



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO FACULTAD DE  
MEDICINA**

REGISTRO: 136.11.13

**CENTRO MÉDICO NACIONAL  
“20 DE NOVIEMBRE”  
I S S S T E**

**“EFECTO DE LOS POLIMORFISMOS DEL GEN BMPR2 EN LA  
SOBREVIDA DE PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR.”**

**Tesis de postgrado para obtener el título de médico  
Sub- especialista en Cardiología Pediátrica**

**Presenta:**

Dr. Eduardo Meléndez Uribe

**Asesores de tesis:**

Dr. Humberto García Aguilar

Dr. Alejandro Flores Arizmendi

Dr. Antonio Salgado Sandoval

MÉXICO, D.F. FEBRERO 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



---

- **Dra. Aura A. Erazo Valle Solís**

Subdirectora de Enseñanza e Investigación del CMN "20 de  
Noviembre

---

- **Dr. Antonio Salgado Sandoval**

Profesor Titular del curso de Cardiología Pediátrica

---

- **Dr. Humberto García Aguilar**

Asesor del trabajo de Tesis.

---

- **Dr. Ramón Alejandro Flores Arizmendi**

Asesor del trabajo de Tesis.

---

- **Dr. Antonio Salgado Sandoval**

Asesor del trabajo de Tesis.

---

- **Dr. Eduardo Meléndez Uribe**  
Médico Residente



**DEDICATORIAS:**

**A MI FAMILIA, MAESTROS Y AMIGOS.**



## INDICE

|                         |    |
|-------------------------|----|
| RESUMEN.....            | 5  |
| ABSTRACT.....           | 6  |
| INTRODUCCIÓN.....       | 7  |
| MATERIAL Y MÉTODOS..... | 16 |
| RESULTADOS.....         | 17 |
| CONCLUSIONES.....       | 24 |
| DISCUSIÓN.....          | 27 |
| BIBLIOGRAFIA.....       | 29 |
| ANEXOS.....             | 32 |



## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La hipertensión arterial pulmonar definida como un grupo de enfermedades caracterizadas por el aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar conduciendo a falla del ventrículo derecho y a la muerte prematura. Se caracteriza por una presión en la arteria pulmonar media superior a 25 mmHg en reposo.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se revisaron 20 expedientes de pacientes con el diagnóstico de Hipertensión Pulmonar (3-27 años) atendidos en la consulta externa (2011-2013), se les realizó una determinación del polimorfismo del gen BMPR2, en conjunto con resultados obtenidos por medio de ecocardiografía, angioresonancia y caminata de 6 minutos.

**RESULTADOS:** a FEVI fue de 25 a 74% con una media de 58.3% y mediana de 62.5%. El 90% de nuestros pacientes se encontraban con una clase funcional de II y III. Hubieron dos defunciones uno de ellos presentaba un polimorfismo del gen BMPR2 lo que corresponde a un 5% de nuestra universo de estudio.

**DISCUSION:** El polimorfismo del gen BMPR2 se ha asociado con hipertensión pulmonar severa, sugiriendo algunos investigadores que este polimorfismo podría estar involucrado en un efecto deletereo sobre la función ventricular derecha y en la sobrevida de los pacientes. Por lo que se tomaron variables como FEVI, FEVD, FA, METS y clase funcional; con ello determinar el grado de disfunción ventricular y así tratar si existe o no relacion con los polimorfismos del gen BMPR2.

**PALABRAS CLAVE:** hipertensión pulmonar, polimorfismo, gen BMPR2, clase funcional, FEVI, FEVD, FA, METS.



## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Pulmonary hypertension defined as a group of diseases characterized by progressive increase in pulmonary vascular resistance leading to right ventricular failure and premature death. Characterized by a pressure exceeding 25 mmHg mean pulmonary artery at rest.

**MATERIAL AND METHODS:** 20 patient records were reviewed with the diagnosis of pulmonary hypertension (3-27 years) treated at the outpatient clinic (2011-2013) underwent determination BMPR2 gene polymorphism, together with results obtained by means of echocardiography, magnetic resonance angiography and 6-minute walk.

**RESULTS:** LVEF was 25 to 74 % with an average of 58.3 % and 62.5 % median. 90% of our patients were in functional class II and III. There were two deaths had one BMPR2 gene polymorphism corresponding to 5% of our study universe.

**DISCUSSION:** The BMPR2 gene polymorphism has been associated with severe pulmonary hypertension, some researchers suggesting that this polymorphism may be involved in a deleterious effect on right ventricular function and patient survival. As variables such as LVEF, RVEF, FA, METS and functional class were taken, thereby determining the degree of ventricular dysfunction and thus whether or not treating relationship with BMPR2 gene polymorphisms.

**KEYWORDS:** pulmonary hypertension, polymorphism, BMPR2, functional class, LVEF, RVEF, FA, METS gene.



## INTRODUCCIÓN

La Hipertensión Arterial Pulmonar (HP) primaria está incluida dentro del grupo de enfermedades etiquetadas como raras, la cual se le ha relacionado en diversos estudios con base genética de baja prevalencia, afectando a menos de cinco pacientes por cada 10.000 habitantes.<sup>13</sup>

La fisiopatología lógica ampliamente descrita en la literatura médica, indica que el incremento persistente de la presión pulmonar produce efectos negativos sobre el ventrículo derecho, manifestándose a largo plazo con dilatación del ventrículo y aurícula derecha, disminución de la fuerza contráctil del miocardio y falla cardiaca derecha.<sup>21</sup>

En algunos estudios se ha descrito la asociación de la hipertensión pulmonar severa con polimorfismos del gen BMPR2 sugiriendo que este polimorfismo podría lógicamente estar involucrada en una menor sobrevida de los pacientes que la portan. En un trabajo previo realizado en el servicio de Cardiología Pediátrica se determinó una prevalencia del polimorfismo del gen BMPR2 del 16% en pacientes con hipertensión pulmonar, pero no se ha evaluado su efecto en la sobrevida de los pacientes, por lo que planteamos la siguiente pregunta de investigación:

Cuál es el efecto de polimorfismos del gen BMPR2 en la sobrevida de pacientes con hipertensión pulmonar atendidos en el servicio de cardiología pediátrica?

### DEFINICIONES.

La hipertensión arterial pulmonar (HP) se define como un grupo de enfermedades caracterizadas por el aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar que conduce a la falla del ventrículo derecho y a la muerte prematura. Esta enfermedad se caracteriza por una presión en la arteria pulmonar (PAP) media superior a 25 mmHg en reposo<sup>1,2</sup>.

### ANTECEDENTES HISTORICOS Y CLASIFICACIÓN.

Históricamente se han realizado cambios en su clasificación con el fin de estandarizar y llegar a un consenso, considerándose en general 2 categorías: Hipertensión pulmonar (HP) primaria y secundaria, dependiendo de la ausencia o presencia de causas identificables o factores de riesgo.<sup>1</sup>





El 4° Simposio Mundial celebrado en 2008 en Dana Point, California (EEUU), redefinió la clasificación de Hipertensión Pulmonar, modificando parcialmente la de Venecia, resumiendo a 5 categorías de HP en las cuales se consideran características patológicas y biopatogénicas, así como similares opciones terapéuticas.<sup>3</sup>

### **Clasificación clínica de la Hipertensión Pulmonar 4o Congreso Mundial HP - Dana Point 2008**

#### **Grupo 1. Hipertensión arterial pulmonar (HP)**

- 1.1. Idiopática (HPI)
- 1.2. Hereditaria
  - 1.2.1. BMPR2
  - 1.2.2. ALK1, endoglinina (con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria)
  - 1.2.3. Desconocida
- 1.3. Inducida por drogas y toxinas (metanfetaminas)
- 1.4. Asociada con (HPA)
  - 1.4.1. Enfermedades vasculares del colágeno
  - 1.4.2. Enfermedades cardíacas congénitas
  - 1.4.3. Hipertensión portal
  - 1.4.4. Infección por VIH
  - 1.4.5. Esquistosomiasis
  - 1.4.6. Anemia hemolítica crónica
- 1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
- 1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) y/o hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP)

#### **Grupo 2. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardíaca izquierda**

- 2.1. Disfunción sistólica
- 2.2. Disfunción diastólica



|   |
|---|
| 2.3. Enfermedad valvular  |
| <b>Grupo 3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o a hipoxemia</b>   |
| 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<br>3.2. Enfermedad pulmonar intersticial<br>3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo<br>3.4. Síndrome de apneas durante el sueño<br>3.5. Hipoventilación alveolar<br>3.6. Exposición crónica a grandes alturas 3.7. Displasias pulmonares  |
| <b>Grupo 4. Hipertensión pulmonar por enfermedad tromboembólica crónica (HPTEC)</b>   |
| <b>Grupo 5. Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no claros</b>   |
| 5.1. Desórdenes hematológicos: trastornos mieloproliferativos, esplenectomía<br>5.2. Trastornos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans: linfangioleiomiomatosis, vasculitis.<br>5.3. Trastornos metabólicos: enfermedades por depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, desórdenes tiroideos.<br>5.4. Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica en diálisis. |

## EPIDEMIOLOGIA.

El estudio más reciente durante 16 años (1986-2001) con una población aproximada 5.000.000 de habitantes, se identificaron 374 pacientes con diagnóstico de HP en su forma idiopática, asociada a colagenopatías con una prevalencia e incidencia de la HP en esta población fue 52 casos/1.000.000 habitantes de 16-65 años. La prevalencia de la HP encontrada en la unidad

especializada en enfermedades vasculares pulmonares fue aproximadamente la mitad de la estimada clínicamente (26 casos/1.000.000 habitantes adultos).<sup>4</sup>

## FISIOPATOLOGÍA.

Los mecanismos fisiopatológicos de la hipertensión pulmonar (HP) abarcan una serie de modificaciones vasculares que producen un aumento de la resistencia, las cuales incluyen: Vasoconstricción, proliferación del músculo liso, inflamación, apoptosis endotelial, proliferación endotelial resistente a la apoptosis, fibrosis, trombosis in-situ y lesiones plexiformes. A medida que aumenta la Resistencia vascular (RV) se modifica la capacidad del pulmonar para la realización de la hematosis, reconiéndose las siguientes etapas clínicas de la enfermedad: Pre-clínica, sintomática/estable y progresiva/declinante.<sup>5, 6</sup>

Destacan 2 mecanismos fisiopatológicos de la HP, el primero involucra mutaciones genéticas específicas conocidas como polimorfismos; y el segundo, reconoce componentes vasoactivos y factores de crecimiento de origen principalmente endotelial que aumentan o disminuyen las resistencias vasculares. La primera base genética que se descubrió es la mutación heterocigota del gen del receptor tipo II de la proteína ósea morfogenética (BMPR2), que se ubica en el cromosoma 2 en la porción q33 y que codifica para el receptor tipo II: un miembro de la familia del factor transformador del crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ).<sup>7,8,9,10</sup>

La proteína ósea morfogenética es una sustancia sumamente importante que participa en distintas funciones; como por ejemplo, la formación de hueso y cartílago, la formación embrionaria mesodérmica, la definición del patrón dorso-ventral, la organogénesis sobre todo del riñón y de los pulmones, la neurogénesis, la angiogénesis y la diferenciación vascular.<sup>9</sup>



Desde que la HP fue bien caracterizada en la década de los 80, se sabe que un porcentaje significativo de casos presentan antecedentes familiares de la enfermedad, lo que se conoce como HP hereditaria o familiar. Este hecho condujo a la búsqueda de factores genéticos que pudieran explicar el origen de la misma.

En el año 2000, Deng y colaboradores localizaron por ligamiento genético la región 2q33 como región candidata y, posteriormente, se describieron polimorfismos en el gen BMPR2 como causa de la enfermedad (International Primary Pulmonary Hipertensión Consortium). Aproximadamente, un 70% de los pacientes con HPF presentan polimorfismos en dicho gen, del cual no hay polimorfismos recurrentes, y del que hasta la fecha se han identificado casi 300 polimorfismos distintos. También, se han descrito polimorfismos del gen BMPR2 en casos de HP idiopática esporádica, aunque con una menor frecuencia que en la familiar, en la HP asociada al consumo de anorexígenos y en la asociada a cardiopatías congénitas. Se desconoce si la prevalencia de estos polimorfismos varía en relación con el origen geográfico o el grupo étnico. La enfermedad se hereda siguiendo un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia reducida. Tan solo del 10 al 20% de los portadores de polimorfismos expresan fenotípicamente la enfermedad. El receptor de la proteína morfogenética (BMPR) posee dos partes: el BMPR 1 y el BMPR 2. Cuando se produce la activación del receptor, el BMPR 1 activa al BMPR 2 que a su vez fosforila sustancias, los smad. Estas sustancias fosforiladas se unen a otras sustancias, entrando a nivel del núcleo y uniéndose al ADN, produciendo una transcripción genética. Al producirse la mutación del receptor, la función normal de la angiogénesis se altera.<sup>9,10</sup>

Se acepta actualmente que los polimorfismos del BMPR2 son una condición necesaria, pero no suficiente para el desarrollo de la HP. La enfermedad genética tiene una penetración menor del 50%, y sólo entre el 10% y el 20% de los que tienen el polimorfismo desarrollan HP. Hay ejemplos de mellizos idénticos con polimorfismo del gen BMPR 2, donde sólo uno desarrolla HP. Los polimorfismos



E369K, E489K y R509K se han asociado a diferentes grados de hipertensión pulmonar, observándose el primero en pacientes con grado severo de hipertensión y los dos restantes con grados moderados.<sup>9,10</sup>

## **METODOS DE EVALUACION VENTRICULAR DERECHA**

### **RESONANCIA MAGNETICA**

La Resonancia Magnética (RM) es una técnica efectiva para cuantificar el flujo sanguíneo en cualquier estructura vascular, puede medir la distensibilidad de la arteria pulmonar en vivo de forma no invasiva a partir del cambio en el volumen entre la fase diastólica y la fase sistólica a nivel de la estructura vascular<sup>11</sup>.

Los dos grupos de secuencias básicas habitualmente utilizadas en la RM cardíaca son las secuencias espín-eco o de “sangre negra” y las secuencias eco de gradiente o de “sangre blanca”. Las secuencias espín-eco potenciadas en T1 se utilizan fundamentalmente para obtener información anatómica y junto con las secuencias potenciadas en T2, son útiles para la caracterización tisular de las estructuras cardíacas y de las masas.

Las secuencias eco de gradiente generan imágenes de “sangre blanca o brillante”, aprovechando el realce de la señal en movimiento. De esta manera se puede adquirir en una apnea un conjunto de imágenes de múltiples fases del ciclo cardíaco en uno o más cortes que podremos ver en modo de cine-RM.<sup>12,13</sup>

Estas secuencias se utilizan fundamentalmente para analizar y cuantificar la función cardíaca global y regional, el flujo intravascular y la motilidad valvular.

Este método ha mostrado en múltiples publicaciones su capacidad diagnóstica de alteraciones anatómicas y funcionales del ventrículo derecho, informándose una sensibilidad mayor del 95%, de tal manera que se considera en la actualidad como el estándar de oro en la evaluación ventricular derecha.<sup>14</sup>

## ECOCARDIOGRAFIA

Este método de estudio ha mostrado eficacia en la visualización anatómica y evaluación de la función ventricular izquierda, pero recientes publicaciones informan sobre la eficacia de algunos parámetros ecocardiográficos en la evaluación de la función ventricular derecha, con una sensibilidad diagnóstica entre 80 y 90%.<sup>15,16</sup>

El área de cambio fraccional (FAC) en modo bidimensional (en porcentaje) proporciona una estimación de la función sistólica del VD. FAC bidimensional <35% indica que la disfunción sistólica del VD. La onda S' (velocidad <10 cm / s) indica que la disfunción sistólica del VD.

La evaluación de la función diastólica VD se lleva a cabo mediante Doppler pulsado del flujo de entrada tricuspídea, Doppler tisular en la porción lateral del anillo tricuspídeo, Doppler pulsado de la vena hepática, y las mediciones de tamaño de la VCI y su colapsabilidad. Se recomienda tomar en cuenta la relación E / A, tiempo de desaceleración, la relación E/e' y tamaño AD. Tenga en cuenta que estos parámetros deben obtenerse al final de la espiración durante la respiración tranquila o como un promedio de 5 latidos consecutivos y que no se aplica en presencia de regurgitación tricuspídea significativa (TR)<sup>16</sup>.

Clasificación de disfunción diastólica del VD. Una relación E/A de la tricúspide <0,8 indica deterioro de relajación, la relación E/A de la tricúspide de 0,8 a 2,1 con una relación E/e' > 6 o predominio del flujo diastólico en las venas hepáticas sugiere un llenado pseudonormalizado, y una relación E/A > 2,1 de la tricúspide con un tiempo de desaceleración <120 ms sugiere llenado restrictivo.<sup>16</sup>



## 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. Esta prueba 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 pronósticas al predecir la supervivencia de pacientes en CF avanzada y valora la respuesta al tratamiento.<sup>17</sup>

## LA CLASE FUNCIONAL

La CF (clase funcional) de la NYHA (New York Heart Association) es una variable ampliamente utilizada como marcador de severidad en las enfermedades cardiovasculares (tabla I). La versión modificada para la HP por la Organización Mundial de la Salud (Clasificación de la WHO) incluye síntomas cardíacos específicos de esta enfermedad como la angina, síncope o signos de insuficiencia cardíaca derecha.<sup>18</sup>

| Tabla I   | CLASIFICACIÓN FUNCIONAL NYHA  |
|-----------|---|
| Clase I   | No limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.                                   |
| Clase II  | Ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.                   |
| Clase III | Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso. |



|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Clase IV</b> | Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin disconfort. Los síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el disconfort aumenta. |
|-----------------|--|

La clasificación de Ross se utiliza en pacientes menores de 6 años de edad debido a que no pueden realizar en forma fiable la caminata de 6 minutos.<sup>19,20</sup>

Existe una clasificación modificada para su utilización en niños (tabla II).

#### **TABLA II. Clasificación de Ross del grado de insuficiencia cardíaca.**

##### **Clase I**

- Asintomático.

##### **Clase II**

- Lactante con taquipnea o sudoración leves durante las tomas.
- Niño con disnea de ejercicio.

##### **Clase III**

- Lactante con taquipnea o sudoración marcadas durante las tomas.
- Duración prolongada de las tomas. Estancamiento ponderal.
- Niño con marcada disnea de ejercicio.

##### **Clase IV**

- Síntomas de reposo: taquipnea, sudoración, retracciones.



## MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño:** Es un estudio transversal, observacional, retrospectivo y descriptivo de caso. En el servicio de cardiología pediátrica se determinaron 3 polimorfismos del gen BMPR2 en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar (N=10) y sin Hipertensión Arterial Pulmonar (N=10); por lo que se incluirán a estos pacientes.

**Criterios de inclusión:** Pacientes en edad pediátrica hombres y mujeres con hipertensión pulmonar portadores y no portadores de polimorfismo del gen BMPR2.

**Criterios de exclusión:** El estudio no requiere criterios de exclusión pues se incluirán pacientes a quienes ya se les realizó la determinación de polimorfismos del gen BMPR2 en un estudio previo.

**Criterios de eliminación:** Pacientes con estudios e información incompleta en el expediente clínico y en los archivos del servicio de cardiología pediátrica.

### **Metodología:**

La información de los polimorfismos del gen BMPR2 será obtenida de la base de datos de la tesis la Dra. Garcia-Gutierrez intitulada “Análisis del gen BMPR2 en pacientes con hipertensión arterial pulmonar del servicio de cardiología pediátrica del Centro Médico nacional 20 de noviembre ISSSTE”.

Del expediente clínico y de los reportes de estudios de ecocardiografía y resonancia magnética de registrarán las siguientes variables: Edad, sexo, grado de hipertensión pulmonar, hallazgos del estudio ecocardiográfico, de resonancia magnética y de caminata de 6 minutos, clase funcional, causa y fecha de defunción y tiempo de sobrevivida a partir de la fecha en que se estableció el diagnóstico de HP.

El análisis estadístico fue descriptivo y se utilizaron medidas de tendencia central.

## RESULTADOS

Tabla 1. Edad al momento del estudio.

|         |       | Edad       |            |                   |                      |
|---------|-------|------------|------------|-------------------|----------------------|
|         |       | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
| Válidos | 3     | 2          | 10,0       | 10,0              | 10,0                 |
|         | 4     | 3          | 15,0       | 15,0              | 25,0                 |
|         | 6     | 1          | 5,0        | 5,0               | 30,0                 |
|         | 7     | 1          | 5,0        | 5,0               | 35,0                 |
|         | 13    | 1          | 5,0        | 5,0               | 40,0                 |
|         | 14    | 2          | 10,0       | 10,0              | 50,0                 |
|         | 16    | 3          | 15,0       | 15,0              | 65,0                 |
|         | 18    | 1          | 5,0        | 5,0               | 70,0                 |
|         | 19    | 2          | 10,0       | 10,0              | 80,0                 |
|         | 20    | 2          | 10,0       | 10,0              | 90,0                 |
|         | 24    | 1          | 5,0        | 5,0               | 95,0                 |
|         | 27    | 1          | 5,0        | 5,0               | 100,0                |
|         | Total | 20         | 100,0      | 100,0             |                      |

Tabla 2. Distribución de los pacientes por sexo.

|         |           | genero     |            |                   |                      |
|---------|-----------|------------|------------|-------------------|----------------------|
|         |           | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
| Válidos | mujer     | 13         | 65,0       | 65,0              | 65,0                 |
|         | masculino | 7          | 35,0       | 35,0              | 100,0                |
|         | Total     | 20         | 100,0      | 100,0             |                      |

**Tabla 3. FEVI y FEVD obtenidas por resonancia magnetica.**

|                               |                 | Edad   | genero | FEVI  | FEVD  |
|-------------------------------|-----------------|--------|--------|-------|-------|
| <b>N</b>                      | <b>Válidos</b>  | 20     | 20     | 20    | 20    |
|                               | <b>Perdidos</b> | 0      | 0      | 0     | 0     |
| <b>Media</b>                  |                 | 13,35  | ,35    | 58,30 | 36,15 |
| <b>Mediana</b>                |                 | 15,00  | ,00    | 62,50 | 36,00 |
| <b>Curtosis</b>               |                 | -1,142 | -1,719 | 1,249 | ,213  |
| <b>Error típ. de curtosis</b> |                 | ,992   | ,992   | ,992  | ,992  |
| <b>Rango</b>                  |                 | 24     | 1      | 49    | 45    |
| <b>Mínimo</b>                 |                 | 3      | 0      | 25    | 10    |
| <b>Máximo</b>                 |                 | 27     | 1      | 74    | 55    |
| <b>Percentiles</b>            | 25              | 4,50   | ,00    | 55,00 | 29,50 |
|                               | 50              | 15,00  | ,00    | 62,50 | 36,00 |
|                               | 75              | 19,00  | 1,00   | 68,00 | 44,25 |

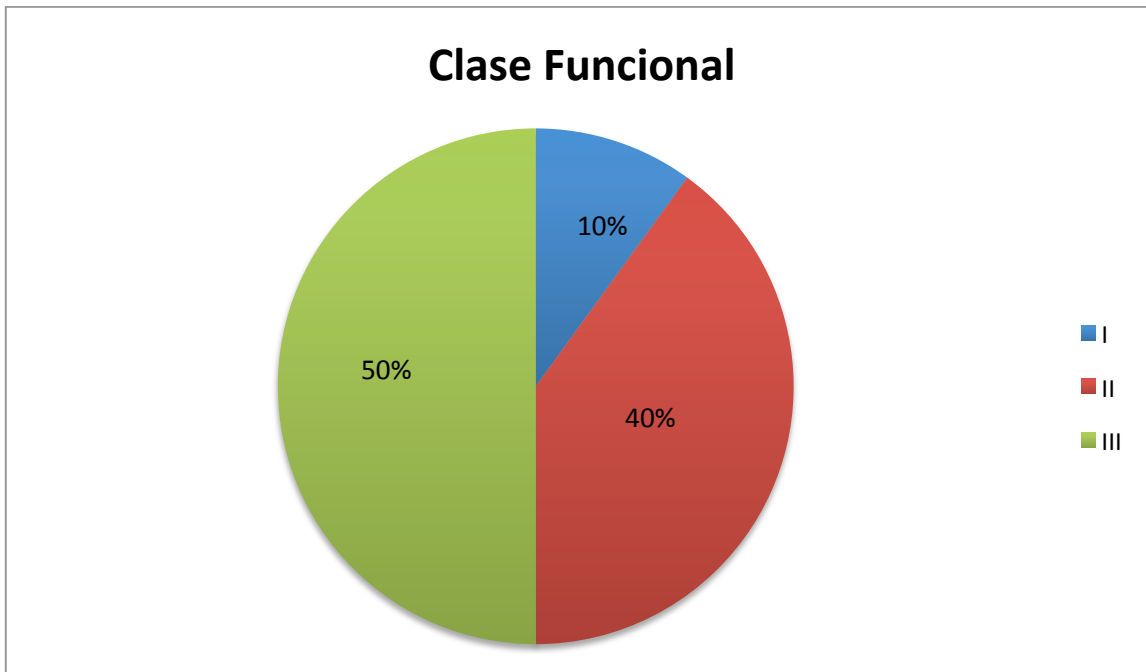
**Tabla 4. FEVI y FA obtenidas por ecocardiografía**

|                               |                 | FE (%) | FA (%) |
|-------------------------------|-----------------|--------|--------|
| <b>N</b>                      | <b>Válidos</b>  | 20     | 20     |
|                               | <b>Perdidos</b> | 0      | 0      |
| <b>Media</b>                  |                 | 66,80  | 37,00  |
| <b>Mediana</b>                |                 | 67,00  | 33,50  |
| <b>Curtosis</b>               |                 | -,506  | ,836   |
| <b>Error típ. de curtosis</b> |                 | ,992   | ,992   |
| <b>Rango</b>                  |                 | 50     | 44     |
| <b>Mínimo</b>                 |                 | 43     | 21     |
| <b>Máximo</b>                 |                 | 93     | 65     |
| <b>Percentiles</b>            | 25              | 56,25  | 30,25  |
|                               | 50              | 67,00  | 33,50  |
|                               | 75              | 79,75  | 45,00  |

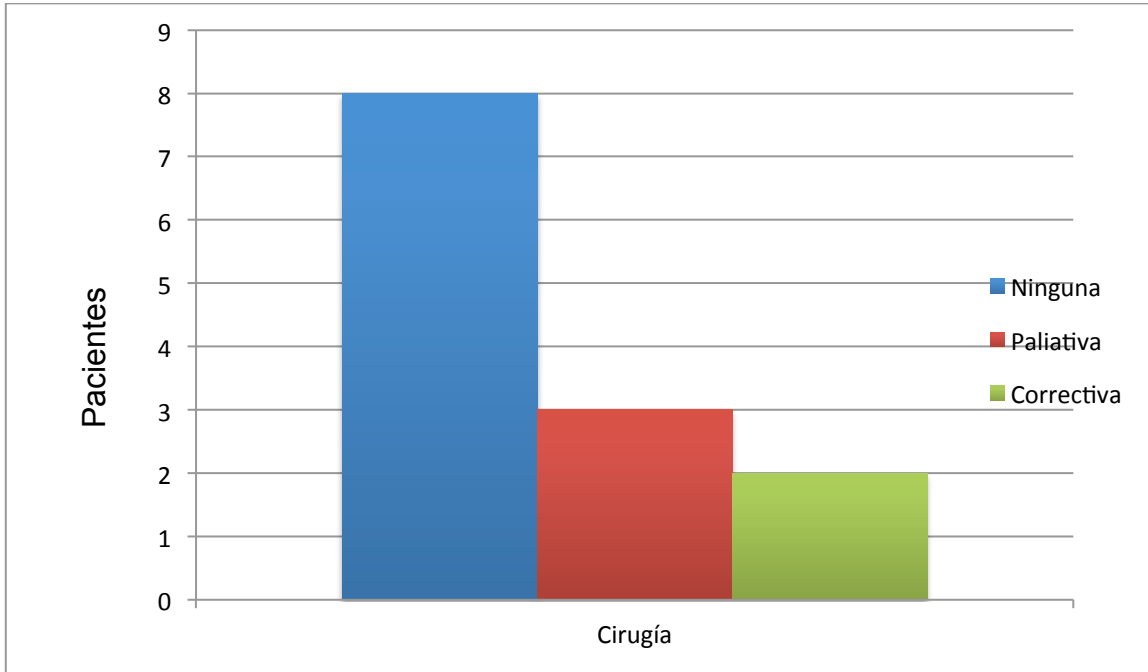
**Tabla 5. Distancia recorrida en la caminata de 6 minutos y METS alcanzados.**

|                        |          | Distancia<br>Recorrida | METS   |
|------------------------|----------|------------------------|--------|
| N                      | Válidos  | 16                     | 16     |
|                        | Perdidos | 4                      | 4      |
| Media                  |          | 383,75                 | 4,2056 |
| Mediana                |          | 397,50                 | 4,5400 |
| Curtosis               |          | -1,448                 | 3,111  |
| Error típ. de curtosis |          | 1,091                  | 1,091  |
| Rango                  |          | 280                    | 4,70   |
| Mínimo                 |          | 260                    | 1,00   |
| Máximo                 |          | 540                    | 5,70   |
| Percentiles            | 25       | 288,75                 | 3,6100 |
|                        | 50       | 397,50                 | 4,5400 |
|                        | 75       | 468,75                 | 5,0750 |

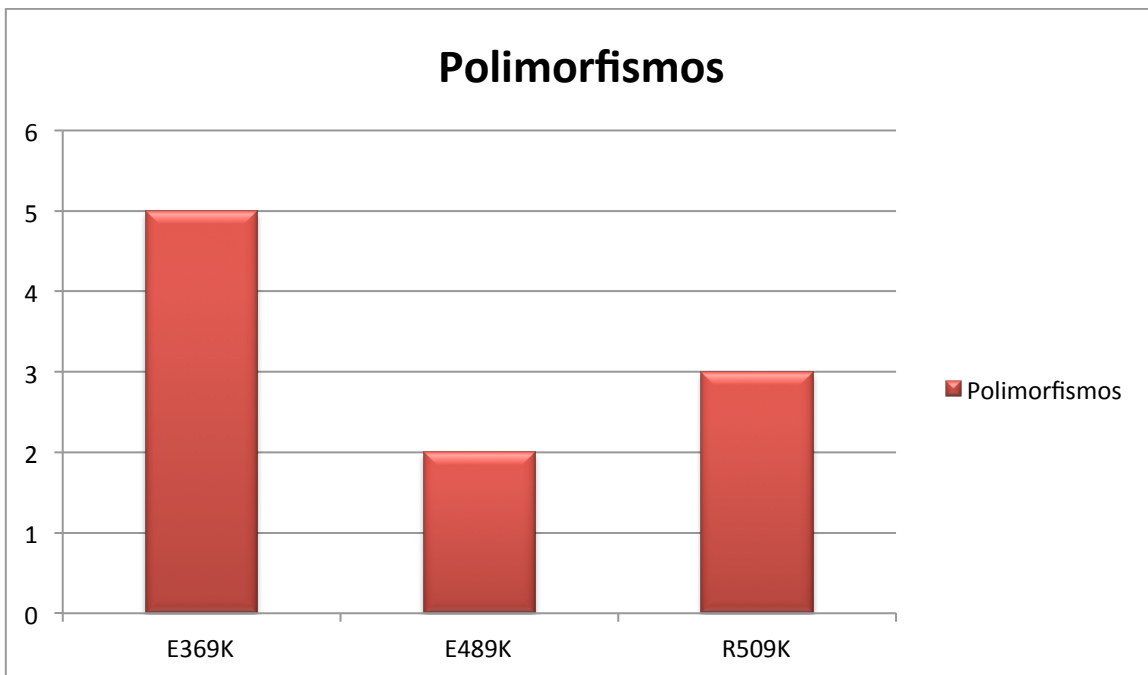
**Gráfica 1. Clase funcional**



**Grafica 2. Cirugía**



**Grafica 3. Polimorfismos**



**Tabla 6. Prueba de T portadores y no portadores de polimorfismos del gen BMPR2**

|                     | tieneoatiene | N  | Media  | Desviación típ. | Error típ. de la media |
|---------------------|--------------|----|--------|-----------------|------------------------|
| Distancia Recorrida | 0            | 9  | 380,56 | 111,340         | 37,113                 |
|                     | 1            | 7  | 387,86 | 80,045          | 30,254                 |
| FE (%)              | 0            | 10 | 62,50  | 14,849          | 4,696                  |
|                     | 1            | 10 | 71,10  | 11,571          | 3,659                  |
| FA (%)              | 0            | 10 | 35,30  | 11,036          | 3,490                  |
|                     | 1            | 10 | 38,70  | 11,672          | 3,691                  |
| FEVI                | 0            | 10 | 53,60  | 16,554          | 5,235                  |
|                     | 1            | 10 | 63,00  | 4,714           | 1,491                  |
| FEVD                | 0            | 10 | 32,40  | 12,937          | 4,091                  |
|                     | 1            | 10 | 39,90  | 9,073           | 2,869                  |

**Tabla 7. Prueba de T a pacientes vivos y finados**

|                     | edoclinco | N  | Media  | Desviación típ. | Error típ. de la media |
|---------------------|-----------|----|--------|-----------------|------------------------|
| Distancia Recorrida | 0         | 15 | 377,00 | 95,203          | 24,581                 |
|                     | 1         | 1  | 485,00 | .               | .                      |
| FE (%)              | 0         | 18 | 67,17  | 12,949          | 3,052                  |
|                     | 1         | 2  | 63,50  | 26,163          | 18,500                 |
| FA (%)              | 0         | 18 | 37,11  | 10,954          | 2,582                  |
|                     | 1         | 2  | 36,00  | 18,385          | 13,000                 |
| FEVI                | 0         | 18 | 58,33  | 12,357          | 2,913                  |
|                     | 1         | 2  | 58,00  | 22,627          | 16,000                 |
| FEVD                | 0         | 18 | 38,11  | 9,976           | 2,351                  |
|                     | 1         | 2  | 18,50  | 12,021          | 8,500                  |

**Tabla 8. Estudio ANOVA a estudios de gabinete.**

|                     | Estadístico de Levene | gl1 | gl2 | Sig. |
|---------------------|-----------------------|-----|-----|------|
| Distancia Recorrida | ,066                  | 1   | 14  | ,801 |
| METS                | ,794                  | 1   | 14  | ,388 |
| FEVI                | ,759                  | 2   | 17  | ,483 |
| FEVD                | 3,356                 | 2   | 17  | ,059 |
| FE (%)              | 1,173                 | 2   | 17  | ,333 |
| FA (%)              | 3,906                 | 2   | 17  | ,040 |

**Tabla 9. Prueba de Bonferroni para clase funcional**

| Variable dependiente | (I) Clase Funcional | (J) Clase Funcional | Diferencia de medias (I-J) | Error típico | Sig.  | Intervalo de .. |
|----------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|--------------|-------|-----------------|
|                      |                     |                     |                            |              |       | Límite inferior |
|                      | clase funcional 2   | clase funcional 1   | -1,500                     | 8,761        | 1,000 | -24,76          |
|                      |                     | clase funcional 3   | 7,300                      | 5,256        | ,548  | -6,66           |
|                      | clase funcional 3   | clase funcional 1   | -8,800                     | 8,584        | ,959  | -31,59          |
|                      |                     | clase funcional 2   | -7,300                     | 5,256        | ,548  | -21,26          |

**Tabla 10. Prueba de Bonferroni para relacionar clase funcional y pruebas diagnósticas.**

| Variable dependiente | (I) Clase Funcional | (J) Clase Funcional | Diferencia de medias (I-J) | Error típico | Sig.  | Intervalo de .. |
|----------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|--------------|-------|-----------------|
|                      |                     |                     |                            |              |       | Límite inferior |
| FEVI                 | clase funcional 1   | clase funcional 2   | 9,625                      | 10,423       | 1,000 | -18,05          |
|                      |                     | clase funcional 3   | 8,700                      | 10,212       | 1,000 | -18,41          |
|                      | clase funcional 2   | clase funcional 1   | -9,625                     | 10,423       | 1,000 | -37,30          |
|                      |                     | clase funcional 3   | -,925                      | 6,254        | 1,000 | -17,53          |
|                      | clase funcional 3   | clase funcional 1   | -8,700                     | 10,212       | 1,000 | -35,81          |
|                      |                     | clase funcional 2   | ,925                       | 6,254        | 1,000 | -15,68          |
| FEVD                 | clase funcional 1   | clase funcional 2   | 10,500                     | 9,291        | ,822  | -14,17          |
|                      |                     | clase funcional 3   | 9,300                      | 9,104        | ,964  | -14,87          |
|                      | clase funcional 2   | clase funcional 1   | -10,500                    | 9,291        | ,822  | -35,17          |
|                      |                     | clase funcional 3   | -1,200                     | 5,575        | 1,000 | -16,00          |
|                      | clase funcional 3   | clase funcional 1   | -9,300                     | 9,104        | ,964  | -33,47          |
|                      |                     | clase funcional 2   | 1,200                      | 5,575        | 1,000 | -13,60          |
| FE (%)               | clase funcional 1   | clase funcional 2   | 5,375                      | 10,861       | 1,000 | -23,46          |
|                      |                     | clase funcional 3   | 12,100                     | 10,642       | ,814  | -16,15          |
|                      | clase funcional 2   | clase funcional 1   | -5,375                     | 10,861       | 1,000 | -34,21          |
|                      |                     | clase funcional 3   | 6,725                      | 6,517        | ,950  | -10,58          |
|                      | clase funcional 3   | clase funcional 1   | -12,100                    | 10,642       | ,814  | -40,35          |
|                      |                     | clase funcional 2   | -6,725                     | 6,517        | ,950  | -24,03          |
| FA (%)               | clase funcional 1   | clase funcional 2   | 1,500                      | 8,761        | 1,000 | -21,76          |
|                      |                     | clase funcional 3   | 8,800                      | 8,584        | ,959  | -13,99          |

**Tabla 11. Correlación ecocardiografica con angioresonancia.**

|        |                        | FEVI   | FE (%) |
|--------|------------------------|--------|--------|
| FEVI   | Correlación de Pearson | 1      | ,721** |
|        | Sig. (bilateral)       |        | ,000   |
|        | N                      | 20     | 20     |
| FE (%) | Correlación de Pearson | ,721** | 1      |
|        | Sig. (bilateral)       | ,000   |        |
|        | N                      | 20     | 20     |



## CONCLUSIONES

Se encontro que el rango de edad de nuestros pacientes de estudio fue heterogeneo teniendo un rango de 3 a 27 años, con una media de 13.3, mediana de 15 años, en cuanto al genero fue un total de 13 mujeres y 7 hombres con un porcentaje de 65 y 35% respectivamente.

En cuanto a la fracción de eyección del ventriculo izquierdo obtenida mediante angioresonancia se presentaron los siguientes datos: Rango 25 a 74% con una media de 58.3 y mediana de 62.5%. Del ventrículo derecho las fracciones de eyección presentaron un rango de 10 al 55% con una media de 36.5 y mediana de 36%. Lo que nos habla de que en todos nuestros pacientes presentan disfunción ventricular derecha en diversos estadios, lo anterior como parte de la fisiopatología de la hipertensión pulmonar.

Se tomaron datos ecocardiográficos para valorar la función del ventrículo izquierdo obteniendo fracciones de eyección del ventriculo izquierdo con un rango entre 43 y 93% con una media de 66.8 y mediana de 67%, para dar un mayor sustento en cuanto al analisis estadístico se llevo a cabo una correlación de Pearson donde obtuvimos correlaciones tan significativas entre ecocardiografia y angioresonancia hasta de menos del 0.01% lo que nos traduce que ambos estudios son exelentes para el cálculo de la función ventricular izquierda obtenido por medio de la fracción de eyección.

También se realizarón cálculos de la función diastólica del ventriculo izquierdo por este método mediante la fracción de acortamiento donde se encontraron los siguientes datos: rango de 21 a 61% con una media de 37 y una mediana de 33.5% lo que nos traduce que la mayoría de nuestros pacientes presentan cierto grado de disfunción diastólica. Todos estos resultados de acuerdo a la literatura



repercutirán en nuestros pacientes a nivel clínico deteriorando la clase funcional de nuestros pacientes lo que también demostramos al objetivar lo anterior por medio de la caminata de 6 minutos.

De acuerdo a lo arriba descrito se llevaron a cabo caminatas de 6 minutos en nuestros pacientes con edad mayor a 4 años con el fin de objetivar la clase funcional obteniendo lo siguiente: rango de distancia recorrida 260 a 540 metros, con una media de 383 y mediana de 397, lo que nos revela que la mayoría de nuestros pacientes estudiados cuentan con una clase funcional de 3 de acuerdo al protocolo de Bruce y a la clasificación de la NYHA.

Aunado a la caminata de 6 minutos se midieron los METS de la prueba realizada. Donde se reportaron rangos de 1 a 5.7 con una media 4.2 y mediana de 4.5 corroborando que la mayoría de nuestros pacientes se encontraban en clase funcional III de la NYHA.

En cuanto a la sobrevida de nuestros pacientes en estudio encontramos defunciones en un 10% de nuestro universo de estudio (2 pacientes) de ellos uno presentaba el polimorfismo E369K y el otro se encontró con una secuencia normal al momento de llevar a cabo la detección del polimorfismo del gen BMPR2. A pesar de que esos resultados no son estadísticamente significativos, encontramos una constante que fue la siguiente: la ausencia de alguna de las expresiones del polimorfismo del gen BMPR2 disminuye el riesgo de presentar algún grado de deterioro en la clase funcional de forma temprana, es decir, los pacientes que presentan algún polimorfismo del gen también presentan un deterioro más rápido en su clase funcional y no solo eso, sino que además, presentan disfunción ventricular derecha en mayor grado, así como disfunción diastólica izquierda. Lo que se traducirá clínicamente en un deterioro más agresivo y progresivo de su clase funcional que finalmente repercutirá en la calidad de vida de nuestros pacientes con hipertensión pulmonar.



Las dos defunciones reportadas se encontraban en clase funcional III, con una importante disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, además de una severa disfunción sistólica ventricular derecha reportada por medio de angioresonancia. El paciente portador del polimorfismo E369K presentó una FEVI por ecocardiograma del 45% con una FA del 23%; mientras que el paciente que no presento expresión de polimorfismo su FEVI reportada fue del 74% con una FA del 42%. En cuanto a la función sistólica del ventrículo derecho obtenida por medio de la FEVD por angioresonancia el paciente con la expresión del polimorfismo fue del 10% mientras que el no portador fue del 33%. Con lo anterior podemos describir que el hecho de ser portador de algún polimorfismo del gen BMPR2 se traducirá en una mayor severidad en el curso clínico de los pacientes con hipertensión pulmonar.

El 50% de nuestros pacientes presentaron la expresión de algún polimorfismo estudiado (E369K, E489K y R509K). Del polimorfismo E369K fueron 5 pacientes (25% de nuestro universo), E489K 2 pacientes (10%) y con la expresión del R509K 3 pacientes (15%). También encontramos similitudes con lo reportado en la literatura internacional con respecto al polimorfismo E369K, el cual es que se expresó en mayor número en el estudio, y es que se encuentra relacionado con un curso de la enfermedad más rápido, con un mayor deterioro de la función sistólica biventricular y diastólica del ventrículo izquierdo, como lo encontrado en nuestro estudio.<sup>8,10</sup>



## DISCUSIÓN

La hipertensión pulmonar es una enfermedad que a largo plazo afecta negativamente la función ventricular derecha, reduce significativamente la clase funcional y las expectativas de vida de los pacientes. El polimorfismo del gen BMPR2 se ha asociado con hipertensión pulmonar severa, sugiriendo algunos investigadores que este polimorfismo podría estar involucrado en un efecto sobresaliente sobre la función ventricular derecha y en la sobrevida de los pacientes.<sup>9,10</sup>

Desafortunadamente en México no contamos con muchos centros especializados en el diagnóstico y manejo de estos pacientes, ya que se requiere de una infraestructura adecuada, así como de un manejo y seguimiento específico. Así mismo se sabe que la FEVI y la clase funcional determinan el riesgo de mortalidad. Pacientes con FEVI de 10% tiene una mortalidad del 100% a 10 meses y FEVI de 20-40% la mortalidad a 2 años es del 50%. De acuerdo a lo anterior es muy importante el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de los pacientes con hipertensión pulmonar dado su evolución progresiva.

El alto costo de las complicaciones, días de estancia intrahospitalaria y tratamiento farmacológico, así como la pobre calidad de vida, la disfunción ventricular que produce y el deterioro progresivo de la clase funcional; hacen de esta patología un problema de salud importante. Ahí radica la necesidad de su detección y tratamiento rápido.

Dado que la determinación de los polimorfismos del gen BMPR2 no es parte del protocolo de estudio de un paciente con hipertensión pulmonar de forma inicial, ya que por el momento solo se lleva a cabo de forma experimental debido a su costo.



La importancia del presente estudio radicó en demostrar que los pacientes que expresaron algún polimorfismo presentaron un deterioro más rápido de su clase funcional, una evolución más agresiva en su historia natural, así como un mayor grado de disfunción ventricular derecha e izquierda. Esto podría servir para ser mucho más agresivos en el manejo farmacológico, o quirúrgico ya sea de forma paliativa o correctiva de nuestros pacientes si se determinaran los polimorfismos de forma inicial.

## BIBLIOGRAFIA

1. Simonneau G, Galiè N, Rubin L. Clinical classification of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:5-12.
2. Norma N. Clasificación actual de la hipertensión pulmonar. *INSUFICIENCIA CARDIACA.* 2011;6:1-30.
3. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54:43-54.
4. Peacock AJ, Murphy NF, Mc Murray JJ, Caballero L. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2007;30:104-109.
5. Mazzei JA. Mecanismos fisiopatológicos involucrados y diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar. *Rev Insuf Cardíaca.* 2009;4:3-10.
6. Braunwald E, Fauci AS, Isselbacher KJ, Martin JB, Wilson JD, Kasper DL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 14th ed. México: McGraw Hill Interamericana, 1998. p. 643-674.
7. Cogan J, Pauciulo M. High Frequency of *BMPR2* Exonic Deletions/Duplications in Familial Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:590-598.
8. Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germ line mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF beta-family. *J Med Genet.* 2000;37:741-745.
9. Pfarr N, Szamalek-Hoegel J, Fischer C, Hinderhofer K, Nagel C, Ehlken N, et al. Hemodynamic and clinical onset in patients with hereditary pulmonary arterial hypertension and BMPR2 mutations. *Respiratory Research.* 2011;12:1-10.
10. Roberts KE, McElroy JJ, Wong WPK, Yen E, Widlitz A, Barst RJ, et al. BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Eur Respir J* 2004; 24: 371–374.



11. Mousseaux E, Tasu JP, Jolivet O, Simonneau G, Bittoun J, Gaux JC. Pulmonary arterial resistance: noninvasive measurement with indexes of pulmonary flow estimated at velocity-encoded MR imaging preliminary experience. *Radiology*. 1999;212:896-902.
12. Bogren HG, Klipstein RH, Mohiaddin RH, Firmin DN, Underwood SR, Rees RS, et al. Pulmonary artery distensibility and blood flow patterns: a magnetic resonance study of normal subjects and of patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J*. 1989;118:990-999.
13. Bluemke DA, Boxerman JL, Atalar E, McVeigh ER. Segmented K-space cine breath-hold cardiovascular MR imaging: Part 1. Principles and technique. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;169:395-400.
14. Lang IM, Plank C, Sadushi-Kolici R, Jakowitsch J, Klepetko W, Maurer G. Imaging in Pulmonary Hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol. Img*. 2010;3;1287-1295.
15. Gan CT, Lankhaar JW, Westerhof N, Marcus JT, Becker A, Twisk JW, et al. Non Invasively Assessed Pulmonary Artery Stiffness Predicts Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2007;132:1906-1912.
16. Rudski LG., Lai WW., Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:685-713.
17. Gutiérrez-Clavería M, Beroíza T, Cartagena C, Iván Caviedes I, Céspedes J, Gutiérrez-Navas M, Prueba de Caminata de 6 Minutos. *Rev Chil Enf Respir*. 2009;25:15-24.
18. Rostagno C, Galanti G, Comeglio M, Boddi V, Olivo G. Comparison of different methods of functional evaluation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2000;2:273-280.
19. Quintanilla JM. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Urgencias Pediátricas SEUP-AEP. insuficiencia cardiaca en urgencias. *Asociación Española de Pediatría*. 2002;15:125-133.



- 
20. Hsu DT. and Gail D. Heart Failure in Children : Part I: History, Etiology, and Pathophysiology. *Pearson Circ Heart Fail.* 2009;2;63-70.
  21. Dupuis J. Endothelin-receptor antagonists in pulmonary hypertension. *The Lancet.* 2001;358:1113-1114.





**ANEXOS**  
**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**  
**REALIZADA EN HOJA DE EXCEL.**

|        |          |      |            |      |        |         |         |
|--------|----------|------|------------|------|--------|---------|---------|
|        |          |      | FECHA DE   |      | FECHA  | STATUS  |         |
| NOMBRE | REGISTRO | EDAD | NACIMIENTO | SEXO | DX HAP | CLINICO | CIRUGIA |

|             |          |                 |      |      |                |      |
|-------------|----------|-----------------|------|------|----------------|------|
|             | LUGAR DE |                 |      |      |                | FEVI |
| TRATAMIENTO | ORIGEN   | ANGIORESONANCIA | FEVI | FEVD | ECOCARDIOGRAMA | ECO  |

|           |           |      |           |
|-----------|-----------|------|-----------|
| CAMINATA  | DISTANCIA |      | CLASE     |
| 6 MINUTOS | RECORRIDA | METS | FUNCIONAL |