



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

“COVARIABILIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL PULMONAR Y LA
TOLERANCIA EN LA PRUEBA DE CAMINATA DE SEIS MINUTOS EN
ESCLERODERMIA”

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :
DRA. BRENDA GRISEL RODRIGUEZ CORCHADO

A S E S O R :
DRA. MARÍA DEL PILAR CRUZ DOMÍNGUEZ
DRA. ANA LILIA PERALTA AMARO

MEXICO D.F

2015





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DR. JESÚS ARENAS OSUNA
Jefe de la División de Educación Médica
UMAE “DR ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA
Profesor Titular del Curso de Posgrado en Medicina Interna
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DRA. BRENDA GRISEL RODRÍGUEZ CORCHADO
Médico Residente de Medicina Interna

Número de Registro
R-2012-3501-108

ÍNDICE

I. RESUMEN	4
II. SUMMARY.....	5
III. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	6
IV. MATERIAL Y MÉTODO.....	22
V. RESULTADOS.....	24
VI. DISCUSIÓN.....	35
VII. CONCLUSIÓN.....	40
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	41
IX. ANEXOS.....	45

I. RESUMEN

“COVARIABILIDAD DE LA PRESIÓN ARTERIAL PULMONAR Y LA TOLERANCIA EN LA PRUEBA DE CAMINATA DE SEIS MINUTOS EN ESCLERODERMIA”.

INTRODUCCIÓN: La enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y la hipertensión arterial pulmonar (HAP) son complicaciones pulmonares graves de la esclerosis sistémica (ES) que se asocian con limitación funcional severa, con mal pronóstico para la supervivencia a largo plazo. La prueba de caminata de 6 minutos (PC6min) tiene valor pronóstico de la morbimortalidad, capacidad funcional y evaluación del tratamiento.

OBJETIVO: Cuantificar y correlacionar la asociación entre la PSAP y la CVF con los metros caminados en la PC6min en pacientes con HAP asociada a ES.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional, de correlación, ambispectivo, descriptivo, abierto. Fueron analizados 74 pacientes con ES del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza. Se realizó análisis descriptivo con distribución de frecuencias y pruebas de correlación de Spearman, para comparar MC, con la severidad de la HAP y la CVF.

RESULTADOS: Para toda la muestra correlación MC con CVF fue $r=0.14$, MC con PSAP $r= -0.419$ ($p= <0.01$); en el grupo de HAP la correlación MC con CVF fue $r=0.519$ ($p= <0.05$); MC con PSAP $r= 0.249$.

CONCLUSIONES: En este estudio no existió una correlación entre la PSAP y la CVF con los MC en la PC 6min en pacientes con HAP asociados a ES, existiendo otros factores como edad, peso y estatura que influyen en la distancia caminada.

PALABRAS CLAVE: Esclerosis sistémica, prueba de caminata de 6 minutos, hipertensión arterial pulmonar.

II. SUMMARY

"COVARIABILITY PULMONARY BLOOD PRESSURE AND TOLERANCE IN THE TRIALS OF SIX MINUTES WALK ESCLERODERMIA".

INTRODUCTION: Interstitial lung disease (ILD) and Pulmonary arterial hypertension (PAH) are two serious pulmonary complications of systemic sclerosis (SS) associated with severe functional limitation, with poor prognosis for long term survival. The walk test six minutes (6MWT) has prognostic value for mortality and morbidity, functional capacity and treatment evaluation.

OBJECTIVE: To quantify and correlate the association between the SPPA and FVC with 6MWT meters walked in patients with PAH associated with SS.

MATERIAL AND METHODS: Observational, correlation, ambispective, descriptive, open study. Were analyzed 74 patients with SS Specialty Hospital of La Raza National Medical Center. Descriptive analysis with frequency distribution and Spearman correlation tests were conducted to compare WM, with the severity of PAH and FVC.

RESULTS: For all the sample correlation WM with FVC was $r = 0.14$, WM with SPPA $r = -0.419$ ($p < 0.01$); PAH group in the WM with FVC correlation was $r = 0.519$ ($p = < 0.05$); WM with SPPA $r = 0.249$.

CONCLUSIONS: In this study there was no correlation between the SPPA and FVC with 6MWT in patients with PAH associated with SS, there are other factors such as age, weight and height that influence the distance walked.

KEYWORDS: Systemic sclerosis, walk test six minutes, pulmonary hypertension.

II. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La esclerosis sistémica (ES) o esclerodermia es una enfermedad del tejido conectivo de origen desconocido, con manifestaciones clínicas multisistémicas que sigue un curso variable e impredecible (1,2). Las características principales de la esclerodermia son la producción de colágena, trastornos vasculares y trastornos autoinmunes (3).

Es una enfermedad relativamente rara con distribución mundial, más frecuente en las mujeres de mediana edad con una relación mujer:hombre que va de 3:1 a 14:1 (1). Se estima que 75.000-100.000 personas por año en los Estados Unidos (EE.UU.) padecen ES (4). A nivel mundial, las tasas de prevalencia e incidencia varían en los diferentes estudios, siendo de 3.1 a 20.8 por cada 100.000 habitantes y de 0.4 a 1.2 por 100.000 habitantes, respectivamente (5). Aunque se ha mejorado el manejo de las complicaciones, la ES todavía se considera incurable con una supervivencia a 10 años del 55% para la forma cutánea difusa (1).

La etiología de la esclerodermia es desconocida, se proponen factores genéticos (polimorfismos del HLA: DR3, DR5/11, en japoneses DR2), factores étnicos (hispanos y afroamericanos), factores ambientales (policloruro de vinilo, aceite tóxico de colsa, L-triptófano, sílice, etc.), factores hormonales e inmunológicos y agentes infecciosos (citomegalovirus, virus del herpes simple, retrovirus, parvovirus y *Helicobacter pylori*) (5-8).

Ninguna hipótesis ha unificado todos los aspectos implicados en la patogenia de la ES. Se involucran fundamentalmente tres tipos de células: fibroblastos, células endoteliales y células del sistema inmune, en particular linfocitos T y B (LT y LB). Las alteraciones en estas células originan los cambios patológicos y clínicos que caracterizan a la enfermedad: depósito exagerado de colágeno y otras proteínas de la matriz extracelular que produce fibrosis cutánea y

visceral progresiva; obliteración de la luz de pequeñas arterias y arteriolas; anomalías inmunológicas, a nivel humoral y celular, incluyendo producción de autoanticuerpos; infiltración de los tejidos afectados por células mononucleares y desequilibrio entre citocinas, linfocinas y producción del factor de crecimiento transformante beta (7).

ENFERMEDAD PULMONAR EN ESCLEROSIS SISTÉMICA

La enfermedad pulmonar está presente en la mayoría de los pacientes con esclerodermia (tanto en la forma limitada como en la forma difusa) y representa la principal causa de mortalidad. Los pacientes con esclerodermia presentan principalmente dos tipos de afecciones pulmonares: la fibrosis intersticial e hipertensión arterial pulmonar (HAP), aunque se han reportado también otras entidades nosológicas como la neumonía por aspiración, hemorragia alveolar, más raras aún: telangiectasia endotraqueal, neumoconiosis, neumotórax, enfermedad pleural y neoplasias (1).

La afección pulmonar intersticial se presenta en cerca del 70-80%, en tanto que la HAP suele ser secundaria a la misma afección pulmonar intersticial o por enfermedad cardíaca, sin embargo en la variedad limitada de la ES es frecuente encontrar HAP aislada, asociado a anticuerpos anti-centrómero. La evolución de la afección pulmonar es progresiva y de forma gradual, realmente es raro que antecedan las manifestaciones pulmonares a las manifestaciones cutáneas (1, 8).

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

La hipertensión pulmonar es una patología de la circulación pulmonar. Su presencia, se relaciona a alteraciones intrínsecas del endotelio vascular pulmonar, a la presencia de enfermedades cardíacas, pulmonares o sistémicas. El

diagnóstico preciso del origen de la hipertensión pulmonar permite establecer un adecuado plan de tratamiento, así como determinar el pronóstico de la enfermedad. En los pacientes con hipertensión pulmonar, ya sea idiopática o asociada con otras etiologías, existe disnea de esfuerzo. La presencia de falla cardiaca derecha (generalmente de curso progresivo) manifestada por reducción del gasto cardiaco o elevación de la presión auricular derecha, se asocia con deterioro clínico y mal pronóstico.

La rapidez con que esto ocurre es variable, y generalmente está relacionado a la edad de inicio, así como las condiciones asociadas. Los pacientes con hipertensión pulmonar y enfermedad cardiovascular izquierda comúnmente tienen una evolución lenta y progresiva, mientras que los pacientes con síndrome de CREST (calcinosis, Raynaud, esclerodactilia y telangiectasia) o hipertensión portal presentan un curso rápido, generalmente fatal.

Durante las últimas décadas, se desarrollaron clasificaciones basadas en las características clínicas, etiología y pronóstico de la hipertensión pulmonar, con el propósito de dirigir la investigación sobre las opciones diagnósticas y terapéuticas de la enfermedad. El esfuerzo iniciado en Ginebra en 1973 durante el Primer Simposium Mundial sobre Hipertensión Pulmonar, presentó las bases de la clasificación desarrollada en Venecia, Italia, en 2003 durante el Tercer Simposium sobre Hipertensión Pulmonar, misma que actualmente pretende dirigir la investigación y conocimiento de la misma.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se define, como: a) presión pulmonar media > 25 mmHg en reposo y de 30 mmHg durante el ejercicio, b) además de lo anterior, requiere demostrarse una presión capilar pulmonar < 15 mmHg.

Puede ser el resultado de enfermedades relacionadas con la circulación pulmonar, o secundaria a enfermedades que afectan de forma indirecta la circulación pulmonar. El pronóstico dependerá de la causa que origine la HAP, por lo tanto, el diagnóstico preciso de la misma es importante para determinar el plan terapéutico a seguir.

La HAP fue descrita hace más de 100 años, y se han determinado las características clínicas de la enfermedad en los últimos 50 años. Romberg y et al. en 1891 publicó la primera descripción de hipertensión pulmonar en un paciente con hipertrofia ventricular derecha y cardiomegalia, determinando la presencia de esclerosis de la circulación pulmonar, con diagnóstico final de arteritis pulmonar sífilítica (11). En 1901, Ayerza y et al. demostraron cianosis asociada a insuficiencia cardíaca derecha, describiendo la enfermedad como «cardiacos negros».

Word y et al. en 1950, durante el estudio por cateterismo cardíaco de 152 casos con sospecha de cardiopatías congénitas, definieron 6 casos de hipertensión pulmonar, determinados como primarios. Dresdale y et al. describieron 3 casos de mujeres jóvenes con disnea grave, hipertrofia ventricular derecha, incremento de tamaño vascular pulmonar en estudios de imagen y elevación de la presión pulmonar por medio del cateterismo cardíaco derecho, considerando estos casos como HAP de posible origen primario. Durante la década de 1960, en Europa se incrementó el número de casos con hipertensión pulmonar secundario al uso de Aminorex® e inició en extenso el estudio de esta patología.

En Suiza durante 1967, se observó un incremento de los casos de hipertensión pulmonar, donde no se demostraron causas pulmonares o cardíacas que pudieran explicarlo, por lo que se clasificó la enfermedad como hipertensión pulmonar primaria.

HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A ESCLEROSIS SISTÉMICA

La afección pulmonar en pacientes con esclerodermia es frecuente y contribuye de manera significativa a la mortalidad, siendo en la actualidad una de las principales causas de muerte.

Una de las complicaciones más frecuentes y graves de la esclerodermia es la HAP, que puede afectar hasta el 20% de los pacientes, condicionando una elevada morbimortalidad. Aunque inicialmente se consideró que era una manifestación más frecuente y precoz en pacientes con formas limitadas, en la actualidad se ha descrito de la misma forma en pacientes con la variedad difusa (12).

A pesar de estas premisas el diagnóstico de HAP no se realiza hasta fases avanzadas. Este retraso en el diagnóstico se fundamenta principalmente en las dificultades que tiene el llegar a un diagnóstico precoz.

El proceso de evaluación de un paciente que puede tener HP requiere una serie de investigaciones destinadas a confirmar el diagnóstico, clarificar el grupo clínico de HP y la etiología específica dentro del grupo de HAP y evaluar el deterioro funcional y hemodinámico.

Los síntomas de la HAP no son específicos e incluyen: falta de aire, fatiga, debilidad, angina, síncope y distensión abdominal. Se informa de los síntomas en reposo solamente en casos muy avanzados. En el examen físico de la HAP se encuentran la elevación paraesternal izquierda, un componente pulmonar acentuado del segundo ruido cardiaco, un soplo holosistólico de regurgitación tricuspídea, un soplo diastólico de insuficiencia pulmonar y un tercer sonido del VD. La distensión venosa yugular, la hepatomegalia, el edema periférico, la ascitis y las extremidades frías caracterizan a un paciente en un

estado más avanzado. Por lo general, los ruidos pulmonares son normales. La exploración física también puede aportar pistas en lo que se refiere a la causa de la HP.

Radiografía de Tórax. En el 90% de los pacientes con HAP la radiografía torácica es anormal en el momento de realizar el diagnóstico. Los resultados incluyen dilatación arterial pulmonar central, que contrasta con la «poda» (pérdida) de los vasos sanguíneos periféricos. El crecimiento de la aurícula derecha y el aumento de tamaño del VD pueden darse en los casos más avanzados. La radiografía torácica permite excluir las enfermedades pulmonares asociadas de moderadas a graves.

Electrocardiograma: El ECG puede proporcionar evidencias que indiquen o respalden la evidencia de HP, y demuestren hipertrofia y sobrecarga del VD y dilatación auricular derecha.

Pruebas de función pulmonar y gases arteriales: Es habitual que los pacientes con HAP tengan una capacidad de difusión pulmonar disminuida para el monóxido de carbono (en general, entre el 40 y el 80% del valor predicho) y una reducción del volumen pulmonar de leve a moderada. También se puede detectar la obstrucción de la pequeña vía aérea. En reposo, la presión de oxígeno arterial es normal o ligeramente más baja de lo normal y la presión de dióxido de carbono arterial se ve disminuida debido a la hiperventilación alveolar.

Ecocardiografía Doppler Transtorácica: Es la prueba de screening en el diagnóstico de la HAP. La medición de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) a partir del flujo de regurgitación tricúspide por la fórmula de Bernouilli tiene una excelente sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo comparada por la PAP medida por cateterismo cardiaco derecho. Se recomienda en los pacientes asintomáticos con esclerodermia realizar

un ecocardiograma-Doppler basal y repetirlo anualmente para facilitar el diagnóstico precoz.

Una vez sospechada la HAP, el cateterismo cardiaco debería de realizarse con un doble objetivo: en primer lugar confirmar el diagnóstico de la HAP y descartar otras posibles causas que pudieran ser responsables de la misma y en segundo lugar para la realización del test de vasodilatación aguda.

Prevalencia:

La HAP asociada a esclerodermia varía entre 4.9 y 26.7% dependiendo la población estudiada, el método utilizado y los puntos de corte empleados. Así por ejemplo, en el estudio retrospectivo de Koh et al (14) con 344 pacientes en los que se usó ecocardiograma doppler en pacientes sintomáticos la prevalencia fue de 4.9%. Este estudio contrasta con el estudio de Wigley et al (15), con 791 pacientes en un estudio ambispectivo, en el que la prevalencia fue de un 26.7% usando como método diagnóstico el eco-doppler y definiendo HAP como PSAP superior a 40 mmHg.

En el estudio Mukerjee et al (13) los pacientes fueron estudiados por test de función pulmonar por DLCO y ecocardiograma doppler. A los pacientes con PSAP > 35 mmHg y DLCO > 50% del predicho, y que presentarán una caída > 20% de la DLCO en 1 año o estaban sintomáticos se les realizó cateterismo cardiaco derecho. De un total de 722 pacientes el 12% tuvo HAP.

Launay et al (12) en un trabajo reciente en el que se incluyeron un total de 197 pacientes describieron una prevalencia de HAP del 18.6% en la forma limitada y un 18% en la forma difusa, usando como método de estudio el ecocardiograma doppler con un punto de corte de 40 mmHg de PSAP para su diagnóstico.

Factores relacionados con el desarrollo de HAP en pacientes con esclerodermia

A diferencia de la HAP idiopática, la HAP asociada a esclerodermia se desarrolla en una población conocida de pacientes. Es necesario por tanto identificar claramente los factores de riesgo para su desarrollo, monitorizar a los pacientes de alto riesgo e iniciar tratamiento antes de que la enfermedad sea irreversible.

Los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de HAP en los pacientes con esclerodermia son varios, destacando entre ellos: la presencia de Raynaud prolongado, una forma limitada de la enfermedad, determinados anticuerpos como los anticentrómero o los anticuerpos antifosfolípidos, los niveles séricos de BNP y NT- proBNP, o de la alteración de parámetros de la función respiratoria como la DLCO y el cociente CVF/DLCO.

Edad:

Existe evidencia por estudio observacionales que la edad modifica el perfil clínico y serológico de varias enfermedades autoinmunes

Schachna L et al (16) realizaron un estudio para valorar la influencia de la edad en la aparición de la HAP en pacientes con esclerodermia. Estudiaron 849 pacientes que reunían criterios de la ACR para el diagnóstico de esclerodermia, 250 con HAP definida por una PSAP > 35 mmHg en el ecocardiograma Doppler. El inicio de la enfermedad se consideró cuando apareció el primer dato de la misma, generalmente el fenómeno de Raynaud.

De los resultados cabe destacar que el inicio de la enfermedad fue un factor de riesgo para el desarrollo de HAP, de tal forma que hubo un incremento del 50% del riesgo por cada 10 años desde el inicio de la enfermedad después de ajustar otras variables. Otros estudios posteriores como Chang et al (18) vienen a corroborar a la edad como factor de riesgo para la aparición de HAP.

Los motivos de esta asociación son desconocidos pero se hipotetizan como posibles explicaciones una disminución en la liberación del óxido nítrico desde el endotelio vascular con disminución de la relajación dependiente de acetilcolina, una lesión endotelial espontánea posiblemente como resultado de la generación del exceso de radicales libres, o bien cambios en la actividad inmune incluyendo proliferación aberrante de células T con incremento en la producción de anticuerpos.

Fenómeno de Raynaud:

Steen y Medgser (20) estudiaron los factores predictores en pacientes con esclerodermia y observaron que en los pacientes con HAP el fenómeno de Raynaud y las úlceras digitales eran más frecuentes y graves que en los pacientes sin HAP. La explicación es desconocida pero la hipótesis es que el mecanismo fisiopatológico de ambos procesos sea similar.

Forma de esclerodermia:

Inicialmente se pensaba que la forma limitada de la esclerodermia, incluyendo el síndrome de CREST, era una forma benigna de la enfermedad. En 1977, Salerni et al (17) comunican los primeros casos de HAP en pacientes con esclerodermia limitada. Posteriormente son varias las publicaciones en las que se confirma esta asociación. (17,18).

En un estudio reciente, Chang et al (18) valoraron una corte de 1136 pacientes con esclerodermia para identificar los factores de riesgo para el desarrollo de HAP; 820 paciente tenían al menos un ecocardiograma y 457 tenían ecocardiogramas seriados; de estos últimos, 361 pacientes no tenían evidencia inicial de HAP pero 92 (25.5%) desarrollaron HAP leve a moderada (definida como PSAP de 36 a 45 mmHg), y 49 (13.6%) HAP severa (definida como PSAP > 46 mmHg). En el análisis multivariable la probabilidad de HAP fue de 27.3% si el paciente tenía la forma limitada de la enfermedad a diferencia del 8.5% en pacientes con forma difusa.

Aunque inicialmente se pensó que los pacientes con formas difusas de la enfermedad no presentaban HAP salvo en casos avanzados con fibrosis pulmonar, en la actualidad se conoce que esto no es así, que la prevalencia de las formas difusas de la enfermedad es similar a la de las formas limitadas e independientemente de la presencia de neumopatía intersticial. Los recientes resultados del estudio Launay et al (12) así lo corroboran. Estudiaron a 197 pacientes con esclerodermia, 86 (43.6%) con forma limitada y 111 (56.4%) con forma difusa. La prevalencia del primer grupo fue de 16/86 (18.6%) y en el segundo 20/11 (18%) respectivamente. Cuando analizaron la prevalencia de HAP en función de la presencia o no de neumopatía intersticial y de su severidad no observaron diferencias significativas con una prevalencia del 17.9% en los pacientes sin neumopatía intersticial, 24.3% en pacientes con neumopatía intersticial y capacidad vital menor del 70% y del 20% en pacientes con neumopatía intersticial y capacidad vital > 70%. Pope et al (19) encontraron en un estudio con 539 pacientes, 41% con la forma difusa de la enfermedad, una prevalencia de HAP superior en esta variante a la forma limitada (26 vs 21%).

Otros factores de riesgo para que los pacientes con ES desarrollen HAP son autoanticuerpos, anticuerpos antifosfolípidos, células endoteliales circulantes, Células CD 40, niveles séricos de péptido natriurético cerebral y su parte N terminal.

PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIAS:

La difusión de monóxido de carbono (DLCO) es de las más sensibles para el screening de la HAP. Tiene además como características su reproducibilidad, facilidad, bajo coste y disponibilidad lo que hace que sea una herramienta básica en los pacientes con esclerodermia. En los pacientes con esclerodermia los niveles de DLCO está baja en el momento del diagnóstico de HAP aislada y una reducción en los test seriados puede anticipar el inicio clínico de la HAP. En una serie de casos de pacientes con esclerodermia, que se siguieron durante 5 años, se observó una incidencia del 20% de HAP en pacientes con DLCO reducida, que aumentaba hasta 35% en pacientes con DLCO menor del 52% del predicho, una media del 4.5 años antes de diagnóstico frente a las del 81% que no tenían HAP (20); una baja de DLCO o su descenso progresivo fue el marcador que mejor predijo, por tanto el desarrollo de HAP.

Además observaron que en los pacientes que desarrollan HAP la DLCO descendió linealmente desde el 80% del predicho al 40% en el momento de diagnóstico de HAP, mientras que la capacidad vital forzada (CVF) permanecía próxima a la normalidad; en este grupo de pacientes el cociente CVF/DLCO va a encontrarse elevado, por encima de 1.8. Por el contrario los pacientes con fibrosis pulmonar desarrollan HAP secundaria a la hipoxia, mostrando su estudio funcional un descenso tanto de la DLCO como de la CVF, siendo el cociente CVF/DLCO próximo al 1 (21).

PRUEBA DE CAMINATA DE 6 MINUTOS:

La prueba de caminata de 6 minutos (PC6min) se usa frecuentemente para evaluar a los pacientes con neumopatías crónicas, enfermedades cardíacas y en enfermedades neuromusculares. La PC6min es un instrumento de evaluación rápida y de bajo costo, por lo que está al alcance de cualquier paciente aun para aquellos que no pueden ser sometidos a una prueba de esfuerzo, aunque en ningún momento sustituye dicha prueba en sí misma, a su vez sirve para determinar el impacto en la calidad de vida de estos pacientes, pues refleja la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria.

La 6MWT permite evaluar cuatro aspectos importantes: La tolerancia al ejercicio o grado de discapacidad del paciente, la necesidad de oxígeno suplementario en actividad, la respuesta a un tratamiento médico o quirúrgico, de rehabilitación pulmonar y trasplante pulmonar, así como un predictor de morbimortalidad.

En 1968 se introduce la prueba de caminata de 12 minutos como una guía de idoneidad, aplicada a pacientes con enfermedad obstructiva crónica (EPOC), y queda como un excelente predictor de morbimortalidad. En 1976 Mc Gavin y et al. utilizaron la prueba de caminata de 12min para medir la capacidad al ejercicio en los pacientes con enfermedad pulmonar. Más tarde Butland y et al. demostraron que se obtienen resultados equivalentes en una prueba de caminata de 12 que con una de 6 minutos y, posiblemente igual a una prueba de caminata de 2 minutos, por lo tanto se sustituye la prueba de caminata de 12 por la de 6 minutos. En 1997 Anta Kadikar aplicó la prueba de PC6min como predictor de mortalidad en pacientes candidatos a trasplante pulmonar, que incluía a pacientes con enfisema, deficiencia de α -1-antitripsina, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar primaria y fibrosis quística, encontrando una alta sensibilidad de la prueba pues en pacientes con distancia menor a los 300m se asocia con muerte temprana durante el tiempo de espera. Así también Vera Bitterner y col, en 1993 realizaron un

estudio para predecir la morbimortalidad de los pacientes con disfunción ventricular izquierda, aplicando una prueba de 6 minutos, concluyendo que la prueba es una herramienta simple y segura que predice la mortalidad a largo plazo y la frecuencia de hospitalizaciones.

Así también, estudios previos han reportado en pacientes con falla cardiaca, disfunción ventricular izquierda, hipertensión arterial pulmonar, pacientes con marcapaso, en niños con fibrosis quística, y niños con enfermedades cardiopulmonares, el uso de la prueba de PC6min como una herramienta de medición de la tolerancia al ejercicio.

El PC6min es un test simple en el que se mide la desaturación de oxígeno inducida por el ejercicio por pulsometría. La distancia que recorre en los 6 minutos es un factor independiente de mortalidad en pacientes con HAP primaria (22). Es además uno de los principales “end-point” clínicos para valorar la respuesta a los distintos tratamientos empleados en la HAP.

En un estudio sobre valor pronóstico de la distancia caminada en 6 min en pacientes con hipertensión pulmonar primaria, se ha descrito una sobrevida de 20% a 20 meses para los pacientes que caminaron menos de 332 m y de 90% para los pacientes que caminaron distancias mayores (9).

En pacientes con enfermedad pulmonar difusa, en lista de espera para trasplante pulmonar, se ha observado que aquellos que caminan menos de 207 m tienen una mortalidad 4 veces mayor de los que caminan distancias más largas. En este estudio este valor fue un mejor predictor de mortalidad a los 6 meses que la capacidad vital forzada expresada como porcentaje del valor teórico (10).

Su utilidad en los pacientes con esclerodermia ha sido estudiado por Villalba et al (23). En este artículo los autores evalúan la distancia caminada, la saturación basal de oxígeno y la desaturación a los 6 minutos en 110 pacientes

con esclerodermia y su correlación con las variables clínicas. La presencia de PSAP > 30 mmHg se correlacionó de manera significativa con una distancia recorrida inferior a 400 m y con una desaturación mayor de oxígeno definida por caída en la saturación de oxígeno mayor al 4% de la basal.

Estos resultados vienen a confirmar el interés en valorar la respuesta al ejercicio en pacientes con esclerodermia en el sentido de que la disminución de la capacidad del ejercicio expresada con una mayor desaturación en el PC6min podría identificar formas más precoces y agresivas de la enfermedad.

ECOCARDIOGRAMA DOPPLER CON EJERCICIO EN EL DIAGNOSTICO PRECOZ DE HAP ASOCIADA A ESCLERODERMIA.

Existe un grupo de pacientes con esclerodermia que tiene disnea de esfuerzo en ausencia de presiones elevadas en el ecocardiograma-doppler en reposo. De hecho, la HAP se define como una presión arterial pulmonar media >25mmHg en reposo o >30 mmHg en esfuerzo, lo que implica que determinados pacientes pueden tener HAP, al menos en una fase inicial, durante el esfuerzo sin que esta sea evidente con el reposo. Sin embargo habitualmente los estudios no se centran en este grupo de enfermos.

Es importante destacar que la historia natural de los pacientes con HAP asociada con ES no es bien conocida como tampoco lo son los factores de riesgo asociados a su desarrollo. Chang et al. comunicaron que de 361 pacientes sin evidencia de HAP en el primer ecocardiograma, 92 (25.5%) desarrollan HAP leve-moderada, 49 (13.6%) HAP grave y el 17.7% de las leves-moderadas evolucionaron a graves en un estudio de seguimiento de 3.2 años (18).

Es posible que, en fase inicial, los pacientes pudieran presentar únicamente HAP durante el esfuerzo, y por tanto, que la elevación excesiva de la presión arterial pulmonar sistólica durante el ejercicio, medida mediante ecocardiografía doppler denotaría una disminución de la reserva vasodilatadora pulmonar y podría actuar como marcador temprano de lesión vascular subclínica. Esta técnica, de hecho, se ha recomendado para la evaluación de grupos de riesgo de padecer HAP (24, 25).

En otro estudio en la misma línea Alkotob (26) estudió a 65 pacientes con esclerodermia con DLCO media de $59 \pm 19\%$ del predicho, PSAP basal normal (definida como PSAP < 35 mmHg, más de 5mm de presión estimada en aurícula derecha y sin difusión ventricular izquierda) y les realizó ecocardiograma-doppler tras el ejercicio utilizando el protocolo de Bruce. El 24% tenían datos de fibrosis pulmonar en TACAR torácico, sin que se observaran diferencias en la PSAP de esfuerzo en este grupo de pacientes. Se observó un incremento medio de 14 ± 8 mmHg, con una prevalencia de HAP de esfuerzo definida por PSAP >40 mmHg del 46%. En este estudio la PSAP de esfuerzo tampoco se correlacionó con ninguna variable de las pruebas funcionales respiratorias, pero sí se correlacionó con la carga y el tiempo de ejercicio. Las conclusiones de este estudio son que la prevalencia de HAP inducida por el esfuerzo es elevada y se correlaciona con disminución en la capacidad de ejercicio.

No se conoce bien cuáles son las consecuencias de estos resultados. Las probabilidades de que los pacientes con HAP de esfuerzo desarrollen a largo plazo HAP de reposo y los puntos de corte de la PSAP para desarrollarla aún no se han estudiado.

DIAGNÓSTICO:

Dada la alta prevalencia y elevada mortalidad de la HAP asociada a esclerodermia, es necesario, a partir de la asociación de los distintos factores de riesgo conocidos y teniendo como base el ecocardiograma- Doppler, establecer algoritmos para un diagnóstico lo más precoz posible.

En este sentido Hachulla et al (27) elaboraron un algoritmo basado en la presencia de síntomas, ecocardiograma doppler y cateterismo cardiaco derecho que fue aplicado de forma prospectiva en una cohorte multicéntrica de 599 pacientes con esclerodermia en Francia.

TRATAMIENTO DE HAP ASOCIADA A ESCLEROSIS.

Existen medidas terapéuticas generales y unas específicas que son extrapolables en la mayoría de los casos para los pacientes con HAP idiopática y asociada a esclerodermia. Dentro de los tratamientos específicos se incluyen las prostaglandinas y sus derivados (iloprost, teprostnil, epoprostenol) los antagonistas de los receptores de células endoteliales (bosentan, sitaxsetan, ambrisentan) y los inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil, vardenafil y tadalafil).

IV. MATERIAL Y MÉTODO

Objetivo: Cuantificar y correlacionar la asociación entre la presión media de la arteria pulmonar y la capacidad vital forzada con los metros caminados en la prueba de caminata de 6 minutos en pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a esclerosis sistémica.

Diseño: Estudio Observacional, de correlación, transversal, descriptivo, abierto. Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica que cumplieron los criterios de ACR atendidos en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza. Se recogieron datos del expediente clínico, como datos generales de edad y sexo. Se corroboró que los pacientes contaran con ecocardiograma con medición de PSAP (mmHg) y espirometría con medición de CVF, en caso de no contar con estos, se solicitaron dichos estudios. Se citaron a las pacientes, y previa firma de consentimiento informado se realizó la prueba de tolerancia a caminata de seis minutos, sobre una superficie plana, en un ambiente tranquilo con equipo básico para apoyo. Antes y después de la prueba se realizaron las siguientes mediciones: tensión arterial, frecuencia cardíaca y oximetría de pulso. Los datos obtenidos de dicha revisión se recabaron mediante la hoja de recolección de datos para posteriormente incorporarlos a la base de datos destinada para fines de este estudio.

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Paciente con ES limitada o difusa, de acuerdo a criterios del American Collage of Rheumatology de 1980 (Anexo 1).
2. Paciente sin HAP.
3. Pacientes con HAP que se encuentren dentro del grupo I específicamente en rango de asociación con desordenes del tejido conectivo de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud.
4. Pacientes con ES que reciban o no tratamiento de cualquier tipo para HAP.

5. Que autorice su participación firmando la carta de consentimiento informado.
6. Edad mayor a 16 años.
7. Contar con una historia clínica completa.
8. Hombres y mujeres.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

1. Que tenga otra enfermedad enfermedades del tejido conectivo que no se esclerodermia o que formen parte de un síndrome de sobreposición.
2. Paciente con discapacidad funcional osteomuscular, que le impida realizar la prueba de caminata de 6 minutos.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Que soliciten salir del estudio sin completar las evaluaciones requeridas.
2. Pacientes que pierden derecho a IMSS.
3. Que no acudan a sus valoraciones médicas o que se pierdan del seguimiento y del tratamiento.

Análisis Estadístico: Se realizó un análisis descriptivo con distribución de frecuencias, media, mediana y desviación estándar de acuerdo a la escala de medición y tipo de distribución de las variables estudiadas. Se realizaron pruebas de correlación de Sperman, para comparar metros caminados con la severidad de la hipertensión arterial pulmonar y de la fibrosis pulmonar asociadas a esclerosis sistémica.

V. RESULTADOS

Análisis Descriptivo:

Se incluyeron un total de 74 pacientes de los cuales fueron 71 mujeres (95.9%) y 3 hombres (4.1%). El rango de edad fue de 20 a 84 años, media de 51 años. La estatura fue 1.54 ± 0.07 m. El IMC fue 24.5 ± 4.05 . El peso fue $58.6 \text{ kg} \pm 10.8$ (tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas de la muestra (n=74)

	Media \pm DS	Mediana	Moda
Edad (años)	51.6 ± 12.9	51.5	57
Peso (kg)	58.6 ± 10.8	57.5	64
Talla (m)	1.54 ± 0.07	1.54	1.54
IMC (kg/m ²)	24.5 ± 4.05	23.5	23.3
PSAP (mmHg)	32.6 ± 11.27	32.5	30

En cuanto a la variedad de la enfermedad, 21 pacientes (28.4%) son de tipo limitada y 53 pacientes (71.6%) difusa. El rango de PSAP fue de 5 a 56 mmHg, media $32.6 \text{ mmHg} \pm 11.7$. De ellos, 35 (47.2%) cumplieron criterio para diagnóstico de HAP (PSAP >35 mmHg); 22 (62.8%) tuvieron HAP leve, 13 (37.2%) HAP moderada, no hubo pacientes con HAP severa (tabla 2).

Tabla 2. Características clínicas de la muestra (n=74)

	No. de pacientes	Porcentaje
Género		
Hombre	3	4.1
Mujer	71	95.9
Variedad		
Difusa	53	71.6
Localizada	21	28.4
HAP		
Sin HAP	39	52.7
HAP leve	22	29.7
HAP moderada	13	17.6
HAP severa	0	0
Fibrosis pulmonar		
Con fibrosis	28	37.8
Sin fibrosis	46	62.2

En relación a los parámetros de espirometría, la CVF varió desde 38% hasta 136%, media $84.7 \pm 22.2\%$. La FEV1 tuvo un promedio de $87.4\% \pm 21.1$ y la media de la relación FEV1/CVF fue de 80.19 ± 6.24 (Tabla 3). Veintiocho (38%) de estas pacientes tuvieron patrón espirométricos sugestivo de neumopatía restrictiva (CVF <80%); de esta pacientes, 20 tenían HAP (57.14%).

Tabla 3. Resultados de la espirometría (n=74)

Todo el grupo	Media \pm DS	Mediana	Moda
CVF (%)	87.4 ± 21.1	91	92
FEV1 (%)	87.04 ± 21.1	91	92
FEV1/CVF	80.1 ± 6.24	79	79

En la prueba de caminata de 6 minutos, en el todo el grupo el rango de metros caminados fue 120 a 630 m, media 388.8 m \pm 95.5m, en el grupo sin HAP ni fibrosis pulmonar 408 \pm 77.2, en el grupo con HAP 375 \pm 44.5, en el grupo con fibrosis pulmonar 353.1 \pm 94 y en el grupo con HAP y fibrosis pulmonar 337 \pm 116.6. El promedio de la escala de Borg, al finalizar la prueba de caminata fue 2.7 \pm 2.02. La media de la diferencia de desaturación en el grupo sin HAP ni fibrosis pulmonar fue de 1%, para el grupo de fibrosis pulmonar fue de 2.57% y para el de HAP fue de 4.8% (tabla 4).

Tabla 4. Resultados de la prueba de caminata de 6 minutos

Todo el grupo	Todo el grupo (74)	Normal (31)	HAP (15)	Fibrosis pulmonar (8)	Fibrosis pulmonar y HAP (20)
Metros caminados (m)	388.8 \pm 95.5	408 \pm 77.2	375 \pm 44.5	353.1 \pm 94	337 \pm 116.6
Borg	2.72 \pm 2.01	1.6 \pm 1.8	5 \pm 1.7	3.5 \pm 1.6	3.4 \pm 2.3
SO ₂ 1 (%)	93.7 \pm 4.31	97.6 \pm 3.9	93.8 \pm 3.2	93.3 \pm 2.7	92.4 \pm 5.6
SO ₂ 2 (%)	91.3 \pm 6.59	92.6 \pm 5.1	89 \pm 9.1	90.8 \pm 4.2	89.8 \pm 6.4
Δ SO ₂	-2.36 \pm 6.04	-1 \pm 3.3	-4.8 \pm 9.6	-2.5 \pm 4.4	-2.6 \pm 6.1
Descenso \geq 4%	21 (28.3%)	4 (12.9%)*	6 (40%)	3(37.5%)	8 (40%)

*p<0.05 ANOVA

Análisis de Correlación:

Se analizaron los metros caminados con las diferentes variables del estudio en todo el grupo, y en los subgrupos de patrón restrictivo espirométrico, HAP por ecocardiografía y HAP con patrón restrictivo espirométrico. En el grupo completo se encontró que la correlación de los metros caminados con la PSAP fue inversa moderadamente significativa $r = -0.419$ ($p = <0.01$) (figura 1), con la edad fue inversa débilmente significativa $r = -0.275$ ($p = <0.05$) (figura 3), y con la talla directa débilmente significativa $r = 0.238$ ($p = <0.05$) (tabla 5 y figura 4). La CVF tuvo una correlación inversa débilmente significativa con la diferencia de saturación $r = -0.390$ ($p = <0.05$) (figura 5), y directa y fuertemente asociada con la FEV1 $r = 0.938$ ($p = <0.01$) (tabla 6 y figura 6). La PSAP tuvo una correlación

directa débilmente significativa con la diferencia de saturación $r = 0.353$ ($p = <0.05$) (tabla 7 y figura 7).

En el grupo con HAP se encontró una correlación directa moderadamente significativa de los metros caminados con la CVF $r = 0.519$ ($p = <0.05$) (tabla 5 y figura 8). La CVF tuvo una correlación directa moderadamente significativa con el IMC $r = 0.546$ ($p = <0.05$) (figura 9), y directa y fuertemente asociada con la FEV1 $r = 0.932$ ($p = <0.01$) (tabla 6 y figura 10). La PSAP tuvo una correlación inversa y fuertemente asociada con la relación FEV1/CVF $r = -0.758$ ($p = <0.01$) (tabla 7 y figura 11).

En el grupo con patrón espirométrico restrictivo se encontró una correlación directa y fuertemente significativa de los metros caminados con el peso $r = 0.733$ ($p = <0.05$) (tabla 5 y figura 12). La CVF tuvo una correlación directa y fuertemente significativa con el FEV1 $r = 0.928$ ($p = <0.01$) (figura 13), e inversa moderadamente significativa con el índice de Borg $r = -0.759$ ($p = <0.05$) (tabla 6 y figura 14). No hubo correlaciones de la PSAP con otras variables en este grupo de pacientes.

En el grupo con HAP y patrón espirométrico restrictivo se encontró una correlación inversa moderadamente significativa de los metros caminados con la CVF $r = -0.461$ ($p = <0.05$) (tabla 5 y figura 15). No hubo correlaciones de la CVF con otras variables en este grupo de pacientes. La PSAP tuvo una correlación directa moderadamente significativa con el peso y el IMC $r = 0.471$ ($p = <0.05$) (figura 16) y $r = 0.474$ ($p = <0.05$) (figura 17), respectivamente (tabla 7).

En el grupo control, de pacientes con espirometría y ecocardiograma normales los metros caminados no tuvieron correlación con otras variables. La CVF tuvo una correlación directa moderadamente significativa con la edad $r = 0.513$ ($p = <0.01$) (figura 18), y directa y fuertemente significativa con la FEV1 $r = 0.968$ ($p = <0.01$) (tabla 6 y figura 19). La PSAP tuvo una correlación inversa débilmente significativa con la edad $r = -0.366$ ($p = <0.05$) (tabla 7 y figura 20).

Tabla 5. Correlación entre la PC6min y otras mediciones

	Coeficiente de correlación				
	Todo el grupo (74)	Normal (31)	HAP (15)	Fibrosis pulmonar (8)	Fibrosis pulmonar y HAP (20)
Edad	-0.275*	-0.188	-0.356	-0.558	-0.396
Peso	0.159	0.035	-0.121	0.733*	0.079
Talla	0.238*	0.329	-0.050	0.085	0.440
IMC	-0.094	-0.265	-0.054	0.494	-0.131
Δ SO ₂	-0.158	0.002	-0.153	0.497	-0.119
FEV1	-0.058	-0.222	0.469	0.152	0.367
FEV1/CVF	0.073	0.144	-0.032	-0.646	0.241
CVF	0.141	-0.164	0.519*	0.261	-0.090
Borg	-0.111	-0.054	-0.116	-0.516	-0.461*
PSAP	-0.419**	-0.133	0.249	-0.494	-0.139

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Tabla 6. Correlación entre la CVF y otras mediciones

	Coeficiente de correlación				
	Todo el grupo (74)	Normal (31)	HAP (15)	Fibrosis pulmonar (8)	Fibrosis pulmonar y HAP (20)
Edad	0.220	0.513**	-0.323	-0.120	0.379
Peso	0.145	-0.146	0.332	0.506	0.174
Talla	-0.030	-0.114	-0.216	0.157	0.019
IMC	0.229	-0.014	0.546*	0.299	0.165
Δ SO ₂	-0.390**	-0.219	-0.427	-0.096	-0.187
FEV1	0.938**	0.968**	0.932**	0.928**	-0.097
FEV1/CVF	-0.223	-0.308	0.121	-0.194	0.067
PC6min	0.141	-0.164	0.519*	0.261	-0.090
Borg	0.080	0.109	0.066	-0.759*	-0.073
PSAP	-0.267	-0.055	0.034	-0.407	0.093

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

Tabla 7. Correlación entre la PSAP y otras mediciones

	Coeficiente de correlación				
	Todo el grupo (74)	Normal (31)	HAP (15)	Fibrosis pulmonar (8)	Fibrosis pulmonar y HAP (20)
Edad	0.202	-0.366*	0.048	0.120	0.167
Peso	-0.068	0.290	-0.394	-0.563	0.471*
Talla	0.078	0.269	-0.213	-0.048	-0.042
IMC	-0.138	0.133	-0.357	-0.595	0.474*
ΔSO_2	0.353*	0.087	0.500	-0.395	-0.171
FEV1	-0.061	0.041	-0.306	-0.120	-0.214
FEV1/CVF	-0.042	0.206	-.758**	0.386	-0.030
CVF	-0.267	-0.055	0.034	-0.407	0.093
PC6min	-0.419**	-0.133	-0.249	-0.494	-0.139
Borg	-0.121	-0.154	-0.088	0.258	0.216

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

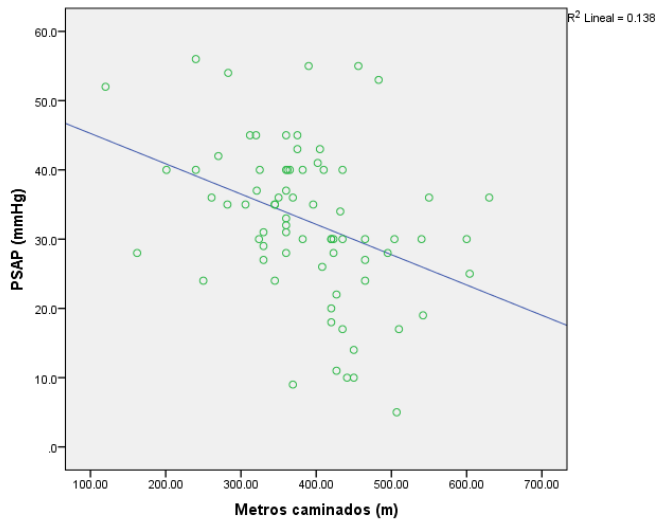


Figura 1. Relación entre los metros caminados en la prueba de caminata de 6 minutos y la PSAP en todo el grupo.

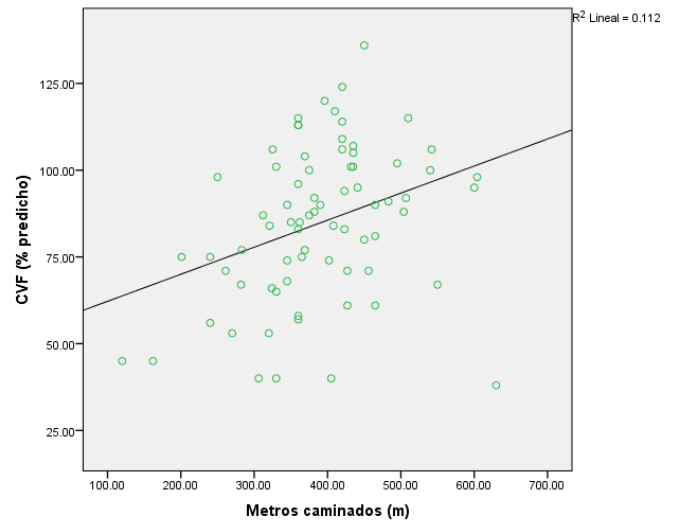


Figura 2. Relación entre los metros caminados en la prueba de 6 minutos y la CVF en todo el grupo.

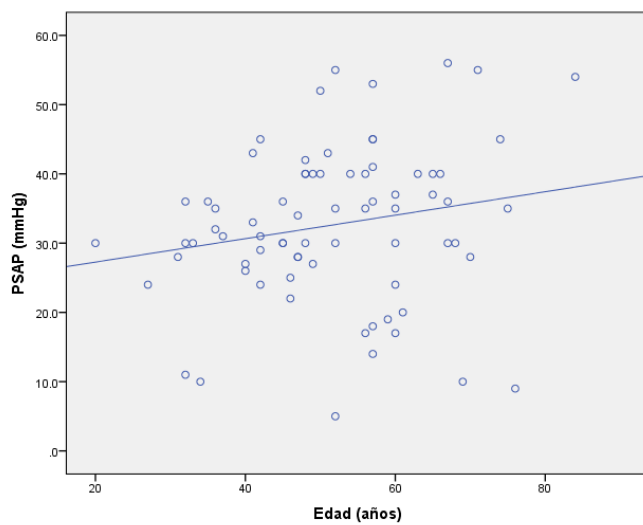


Figura 3. Relación entre la PSAP y la edad en todo el grupo

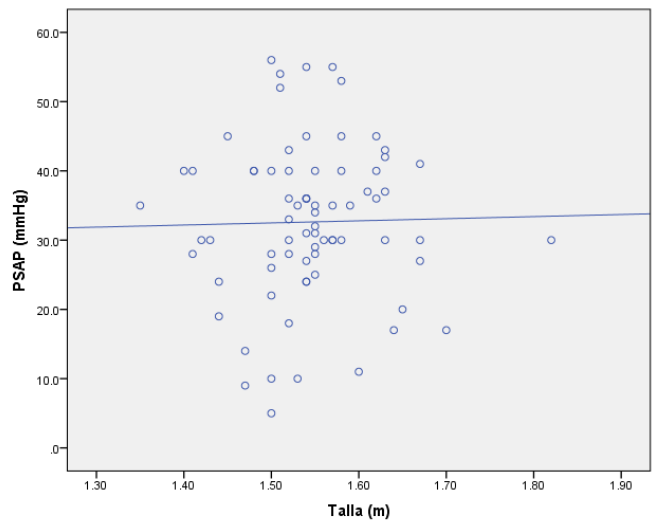


Figura 4. Relación entre la PSAP y la talla en todo el grupo

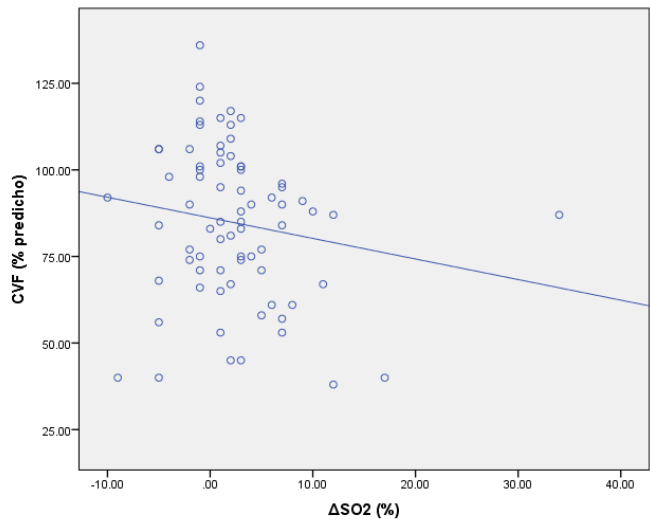


Figura 5. Relación entre la CVF y la Δ SO₂ en todo el grupo

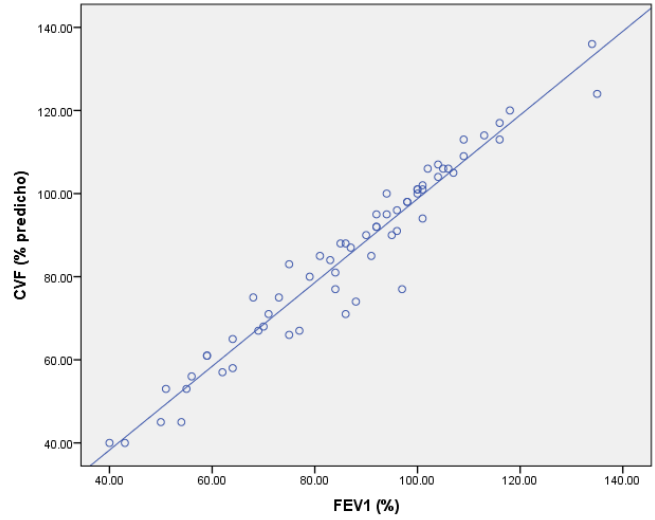


Figura 6. Relación entre la CVF y la FEV1 en todo el grupo

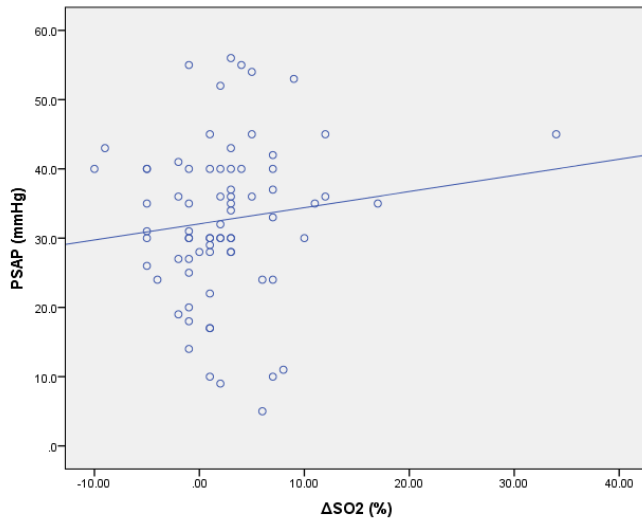


Figura 7. Relación entre la PSAP y la Δ SO₂ en todo el grupo

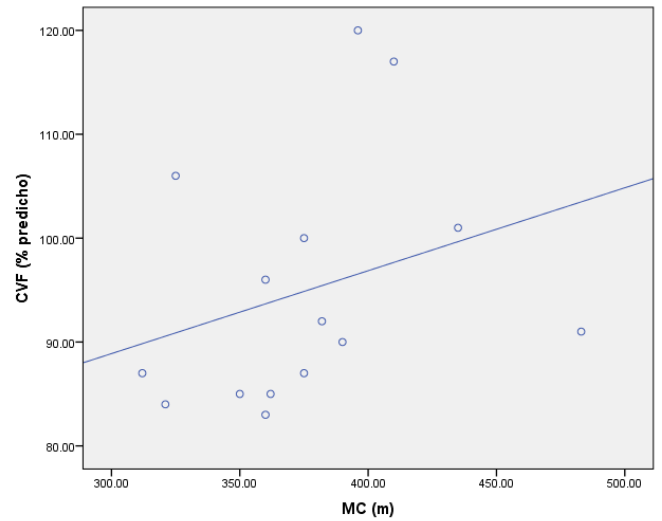


Figura 8. Relación entre la CVF y los MC en el grupo de HAP

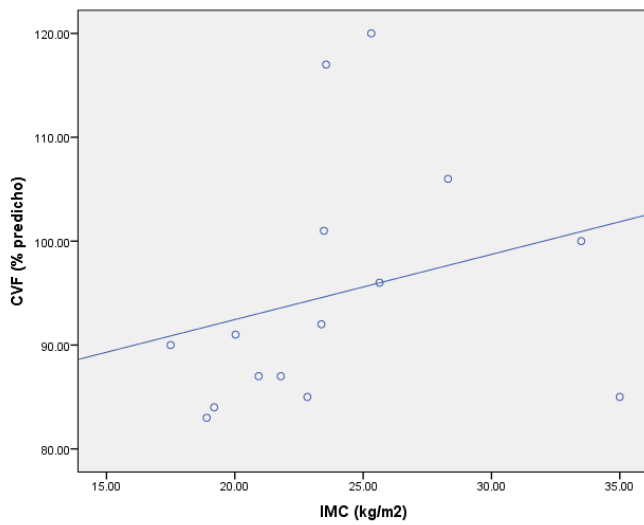


Figura 9. Relación entre la CVF y el IMC en el grupo de HAP

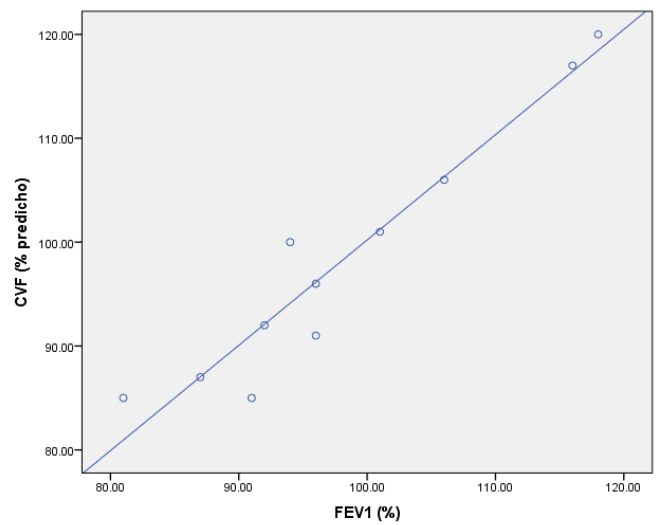


Figura 10. Relación entre la CVF y la FEV1 en el grupo de HAP

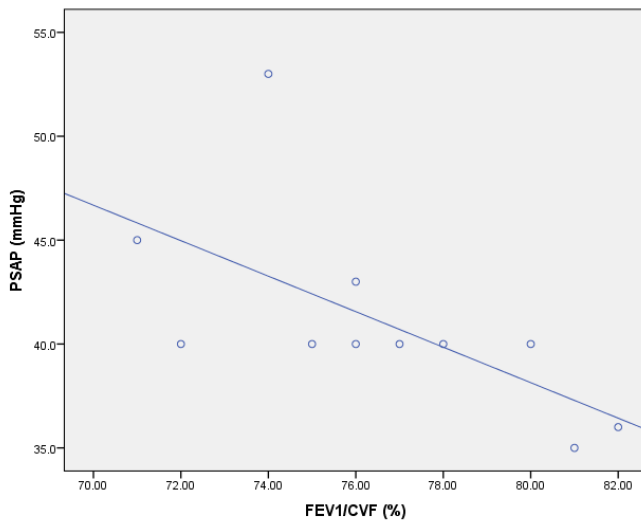


Figura 11. Relación entre la PSAP y la relación FEV1/CVF en el grupo de HAP

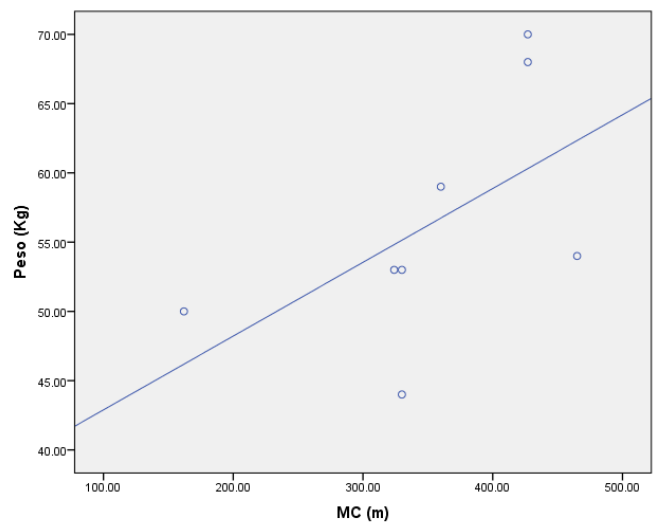


Figura 12. Relación entre los MC y el peso en el grupo de patrón espirométrico restrictivo

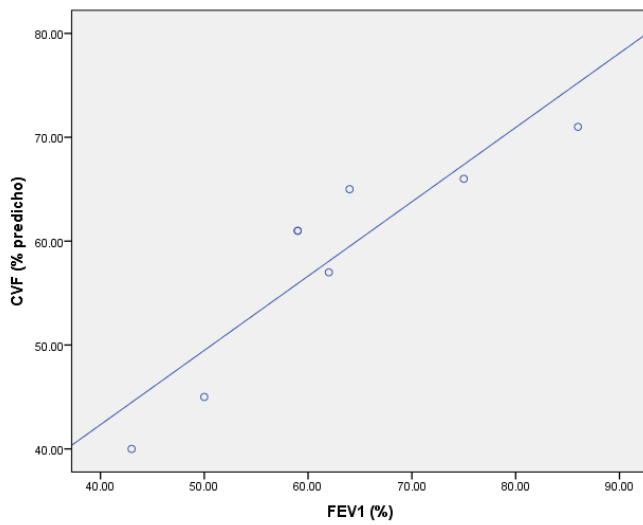


Figura 13. Relación entre la CVF y la FEV1 en el grupo de patrón espirométrico restrictivo

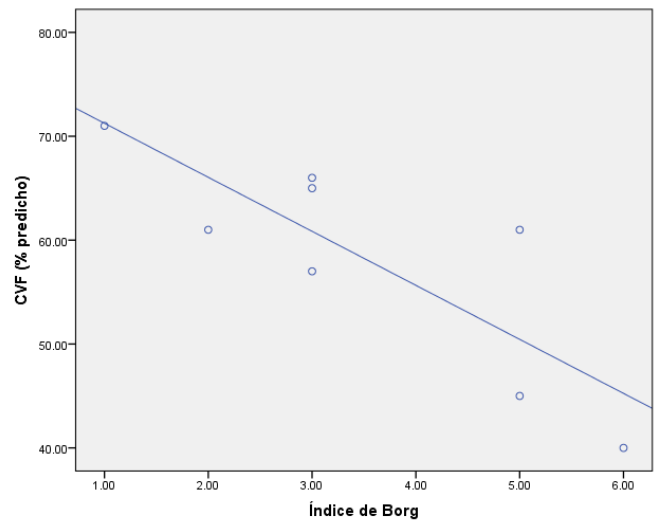


Figura 14. Relación entre la CVF y el índice de Borg en el grupo de patrón espirométrico restrictivo

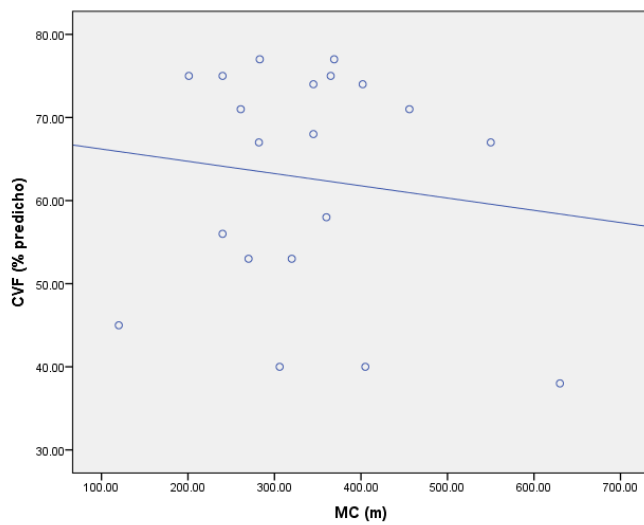


Figura 15. Relación entre la CVF y los MC en el grupo de HAP y patrón espirométrico restrictivo

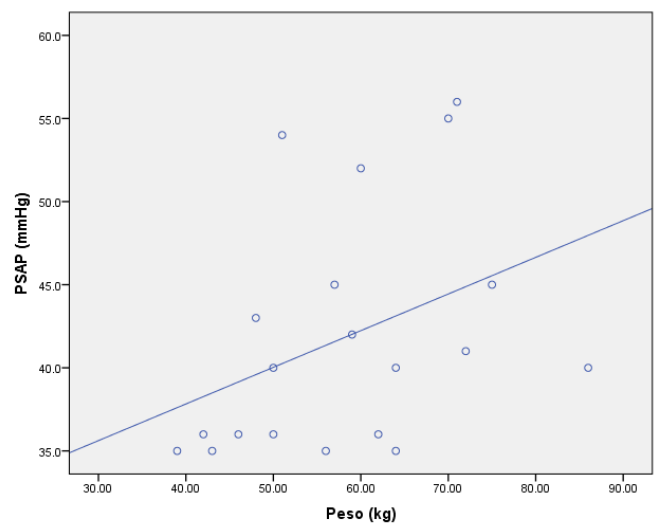


Figura 16. Relación entre la CVF y el peso en el grupo de HAP y patrón espirométrico restrictivo

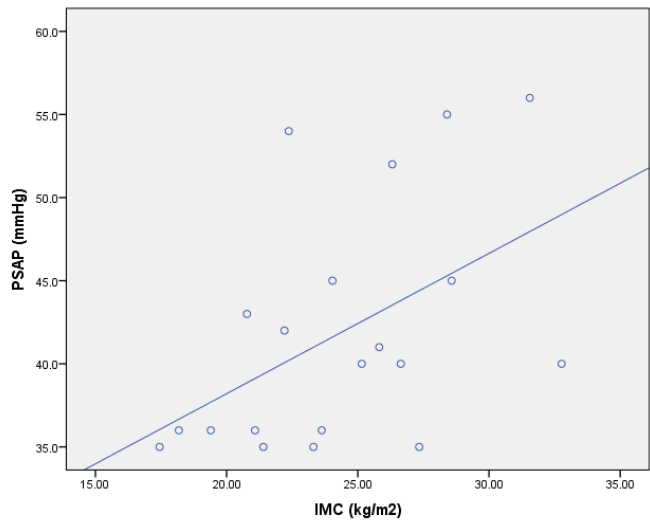


Figura 17. Relación entre el IMC y el peso en el grupo de HAP y patrón espirométrico restrictivo

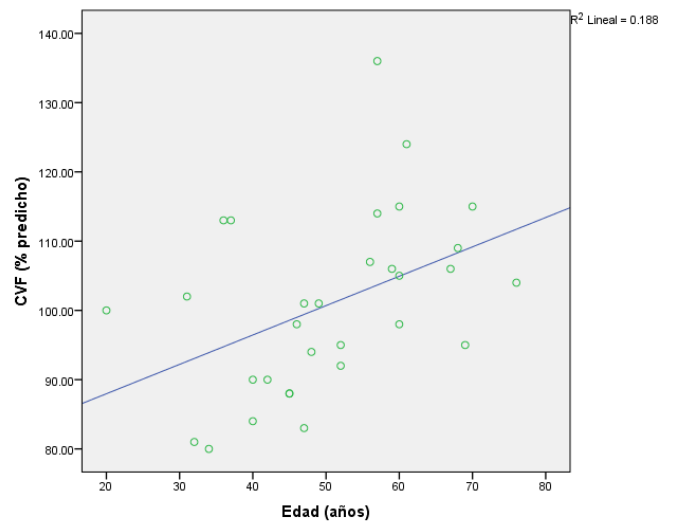


Figura 18. Relación entre la CVF y la edad en pacientes con ecocardiograma y espirometría normales

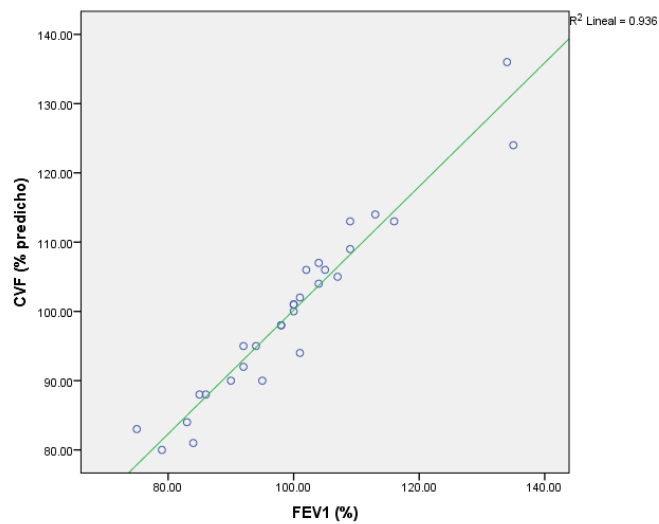


Figura 19. Relación entre la CVF y la FEV1 en pacientes con ecocardiograma y espirometría normales

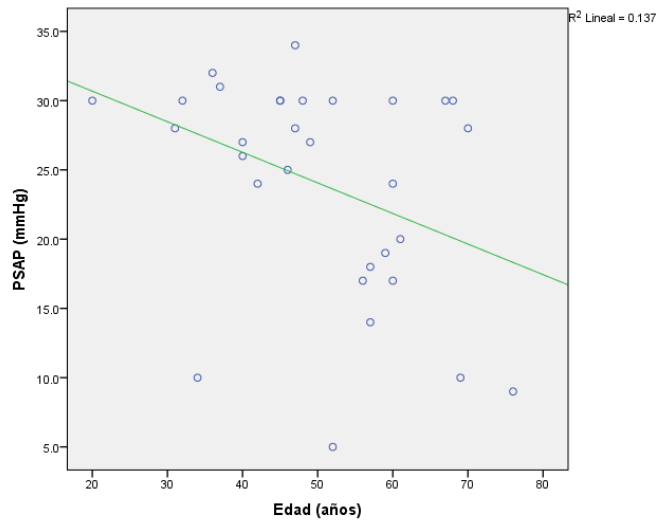


Figura 20. Relación entre la CVF y la FEV1 en pacientes con ecocardiograma y espirometría normales

VI. DISCUSIÓN

La prueba de caminata de 6 minutos (PC6min) se usa frecuentemente para evaluar a los pacientes con enfermedades cardíacas, enfermedades neuromusculares y en enfermedades respiratorias crónicas, incluyendo pacientes con hipertensión pulmonar. Es un instrumento de evaluación rápida y de bajo costo por lo que está al alcance de cualquier paciente, aun para aquellos que no pueden ser sometidos a una prueba de esfuerzo (28).

Permite evaluar cuatro aspectos importantes: 1) la tolerancia al ejercicio o grado de discapacidad del paciente, 2) la necesidad de oxígeno suplementario en actividad, 3) la respuesta a un tratamiento médico, quirúrgico o de rehabilitación, 4) trasplante pulmonar (29). La PC6min se ha aplicado desde 1968 como un excelente predictor de la morbimortalidad en sujetos neumópatas, inicialmente en pacientes con EPOC y posteriormente en pacientes con HAP. En un estudio sobre valor pronóstico de la distancia caminada en 6 minutos en pacientes con hipertensión pulmonar primaria, se describió una sobrevida, a 20 meses, del 20% para los pacientes que caminaron menos de 332 m y del 90% para los que caminaron distancias mayores (30).

La fibrosis pulmonar y la hipertensión arterial pulmonar son las principales causas de las muertes relacionadas con la esclerosis sistémica. El pronóstico y la respuesta terapéutica son peores en la HAP asociada a esclerodermia que en otras categorías de PAH (mediana de supervivencia, 1-3 años) (31). Por lo tanto es importante tener un estudio completo acerca del estado basal y progresión de la enfermedad en este grupo de pacientes, para normar una conducta terapéutica estandarizada y poder incidir en la evolución natural de la enfermedad, siendo esta la principal motivación para la realización de este estudio, así como la poca experiencia que se tiene en nuestro centro para la realización de esta.

Este estudio tuvo como objetivo primario determinar la correlación de los metros caminados en la PC6min con la PSAP y la CVF, ya que se han realizado pocos estudios en pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a esclerosis sistémica, la mayoría de ellos realizan asociaciones con la enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica.

En nuestro estudio se observa una correlación inversa moderada entre los metros caminados y la PSAP al analizar a la totalidad de los paciente, no encontrándose una correlación en el grupo de HAP o en el de HAP y patrón espirométrico restrictivo, estos resultados sugieren que no hay una correlación directa entre la medición de la PSAP y los metros caminados de la PC6min y que más bien existen otros factores que interviene como la edad y la estatura (relación directa débil para la talla e inversa débil en la totalidad de la muestra).

Estas asociaciones ya se había observado en otros estudios, en el cual se determinaron las características de los pacientes con HAP que caminaban >450m, observándose que la edad, el género femenino, el peso, la altura, y el índice cardíaco, son variables independientes para determinar la distancia que recorre un paciente en la prueba de caminata. En sujetos normales, el género y los factores antropométricos de edad, el peso y la altura se asocian con PC6min. Las reducciones graduales de la masa muscular esquelética y la fuerza que generalmente ocurren con el envejecimiento son probablemente responsables de la distancia más corta caminado por los sujetos de mayor edad. El aumento de la altura se asocia con una zancada más larga, lo que hace que caminar sea más eficiente, y probablemente representa la distancia más larga que caminaron los sujetos más altos (30).

Otra correlación directa moderadamente significativa que se encontró en este estudio fue entre los MC y el peso en el grupo de paciente con patrón espirométrico restrictivo, lo cual tiene asociación con un menor volumen pulmonar en paciente con obesidad.

En cuanto a las correlaciones que se encontraron con la PSAP se observó en el grupo con fibrosis y HAP, una relación directa moderadamente significativa con el peso y el IMC. Estos resultados no se corroboran en el grupo de pacientes con HAP sola sin embargo si hay una asociación directamente significativa entre la CVF y el IMC en este grupo, por lo que se podría inferir de acuerdo a lo encontrado en el grupo de fibrosis, que el peso es un factor independiente y directamente proporcional al grado de restricción por espirometría y la severidad de la HAP. En diversos estudios se observado asociación entre la obesidad y la HAP, ya que estos pacientes regularmente tienen apnea obstructiva del sueño, síndrome de hipoventilación por obesidad, cardiomiopatía de la obesidad y enfermedad tromboembólica pulmonar. Se han descubiertos nuevos mecanismo por lo que los obesos desarrollan HAP como la disfunción endotelial y la hiperuricemia (32).

En cuanto a la correlación de los MC y la CVF se encontró una relación directa moderada en el grupo de HAP e inversa moderada en el grupo de HAP y patrón espirométrico restrictivo. Por lo que se puede concluir que no hay una correlación entre los MC y la CVF en este grupo de pacientes. Estos resultados difieren de los encontrados en otros estudios; sin embargo en el estudio de Deuschle, et al., en el que se valoró la discapacidad a través de la PC6min en pacientes con esclerosis sistémica se observó que dicha prueba carece de especificidad de órganos, ya que como encontramos en nuestra población la distancia recorrida se ve alterada por múltiples factores y no solo por la magnitud de la PSAP y la CVF.

En otros estudios, además de la distancia total recorrida, la magnitud de desaturación y el tiempo de recuperación de la frecuencia cardíaca se han asociado con los resultados clínicos.

En nuestro estudio, encontramos que la media de la diferencia de desaturación en el grupo sin HAP ni fibrosis pulmonar fue de 1%, para el grupo de

fibrosis pulmonar fue de 2.57% y para el de HAP fue de 4.8%, encontrando que hubo una relación inversa moderada entre la CVF y la diferencia de saturación al finalizar la prueba de caminata de 6 minutos y una relación directa débil de la PSAP y la diferencia de saturación. Este resultado concuerda con el encontrado en el estudio de Villalba, et al (23), en el que se encontró que la desaturación durante una PC6min proporciona información adicional respecto a la severidad de la enfermedad en pacientes con esclerodermia con manifestaciones pulmonares. Es bastante común entre los pacientes con fibrosis pulmonar y/o HAP tener SO_2 normal en reposo. Sin embargo, durante el ejercicio submáximo algunos de ellos mostrarán desaturación. La presión arterial de oxígeno (PaO_2) al final del ejercicio, durante el esfuerzo máximo y submáximo, son medidas importantes de la gravedad de la enfermedad en la fibrosis pulmonar idiopática, y estas observaciones nos permiten plantear la hipótesis de que la disminución de la saturación durante la marcha a su propio ritmo es una medida significativa del estado de la enfermedad en pacientes con enfermedad pulmonar asociada a esclerodermia. En 2009, Casanova y cols. (33), observaron una mortalidad del 67% en pacientes con desaturación y del 38% en pacientes sin desaturación a los 8 años de seguimiento. Se ha demostrado que la disminución de SO_2 , a 88% o menos al terminar el examen, es un muy buen predictor de mortalidad en pacientes con enfermedad pulmonar difusa fibrótica. En un estudio de Flaherty y cols. (34), se observó que los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, seguidos durante 4 años, tenían una probabilidad de morir cuatro veces mayor si presentaban una disminución de la SO_2 menor a 88% en comparación con los que no. Esta variable, caída de la SO_2 a 88% o menos al terminar la caminata de 6 min, es muy reproducible, al medir la variabilidad intrasujeto en pacientes con enfermedad pulmonar difusa fibrótica.

Este estudio tiene algunas limitaciones, como por ejemplo la no inclusión de la clase funcional para la HAP de la OMS, observándose en otros estudios como determinante de la distancia recorrida en la PC6min. Otro factor que pudo haber influenciado en la distancia recorrida en la PC6min fue la presencia de dolor o el

acondicionamiento físico de cada paciente, así como la presencia de miopatía asociada a esclerosis sistémica.

Se propone como parte de la continuidad de este estudio, la realización de una segunda medición de la PC6min para valorar el deterioro de la clase funcional y para determinar si esta prueba tiene un valor pronóstico en la morbimortalidad en este grupo de pacientes, así como se ha demostrado en paciente con HAP primaria y fibrosis pulmonar idiopática. Además de que se sugiere la inclusión de la determinación de la difusión de monóxido de carbono (DLCO) (35) ya que es útil para diferenciar las enfermedades pulmonares intrínsecas de otras causas de restricción volumen pulmonar, incluyendo la enfermedad neuromuscular o deformidad musculoesquelético; sin embargo, no contamos con el instrumento de medición en nuestro centro. Por último, también se sugiere la inclusión de las ecuaciones de regresión de Troosters y de Enright (28,29), ya que permiten una corrección de la distancia caminada ajustada a edad, peso y talla, evitando que estas sean variables confusoras, como ocurrió en este estudio.

VII. CONCLUSIÓN

La prueba de camina de 6 minutos es una herramienta económica, la cual requiere un mínimo de personal para realizarla y válida para evaluar la repercusión cardiopulmonar en pacientes con esclerosis sistémica. No existe una correlación la presión media de la arteria pulmonar y la capacidad vital forzada con los metros caminados en la prueba de caminata de 6 minutos en pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a esclerosis sistémica. Dicha prueba carece de especificidad de órganos, ya que aparte de la PSAP y la CV, interfieren otros factores como edad, peso y estatura para determinar la cantidad de metros caminados.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Vera Lastra O. Esclerosis sistémica. *Med Int Mex.* 2006;22:231-45.
2. LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J. Rheumatol.* 2001;28(7):1573–76.
3. Boin F, Hummers L. Scleroderma-like Fibrosing Disorders. *Rheum Dis Clin N Am.* 2008;34: 199–220.
4. Mayes MD, Lacey JV, Beebe-Dimmer J, et al. Prevalence, Incidence, Survival, and Disease Characteristics of Systemic Sclerosis in a Large US Population. *Arthritis Rheum.* 2003;48(8):2246-55.
5. Agarwal S, Tan F, Arnett F. Genetics and Genomic Studies in Scleroderma (Systemic Sclerosis). *Rheum Dis Clin N Am.* 2008;34:17–40.
6. Nietert P, Silver R. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Current Opinion in Rheumatology.* 2000;12:520-526.
7. Ausiello D, Benos D, Abboud F, et. al. Following the Molecular Pathways toward an Understanding of the Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Ann Intern Med.* 2004;140:37-50.
8. John Varga. Systemic Sclerosis. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2008;66(3):198-202.
9. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with

primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 487-92.

10. Lederer D J, Arcasoy S M, Wilt J S, D'ovidio F, Sonett J, Kawut S M. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 659- 64.

11. Rosas-Romero MJR, Campos-Cerda, Morales-Blanhir JE. Clasificación clínica de la hipertensión arterial pulmonar. *Neumología y Cirugía de Tórax* 2006; Vol. 65, S4.

12. Launay D, Mouthon L, Hachulla E, et al. Prevalence and characteristics of moderate to severe pulmonary hypertension in systemic sclerosis with and without interstitial lung disease. *J Rheumatol.* 2007;34:1005–11.

13. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension application of a registry approach. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1088–93.

14. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. Koh ET, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. *Br J Rheumatol.* 1996 Oct;35(10):989-93.

15. Wigley FM, Lima JA, Mayes M, McLain D, Chapin JL, Ward-Able C. The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary health care level of community-based rheumatologists (the UNCOVER study). *Arthritis Rheum* 2005; **52**: 2125–32.

16. Schachna L, Wigley FM, Chang B, White B, Wise RA, Gelber AC. Age and risk of pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *Chest.* 2003;124:2098–2104.

17. Salerni R, Rodnan GP, Leon DF, Shaver JA. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med.* 1977 Apr;86(4):394-9.
18. Chang B, Schachna L, White B, Wigley FM, Wise RA. Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension in scleroderma. *J Rheumatol.* 2006 Feb;33(2):269-74.
19. Pope JE, et al. Prevalence of elevated pulmonary arterial pressures measured by echocardiography in a multicenter study of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2005;32(7):1273–1278
20. Steen V, Medsger TA., Jr Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum.* 2003;48:516–22.
21. Steen VD. The lung in systemic sclerosis. *J Clin Rheumatol.* 2005;11:40–46.
22. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, et al. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2001;17:647–652.
23. Villalba W, Sampaio-Barros P, Pereira M, Cerqueira E, Leme C, Marques-Neto J, et al. Six minute walk test for the evaluation of pulmonary disease severity in scleroderma patients. *Chest* 2007; 131 (1): 217-22.
24. Barst RJ. et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12 Suppl S):40S–47S.
25. Cotrim C, Simoes O, Loureiro MJ, Cordeiro P, Lopes L, Almeida S, Iala M, Miranda R, Carrageta M. Stress echocardiography in the evaluation of exercise

physiology in patients with severe arterial pulmonary hypertension. New methodology. *Rev Port Cardiol.* 2005;24:1451–1460.

26. Alkotob ML, Soltani P, Sheatt MA, Katsetos MC, Rothfield N, Hager WD, Foley RJ, Silverman DI. Reduced exercise capacity and stress-induced pulmonary hypertension in patients with scleroderma. *Chest.* 2006;130:176–181.

27. Hachulla E. et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(12):3792–800.

28. Luna-Padrón E, Domínguez-Flores ME, Rodríguez-Pérez J, Gómez-Hernández J. Estandarización de la prueba de caminata de 6 minutos en sujetos mexicanos sanos Vol. 13, *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2000;4:205-10.

29. Mónica Gutiérrez-Clavería M, Teresa Beroíza T, Cartagena C, Caviedes I, Céspedes J, Gutiérrez-Navas M. Oyarzún M, Palacios S, Schönfeldt P. Prueba de caminata de seis minutos. *Rev Chil Enf Respir* 2009; 25: 15-24.

30. Degano B, et al. Characterization of Pulmonary Arterial Hypertension Patients Walking More Than 450 m in 6 Min at Diagnosis. *CHEST* 2010; 137(6):1297–1303

31. Gashouta MA, Humbert M, Hassoun P. Update in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Presse Med.* 2014; 43: e293–e304.

32. Friedman SE, Andrus BW. Obesity and Pulmonary Hypertension: A Review of Pathophysiologic Mechanisms *Journal of Obesity* 2012; 2012:1-9

33. Casanova A, Girón RM, Molina M, Xaubet A, Ancochea J. Predictive factors for survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Med Clin (Barc).* 2009 Sep 12;133(9):333-6.

34. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, Fraley C, Colby TV, Travis WD, Lama V, Kazerooni EA, Gross BH, Toews GB, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Oct 1;174(7):803-9.

34. Modrykamien AM, et al. Echocardiography, 6-Minute Walk Distance, and Distance-Saturation Product as Predictors of Pulmonary Arterial Hypertension in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiratory Care* 2010; 55(5):585-8.

IX. ANEXOS

ANEXO 1

CRITERIOS 1980 PARA LA CLASIFICACIÓN DE ESCLEROSIS SISTÉMICA

El American College of Rheumatology (ACR) ha definido los criterios, con una sensibilidad del 97 % y especificidad del 98 % para esclerosis sistémica, y son los siguientes:

Criterio Mayor:

- Esclerosis proximal difusa (troncal) (piel tirante, engrosada, induración sin fovea)

Criterios Menores:

- Esclerodactilia (solamente dedos de manos y/o pies)
- Cicatrices puntiformes digitales o pérdida de sustancia en los pulpejos digitales
- Fibrosis pulmonar basal bilateral

Los pacientes deben cumplir el criterio mayor o dos de los tres criterios menores. El fenómeno de Raynaud es observado en el 90-98 % de los pacientes con ES.

Subtipos de Esclerosis Sistémica

	Difusa	Limitada*
Compromiso de piel	Extremidades distal y proximal, cara, tronco	Distal de los codos, cara
Fenómeno de Raynaud	Comienzo dentro de 1 año o al tiempo de los cambios cutáneos	Puede preceder la enfermedad dérmica por años
Compromiso orgánico	Pulmonar (fibrosis intersticial); renal (crisis hipertensiva renovascular); gastrointestinal; cardiaco	Gastrointestinal; hipertensión arterial pulmonar después de 10-15 años de enfermedad en <10% de pacientes; cirrosis biliar
Capilares ungueales	Dilatación y pérdida capilar	Dilatación sin significativa pérdida capilar
Anticuerpos antinucleares	Anti-topoisomerasa 1	Anticentrómero

* También referido como CREST (calcinosis, Raynaud, esofágica dismotilidad, esclerodactilia, telangiectasia).

ANEXO 2

Hoja de recolección de datos

PRUEBA DE CAMINATA DE 6 MINUTOS

Nombre: _____

No de afiliación: _____

Fecha: _____

Sexo: _____

Edad: _____ años Estatura: _____ cm

Peso: _____ kg

Presión sanguínea: _____ / _____ mmHg

Medicamentos tomados antes del examen: _____

Oxígeno suplementario durante el examen: NO: _____ SI: _____ L/min.

ECOTT: fecha: _____

PSAP: _____

Espirometria: fecha: _____

CVF: _____

	Basal	Final
Tiempo (hora, min)		
Frecuencia cardiaca (ciclos/min)		
Saturimetría O ₂ (%)		
Disnea (Escala de Borg)		

¿Se detuvo antes de los 6 minutos? NO: _____ SI: _____

Razón: _____

Otros síntomas al finalizar el
examen: _____

Metros caminados en 6
min: _____

Conclusión: _____

Firma Médico Responsable

Anexo 3

Escala De Borg Modificada

0 -----Nada en absoluto

0.5 -----Muy, muy Leve (apenas se nota)

1 -----Fatiga muy Leve

2----- Fatiga Leve

3----- Fatiga Moderada

4----- Fatiga Algo Severa

5----- Fatiga Severa

6

7----- Fatiga muy Severa

8

9 -----Fatiga muy, muy severa

10 -----Fatiga Máxima

Anexo 4



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION EN
PROTOCOLOS DE INVESTIGACION CLINICA (ADULTOS).**

Lugar y Fecha: México DF. a de de 2014 .

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado: “CORRELACIÓN ENTRE PRESIÓN DE LA ARTERIA PULMONAR Y LA CAPACIDAD VITAL FORZADA Y LA TOLERANCIA EN LA PRUEBA DE CAMINATA DE SEIS MINUTOS EN ESCLEROSIS SISTÉMICA”,

Registrado ante el Comité Local de Investigación o la CNIC con el número
:

La justificación del estudio es que la prueba de caminata de 6 minutos se le realiza, frecuentemente, a pacientes neumópatas o cardiópatas para medir la tolerancia al ejercicio y como prueba pronóstica. En México no existen reportes de la correlación entre la distancia recorrida en prueba de caminata de 6 minutos como prueba de apoyo en sujetos con esclerosis sistémica que tengan hipertensión arterial pulmonar y fibrosis pulmonar. El objetivo del estudio por lo tanto es cuantificar y correlacionar la asociación entre la presión media de la arteria pulmonar y la capacidad vital forzada con los metros caminados en la

prueba de caminata de 6 minutos en pacientes con hipertensión arterial pulmonar y fibrosis pulmonar asociadas a esclerosis sistémica.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en permitir la revisión del expediente clínico, así como la realización de espirometría y ecocardiograma transtorácico previo a la realización de la prueba. El día que se realice la prueba de caminata de 6 minutos se realizarán mediciones tales como signos vitales, peso, talla y saturación de oxígeno. El objetivo de este examen es que camine la mayor distancia posible durante 6 minutos, puedo disminuir la velocidad o detenerme en caso necesario, posteriormente se volverán a medir signos vitales y saturación de oxígeno.

Declaro que se me ha informado ampliamente de las posibles complicaciones tales como taquicardia, dolor torácico, disnea intolerable, calambres intensos en las piernas, diaforesis, cianosis, cansancio

El beneficio obtenido por participar en esta investigación será que si se concluyen resultados favorables para la investigación se podrá estandarizar la prueba de caminata de 6 minutos, emitir pronósticos, así como correlacionarlo con otros estudios para poder mejorar la calidad de vida en pacientes con hipertensión pulmonar y fibrosis pulmonar asociadas a esclerosis sistémica.

El investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que reservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento que lo consideré conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente

Dra. Maria del Pilar Cruz Domínguez

Nombre, firma y matrícula del Investigador Responsable

Números telefónicos a los cuales puede comunicarse en caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el estudio: Dra. María del Pilar Cruz Domínguez, Dra. Ana Lilia Peralta Amaro y Dra. Brenda Grisel Rodríguez Corchado. Teléfono 5518865031

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de ética de Investigación de la CNIC del IMSS. Avenida Cuauhtémoc 330 4to piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México D.F., CP 06720. Teléfono (55)56 27 69 00. Correo electrónico: comisión.etica@imss.gob.mx

Testigos:

Nombre, firma, dirección y teléfono

Nombre, firma, dirección y teléfono