocolo		■																							
Revisión y corrección de información			■	■																					
Recolección de datos y seguimiento de pacientes					■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■								
Elaboración de cuadros y gráficas																						■			
Análisis e interpretación de datos																							■		
Reportes																								■	■

### 13.3. CONSENTIMIENTO INFORMADO



GOBIERNO DEL  
ESTADO DE MÉXICO

Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios  
Coordinación de Servicios de Salud



ENGRANDE  
issemym

#### CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN

1/ LUGAR:	2/ FECHA (DÍA, MES Y AÑO):	3/ HORA:
4/ NOMBRE COMPLETO DE LA UNIDAD MÉDICA:		
5/ NOMBRE COMPLETO DEL PACIENTE:		6/ CLAVE ISSEMyM:
7/ NOMBRE COMPLETO DEL RESPONSABLE DEL PACIENTE:		8/ PARENTESCO CON EL PACIENTE:
(AUTORIZO PARA SOLICITAR O RECIBIR INFORMACIÓN SOBRE EL ESTADO DE SALUD DEL PACIENTE)		
<p>9/ EN PLENA CAPACIDAD DE MIS FACULTADES COMO: <input type="checkbox"/> PACIENTE      <input type="checkbox"/> RESPONSABLE DEL PACIENTE</p> <p>Y DE ACUERDO A LAS INDICACIONES DEL PERSONAL MÉDICO DE ESTA INSTITUCIÓN, DOY MI CONSENTIMIENTO PARA SER SOMETIDO A LOS PROCEDIMIENTOS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO QUE A JUICIO DE LOS MÉDICOS TRATANTES SEAN NECESARIOS.</p> <p>DECLARO QUE FUERON EXPLICADOS A MI ENTERA SATISFACCIÓN Y ENTIENDO LA GRAVEDAD DEL PADECIMIENTO, ASÍ COMO DEL TRATAMIENTO Y LOS PROCEDIMIENTOS A REALIZAR, LAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS, LOS RIESGOS MÉDICOS Y QUIRÚRGICOS; DE IGUAL MANERA LOS BENEFICIOS A CORTO, MEDIANO Y LARGO PLAZO, LAS POSIBLES COMPLICACIONES Y EL PRONÓSTICO ESPERADO.</p> <p>EN EL ENTENDIDO QUE DURANTE LOS ACTOS O PROCEDIMIENTOS, LA ATENCIÓN MÉDICA PUEDE CAMBIAR SEGÚN LO CREAN NECESARIO LOS MÉDICOS RESPONSABLES DEL CASO, POR LO QUE ACEPTO, AUTORIZO Y DOY MI CONSENTIMIENTO EN FORMA LIBRE Y ESPONTÁNEA Y SIN NINGÚN TIPO DE PRESIÓN PARA QUE SE REALICEN:</p> <p>10/ _____</p> <p>ASÍ MISMO AUTORIZO QUE ESTE CASO SEA UTILIZADO CON FINES ESTADÍSTICOS Y EN CUALQUIER NIVEL DE APRENDIZAJE MÉDICO, BAJO LAS NORMAS BIOÉTICAS ESTABLECIDAS Y DE SEGURIDAD DE LA CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS.</p> <p>DE IGUAL MANERA SE Y COMPRENDO, QUE EN CUALQUIER MOMENTO PUEDO REVOCAR POR ESCRITO EL CONSENTIMIENTO QUE AHORA OTORGO.</p>		
<p>11/ AUTORIZA: PACIENTE O FAMILIAR RESPONSABLE</p> <p>_____</p> <p>NOMBRE COMPLETO Y FIRMA</p>		
<p>12/ MÉDICO INFORMANTE</p> <p>_____</p> <p>NOMBRE COMPLETO Y FIRMA</p>	<p>13/ TESTIGO</p> <p>_____</p> <p>NOMBRE COMPLETO, PARENTESCO Y FIRMA</p>	

30 000 627/14

## 14. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Heart, S. et al. Guía ESC / ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar Grupo de Trabajo Conjunto para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar Aprobada por la Association for European Paediatric and Congenital Cardiology ( AEPC ) . 69, (2016).
2. Pulido, T. et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 369, 809–18 (2013).
3. Austin ED, Loyd JE. The genetics of pulmonary arterial hypertension. *Circ Res.* 2014;115(1):189-200.
4. Baldi F, Fuso L, Arrighi E, Valente S. Optimal management of pulmonary arterial hypertension: prognostic indicators to determine treatment course. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:825-839.
5. Demir R, Kucukoglu MS. Six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Anatol J Cardiol.* 2015;15(3):249-254.
6. Dimopoulos K, Wort SJ, Gatzoulis MA. Pulmonary hypertension related to congenital heart disease: A call for action. *Eur Heart J.* 2014;35(11):691-700.
7. Fernandes CJCS, Martins BCS, Jardim CVP, et al. Quality of life as a prognostic marker in pulmonary arterial hypertension. *Health Qual Life Outcomes.* 2014;12:130.
8. Fonslow BR, Stein BD, Webb KJ, et al. NIH Public Access. 2013;10(1):54-56.
9. Gaine S, Simonneau G. The need to move from 6-minute walk distance to outcome trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2013;22(130):487-494.
10. Galiè N, Ghofrani A-H. New horizons in pulmonary arterial hypertension therapies. *Eur Respir Rev.* 2013;22(130):503-514.
11. Gupta H, Ghimire G, Naeije R. The value of tools to assess pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2011;20(122):222-235.
12. Harrison A, Hatton N, Ryan JJ. The right ventricle under pressure: evaluating the adaptive and maladaptive changes in the right ventricle in

- pulmonary arterial hypertension using echocardiography (2013 Grover Conference series). Source *Pulm Circ.* 2015;5(1):29-47.
13. Howard LS. Prognostic factors in pulmonary arterial hypertension: Assessing the course of the disease. *Eur Respir Rev.* 2011;20(122):236-242.
  14. Huertas A, Perros F, Tu L, et al. Immune dysregulation and endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension: A complex interplay. *Circulation.* 2014;129(12):1332-1340.
  15. Kholdani CA, Fares WH, Trow TK. Macitentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag.* 2014;10:665-673.
  16. Mainguy V, Malenfant S, Neyron AS, et al. Repeatability and responsiveness of exercise tests in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2013;42(2):425-434.
  17. Rabinovitch M, Guignabert C, Humbert M, Nicolls MR. Inflammation and immunity in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Circ Res.* 2014;115(1):165-175.
  18. Rubin LJ, Simonneau G, Badesch D, et al. The study of risk in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2012;21(125):234-238.
  19. Ryan JJ, Archer SL. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension: Disorders of metabolism, angiogenesis and adrenergic signaling in right ventricular failure. *Circ Res.* 2014;115(1):176-188.
  20. Seferian A, Simonneau G. Therapies for pulmonary arterial hypertension: where are we today, where do we go tomorrow? *Eur Respir Rev.* 2013;22(129):217-226.
  21. Vachiery JL, Yerly P, Huez S. How to detect disease progression in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2012;21(123):40-47.
  22. Voelkel NF, Gomez-Arroyo J, Abbate A, Bogaard HJ, Nicolls MR. Pathobiology of pulmonary arterial hypertension and right ventricular failure. *Eur Respir J.* 2012;40(6):1555-1565.
  23. Vonk A, Haddad F, Right Heart Adaptation to Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American college of cardiology.* 2013D22.33.

24. McGoon MD, Benza RL, Pulmonary Arterial Hypertension. Journal of the American college of cardiology. 2013D51-9.
25. Vachieri JL, Adir Y. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Diseases. Hypertension. Journal of the American college of cardiology. 2013.D100-8.
26. Galie N, Corris PA, Update Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension. Hypertension. Journal of the American college of cardiology. 2013D60-72.
27. Simonneau G, Gatzoulis MA, Update clinical Classification of Pulmonary Hypertension. Journal of the American college of cardiology. 2013D34-41.
28. Soubrier F, Chung WK, Genetics and Genomics of Pulmonary Arterial Hypertension. Journal of the American college of cardiology. 2013D13-21.
29. Monaco TJ, Davila C, Safety, Efficacy, and clinical utility of macitentan in the Treatment of pulmonary arterial hypertension, Drug Desing, Development and Therapy. 2016:10 1675-1682.
30. Galie N. et al. Guidelines for the diagnostic and treatment of pulmonary hypertension. Eur. Heart J. 2009;30:2493-2537.
31. Nowell F. Dias B. Endothelin receptor antagonist therapy in congenital heart disease with shunt-associated pulmonary arterial hypertension, The Canadian Journal. 2009. e63-e68.