



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ  
TESIS DE TITULACIÓN DE CARDIOLOGÍA CLÍNICA



TÍTULO

**EL USO CRÓNICO DE DIGOXINA Y SU EFECTO EN LA CLASE  
FUNCIONAL DE LOS PACIENTES CON HIPERTENSIÓN  
ARTERIAL PULMONAR**

TESIS

Que para obtener el título de:  
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA

DR. JOSÉ MANUEL ARRIAGA LÓPEZ  
RESIDENTE DE CARDIOLOGÍA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
DR. JUAN VERDEJO PARÍS

DIRECTORA DE TESIS  
DRA. NAYELI GUADALUPE ZAYAS HERNANDEZ

Ciudad Universitaria, CD. MX. Julio 2017.



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ"  
TESIS DE TITULACION DE CARDIOLOGÍA CLÍNICA



## **EL USO CRÓNICO DE DIGOXINA Y SU EFECTO EN LA CLASE FUNCIONAL DE LOS PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR**

---

Dr. Juan Verdejo París  
Director de Enseñanza  
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

---

Dra. Nayeli Guadalupe Zayas Hernández  
Directora de Tesis  
Adscrita del servicio de Fisiología Cardiopulmonar  
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

---

Dr. José Manuel Arriaga López  
Residente de tercer año de Cardiología Clínica-Tesista  
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

“ESTA TESIS CORRESPONDE A LOS ESTUDIOS REALIZADOS CON EL APOYO DE UNA BECA DE EXCELENCIA ACADÉMICA DEL GOBIERNO DE MÉXICO A TRAVÉS DE LA SECRETARÍA DE RELACIONES EXTERIORES.”

## INDICE

1. RESUMEN	5
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
3. MARCO TEÓRICO	6
3.1 HIPERTENSIÓN PULMONAR	6
3.1.1 CLASIFICACIÓN	8
3.1.2 DEFINICIÓN	8
3.1.3 FISIOPATOLOGÍA	7
3.1.4 EPIDEMIOLOGÍA	9
3.1.5 DIAGNÓSTICO	10
3.1.6 TRATAMIENTO	11
3.1.7 FACTORES PRONÓSTICO	15
3.1.8 EL VENTRÍCULO DERECHO	17
3.1.8.1 HIPERTENSIÓN PULMONAR Y FALLA DEL VENTRICULO DERECHO	19
3.1.8.2 DIAGNÓSTICO	19
3.1.8.3 TRATAMIENTO	20
4. JUSTIFICACIÓN	21
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	22
6. MATERIAL Y MÉTODOS	22
6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	22
6.2 OBJETIVO GENERAL	22
6.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
6.4 POBLACIÓN	22
6.5 MUESTRA	22
6.6 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	23
6.7 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	23
6.8 MÉTODOS	23
6.9 VARIABLES	24
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	25
8. RESULTADOS	26
9. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	31
10. CONCLUSIONES	33
11. BIBLIOGRAFÍA	34

## RESUMEN

**Introducción:** La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad crónica y progresiva, con alta morbilidad y mortalidad a pesar del tratamiento. Una elevada resistencia en la circulación pulmonar conduce a la sobrecarga del ventrículo derecho que culmina en la claudicación de este. **Objetivo:** El objetivo principal de este estudio fue determinar el efecto de la digoxina en la clase funcional de pacientes en tratamiento para hipertensión arterial pulmonar en comparación con pacientes que no utilizaron digoxina. **Métodos:** Se estudiaron ciento treinta pacientes consecutivos que tuvieron seguimiento en la consulta externa de cardioneumología. Estos se dividieron en dos grupos. En el primer grupo se incluyeron los pacientes que tenían tratamiento con digoxina y terapia específica para hipertensión arterial pulmonar y en el segundo grupo los que no tenían tratamiento con digoxina, pero si terapia específica para hipertensión arterial pulmonar. Para establecer la significancia estadística se utilizó chi cuadrado para variables cualitativas, t de Student para variables cuantitativas y test de McNemar para variables dicotómicas. **Resultados:** De los 130 pacientes, 114 (87.7%) eran mujeres y 16 (12.3%) hombres, ciento uno (77.7%) sin digoxina y solamente 29 (22.3%) con digoxina. Con respecto a terapia específica para hipertensión arterial pulmonar, la mayor parte de la población estaba con monoterapia. No se encontró diferencia estadística en la caminata de 6 minutos ni en la clase funcional. **Conclusiones:** El uso de digoxina de manera crónica no demostró modificación en la clase funcional a largo plazo. Aunque es considerado como parte del tratamiento de base, este estudio no mostró significancia en su uso.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hipertensión pulmonar es un padecimiento crónico, progresivo, con alta morbilidad y mortalidad. El incremento en las resistencias, elevadas debido a la vasculopatía a nivel pulmonar, llevan finalmente a la claudicación del ventrículo derecho y la falla del mismo. Los mayores avances en cuanto a diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la hipertensión arterial pulmonar y su efecto deletéreo en la función del ventrículo derecho se han logrado en los últimos años, sin embargo, el pronóstico de la enfermedad es aún sombrío.

## 3. MARCO TEÓRICO

### 3.1 HIPERTENSIÓN PULMONAR

#### 3.1.1 CLASIFICACIÓN

Históricamente, después de la reunión de Ginebra en 1975, se clasificó a la hipertensión pulmonar en dos grupos: la hipertensión pulmonar primaria, que era aquella en la cual la causa era desconocida, y el segundo grupo en el que se identificaba alguna causa que provocara la elevación de la presión pulmonar.<sup>1</sup> En 1998 se creó una clasificación de hipertensión pulmonar, en la cual se establecieron cinco grupos de acuerdo a características fisiopatológicas, hemodinámicas y terapéuticas comunes. En el 2013 en Niza, Francia, se actualizó esta clasificación, y se realizaron cambios principalmente en el grupo 1.<sup>2</sup> La actual clasificación divide a la hipertensión pulmonar en 5 grupos:

<b>Clasificación Clínica Comprensiva de la Hipertensión Pulmonar</b>
<b>1. Hipertensión arterial pulmonar</b>
1.1 Idiopática 1.2 Hereditaria 1.2.1 Mutación BMPR2 1.2.2 Otras mutaciones 1.3 Inducida por drogas y toxinas 1.4 Asociada con: 1.4.1 Enfermedades del tejido conectivo 1.4.2 Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) 1.4.3 Hipertensión portal 1.4.4 Cardiopatías congénitas 1.4.5 Esquistosomiasis
<b>1'. Enfermedad veno oclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar</b>
1'.1 Idiopática 1'.2 Hereditaria 1'.2.1 EIF2AK4 1'.2.2 Otras mutaciones 1'.3 Inducidas por drogas, radiación o toxinas 1'.4 Asociado con: 1'.4.1 Enfermedad del tejido conectivo 1'.4.2 Infección por VIH
<b>1". Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido</b>
<b>2. Hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatías izquierdas</b>
2.1 Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo 2.2 Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo 2.3 Enfermedad valvular 2.4 Obstrucción congénita/adquirida del tracto de entrada/salida y cardiomiopatías congénitas 2.5 Estenosis de venas pulmonares congénita/adquirida
<b>3. Hipertensión pulmonar secundaria a neumopatías y/o hipoxia</b>
3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica 3.2 Enfermedad pulmonar intersticial 3.3 Otras neumopatías con patrón mixto 3.4 Apnea del sueño 3.5 Desorden de hipoventilación alveolar 3.6 Exposición crónica a grandes alturas 3.7 Enfermedades pulmonares del desarrollo
<b>4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y otras obstrucciones de a arteria pulmonar</b>
4.1 Hipertensión pulmonar trombembólica crónica 4.2 Otras obstrucciones de la arteria pulmonar
<b>5. Hipertensión pulmonar de mecanismo no claro o multifactorial</b>
5.1 Enfermedades hematológicas: anemia hemolítica crónica, enfermedades mieloroliferativas, esplenectomía. 5.2 Enfermedades sistémicas: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, neurofibromatosis 5.3 Enfermedades metabólicas: Enfermedad de Gaucher, por depósito de glucógeno, enfermedad tiroidea 5.4 Otras: microangiopatía trombótica, mediastinitis fibrosante, enfermedad renal crónica.

Adaptado de: 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. <sup>3</sup>



### **3.1.2 DEFINICIÓN**

La hipertensión arterial pulmonar (grupo 1) es una hipertensión pulmonar precapilar, que se define como una presión media de la arteria pulmonar al final de la espiración mayor o igual a 25 mmHg, con presión de enclavamiento pulmonar menor o igual a 15 mmHg y resistencias vasculares pulmonares mayor de 3 unidades Wood en reposo.<sup>4</sup>

### **3.1.3 FISIOPATOLOGÍA**

Como se mencionó previamente, este grupo se compone de enfermedades que tienen características fisiopatológicas en común. Desde el punto de vista patológico hay una disminución en el calibre de la luz del vaso como consecuencia de remodelado arterial, vasoconstricción inapropiada y trombosis in situ.<sup>4</sup> Las lesiones de la capa íntima están conformadas por engrosamiento excéntrico de la íntima y lesiones plexiformes, fibróticas, concéntricas y lesiones dilatadas o angiomatoides.<sup>5</sup> Se ha descrito típicamente a la lesión plexiforme como el hallazgo histopatológico característico de la hipertensión pulmonar. Estas lesiones se localizan generalmente en las zonas de ramificación de las arterias y están formadas por canales vasculares y miofibroblastos. Alrededor de 20 a 25 por ciento de las arterias pulmonares que miden entre 25 y 200 micrómetros tienen oclusión de la íntima o lesiones concéntricas, las cuales, al parecer corresponden a lesiones plexiformes que han tenido un proceso de remodelado, lo que sugiere que son las mismas lesiones que evolucionan a lo largo del tiempo.<sup>5</sup> También existe remodelado de la capa media de las arterias, que se manifiesta por hipertrofia de las células de músculo liso de arterias y vasos precapilares. Este proceso está dado tanto por hipertrofia como por hiperplasia, con predominio de la hipertrofia.<sup>5</sup> El tercer componente es el remodelado de la adventicia. Esta está principalmente compuesta por fibroblastos y representa aproximadamente 15% del diámetro externo del vaso en condiciones normales. Sin embargo, en pacientes con hipertensión arterial pulmonar el grosor puede aumentar hasta 28%. Estos cambios patológicos parecen estar mediados por una expresión aumentada de factores de crecimiento como factor de crecimiento tumoral tipo beta, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento vascular endotelial, mutaciones del receptor de la

proteína morfogenética del hueso-2 y muchos otros que llevan a una proliferación celular clonal.<sup>4,5</sup> Se ha propuesto que la intensidad de los cambios histopatológicos es directamente proporcional con la gravedad de los cambios hemodinámicos, ya que la mayor parte de hallazgos histopatológicos son encontrados en pacientes con hipertensión pulmonar severa.

Además de los cambios histopatológicos, otra línea de investigación ha sido la disfunción endotelial, en la cual hay un desbalance entre sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras. La excreción de metabolitos de tromboxano esta disminuida en pacientes con hipertensión pulmonar, independientemente de la causa. Esto sugiere activación plaquetaria persistente.<sup>6</sup> Así mismo, se ha observado una disminución en la excreción de metabolitos de prostaciclina, lo que sugiere alteración de la función del endotelio celular.<sup>6</sup>

Otro mediador que se ha encontrado elevado es la endotelina, misma que se sobre expresa principalmente en el endotelio de arterias pulmonares musculares sobre todo de aquellas con cambios morfológicos importantes y en asociación con lesiones plexiformes.<sup>7</sup>

El óxido nítrico tiene efectos vasodilatadores, broncodilatadores, anticoagulantes y antiproliferativos, y tiene una función importante en mantener la presión en el circuito pulmonar normal. La sintasa de óxido nítrico se encuentra disminuida en los vasos pulmonares de pacientes con hipertensión pulmonar en comparación con aquellos que no tienen hipertensión pulmonar. Además, se ha observado una relación inversa entre la presencia de óxido nítrico sintasa y la resistencia vascular pulmonar.<sup>8</sup>

### **3.1.4 EPIDEMIOLOGÍA**

Los estudios varían en cuanto a la prevalencia de la hipertensión arterial pulmonar, sin embargo, coinciden en que es una entidad poco frecuente. Hay estudios que indican que la prevalencia varía entre 15 a 50 por millón de habitantes.<sup>4</sup> En otros estudios se estima alrededor de 2.4 casos por millón de habitantes. En Francia se reportan aproximadamente 15 casos por millón de habitantes y en Bélgica la prevalencia se encuentra alrededor de 1.7 casos por millón de habitantes.<sup>9</sup> En niños se calcula que en Estados Unidos e Inglaterra la incidencia se encuentra entre 0.5 y 1.5 casos por 1000 nacidos vivos.<sup>10</sup> En México se desconoce la prevalencia de la enfermedad, aunque parece ser que no es una enfermedad frecuente.

Se calcula que el retraso entre los primeros síntomas y el diagnóstico puede de hasta tres años, y la media de supervivencia sin tratamiento para los pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave es de aproximadamente 2 años.<sup>11</sup> Esta situación afecta aún más la posibilidad de conocer su prevalencia real.

### **3.1.5 DIAGNÓSTICO**

En el abordaje del paciente con sospecha de hipertensión arterial pulmonar debe de realizarse una historia clínica detallada, que incluya los antecedentes heredo familiares y factores de riesgo. Los síntomas no son específicos, y muchas veces cuando están presentes pueden deberse a disfunción del ventrículo derecho. Entre los síntomas más frecuentes se encuentran la disnea, debilidad, fatiga, cianosis, síncope y la mayoría de ellos se presentan con el esfuerzo físico.<sup>9</sup> En raras ocasiones, aparece hemoptisis debido a ruptura de arterias bronquiales hipertróficas o isquemia coronaria por compresión del tronco coronario.<sup>3</sup> La exploración física puede revelar un levantamiento paraesternal izquierdo, reforzamiento del componente pulmonar del segundo ruido, tercer ruido derecho, soplo de insuficiencia pulmonar o tricuspídea y en caso de haber disfunción del ventrículo derecho puede haber edema de miembros inferiores y ascitis.<sup>3</sup>

El electrocardiograma puede sugerir algunos cambios compatibles con hipertensión pulmonar. Sin embargo, un electrocardiograma normal no excluye el diagnóstico. Entre los posibles hallazgos se encuentran: P pulmonale, desviación del eje a la derecha, hipertrofia ventricular derecha, bloqueo de rama derecha y QT prolongado. En la enfermedad avanzada puede aparecer fibrilación auricular o flutter.<sup>3</sup>

La radiografía de tórax es anormal en 90% de pacientes con hipertensión arterial pulmonar, y puede encontrarse dilatación de la arteria pulmonar, crecimiento de aurícula y ventrículo derechos. La gravedad de la hipertensión pulmonar no está en relación con los cambios radiográficos.<sup>3</sup>

El ecocardiograma puede utilizarse para determinar la repercusión de la elevación de la presión arterial pulmonar y además es útil para determinar la presión pulmonar por medio del Doppler continuo. Este estudio debe ser realizado a todos los pacientes con sospecha de hipertensión arterial pulmonar.<sup>3,9</sup>

Finalmente, como se comentó antes, el diagnóstico se hace por medio del cateterismo derecho con medición de presiones y gasto cardíaco, así como la realización de una prueba de vasorreactividad para identificar aquellos pacientes que se benefician de la utilización de vasodilatadores. Se considera que una prueba es reactiva si hay reducción de la presión arterial pulmonar media mayor de 10 mmHg siempre que esta alcance un valor menor de 40 mmHg y gasto cardíaco igual o aumentado.<sup>9</sup> El diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar se hace cuando se determinan valores de presión media de la arteria pulmonar mayor o igual a 25 mmHg, presión de enclavamiento pulmonar menor de 15 mmHg y resistencias vasculares pulmonares mayor o igual a 3 unidades Wood.<sup>3,9</sup>

### **3.1.6 TRATAMIENTO**

El tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar se divide en aquel que es específico para la enfermedad y en tratamiento de soporte. El tratamiento específico se basa en el efecto de algunos medicamentos en las vías que median la vasoconstricción o la vasodilatación a nivel vascular.

#### **Vía de la prostaciclina**

Esta se produce principalmente en células endoteliales por la vía del ácido araquidónico. Al unirse a los receptores de prostaglandina aumenta los niveles de AMP cíclico. Posee efectos vasodilatadores, anti inflamatorios y antiproliferativos.<sup>4</sup>

#### *Epoprostenol*

Es un análogo de prostaciclina y fue el primer medicamento específico aprobado para hipertensión arterial pulmonar. Es además el único que ha demostrado beneficio en la sobrevida.<sup>4</sup> Tiene una vida media corta y es estable a temperatura ambiente únicamente durante 8 horas. Requiere que su administración sea por infusión continua. Se ha documentado una reducción del riesgo de muerte de hasta 70%. Debe de evitarse su interrupción abrupta, ya que puede provocar hipertensión de rebote.<sup>3</sup>

#### *Beraprost*

Es un análogo de prostaciclina que es activo vía oral. Mejora la capacidad de ejercicio con una duración de 3 a 6 meses, sin demostrar beneficios más allá de los 12 meses.<sup>3,4</sup>

### *Iloprost*

Puede administrarse tanto vía intravenosa o inhalada. La forma inhalada tiene una vida media corta, por lo que se requiere su administración al menos 6 veces al día para tener eficacia clínica.<sup>4</sup> Los estudios han demostrado que aumenta la capacidad de ejercicio y disminuye los síntomas.<sup>3</sup>

### *Trepostinil*

Este medicamento es más estable químicamente y tiene vida media más larga que el epoprostenol. Puede ser administrado vía intravenosa o subcutánea. Ha demostrado que mejora la tolerancia al ejercicio y disminuye los síntomas. Estos beneficios se han visto principalmente en aquellos pacientes que tuvieron las tolerancias al ejercicio más bajas.<sup>3,4</sup>

### *Selexipag*

Es un agonista selectivo del receptor de prostaciclina que puede administrarse vía oral. En un estudio se observó que reducía las resistencias vasculares pulmonares después de 17 semanas de uso y reducción en eventos de morbilidad y mortalidad.<sup>3</sup>

## **Antagonistas del receptor de endotelina**

La producción de endotelina se encuentra aumentada en pacientes con hipertensión arterial pulmonar. Sus efectos tanto vasoconstrictores como mitógenos se llevan a cabo por medio de los receptores de endotelina A y B que se localizan en las células del músculo liso vascular pulmonar.<sup>3</sup>

### *Ambrisentan*

Es un antagonista del receptor de endotelina que bloquea principalmente el receptor tipo A. Este medicamento ha demostrado en distintos estudios que después de 12 semanas de uso mejora la capacidad de ejercicio.<sup>3,12</sup>

### *Bosentan*

El bosentan es un antagonista no selectivo dual, y fue el primer medicamento aprobado para su uso vía oral.<sup>4</sup> Ha demostrado mejorar la capacidad de ejercicio y la clase funcional tras 16 semanas de tratamiento. Uno de los principales efectos secundarios es la

elevación de las transaminasas hepáticas, por lo que se sugiere monitorización de las mismas.<sup>3,4</sup>

### *Macitentan*

Este medicamento es un antagonista dual de los receptores de endotelina y es una modificación de la estructura del bosentan. En un estudio el macitentan redujo el punto final compuesto de morbilidad y mortalidad y también mejoró la capacidad de ejercicio.<sup>3,4</sup>

### **Vía del Óxido Nítrico-GMP cíclico**

Una de las características principales de la hipertensión arterial pulmonar es la disfunción endotelial y la producción disminuida de óxido nítrico. Este activa a la guanilato ciclasa que cataliza la formación de guanina monofosfato cíclico (GMPc) con la posterior relajación del músculo liso. La enzima fosfodiesterasa 5 es la responsable de la degradación del GMPc, por lo que su inhibición provoca vasodilatación.<sup>4</sup>

### *Sildenafil*

Es un inhibidor potente de la fosfodiesterasa 5. Los estudios han evidenciado que mejora la capacidad de ejercicio los síntomas y los parámetros hemodinámicos. Además, en un estudio en el que se utilizó en combinación con epoprostenol, hubo mejoría en la caminata de 6 minutos y el tiempo a deterioro clínico.<sup>3</sup>

### *Tadalafil*

El tadalafil es estructuralmente distinto al sildenafil, lo que le confiere una vida media más larga. Ha demostrado que mejora la capacidad de ejercicio, síntomas, parámetros hemodinámicos y tiempo al empeoramiento clínico.<sup>3,4</sup>

### *Vardenafil*

Es un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 y ha demostrado que mejora la capacidad de ejercicio, parámetros hemodinámicos y el tiempo al empeoramiento clínico.<sup>3</sup>

### *Riociguat*

Es un estimulador de la enzima guanilato ciclasa y estabiliza la enzima en su forma activa con niveles bajos de óxido nítrico, además de poder producir GMP cíclico incluso en

ausencia de óxido nítrico.<sup>4</sup> Ha demostrado que mejora la capacidad de ejercicio, clase funcional, tiempo al empeoramiento clínico.<sup>3</sup>

#### *Antagonistas de canales de calcio*

Estos medicamentos son útiles en menos de 10% de pacientes con hipertensión arterial pulmonar.<sup>9</sup> Los pacientes que se benefician de su uso son aquellos que tuvieron una respuesta positiva a la prueba de vasodilatación. Los que más se han utilizado en tratamiento de hipertensión arterial pulmonar son nifedipino y diltiazem, y en menor medida el amlodipino.

#### **Tratamiento de soporte**

Los mayores beneficios en los pacientes portadores de hipertensión arterial pulmonar se logran en aquellos a los que se les da tratamiento con medicamentos específicos para la enfermedad. Sin embargo, debe tenerse en cuenta otras medidas como tratamiento coadyuvante en estos pacientes.

#### Oxígeno

Debe administrarse con el fin de lograr una PaO<sub>2</sub> mayor a 60 mmHg. En un estudio en pacientes con síndrome de Eisenmenger no hubo beneficios del uso de oxígeno complementario.<sup>3</sup> Sin embargo, al parecer si existe beneficio en pacientes que tienen hipertensión arterial pulmonar y desaturación durante el sueño.<sup>4</sup> Los pacientes con hipertensión arterial pulmonar deben evitar subir a más de 1500 metros sin oxígeno suplementario.<sup>4</sup>

#### Anticoagulantes orales

Los estudios realizados antes de la existencia de terapia específica para hipertensión arterial pulmonar demostraron beneficio en la supervivencia de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática que recibieron tratamiento anticoagulante.<sup>4</sup> Actualmente se considera una recomendación clase IIC en las guías de la Sociedad Europea de Cardiología.<sup>3</sup> El uso de los nuevos anticoagulantes orales no tiene suficiente evidencia para su utilización.<sup>4</sup>

### *Diuréticos*

No existen estudios aleatorizados sobre el uso de diuréticos en pacientes con hipertensión arterial pulmonar. Sin embargo, parece claro que hay beneficio sintomático en los pacientes que presentan sobrecarga de volumen.<sup>3</sup>

### *Digoxina*

No existen estudios sobre los efectos de la digoxina a largo plazo en pacientes con hipertensión arterial pulmonar. Rich y colaboradores estudiaron los efectos a corto plazo en pacientes que tenían disfunción del ventrículo derecho secundaria a hipertensión arterial pulmonar. Ellos encontraron un aumento del gasto cardíaco de aproximadamente 10%, con aumento del volumen latido y sin presentar cambios en la frecuencia cardíaca basal. Encontraron además disminución en los niveles de norepinefrina sérica y un aumento en la concentración de péptido natriurético auricular. No documentaron cambios en parámetros hemodinámicos como presión media de la arteria pulmonar, resistencia vascular pulmonar y presión arterial.<sup>13</sup>

Cuando las medidas farmacológicas fallan, puede plantearse en casos seleccionados la realización de septostomía atrial con balón o trasplante pulmonar.

## **3.1.7 FACTORES PRONÓSTICO**

### **Clase Funcional**

La clase funcional de la Organización Mundial de la Salud relaciona los síntomas del paciente con sus actividades de la vida diaria.<sup>14</sup> Esta se divide en cuatro clases de acuerdo a la limitación de la actividad física:

Clase I. Pacientes con hipertensión pulmonar, pero sin limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa disnea, fatiga, dolor de pecho o síncope.

Clase II: Pacientes con hipertensión pulmonar con leve limitación de la actividad física. Cómodos en reposo. La actividad física ordinaria causa síntomas.

Clase III. Pacientes con hipertensión pulmonar con marcada limitación de la actividad física. Cómodos en reposo. La actividad menor de la ordinaria causa síntomas.



Clase IV. Pacientes con hipertensión pulmonar que no pueden realizar ningún tipo de actividad física sin síntomas. Presentan signos de falla del ventrículo derecho. Puede presentar disnea o fatiga incluso en el reposo.<sup>15</sup>

La clase funcional es un predictor de sobrevida, tanto antes como durante el tratamiento. La presencia de datos de falla ventricular derecha, progresión de los síntomas y el síncope son factores pronóstico en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, y todos ellos se encuentran incluidos en la clase funcional.<sup>14</sup> La clase funcional tiene relación con la mortalidad, con estudios que demuestran un aumento de hasta 69% de riesgo de muerte por cada aumento de clase funcional.<sup>16</sup> Sin embargo, tiene la desventaja de ser subjetiva, por lo que por sí sola no es suficiente para determinar el pronóstico del paciente.

### **Capacidad de ejercicio**

La caminata de 6 minutos permite obtener una medida global de la función del ventrículo derecho. Es un poderoso factor pronóstico y parece estar en relación con el deterioro de la clase funcional.<sup>14</sup> Se considera que la distancia total recorrida en 6 minutos después del inicio del tratamiento es un buen marcador pronóstico para pacientes con hipertensión arterial pulmonar, y no así el cambio en la distancia caminada.<sup>3,14</sup> Se considera que la meta de tratamiento debería ser caminar más de 500 metros y se sugiere intensificar el tratamiento si la distancia recorrida es menor de 300 metros.<sup>3,14</sup> Se recomienda a utilización de la escala de Borg al final del ejercicio para cuantificar el esfuerzo realizado, así como medidas de presión arterial y saturación de oxígeno.<sup>3</sup>

### **Ecocardiograma**

El estudio ecocardiográfico permite el estudio no invasivo de la hemodinámica y función del ventrículo derecho. Varios estudios han demostrado que algunos parámetros ecocardiográficos pueden ser útiles como marcadores de sobrevida. Los que mayor evidencia tienen como marcadores de severidad y progresión son la presencia de derrame pericárdico, el índice de Tei ( $>0.88$ ), movimiento paradójico del septo, volumen aumentado de la aurícula derecha y la excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE  $<15$  mm).<sup>3,14,17</sup>

## **Biomarcadores**

El más estudiado es el péptido natriurético cerebral tipo B (BNP) y su fracción N-terminal (NTproBNP). La producción de estos se asocia con situaciones que aumentan el estrés de la pared del corazón con aumento del estiramiento de los miocitos. Sus niveles elevados reflejan disfunción del ventrículo derecho y constituyen un factor independiente de mortalidad.<sup>14</sup> Otros biomarcadores que se han propuesto como probables marcadores pronóstico son la troponina, proteína C reactiva, ácido úrico y muchos otros, sin tener resultados concluyentes.

Finalmente, a medida que progresa la hipertensión arterial pulmonar, aumenta la poscarga del ventrículo derecho, que al no poseer las adaptaciones hemodinámicas para mantener el trabajo contra una carga muy elevada termina por volverse insuficiente.

### **3.1.8 EL VENTRÍCULO DERECHO**

La disfunción del ventrículo derecho es un marcador pronóstico en pacientes que cursan con enfermedades como la insuficiencia cardíaca, las cardiopatías congénitas y la hipertensión pulmonar. En el año 2006 el National Heart, Lung and Blood Institute estableció como tema prioritario en investigación la función y la falla del ventrículo derecho.<sup>18</sup>

#### **Fisiología**

El ventrículo derecho en condiciones normales tiene un grosor de su pared no mayor de 2 a 3 milímetros al final de la diástole.<sup>19</sup> Su apariencia es triangular cuando se observa de lado.<sup>20</sup> La pared del ventrículo derecho está compuesta principalmente de fibras musculares superficiales y profundas. Las superficiales están dispuestas de manera circunferencial y se continúan con las fibras del ventrículo izquierdo. Las fibras musculares profundas están dispuestas longitudinalmente de la base al ápex y se continúan con las fibras del septum interventricular.<sup>20</sup> El tipo de contracción del ventrículo derecho asemeja la peristalsis, con el inicio de la contracción a nivel del ápex y terminando con la contracción en el infundíbulo.<sup>19,20</sup> Las fibras superficiales al contraerse acortan el eje corto del ventrículo derecho y al contraerse las profundas acortan el eje longitudinal.<sup>20</sup> Por su parte, la contracción del ventrículo izquierdo favorece la expulsión de sangre del ventrículo

derecho debido a que la contracción de las fibras septales reduce la distancia de la pared libre del ventrículo derecho al septum interventricular.<sup>20</sup>

La circulación desde el ventrículo derecho está favorecida por la baja impedancia de la circulación pulmonar, lo que permite el paso de sangre del ventrículo derecho a la arteria pulmonar aun cuando el gradiente de presión se torna negativo. Cerca de 60% del volumen latido es expulsado después de haber ocurrido la presión pico ventricular.<sup>20</sup> De manera, que el ventrículo derecho mantiene un gasto igual al del ventrículo izquierdo, pero con mucho menor trabajo. De ahí, que la masa del ventrículo derecho sea en condiciones normales la sexta parte de la del ventrículo izquierdo.<sup>20</sup>

La curva de presión del ventrículo izquierdo tiene conformación rectangular, mientras que la curva de presión del ventrículo derecho tiene forma triangular debido a que el tiempo de contracción isovolumétrica en el ventrículo derecho es muy corto, ya que se sobrepasa rápidamente la presión diastólica pulmonar.<sup>19,20,21</sup> Sin embargo, a medida que aumenta la poscarga del ventrículo derecho, esta curva se hace más redondeada y se parece más a la del ventrículo izquierdo. No sucede así cuando se trata de una sobrecarga de volumen.<sup>20,21</sup> Cuando aumenta la poscarga del ventrículo derecho, se altera la orientación de las fibras interventriculares y la geometría ventricular.<sup>20</sup>

Las aurículas y los ventrículos comparten un septum común y además están contenidos dentro del pericardio. Esto hace que exista una relación fisiológica continua entre ambos ventrículos que da lugar a la interdependencia ventricular sistólica y diastólica.<sup>20</sup> En condiciones normales, dado que las presiones en el ventrículo izquierdo son mayores que las del derecho, el septum protruye hacia el lado derecho tanto en sístole como en diástole.<sup>20</sup> Cuando las presiones dentro del ventrículo derecho aumentan por arriba de las del ventrículo izquierdo ocurre el fenómeno contrario, y el septum se desplaza hacia la cavidad ventricular izquierda, lo que causa disminución en el llenado del ventrículo izquierdo y la caída del gasto cardíaco.<sup>20</sup>

### **3.1.8.1 HIPERTENSIÓN PULMONAR Y FALLA DEL VENTRÍCULO DERECHO**

Cuando aumenta la poscarga del ventrículo derecho se dan fenómenos adaptativos para compensar esta sobrecarga. De manera aguda, hay un aumento de la contractilidad con aumento de la frecuencia cardíaca. Esto es debido a que existe un aumento en la función contráctil debido al aumento a la sensibilidad de los miofilamentos al calcio.<sup>20</sup> Se ha descrito también un fenómeno de adaptación denominado autoregulación heterométrica, que es el mecanismo por el cual un aumento de la longitud de las fibras al final de la diástole produce un mayor volumen de expulsión.<sup>20</sup> Existe además un fenómeno de autoregulación homeométrica, en el que existe aumento en la contractilidad de manera independiente a la longitud de las fibras miocárdicas, y se cree que está provocado por canales mecanosensitivos y alteración en la dinámica del calcio.<sup>20</sup> Otro mecanismo propuesto es la elevación de catecolaminas. Los mecanismos de adaptación dependen de la velocidad a la que se aumente la poscarga al ventrículo derecho, de manera que, si no es lo suficientemente lenta para provocar hipertrofia, el ventrículo claudicará. En pacientes con hipertensión pulmonar crónica precapilar o poscapilar, el ventrículo derecho responde a la poscarga hipertrofiándose. Sin embargo, en estadios finales se dilata, se produce insuficiencia tricuspídea y finalmente gasto cardíaco bajo.<sup>22</sup>

### **3.1.8.2 DIAGNÓSTICO**

La falla cardíaca derecha se presenta cuando existe una obstrucción al llenado del ventrículo derecho o la incapacidad de este para expulsar la sangre de manera adecuada. La falla ventricular derecha aguda representa entre el 3 a 9% de los ingresos por falla cardíaca aguda y la mortalidad se encuentra entre 5 a 17%.<sup>22</sup>

Dentro de las manifestaciones clínicas de esta entidad podemos encontrar plétora yugular, ascitis, edema periférico, soplo de insuficiencia tricuspídea, síndrome de bajo gasto o taquiarritmias.<sup>18</sup>

La evaluación ecocardiográfica es de vital importancia en pacientes con falla ventricular derecha. Las recomendaciones de la American Society of Echocardiography y la European Association of Cardiovascular Imaging sugieren que se mida al menos un

parámetro de función del ventrículo derecho.<sup>22</sup> Este puede ser fracción de acortamiento, TAPSE, onda S del anillo tricuspídeo o índice de Tei.<sup>22</sup>

Se ha sugerido también que se realicen algunos marcadores bioquímicos como lactato, péptido natriurético, troponinas, pruebas de función hepática y pruebas de función renal.

### **3.1.8.3 TRATAMIENTO**

La mayor parte de estudios y revisiones del tratamiento de la falla ventricular derecha se basan en su presentación aguda. Para el tratamiento de la falla cardíaca derecha aguda se han propuesto como componentes del tratamiento la optimización de volumen, la utilización de vasopresores e inotrópicos e incluso el soporte mecánico circulatorio.<sup>22</sup> Sin embargo, para el tratamiento crónico de la falla ventricular derecha es poco lo que está descrito e incluso las guías del American College of Cardiology y de la European Society of Cardiology son escuetas en este punto.

En el contexto de un paciente con falla ventricular derecha crónica debe optimizarse la precarga, poscarga y la contractilidad. Se debe ser cuidados con el uso de diuréticos, y utilizar la dosis necesaria para tener una precarga adecuada que permita un buen gasto cardíaco sin causar lesión renal.<sup>18</sup> Los pacientes que tienen falla biventricular pueden beneficiarse de uso de beta bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA).<sup>18</sup>

La digoxina al parecer puede tener efectos en la mejoría clínica en estos pacientes, sin embargo, la evidencia que existe en favor de su uso se basa en sus efectos agudos después de la administración, y se desconoce su efecto en el tratamiento a largo plazo.

## 4. JUSTIFICACIÓN

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad crónica, progresiva e incapacitante, en la cual la alta presión en la circulación pulmonar y las elevadas resistencias vasculares conducen a la disfunción y posterior falla del ventrículo derecho.

En los últimos veinte años se ha logrado desarrollar terapias específicas para la enfermedad, con lo cual se ha logrado mejorar la sintomatología y la tolerancia al ejercicio y con resultados de algunos estudios que informaron mejora en la sobrevida de los pacientes. Sin embargo, a pesar de los beneficios de la utilización de estas terapias, la morbi mortalidad continúa siendo alta cuando se presenta la disfunción del ventrículo derecho, con sobrevida a los 5 años alrededor de 60%.<sup>23,24</sup>

Debido al éxito que tuvieron medicamentos como los beta bloqueadores, IECA y ARA en el tratamiento crónico de la falla ventricular izquierda, se estudiaron en pacientes con falla ventricular derecha, pero ningún estudio alcanzó resultados contundentes sobre el beneficio de su uso en pacientes que no tienen disfunción ventricular izquierda concomitante.<sup>18,25</sup>

La digoxina es un medicamento que se ha utilizado a lo largo de los años en el tratamiento de la falla ventricular izquierda, obteniendo beneficios principalmente en la reducción de los síntomas. Al parecer, su utilización en falla ventricular derecha aguda se relaciona con mejoras en el gasto cardíaco y marcadores serológicos de la respuesta al estrés. No se conocen sus efectos en el tratamiento a largo plazo en la clase funcional y la capacidad de ejercicio, por lo que se plantea la realización de este trabajo de investigación.

## 5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el efecto del uso de digoxina a largo plazo en la clase funcional de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar?

## 6. MATERIAL Y MÉTODOS

### 6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, longitudinal, retrolectivo, retrospectivo, comparativo.

### 6.2 OBJETIVO GENERAL

- Determinar el efecto del tratamiento con digoxina en la clase funcional de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar en comparación con pacientes que no utilizaron digoxina.

### 6.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar el efecto del tratamiento con digoxina en los metros totales de la caminata de 6 minutos de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar.
- Determinar el número de eventos en el último año definidos por visitas a urgencias u hospitalizaciones.
- Describir el tipo de tratamiento utilizado por los pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

### 6.4 POBLACIÓN

Se estudiaron 158 paciente consecutivos con diagnóstico de hipertensión pulmonar del grupo 1 que acudieron a la consulta externa de Cardioneumología del Instituto Nacional de Cardiología de México y que iniciaron tratamiento para hipertensión pulmonar entre 1996 y 2016. De estos se excluyeron 19 que no recibieron tratamiento específico para hipertensión arterial pulmonar y 9 que eran menores de 18 años al momento del último seguimiento.

### 6.5 MUESTRA

El diseño del estudio no requiere cálculo de muestra.

## 6.6 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de hipertensión pulmonar del grupo 1 que fueran idiopáticas, relacionadas con enfermedad del tejido conectivo o con cardiopatía congénita, que acudieron a la consulta externa de cardioneumología y que recibieron tratamiento específico para hipertensión arterial pulmonar, monoterapia o terapia dual.

## 6.7 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con hipertensión pulmonar causada por enfermedades pulmonares, disfunción del ventrículo izquierdo, valvulopatía aórtica, valvulopatía mitral, enfermedad tromboembólica crónica, disfunción del ventrículo derecho secundaria a cardiopatía isquémica.

## 6.8 MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio 158 pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar del grupo 1. Se revisaron los expedientes clínicos y se obtuvieron las características demográficas y clínicas.

Se obtuvieron del expediente los siguientes datos: edad ( se determinó la edad del paciente aquella que se calculó a la fecha del último seguimiento en la institución), género, tipo de hipertensión arterial pulmonar (idiopática, congénita, enfermedad del tejido conectivo), edad de diagnóstico, estado (vivo, muerto, pérdida de seguimiento), año de inicio de tratamiento, tratamiento recibido, clase funcional al inicio del tratamiento, última clase funcional, distancia de la caminata de 6 minutos al inicio del tratamiento, última distancia recorrida en caminata de 6 minutos.

Se analizaron dos grupos: pacientes que recibieron monoterapia o terapia combinada y digoxina y los que tenían monoterapia o terapia combinada sin digoxina.



## 6.9 VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición Operativa	Función dentro del Protocolo	Tipo de Variable	Unidades de Medición
Edad	Tiempo que una persona ha vivido, contada a partir del nacimiento.	Tiempo que ha vivido una persona, medido en años, tomada del expediente clínico calculada a la fecha del último seguimiento.	Descriptor	Cuantitativa discreta	Número de años vividos
Sexo	Conjunto de caracteres anatómicos y fisiológicos que distinguen masculino de femenino entre los individuos de una misma especie.	Se documentará de acuerdo a lo registrado en el expediente clínico.	Descriptor	Cualitativa nominal	0 = mujer 1 = hombre
Tipo Hipertensión arterial pulmonar	Grupo de pacientes con hipertensión pulmonar caracterizados hemodinámicamente por presencia de hipertensión pulmonar precapilar definida por presión capilar pulmonar <15 mmHg y una resistencia vascular pulmonar mayor de 3 unidades Wood en ausencia de otras causas de hipertensión pulmonar precapilar.	Presión media de la arteria pulmonar > 25 mmHg por cateterismo derecho, presión capilar pulmonar <15 mmHg, resistencia vascular pulmonar >3 unidades Wood, que sea de etiología idiopática, por enfermedad del tejido conectivo o por cardiopatía congénita.	Descriptor	Cualitativa nominal	1= idiopática 2= cardiopatía congénita 3=enfermedad tejido conectivo
Clase funcional	Medida de la severidad de la hipertensión pulmonar que se refleja en el impacto en los síntomas y actividad física.	Presencia de síntomas en relación a la actividad física según se registre en el expediente clínico.  Inicial: Clase funcional más cercana al inicio del tratamiento.  Final: Clase funcional más cercana a la fecha del último seguimiento.	Dependiente	Cualitativa ordinal	Clase I: Sin limitación en la actividad física. Clase II: Leve limitación de la actividad física. Cómodos en reposo. La actividad física ordinaria causa síntomas. Clase III: Marcada limitación de la actividad física. La actividad menor de la ordinaria causa síntomas. Clase IV: Síntomas en reposo.
Caminata de 6 minutos	Prueba de ejercicio submáxima que mide la distancia que camina un paciente en un terreno plano, duro, durante 6 minutos.	Distancia en metros recorrida durante 6 minutos.  Inicial: distancia recorrida más cercana al inicio del tratamiento.  Final: Clase funcional más cercana a la fecha del último seguimiento.	Dependiente	Cuantitativa continua	Número de metros caminados
Tiempo de diagnóstico	Tiempo medido en años desde que se hizo el diagnóstico.	Tiempo en años desde el diagnóstico hasta la fecha del último seguimiento según el expediente clínico.	Descriptor	Cuantitativa discreta	Número de años
Tiempo de tratamiento	Tiempo medido en años que un paciente ha utilizado algún medicamento.	Tiempo en años desde la fecha del inicio del tratamiento hasta la fecha del último seguimiento documentado en el expediente clínico.	Descriptor	Cuantitativa discreta	Número de años
Estado	Condición clínica del paciente.	Condición del paciente a la fecha de último seguimiento. -Muerto -Vivo -Pérdida de seguimiento	Descriptor	Cualitativa nominal	Muerte=1 Vivo=2 Perdió seguimiento =3
Eventos	Acontecimiento que ocurre en un lugar y momento dados.	Número de visitas a urgencias u hospitalizaciones en el último año de seguimiento.	Descriptor	Cuantitativa discreta	Número de hospitalizaciones o visitas a urgencias
Tratamiento específico para hipertensión arterial pulmonar	Medicamento para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.	Tipo de medicamento -Inhibidores de PDE5: sildenafil -Riociguat -Selexipag -Antagonistas del receptor de	Descriptor	Cualitativa nominal	Si=1 No=0

		endotelina: bosentan, macitentan, sitaxsentan, ambrisentan -Calcio antagonistas: nifedipino, diltiazem -Análogos de prostaciclina: teprostinil, iloprost			
<b>Monoterapia</b>	Uso de un medicamento específico para hipertensión arterial pulmonar.	Tipo de medicamento -Inhibidores de PD5: sildenafil -Riociguat -Selexipag -Antagonistas del receptor de endotelina: bosentan, macitentan, sitaxsentan, ambrisentan -Calcio antagonistas: nifedipino, diltiazem -Análogos de prostaciclina: teprostinil, iloprost	Descriptora	Cualitativa nominal	Si=1 No=0
<b>Terapia combinada</b>	Uso de dos medicamentos específicos para hipertensión arterial pulmonar.	Combinación de medicamentos específicos para hipertensión arterial pulmonar de dos distintas familias.	Descriptora	Cualitativa nominal	Si=1 No=0
<b>Digoxina</b>	Glucósido digitálico inotrópico positivo, cronotrópico negativo para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.	Utilización de digoxina en el tratamiento del paciente.	Descriptora	Cualitativa nominal	Si=1 No=0
<b>Terapia de soporte</b>	Medicamentos que se adjuntan al tratamiento específico de una enfermedad.	Uso de diuréticos, IECA, ARA, beta bloqueadores.	Descriptora	Cualitativa nominal	Si=1 No=0

## 7. ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizó el software SPSS para el análisis de datos. Los resultados descriptivos se presentaron con frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y con medias y desviación estándar para las variables cuantitativas. Se determinó la distribución de normalidad. La significancia estadística ( $p < .05$ ) de comparaciones entre grupos se realizó con chi cuadrado para variables cualitativas y con t de Student para variables cuantitativas. Para la clase funcional se realizó una comparación del cambio en la distribución de proporciones en mediciones de variables dicotómicas con el test de McNemar cuando el paciente es su propio control.

## 8. RESULTADOS

Se estudiaron 130 pacientes que eran elegibles para el estudio. La edad promedio de la población total fue de 41 años. (Tabla 1)

Ochenta y siete por ciento de la población son mujeres. De estas, 27 (20.7%) se encontraban con tratamiento con digoxina y 87 (66.9%) sin ella. (Tabla 1)

El promedio de años desde el diagnóstico fue de  $6.6 \pm 7.9$  años, siendo mayor para los pacientes que utilizaron digoxina con  $9 \pm 11.3$  años en comparación con quienes no usaron digoxina que tuvieron en promedio  $5.9 \pm 6.6$  años de diagnóstico. En cuanto al tiempo de tratamiento con terapia para hipertensión arterial pulmonar, este fue en general de  $4 \pm 4.9$ . Los pacientes en el grupo de digoxina tuvieron en promedio más años de tratamiento que el grupo sin digoxina,  $5.3 \pm 5.6$  años y  $3.7 \pm 4.7$  años respectivamente. (Tabla 1)

El tipo de hipertensión arterial pulmonar más frecuente fue la idiopática, que representó el 45.4% de la población, 40% no utilizó digoxina y 5.4% sí. El segundo tipo más numeroso fue la hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatías congénitas, que representó el 40% de la población. Al igual que en el grupo de pacientes con hipertensión pulmonar idiopática, la mayoría no utilizó digoxina. Los pacientes que estaban con digoxina, el 50% eran HAP asociada a cardiopatía congénita. La cardiopatía congénita más frecuente fue la comunicación interauricular, que representó el 17.6% del total de la población y la segunda en frecuencia fue la persistencia del conducto arterioso, el cual representó el 13.1% de la población total. Menos frecuente fue la comunicación interventricular (4.6%) y algunas combinaciones de anomalías. En cuanto a hipertensión arterial pulmonar relacionadas con enfermedades del tejido conectivo, estas representaron el 14.6% de la población. El diagnóstico más frecuente fue el lupus eritematoso sistémico (5.4%), seguido de escleroderma (4.6%). No existió diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la utilización de digoxina y el subtipo de hipertensión arterial pulmonar. (Tabla 1)

Durante el seguimiento se encontró que 76 (58.5%) pacientes estaban vivos, 15 (11.5%) habían fallecido y 39 (30%) habían perdido el seguimiento. (Tabla 1)

Tabla 1. Características basales.

	Total (n=130) X±DS	No digoxina (n=101) X±DS	Digoxina (n=29) X±DS	p
<b>Edad</b>	41±14.9	39.7 ±14.8	45.6 ± 14.3	0.062
<b>Femenino</b>	114 (87.7%)	87 (66.9%)	27 (20.7%)	0.314
<b>Masculino</b>	16 (12.3%)	14 (10.7%)	2 (1.7%)	
<i>Diagnóstico</i>				
<b>Diagnóstico (años)</b>	6.6 ± 7.9	5.9 ± 6.6	9 ± 11.3	0.06
<b>Tratamiento (años)</b>	4 ± 4.9	3.7 ± 4.7	5.3 ± 5.6	0.127
<i>Tipo HAP</i>				
<b>Idiopática</b>	59 (45.4%)	52 (40%)	7 (5.4%)	0.008
<b>Congénita</b>	52 (40%)	38 (29.2%)	14 (10.8%)	
<i>Subtipo</i>				
<b>CIA</b>	23 (17.6%)	18 (13.8%)	5 (3.8%)	0.008
<b>CIV</b>	6 (4.6%)	4 (3%)	2 (1.5%)	
<b>PCA</b>	17 (13.1%)	12 (9.3%)	5 (3.8%)	
<b>CIA+CIV</b>	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	
<b>CIA+PCA</b>	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	
<b>CIV+PCA</b>	4 (3.1%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	
<b>Enfermedad T.C.</b>	19 (14.6%)	11 (8.4%)	8 (6.2%)	
<b>LES</b>	7 (5.4%)	6 (4.6%)	1 (0.8%)	
<b>RUPUS</b>	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	
<b>Escleroderma</b>	6 (4.6%)	1 (0.8%)	5 (3.8%)	
<b>Mixta</b>	2 (1.5)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	
<b>CREST</b>	2 (1.5%)	2 (1.5)	0	
<b>LES+Sjogren</b>	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	
<i>Estado</i>				
<b>Vivo</b>	76 (58.5%)	59 (45.4%)	17 (13.1%)	0.15
<b>Falleció</b>	15 (11.5%)	9 (6.9%)	6 (4.6%)	
<b>Perdió seguimiento</b>	39 (30%)	33 (25.4%)	6 (4.6%)	

CIA: Comunicación interauricular; CIV: Comunicación interventricular; CREST: Síndrome de CREST; HAP: Hipertensión arterial pulmonar; LES: Lupus eritematoso sistémico; m=metros; T.C.: Tejido conectivo.

En la tabla 2 se describe el tipo de medicamento específico para hipertensión arterial pulmonar utilizado, ya fuera en monoterapia o combinación. Noventa y dos pacientes (70.7%) utilizaron inhibidores de la fosfodiesterasa 5, la mayor parte en el grupo sin digoxina, siendo la diferencia estadísticamente significativa. Cuarenta (30.7%) utilizaron antagonistas del receptor de endotelina, de los cuales veintiséis no utilizaron digoxina. La diferencia fue estadísticamente significativa. El tercer tipo de medicamento más utilizado fueron los bloqueadores de canales de calcio, que fueron utilizados por 20 (15.4%) pacientes, la mayoría en el grupo sin digoxina. La diferencia fue estadísticamente significativa. Los análogos de prostaciclina fueron utilizados por 19 (14.6%) pacientes, la mayoría en el grupo sin digoxina, sin alcanzar significancia estadística. El riociguat y el selexipag se utilizaron con menos frecuencia.

Tabla 2. Tipo de medicamento utilizado.

	Total (n=130)	Digoxina no (n=101)	Digoxina si (n=29)	p
<i>Tipo de Medicamento</i>				
<b>PDE5</b>	92 (70.7%)	65 (50%)	27 (20.7%)	0.003
<b>Riociguat</b>	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0.591
<b>BCC</b>	20 (15.4%)	19 (14.6%)	1 (0.8%)	0.043
<b>ERA</b>	40 (30.7%)	26 (20%)	14 (10.7%)	0.02
<b>Prostaciclina</b>	19 (14.6%)	17 (13.1%)	2 (1.5%)	0.176
<b>Selexipag</b>	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0.343

Ochenta y cuatro pacientes (64.6%) utilizaron monoterapia, 71 (54.6%) en el grupo sin digoxina y 13 (10%) en el grupo con digoxina. La terapia combinada fue utilizada por 46 (35.3%) pacientes, de los cuales 30 (23%) no utilizaron digoxina y 16 (12.3%) sí la utilizaron. La diferencia fue estadísticamente significativa para el uso de monoterapia. (Tabla 3)

De los pacientes que utilizaron monoterapia, 46 (35.3%) utilizaron sildenafil, de los cuales 35 (26.9%) no utilizaron digoxina y 11 (8.4%) sí la utilizaron. El segundo medicamento más frecuente utilizado como monoterapia fue el bosentan, mismo que fue utilizado por 10 (7.7%) pacientes, la mayor parte en el grupo sin digoxina. Le sigue en frecuencia el teprostinil, que fue utilizado por 8 (6.2%) pacientes, 7 (5.4%) sin digoxina y 1 (0.8%) con digoxina. Un menor número de pacientes utilizaron nifedipino (4.6%), amlodipino (3.8%), diltiazem (1.5%), macitentan (1.5%), sitaxsentan (0.8%) e iloprost (0.8%). (Tabla 3)

Entre los pacientes que utilizaron terapia combinada, la combinación más frecuente fue sildenafil/bosentan, misma que la utilizaron 17 (13%) pacientes, 9 (6.9%) en el grupo sin digoxina y 8 (6.1%) en el grupo con digoxina. La segunda combinación más frecuente fue sildenafil/teprostinil, que fue utilizada por 9 (6.9%) pacientes, 8 (6.2%) sin digoxina y 1 (0.8%) con digoxina. La tercera combinación por orden de frecuencia fue sildenafil/macitentan en 5 (3.8%) pacientes, 3 (2.3%) sin digoxina y 2 (1.5%) con digoxina. (Tabla 3)

El tratamiento de soporte más utilizado fueron los diuréticos. Estos los utilizaron 66 (50.7%) pacientes, 42 (32.3%) sin uso concomitante de digoxina y 24 (18.4%) con digoxina. La diferencia fue estadísticamente significativa. Diez (7.7%) utilizaron

inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, 4 (3%) antagonistas del receptor de angiotensina y 1 (0.8%) betabloqueador. (Tabla 3)

Tabla 3. Estrategia terapéutica.

	Total (n=130)	Digoxina no (n=101)	Digoxina si (n=29)	p
<b>Monoterapia</b>	84 (64.6%)	71 (54.6%)	13 (10%)	0.011
<b>Inhibidor PDE5</b>				
<b>Sildenafil</b>	46 (35.3%)	35 (26.9%)	11 (8.4%)	
<b>Tadalafil</b>	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	
<b>Riociguat</b>	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	
<b>BCC</b>				
<b>Amlodipino</b>	5 (3.8%)	5 (3.8%)	0	
<b>Nifedipino</b>	6 (4.6%)	6 (4.6%)	0	
<b>Diltiazem</b>	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0.798
<b>ERA</b>				
<b>Bosentan</b>	10 (7.7%)	9 (6.9%)	1 (0.8%)	
<b>Macitentan</b>	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	
<b>Sitaxsentan</b>	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	
<b>Prostaciclina</b>				
<b>Tprostinil</b>	8 (6.2%)	7 (5.4%)	1 (0.8%)	
<b>Iloprost</b>	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	
<b>Combinación</b>	46 (35.3%)	30 (23%)	16 (12.3%)	
<b>iPDE5+BCC</b>				
<b>Amlodipino/Sildenafil</b>	3 (2.3%)	3 (2.3%)	0	
<b>Nifedipino/Sildenafil</b>	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	
<b>iPDE5+ERA</b>				
<b>Sildenafil/Bosentan</b>	17 (13%)	9 (6.9%)	8 (6.1%)	
<b>Sildenafil/Macitentan</b>	5 (3.8%)	3 (2.3%)	2 (1.5%)	
<b>Sildenafil/Ambrientan</b>	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	
<b>Sildenafil/Sitaxsentan</b>	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0.275
<b>Tadalafil/Bosentan</b>	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	
<b>PDE5+Prostaciclina</b>				
<b>Sildenafil/Tprostinil</b>	9 (6.9%)	8 (6.2%)	1 (0.8%)	
<b>Sildenafil/Iloprost</b>	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	
<b>Sildenafil+Selexipag</b>	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	
<b>BCC+ERA</b>				
<b>Nifedipino/Bosentan</b>	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	
<b>Soporte</b>				
<b>Diurético</b>	66 (50.7%)	42 (32.3%)	24 (18.4%)	0.00
<b>IECA</b>	10 (7.7%)	6 (4.6%)	4 (3%)	0.162
<b>ARA</b>	4 (3%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	0.895
<b>Beta bloqueador</b>	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0.591

ARA= antagonista del receptor de angiotensina; BCC= bloqueador de canal de calcio; ERA= antagonista de receptor de endotelina; IECA= inhibidor de enzima convertidora de angiotensina; iPDE5= inhibidor de la fosfodiesterasa 5.

La caminata de 6 minutos al inicio del tratamiento fue de 193±183 metros para la población total, siendo esta mayor para los pacientes sin digoxina, sin diferencia estadísticamente significativa. La caminata de 6 minutos final fue de 235±240 metros para la población total, habiendo recorrido en promedio más metros los pacientes sin digoxina, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. (Tabla 4)

En relación al número de eventos, que se definió por visitas a urgencias u hospitalizaciones, los pacientes con digoxina tuvieron en promedio mayor número de eventos en comparación con los pacientes sin digoxina, siendo esta diferencia no estadísticamente significativa. (Tabla 4)

Tabla 4. Caminata de 6 minutos y número de eventos.

	<b>Total m. X±DS</b>	<b>Sin digoxina m. X±DS</b>	<b>Con digoxina m. X±DS</b>	<b>p</b>
<b>Caminata inicial (m.)</b>	193±183	194 ± 185	188 ± 182	0.876
<b>Caminata final (m.)</b>	235±240	242 ± 258	211 ± 164	0.535
<b>Eventos</b>	0.56±0.79	0.47 ± 0.62	0.86 ± 1.18	0.101

m=metros

La clase funcional inicial fue NYHA 1 en 31 (12.8%) pacientes, NYHA 2 en 68 (52.3%) pacientes, NYHA 3 en 27 (20.8%) pacientes y NYHA 4 en 2 (1.5%) pacientes. Esta no se determinó en 2 pacientes. La clase funcional final fue NYHA 1 en 44 (33.8%) pacientes, NYHA 2 en 53 (40.8%) pacientes, NYHA 3 en 27 (20.8%) pacientes y NYHA 4 en 5 (3.8%) pacientes. No se determinó la clase funcional final en 1 paciente. El cambio en la clase funcional no fue estadísticamente significativo independientemente del uso de digoxina cuando el paciente fue su propio control. (Tabla 5)

Tabla 5. Clase funcional inicial y final.

<b>NYHA inicial</b>	<b>n (%)</b>	<b>NYHA final</b>	<b>n (%)</b>	<b>p</b>
<b>1</b>	31 (23.8%)	<b>1</b>	44 (33.8%)	0.157
<b>2</b>	68 (52.3%)	<b>2</b>	53 (40.8%)	
<b>3</b>	27 (20.8%)	<b>3</b>	27 (20.8%)	
<b>4</b>	2 (1.5%)	<b>4</b>	5 (3.8%)	

NYHA= New York Heart Association.

## 9. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

En nuestro estudio se encontraron hallazgos similares a los que se han documentado en otras investigaciones, con una edad al momento del diagnóstico en promedio alrededor de los 41 años, la cual es similar a la encontrada por Quezada Loaiza y su grupo, que encontraron una edad promedio en su estudio entre los 40 y 45 años y en promedio más joven que la población estudiada por Farber.<sup>24,26</sup>

En cuanto a la distribución por género es notable el predominio del género femenino con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar, que representó el 87.7% de nuestra población. Dicha distribución se mantiene constante en diferentes estudios, en donde las mujeres han representado más del 70% de la población.<sup>24,26,27</sup>

El diagnóstico más frecuente fue hipertensión arterial pulmonar de etiología idiopática, seguido por las cardiopatías congénitas y en tercer lugar la que se asocia a enfermedades del tejido conectivo. Quezada Loaiza en su estudio también encontró mayor frecuencia de diagnóstico de hipertensión pulmonar arterial idiopática, sin embargo, en su población la segunda más frecuente fue la hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades del tejido conectivo y las cardiopatías congénitas ocuparon el tercer puesto en frecuencia.<sup>26</sup>

La mayor parte de nuestros pacientes (64.6%) utilizaron monoterapia como tratamiento, siendo también la estrategia terapéutica predominante en el estudio de Quezada Loaiza, en el cual 85% utilizó monoterapia.<sup>26</sup> En nuestro estudio el 34.3% de pacientes utilizaron terapia combinada, en comparación con el estudio de Quezada Loaiza, en el cual la terapia combinada se utilizó como doble terapia en 11% de pacientes y triple terapia 2%. La principal diferencia parece ser el tipo de medicamento utilizado, ya que en nuestra población predomina el uso de inhibidores de fosfodiesterasa 5 y en otros estudios predomina el uso de prostaciclina, lo cual puede estar en relación con el acceso a este tipo de medicamentos.<sup>26</sup>

En relación a los parámetros clínicos, parece ser que en promedio nuestros pacientes alcanzaron menores distancias en la caminata de 6 minutos, tanto inicial, con promedio de 193 metros caminados, como la caminata final con 235 metros recorridos. En los estudios



de Quezada Loaiza, Farber y Barst, en los cuales la distancia recorrida supera los 300 metros.<sup>24,26,27</sup>

La mayor parte de pacientes en nuestro estudio (52.3%) se encontraban en clase funcional NYHA II al inicio del seguimiento, seguido de clase funcional NYHA I (23.8%) y menor porcentaje de pacientes en NYHA III (20.8%). Los pacientes con clase funcional NYHA IV representaron solo 1.5%. La clase funcional final mantuvo esta tendencia, con 40.8% de pacientes en NYHA II, 33.8% NYHA I, 20.8% NYHA III y solo 3.8% clase NYHA IV. Como se mencionó previamente, el cambio en la clase funcional no fue estadísticamente significativa independientemente del uso de digoxina. En contraparte, en el estudio de Quezada Loaiza, el 72% de pacientes se encontraban en clase funcional III-IV. Barst encontró 45% de pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática en su estudio en clase funcional III y 31% en clase funcional II, y de los pacientes con cardiopatías congénitas 47% en clase III y 36% en clase II. En el estudio de Farber la mayor parte se encontraban en clase III seguido por la clase funcional II.<sup>24,26,27</sup>

En cuanto al efecto de la digoxina sobre las variables estudiadas, no disponemos de estudios en la literatura para comparar nuestros hallazgos. El estudio más grande sobre uso de digoxina en hipertensión arterial pulmonar se realizó en pacientes con falla ventricular derecha aguda, en donde demostró beneficios a corto plazo en los parámetros hemodinámicos.<sup>13</sup> Sin embargo, estos resultados no son comparables con los de nuestro estudio en el que el objetivo era determinar su efecto a largo plazo. No obstante, con los hallazgos de este estudio se puede inferir que los pacientes que utilizaron digoxina eran pacientes con enfermedad más avanzada, ya que en promedio eran 5 años mayores que los pacientes que no usaron digoxina, tenían en promedio 3 años más de haber sido diagnosticados y tenían en promedio 2 años más de tratamiento específico para hipertensión arterial pulmonar. Además, 24 (82.7%) pacientes del total de 29 que utilizaron digoxina tenían tratamiento de soporte con diuréticos, lo que sugiere que en general se encontraban más sintomáticos y con mayor sobrecarga hídrica. Los resultados sugieren que la digoxina no mejora la clase funcional, pero es probable que el uso de esta evite el deterioro de la misma. Esta situación puede inferirse también con los resultados de la caminata de 6 minutos, en donde existió mejora en la distancia recorrida aun cuando los pacientes con

digoxina caminaron menos distancia que aquellos sin digoxina, lo que sugiere también enfermedad más avanzada en pacientes en quienes se utilizó digoxina.

## 10.CONCLUSIONES

En el presente estudio, el uso crónico de digoxina no se relacionó con un cambio significativo en la clase funcional. Hay datos que sugieren que la digoxina se utilizó en pacientes con enfermedad más avanzada. El estudio tiene la limitante de ser retrospectivo, por lo que se necesitan estudios prospectivos que traten sobre el uso de digoxina en el tratamiento a largo plazo en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

## 11.BIBLIOGRAFÍA

1. Hatano S, Primary Pulmonary Hypertension Report on a WHO Meeting, Ginebra, Octubre 15-17 de 1975. World Health Organization, Ginebra 1975.
2. Simonneau G, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. Journal of the American College of Cardiology Vol. 62, No. 25, Suppl D, 2013 ISSN 0735-1097
3. Galié N, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) European Heart Journal (2016) 37, 67–119 doi:10.1093/eurheartj/ehv317
4. Humbert M, Edmund M, et al. Advances in Therapeutic Interventions for Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. Circulation. 2014;130:2189-2208.
5. Tuder M, Marecki J, et al. Pathology of Pulmonary Hypertension. Clin Chest Med. 2007 March; 28(1):23-vii.
6. Christman B, McPherson C, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. The New England Journal of Medicine. 1992 Vol. 327, No.2, 70-75.
7. Giaid A, Yanagisawa M, et al. Expression of endothelin 1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. The New England Journal of Medicine. 1993 Vol. 328, No. 24, 1732-1739.
8. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in patients with pulmonary hypertension. The New England Journal of Medicine. 1995 Vol. 333, No. 4, 214-221.
9. Narváez O, et al. Diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar Primaria en el Adulto. México: Secretaría de Salud, 2010.

10. Juárez H, Liquidano E, et al. Hipertensión Arterial Pulmonar. Manifestaciones clínicas y tratamiento con sildenafil en niños. Revisión de literatura y análisis de 11 casos. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*. Vol. 10, No. 1, 2015.
11. Liu C, Liu K, et al. Treatments for pulmonary arterial hypertension. *Respiratory Medicine* (2006) 100, 765-774.
12. Patel R, Aronow W, et al. Treatment of pulmonary hypertension. *Med Sci Monit*, 2012; 18(4): RA31-39.
13. Rich S, Seidlitz M, et al. The Short-term Effects of Digoxin in Patients With Right Ventricular Dysfunction From Pulmonary Hypertension. *Chest*. 114/3/September, 1998. P. 787-792.
14. Howard L.S. Prognostic factors in pulmonary arterial hypertension: assesing the course of the disease. *European Respiratory Review*. 2011;20: 122, 236-242.
15. Popa A. Bosentan (Tracleer), a New Agent for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Cleveland Clinic Pharmacotherapy Update Volume V, Number 2, March/April 2002*.
16. Kane G, Maradit-Kremers H, et al. Integration of Clinical and Hemodynamic Parameters in the Prediction of Long term Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 139/6/ June 2011. P. 1285-1293.
17. Raymond R, Hinderliter A, et al. Echocardiographic Predictors of Adverse Outcome in Primary Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 39, No. 7, 2002.
18. Skhiri M, Hunt S, et al. Evidence Based management of Right Heart Failure: a Systematic Review of an Empiric Field. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63(4):451-71.
19. Greyson C. Pathophysiology of right ventricular failure. *Crit Care Med*. 2008 Vol. 36, No.1. P. s57-s65.

20. Bronicki R, Baden H. Pathophysiology of right ventricular failure in pulmonary hypertension. *Pediatr Crit Care Med* 2010 Vol. 11, No2. P. s15-s22.
21. Maron B. Emerging hemodynamic signatures of the right heart (Third International Right Heart Failure Summit, Part 2) Conference Paper. *Pulm Circ* 2014;4(4):705-716.
22. Harjola V, Mebazaa A, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure* (2016) 18,226-241.
23. McGoon M, Miller D. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *Eur Respir Rev* 2012;21: 123, 8-18.
24. Farber H, Miller D, et al. Five-Year Outcomes of Patients Enrolled in the REVEAL Registry. *CHEST* 2015; 148 (4): 1043-1054.
25. Badlam J, Bull T. Steps forward in the treatment of pulmonary arterial hypertension: latest developments and clinical opportunities. *Ther Adv Chronic Dis* 2017, Vol. 8 (2-3) 47-64.
26. Quezada Loaiza CA, et al. La evolución de la hipertensión arterial pulmonar a lo largo de 30 años: experiencia de un centro de referencia. *Rev Esp Cardiol*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.12.029>
27. Barst R, Ivy D, et al. Four and Seven Year Outcomes of Patients with Congenital Heart Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension (from the REVEAL registry). *Am J Cardiol* 2014;113:147e155