



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

IMPACTO EN LA FUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA DE LOS PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR SECUNDARIA A ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA TRATADOS CON INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA 5.

**TESIS**  
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
**MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD**  
CAMPO DE CONOCIMIENTO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EXPERIMENTAL EN SALUD

PRESENTA:  
DRA. EDURNE SANDOVAL DIEZ

TUTORES DE TESIS EXTERNOS:  
DR. EDUARDO RIVERO SIGARROA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

DR. JOSÉ LUIS HERNÁNDEZ OROPEZA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

CIUDAD DE MÉXICO, MARZO, 2021



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.



Impacto en la función ventricular derecha de los pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica tratados con inhibidores de fosfodiesterasa 5.

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

**MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD**

CAMPO DE CONOCIMIENTO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
EXPERIMENTAL EN SALUD

UNAM POSGRADO

PRESENTA:

Dra. Edurne Sandoval Diez

A handwritten signature in black ink, appearing to be "Edurne Sandoval Diez".

Tutores de tesis externos: Dr. Eduardo Rivero Sigarroa  
Dr. José Luis Hernández Oropeza

Two handwritten signatures in black ink, one above the other, corresponding to the external tutors mentioned in the text.

## Índice

Antecedentes	3
Planteamiento del problema	22
Justificación	23
Hipótesis	23
Objetivos	23
Materiales y métodos	24
Consideraciones administrativas	31
Resultados y análisis	31
Discusión	40
Conclusiones	44
Bibliografía	46
Anexo 1. Sometimiento y Aprobación de CEI y CI	51
Anexo 2. Análisis estadístico	53

## 1. ANTECEDENTES

Las enfermedades pulmonares crónicas son actualmente uno de los principales problemas de salud pública mundial. De acuerdo con la OMS, las enfermedades pulmonares crónicas están dentro de las primeras 4 causas de muerte a nivel mundial, junto con las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y el cáncer, responsables del 80% de las muertes por enfermedades no infecto-contagiosas; el tabaquismo y el abuso de alcohol, junto con una dieta mal balanceada y estilo de vida sedentario, incrementan el riesgo de padecer cualquiera de estas cuatro enfermedades. De acuerdo a este reporte cada año mueren 3.9 millones de personas debido a enfermedades pulmonares crónicas, de las cuales 7.2 millones de muertes anuales están relacionadas al tabaquismo.

### 1.1 EPOC

#### Definición y epidemiología

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad frecuente, prevenible y tratable, que se caracteriza por la presencia de síntomas respiratorios y limitación del flujo aéreo de forma persistente, debido a anomalías de las vías respiratorias o alveolares causadas generalmente por una exposición importante a partículas o gases nocivos. La limitación crónica del flujo aéreo que es característica de la EPOC es producida por una combinación de patología de las vías aéreas terminales y destrucción del parénquima pulmonar, cuyas contribuciones relativas varía de un individuo a otro<sup>56</sup>. Los síntomas respiratorios que la definen son crónica, producción de esputo, los hallazgos diagnósticos en los exámenes de evaluación incluyen la presencia de patrón obstructivo en la espirometría (definido por una relación VEF<sub>1</sub>/FVC menor del 70% del valor predictivo posterior a la administración de un agente broncodilatador y valor de VEF<sub>1</sub> <80%)<sup>18</sup>, es un síndrome que afecta diversos órganos, incluyendo músculos periféricos y al sistema cardiovascular, muy frecuente y mayormente asociado al tabaquismo. La presentación clínica del EPOC se compone de un espectro de diferentes fenotipos, caracterizados por varios grados de enfisema pulmonar y bronquiectasias, síntomas inespecíficos y progresión crónica de la enfermedad.

De acuerdo con la OMS, en el mundo hay 380 millones de personas que padecen EPOC, y cada año mueren por esta causa más de 3 millones de personas<sup>56</sup>, lo cual representa un 6% de todas las muertes registradas ese año<sup>21</sup>, se estima que el total de muertes debidas al EPOC se verán incrementadas en un 30% en los próximos 10 años, por lo que para el 2030 el EPOC pudiera ser la tercera causa de muerte.

El hábito tabáquico es el factor de riesgo más importante, pero solo un 50% de los fumadores desarrollarán la enfermedad. El tabaquismo es además el factor de riesgo más importante de progresión de la misma. En el desarrollo de la EPOC se atribuye un papel cada vez más importante a la exposición a otras sustancias presentes en el aire inspirado, como es el caso de la exposición ocupacional. En el estudio National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III), en los EE. UU., se constató que la exposición ocupacional puede ser causa de un 19% de los casos de EPOC, e incluso de un 32% de los casos en enfermos que nunca han fumado. En países desarrollados prácticamente no existe una exposición a contaminantes del aire en espacios cerrados procedentes del uso de biomasa (madera, carbón, residuos vegetales y abonos). Sin embargo, a nivel mundial, este tipo de exposición es muy significativo y según GOLD afecta a un alrededor de 3000<sup>56</sup> millones de personas.

El papel de la contaminación del aire atmosférico en el desarrollo de la EPOC no está claramente definido. Se sabe que una gran exposición a estos contaminantes tiene una influencia nociva en personas con enfermedades del aparato respiratorio. En el informe GOLD se citan los resultados de un estudio transversal realizado en 2018 en China, en el que se observa una relación entre la concentración de partículas  $PM_{2.5}$  y  $PM_{10}$  y la frecuencia de presentación de la EPOC.

### Fisiopatología

A lo largo de la historia natural de la enfermedad, se producen alteraciones en la vía aérea, en el parénquima pulmonar y en los vasos pulmonares. La exposición a sustancias nocivas en el aire inspirado intensifica los mecanismos inmunológicos, que llegan a provocar lesiones irreversibles en los pulmones. En el proceso de la inflamación participan macrófagos, neutrófilos y linfocitos TC1, Th1, Th7 e IL-3. En los enfermos que presentan características de asma participan también eosinófilos y linfocitos Th2 e IL-2. La lesión pulmonar se asocia a una intensificación del estrés oxidativo y a un desequilibrio entre la actividad de las proteasas y antiproteasas. El proceso inflamatorio se mantiene incluso después del abandono del hábito tabáquico por causas no bien conocidas, pero se sospecha la influencia de autoantígenos y cambios en el microbioma pulmonar. El proceso inflamatorio lleva a una obstrucción irreversible de las vías respiratorias, destrucción de los espacios aéreos distales a los bronquios terminales (es decir, al enfisema), y al fenómeno de atrapamiento aéreo<sup>56</sup>.

Una excesiva hiperinsuflación pulmonar es probablemente el mecanismo principal de la disnea en las formas más leves de EPOC. No todos los enfermos presentan los síntomas de bronquitis crónica (tos y expectoración), los cuales se asocian a un mayor riesgo de exacerbaciones de la EPOC. A medida que se desarrolla la enfermedad, se presentan alteraciones del intercambio gaseoso, y en fases avanzadas se desarrolla hipertensión pulmonar<sup>56</sup>.

En enfermos con EPOC con frecuencia se observan alteraciones sistémicas, tales como debilitamiento de los músculos respiratorios y caquexia, así como enfermedades concomitantes, incluida la cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, osteoporosis, anemia normocítica, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico. Además se observa una mayor frecuencia de depresión y de trastornos de ansiedad, así como un riesgo elevado de cáncer de pulmón.

### Abordaje diagnóstico

El estándar de oro para el diagnóstico de EPOC es la espirometría, siendo el método más reproducible, estandarizado y objetivo para la medición de la limitación del flujo de aire. El diagnóstico se realiza con valores menores a 70% de la relación FEV1/FVC (volumen espiratorio forzado al primer segundo) / (capacidad vital forzada) y FEV1 < 80% del valor predictivo después de la administración de broncodilatador<sup>21</sup>.

El abordaje diagnóstico del paciente con enfermedad pulmonar debe abarcar pruebas pulmonares mediante pletismografía, mediciones de capacidad de difusión, análisis de gases arteriales, tomografía de tórax de alta resolución y eventualmente una broncoscopia con lavado broncoalveolar y biopsia pulmonar, si es posible, para evaluar la estructura del parénquima. Las pruebas funcionales de esfuerzo, como la caminata de 6 minutos, son parte del abordaje diagnóstico para definir el estadio y severidad de la enfermedad.

## Clasificación de EPOC

La severidad funcional de EPOC es clasificada en cuatro estadios de acuerdo a la GOLD<sup>19, 56</sup> y se establece de acuerdo al criterio de VEF<sub>1</sub> después de administrado el broncodilatador:

- GOLD 0: espirometría normal, presencia de síntomas crónicos (tos, expectoración)
- GOLD 1: Leve, definida por VEF<sub>1</sub>/CVF <70% y VEF<sub>1</sub> ≥80%, con o sin presencia de síntomas crónicos (tos, expectoración)
- GOLD 2: Moderada, definida por VEF<sub>1</sub>/CVF <70% y VEF<sub>1</sub>= 50-79% con o sin presencia de síntomas crónicos (tos, expectoración)
- GOLD 3: grave, definida por VEF<sub>1</sub>/CVF <70% y VEF<sub>1</sub> 30-49%, con o sin presencia de síntomas crónicos (tos, expectoración)
- GOLD 4: Muy severa, definida por VEF<sub>1</sub>/CVF <70% y VEF<sub>1</sub><30%, o <50% con presencia de insuficiencia respiratoria (PaO<sub>2</sub> <60mmHg) y/o presencia de cor pulmonale

*\*El VEF<sub>1</sub> se refiere siempre al obtenido tras broncodilatación.*

Posterior a la evaluación de la espirometría se realiza una evaluación de la disnea con el empleo de la escala mMRC o bien la severidad de los síntomas con el CAT (por sus siglas en inglés, COPD Assessment Treatment) que permite evaluar el impacto que tiene la enfermedad sobre la calidad de vida del paciente, definiéndolo como bajo cuando tiene una puntuación menor a 10, moderado con una puntuación de 11 a 20, alto 21 a 30 y muy alto cuando el puntaje es de 31 a 40. Asimismo, se espera que deban registrarse los antecedentes de exacerbaciones, incluidas las hospitalizaciones previas.

De este modo, la GOLD ha definido un instrumento de evaluación ABCD<sup>1,56</sup>, que considera todos estos parámetros. Este esquema de clasificación facilita la toma de decisiones terapéuticas para la prevención de exacerbaciones y el alivio de los síntomas, así como para guiar las estrategias terapéuticas escalonada de manera individualizada en cada paciente.

Los pacientes se clasifican en grupos A-D en función de la presencia de los síntomas y del riesgo de exacerbaciones de la EPOC (véase la figura), y además de indicarse el grado de obstrucción. En función de la clasificación se establece el tratamiento inicial, esperando que el tratamiento mejore el grado de clasificación y por lo tanto la calidad de vida del paciente.

≥2 exacerbaciones por año, o ≥1 hospitalización	C	D
0-1 exacerbación al año que no causa la hospitalización	A	B
	mMRC 0-1	mMRC ≥2
	CAT <10	CAT ≥10

### 1.2 Hipertensión pulmonar y su asociación en los pacientes con EPOC

Las complicaciones cardíacas, como la hipertensión pulmonar y el cor pulmonale, son las principales causas de muerte en los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas.

La hipertensión pulmonar (HP) asociada a EPOC es común, y se considera que esta asociación genera un impacto negativo grande en la sobrevida y pronóstico de los pacientes que la presentan. Si bien su desarrollo está asociado con la severidad de la obstrucción al flujo aéreo, no siempre es así y se puede observar en estadios más tempranos de la misma. Una pequeña proporción de pacientes se presenta con una HP severa asociada a obstrucción bronquial leve a moderada, hipoxemia severa, hipocapnia y una capacidad de difusión pulmonar al monóxido de carbono muy baja.

### Definición y epidemiología de HP en el paciente con EPOC

La prevalencia de HP en EPOC varía de 20-63%, según la definición de HP utilizada, la severidad de la EPOC (estadios GOLD), y los métodos utilizados para determinar la PAPm (ecocardiografía o cateterismo cardíaco derecho). El estudio NETT (National Emphysema Treatment Trials) evaluó 120 pacientes mediante cateterismo cardíaco derecho y mostró que 90% de todos los pacientes con enfisema pulmonar severo evaluados para realizarse CRVP tenían una PAPm > 20 mmHg y 50% tenían una PAPm > 25 mmHg<sup>25</sup>. Datos más recientes procedentes del mismo estudio pero con 1.866 pacientes, confirmó la presencia de una PAPm >25 mmHg en 38% de los casos<sup>27</sup>. En el registro ASPIRE<sup>28</sup> (Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a Referral centre), 1.737 pacientes incidentes y sin tratamiento con sospecha de HP fueron sometidos a una evaluación diagnóstica mediante cateterismo cardíaco derecho entre 2001-2010, 178 pacientes (10.6%) fueron clasificados como HP del grupo 3 de Dana Point y de ellos 101 (6%) como HP-EPOC ( $VEF_1/CVF < 0.7$  postbroncodilatador). De este grupo, 42 pacientes presentaban una HP leve a moderada (PAPm 25-39 mmHg) y en 59 pacientes la HP fue severa (PAPm >40 mmHg). La sobrevida a uno y tres años fue muy diferente para ambos grupos, siendo para los pacientes con HP severa de 70% y 33% en comparación con 83% y 55% en el grupo con HP leve a moderada, respectivamente.

La hipertensión pulmonar es definida como una presión arterial pulmonar media (PAPm) mayor a 25 mmHg en reposo medida a través de un cateterismo cardíaco derecho. De acuerdo con esta definición, la hipertensión pulmonar es dividida en cinco grupos diagnósticos de acuerdo a las Guías Internacionales de diagnóstico y tratamiento de la Sociedad Europea de Neumología y la Sociedad Europea de Cardiología, ESC, actualizadas recientemente en 2015<sup>17</sup>. La hipertensión arterial pulmonar, PAH, está clasificada como grupo 1, y describe a los pacientes con hipertensión precapilar documentada mediante una presión de enclavamiento pulmonar (PAWP) menor de 15 mmHg y resistencias vasculares pulmonares (PVR) mayores a 3 unidades Wood, en ausencia de otras causas de hipertensión precapilar, como son la hipoxemia crónica o las enfermedades pulmonares parenquimatosas crónicas (grupo 3), o enfermedad tromboembólica crónica (grupo 4)<sup>1, 17</sup>.

El grupo 3 de la clasificación de HP de la ESC incluye a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las enfermedades pulmonares intersticiales (fibrosis pulmonar idiopática), y otras enfermedades pulmonares con patrón mixto, obstructivo y restrictivo (como la apnea-hipoapnea obstructiva del sueño y la fibrosis pulmonar con enfisema), los síndromes de hipoventilación alveolar y la exposición crónica a grandes alturas<sup>1</sup>. Todas estas patologías tienen en común un estado de hipoxemia crónica que condiciona un aumento de las resistencias vasculares pulmonares en compensación y una disminución del flujo

sanguíneo del corazón derecho al corazón izquierdo, mecanismos que a lo largo del tiempo condicionan una sobrecarga de trabajo en el corazón derecho que desencadena una dilatación ventricular derecha y finalmente falla cardíaca derecha<sup>1, 17</sup>.

Actualmente se sabe que a medida que la enfermedad pulmonar evoluciona y avanza en severidad la prevalencia de hipertensión pulmonar se incrementa, con disminución directa de la supervivencia de estos pacientes.

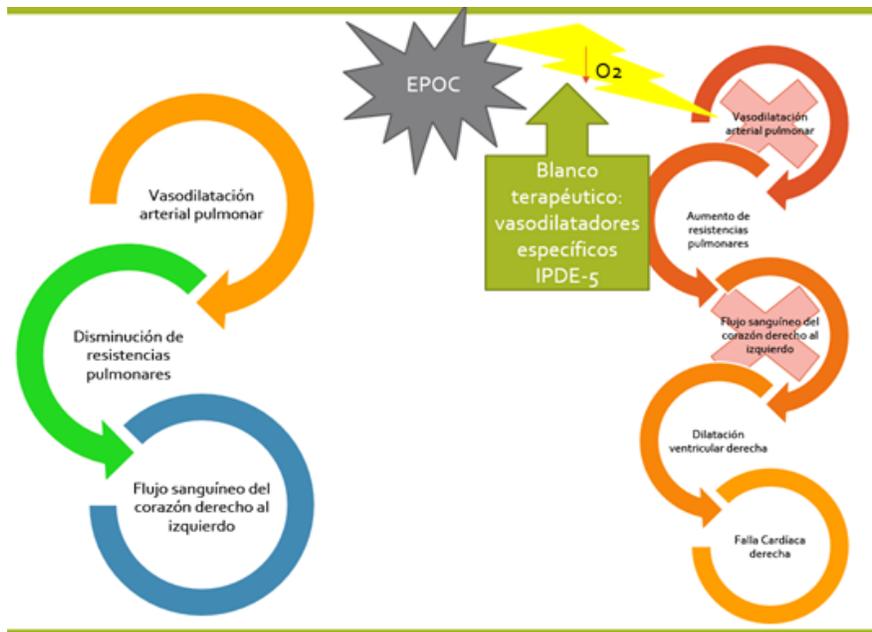
En la mayoría de los casos la misma es de grado leve a moderada, de lenta progresión y se asocia a enfermedades concomitantes que deben de ser diagnosticadas y tratadas. Su aparición y progresión determina un fuerte impacto en la capacidad funcional y en la supervivencia de los pacientes que la padecen. Si bien su desarrollo está asociado con la severidad de la obstrucción al flujo aéreo, no siempre es así y se puede observar en estadios más tempranos de la misma. Una pequeña proporción de pacientes se presenta con una HP severa asociada a obstrucción bronquial leve a moderada, hipoxemia severa, hipocapnia y una capacidad de difusión pulmonar al monóxido de carbono muy baja.

#### Fisiopatología de la asociación de la enfermedad pulmonar crónica e hipertensión pulmonar

El manejo de la hipertensión pulmonar en los pacientes con enfermedad pulmonar crónica requiere de una evaluación minuciosa y el entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad.

Fisiológicamente, para que el flujo sanguíneo del corazón derecho fluya a través de la circulación pulmonar y llegue al corazón izquierdo para contribuir al gasto cardíaco es necesario que las resistencias pulmonares disminuyan por medio de dilatación arterial pulmonar o el reclutamiento de vasculatura pulmonar. Las arterias pulmonares regulan sus diámetros orquestado por las señales vasoconstrictoras, como las inducidas por hipoxemia, las resistencias capilares alveolares dependen mayormente de la presión y volumen alveolar. La respuesta a la hipoxia (mecanismo de Euler-Liljestrand) juega un papel importante en la vasoconstricción pulmonar en enfermedades pulmonares agudas y crónicas, como neumonía, EPOC, embolia pulmonar, las cuales resultan en el desarrollo de HP aguda o crónica. Este mecanismo fisiopatológico es particularmente importante como blanco terapéutico de la terapia vasodilatadora en pacientes con HP asociada a enfermedades pulmonares<sup>1</sup>; durante ésta terapia se reclutan áreas con poca oxigenación, mecanismo por el cual se pudieran empeorar las condiciones de hipoxia.

La hipoxemia es encontrada en estados avanzados de enfermedad en pacientes del grupo 3, sin embargo, en las enfermedades parenquimatosas la destrucción tisular conlleva reducción del número total de alvéolos y vasos sanguíneos, lo que incrementa aún más la presión arterial pulmonar. Por un lado, el parénquima destruido presenta una reducción en el flujo sanguíneo, lo que aumenta las resistencias vasculares pulmonares, y por el otro, la hipoxia induce la liberación de citocinas y mediadores de vasoconstricción pulmonar. La respuesta fisiológica a la hipoxia alveolar ayuda a regular el flujo sanguíneo a las zonas alveolar con alta presión parcial de oxígeno, mecanismo referido como vasoconstricción inducida por hipoxemia (mecanismo de Euler-Liljestrand). Los mecanismos precisos de regulación vascular por hipoxemia son desconocidos, se piensa que los efectos hipóxicos son mediados a través de especies reactivas de oxígeno (ROS), reacciones redox y cinasas de AMP activadas. Los canales de calcio tipo L y los canales de potasio dependientes de voltaje son los efectores de la vasoconstricción inducida por hipoxia<sup>1</sup>.



Otro mediador en la vasoconstricción inducida por hipoxia es la transcripción del factor 1- $\alpha$  inducible por hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ), el cual contribuye al remodelamiento vascular mediado por hipoxia, mecanismo que ha sido ligado al desarrollo de HP en enfermedades pulmonares fibróticas crónicas. Interesantemente, los efectos de vasoconstricción de la hipoxemia no son lineares, si la hipoxemia es muy severa, se observará vasodilatación pulmonar<sup>1</sup>.

Adicionalmente a las señales inducidas por hipoxia, se observa aumento de citocinas que promueven el remodelamiento vascular y consecuentemente hipertensión arterial pulmonar. Las enfermedades fibróticas pulmonares típicamente están caracterizadas por el aumento de la proliferación celular y apoptosis. Los fibroblastos pulmonares se diferencian en miofibroblastos, los cuales destruyen el tejido pulmonar normal por producción y acumulación de matriz extracelular. En HP típicamente las células del músculo liso de los vasos arteriales pulmonares muestran aumento en su proliferación y acumulación. Las citocinas y otros mediadores orquestan la migración, proliferación y sobrevivencia celular, mecanismo que se puede traslapar en el desarrollo de HP y enfermedad fibrótica pulmonar. Una importante citocina es la endotelina, potente vasoconstrictor, que contribuye al remodelamiento vascular en HP, así como en la acumulación de fibroblastos en la fibrosis pulmonar<sup>1</sup>.

La endotelina es un péptido vasoactivo con 3 subtipos, ET-1, ET-2, ET-3. Es expresada en diversos tipos celulares como en células endoteliales, epiteliales, músculo liso, entre otras. La endotelina tiene dos receptores acoplados a proteína G, el receptor A y B; éste último, específicamente el receptor B1, se encuentra en las células endoteliales y es estimulado por óxido nítrico y prostaciclina para inducir vasodilatación. El receptor B2 también media los efectos vasoconstrictores. Ambos receptores, A y B, se encuentran en los fibroblastos y músculo liso; el receptor A es mayoritariamente responsable de la vasoconstricción. Los antagonistas del receptor selectivos y no selectivos son una opción terapéutica bien aceptada para HAP. Para las enfermedades fibróticas, el papel de la endotelina ha sido estudiado en diferentes modelos, un aumento de los niveles de endotelina ha sido encontrado en pacientes con fibrosis pulmonar. La endotelina con su doble señal, vasoconstrictora y fibroblástica, que contribuye al desarrollo de HP y fibrosis, ha sido motivo

de estudio en diversos estudios clínicos para ver el efecto clínico de sus antagonistas en Fibrosis pulmonar idiopática o neumonía pulmonar idiopática, sin demostrar hasta el momento resultados positivos<sup>1</sup>.

En el pulmón sano existe un balance entre vasodilatación y vasoconstricción, que es mantenido por agentes vasodilatadores, como el óxido nítrico, las prostaciclina, y agentes vasoconstrictores como el Tromboxano A2 y la endotelina. En la HP este balance está comprometido porque es reducida la biodisponibilidad del óxido nítrico y las prostaciclina, e incrementada la producción de la endotelina<sup>16</sup>.

### Epidemiología y manifestaciones clínicas

La prevalencia de HP en pacientes EPOC está claramente relacionada con la severidad de la enfermedad subyacente y es un predictor de mortalidad en estos pacientes, con una relación inversa entre los valores de PAPm y/o las resistencias vasculares periféricas y la sobrevida<sup>4,5,6</sup>. De acuerdo a la clasificación para las enfermedades obstructivas, GOLD, la prevalencia de HP es de alrededor del 5% en los estadios I y II, previamente definidos por en FEV1 mayor el 50%, 25% en el estadio III, previamente definido como FEV1 30-49%, y casi del 40% en el estadio IV, previamente definido como FEV1 menor del 30%<sup>1</sup>, aunque pudiera llegar a ser del 70%, dependiendo de la definición utilizada<sup>16</sup>. Se estima que la tasa anual de incremento en la presión pulmonar en pacientes con HP-EPOC es de alrededor de 0.39-0.65 mmHg/año<sup>1,3</sup>.

En una cohorte de 409 pacientes con EPOC GOLD 4, el 36% de los pacientes mostró una PAPm mayor de 25 mmHg, pero sólo el 3.9% mostró HP severa con valores superiores a los 35 mmHg, y se demostró que en los pacientes con HP-EPOC son raras las presiones superiores a los 40 mmHg<sup>1</sup>. Diversos estudios realizados en pacientes con EPOC GOLD 4 mostraron que más del 90% de estos pacientes tienen una mPAP >20mmHg, estando la mayoría en un rango de 20 a 35 mmHg y sólo del 3 al 5% de los pacientes tiene una mPAP >35-40 mmHg<sup>2</sup>.

Se estima que el 30% de los pacientes con EPOC desarrollará disfunción ventricular derecha con crecimiento ventricular, y que al menos el 40% de los pacientes con enfermedad pulmonar crónica presenta cor pulmonale<sup>22</sup>.

Se estima una tasa de sobrevida a 5 años de sólo el 36% en pacientes con EPOC y PAP >25 mmHg. Debido a lo cual los parámetros hemodinámicos han comenzado a tomar fuerza en la predicción de sobrevida en estos pacientes, sobre las estimaciones de FEV1 y gasometría<sup>6</sup>.

Durante las exacerbaciones de EPOC la PAP han mostrado un incremento de alrededor de 16 mmHg. La hipertensión pulmonar influye en la ocurrencia y severidad de las exacerbaciones de EPOC, una arteria pulmonar aumentada ha sido asociada con exacerbaciones de EPOC más severas<sup>1</sup>.

### Abordaje diagnóstico

El estándar de oro para la valoración de Hipertensión pulmonar es el cateterismo cardíaco derecho, sin embargo, éste procedimiento no se encuentra autorizado a realizarse en los pacientes con EPOC. Por lo que se realiza mediante el ecocardiograma la estimación indirecta de la presión arterial sistólica pulmonar (PSAP).

Se utilizan varias técnicas, pero la utilizada con mayor frecuencia es la medición de la velocidad del flujo de regurgitación tricúspidea mediante Doppler de onda continua. Utilizando el principio de Bernoulli, la velocidad máxima,  $v$ , se utiliza para calcular el gradiente transtricúspideo. La PSAP se considera igual a la presión sistólica del VD siempre que no haya evidencia de obstrucción del flujo de salida del ventrículo derecho (VD). La presión sistólica del VD se calcula con la suma del gradiente transtricúspideo más la presión auricular derecha estimada (PAD). Los primeros estudios utilizaron una estimación fija de 15 mmHg para PAD, mientras que los estudios posteriores estiman la PAD en función del tamaño de la vena cava inferior durante la inspiración: sin colapso, 15 mmHg; colapso parcial 10 mmHg; y colapso completo 5 mmHg<sup>52</sup>. De acuerdo con los datos obtenidos a partir del ecocardiograma, la ESC ha realizado guías de probabilidad diagnóstica de HP, siendo utilizado como método para el diagnóstico<sup>17</sup>:

Signos sugestivos de HP por ECO		
Ventrículos	Arteria pulmonar	VCI y AD
Radio del diámetro basal de VD/VI >1.0	Velocidad de Flujo de salida de VD <105 m/sec	Diámetro de VCI >21 mm y disminución del colapso inspiratorio (<50% en inspiración profunda, <20% en inspiración superficial)
Índice de excentricidad de VI >1.1 en sístole o diástole	Velocidad de Regurgitación pulmonar diastólica temprana >2.2 m/sec	Área de aurícula derecha al final de la sístole >18 cm <sup>3</sup>
	Diámetros de arteria pulmonar >25 mm	

Probabilidad diagnóstica por ECO en pacientes con sospecha de HP		
Velocidad regurgitación tricúspidea (m/s)	Otros signos ecocardiográficos de HP	Probabilidad
≤2.8 o no medible	NO	Baja
≤2.8 o no medible	SI	Intermedia
2.9-3.4	NO	
2.9-3.4	SI	Alta

En comparación con el cateterismo cardíaco derecho, la ecocardiografía en pacientes con EPOC tiene un valor predictivo positivo del 32% y un valor predictivo negativo del 93%<sup>7,8</sup>.

Evaluación de la función ventricular derecha

La función ventricular derecha es la clave sintomática y determinante del pronóstico en HP.

La resonancia magnética es el estándar de oro para la cuantificación volumétrica del ventrículo derecho, pero la ecocardiografía es comparativamente más barata y más disponible.

Sin embargo, la anatomía y la compleja geometría del ventrículo derecho le confiere ciertas limitaciones a la ecocardiografía bidimensional; por ejemplo, el cambio en el área fraccional, una simple medida del tamaño del ventrículo derecho, que se visualiza sólo en uno de los planos de la ecocardiografía bidimensional. La ecocardiografía tridimensional ha mostrado ser prometedora para el análisis volumétrico del ventrículo derecho en pacientes con HP, pero requiere de la experiencia del operador, con disminución en la resolución espacial y temporal, dejando subestimados los volúmenes del ventrículo derecho<sup>13</sup>.

En la ecocardiografía bidimensional frecuentemente el volumen del ventrículo derecho se estima usando dimensiones lineares o el midiendo el área de la cámara en la vista apical. Los índices comúnmente usados para la medición de la función sistólica del ventrículo derecho incluyen la medición de la fracción de acortamiento del ventrículo derecho (FAVD, por sus siglas en español), la cual mide el cambio del área ventricular derecha entre la sístole y la diástole, y la excursión sistólica tricúspidea en el plano anular (TAPSE, por sus siglas en inglés), que mide el desplazamiento del anillo tricúspideo desde el final de la diástole hasta el final de la sístole<sup>14, 53, 54</sup>.

La medición del tracto de salida del ventrículo derecho (RVOT, por sus siglas en inglés) es realizada en la vista de eje largo paraesternal, así como en la vista de eje corto paraesternal basal. Las mediciones lineares del ventrículo derecho se realizan en la vista apical de las cuatro cámaras, e incluyen la medición del diámetro radial basal, diámetro radial mediano y la longitud del ventrículo derecho<sup>14</sup>. Un diámetro > 27 mm al final de la diástole al nivel de la inserción de la válvula pulmonar ("diámetro distal") indica dilatación del RVOT<sup>53,54</sup>.

La función ventricular es evaluada, como ya se mencionó, por medio de FAVD y TAPSE. Una medición menor de 35% en FAVD tiene una sensibilidad del 94% y especificidad del 90% para la detección de disfunción del ventrículo derecho. En el caso del TAPSE, una medición de  $\leq 1.6$  cm tiene una sensibilidad del 100% y especificidad del 70% para la detección de disfunción del ventrículo derecho. Cuando son comparados ambos métodos, la significancia se inclina hacia FAVD en el caso de los pacientes con HP, con una  $p < 0.07$ . En el caso del TAPSE, al ser una medición de la contracción sistólica, no se espera que correlacione con el remodelamiento que afecta de forma desigual las porciones basales, apicales y medias del ventrículo<sup>14</sup>.

En pacientes con disfunción ventricular derecha, la combinación del TAPSE con la estimación de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) ha demostrado tener una implicación pronóstica importante; y la medición del radio TAPSE/PSAP ha sido propuesto como un índice no invasivo del acoplamiento del ventrículo derecho-arteria pulmonar en la falla cardíaca. De acuerdo con el TAPSE, la disfunción ventricular derecha es definida con valores menores a 15 mm, mientras que para definir hipertensión pulmonar mediante la estimación de PSAP se requieren mediciones por encima de los 30 mmHg<sup>20</sup>.

Otros estudios adicionales

BNP Y NT-proBNP

El péptido natriurético cerebral (BNP) fue descrito en 1988 al haber sido aislado del cerebro

porcino. Sin embargo, se encontró que esta proteína es originaria primordialmente del corazón, siendo identificada como una hormona cardíaca. El BNP es sintetizado como una pre hormona (proBNP) compuesta de 108 aminoácidos; una vez que es liberada a la circulación es dividida en partes iguales de 32 aminoácidos cada una, las cuales son activas (BNP) y en partes de 76 aminoácidos, las cuales son inactivas (NT-proBNP). BNP es el péptido natriurético predominante que modula la respuesta de la vasculatura pulmonar ante situaciones de hipoxia. El principal estímulo responsable de incrementar su síntesis y secreción es el estrés de la pared miocárdica<sup>15</sup>.

La vida media del BNP es de 20 minutos, mientras que la de NT-proBNP es de 120 min. Lo que explica porque los valores plasmáticos de NT-proBNP son casi 6 veces mayores a los de BNP, incluso cuando ambas moléculas son secretadas en proporciones iguales<sup>15</sup>.

Diversos estudios han demostrado que la principal causa de muerte de los pacientes con EPOC es cardíaca, incluso en proporción mayor a las complicaciones respiratorias. La hipertensión pulmonar secundaria y el cor pulmonale son las principales causas de muerte y de peor pronóstico en estos pacientes. Su detección temprana puede mejorar el seguimiento de los pacientes con EPOC<sup>15</sup>.

El BNP ha demostrado ser útil en el diagnóstico de pacientes con sospecha de falla cardíaca. También es bien conocido que los niveles plasmáticos de BNP están elevados en pacientes con HP secundaria y enfermedades pulmonares crónicas con sobrecarga derecha. Así mismo, los niveles plasmáticos de NT-proBNP correlacionan significativamente con la disminución de la función pulmonar y la elevación de la presión arterial pulmonar, siendo significativamente más elevados en pacientes con EPOC GOLD IV en comparación con los pacientes GOLD I<sup>15</sup>.

La combinación del abordaje clínico y funcional con la medición del péptido natriurético cerebral (BNP) ha demostrado ser práctico en el estudio de HP, dónde se encuentran elevados sus niveles. Este hallazgo también se encuentra en anomalías cardíacas izquierdas y tiene un fuerte valor predictivo en la mortalidad de los paciente<sup>99</sup>.

#### Cateterismo cardíaco derecho

El cateterismo cardíaco derecho es el estándar de oro para el diagnóstico de HP, sin embargo su realización es controversial en pacientes con sospecha de HP asociado a enfermedad pulmonar crónica (Clase III, nivel C)<sup>1</sup>, se sugiere su realización en aquellos pacientes en los que el trasplante pulmonar es primordial, cuando el empeoramiento clínico y la limitación progresiva al ejercicio son desproporcionados con la disfunción ventilatoria, cuando las anomalías en el intercambio gaseoso son desproporcionadas a la disfunción ventilatoria, y cuando haya una sospecha de HP severa que requiera de terapia vasodilatadora<sup>2</sup>.

Las pruebas en agudo con vasodilatadores, iloprost y óxido nítrico, han demostrad disminuir la PAPm y las resistencias vasculares en pacientes con EPOC, sin embargo aún no se cuenta con datos que soporten su uso rutinario en pacientes con enfermedad pulmonar cónico e HP.

#### Otros

Otros factores contribuyentes a la decisión terapéutica del paciente deben ser evaluados,

como la polisomnografía nocturna, en busca de apnea obstructiva de sueño, cateterismo cardíaco izquierdo y angiografía coronaria, en sospecha de cardiopatía o coronariopatía, y gammagrama ventilatorio-perfusorio en sospecha de tromboembolismo venoso pulmonar<sup>1</sup>.

### Clasificación del paciente EPOC-HP

Las nuevas guías categorizan a los pacientes con enfermedades parenquimatosas pulmonares en 3 grupos: enfermedad pulmonar sin HP (PAPm menor de 25 mmHg), enfermedad pulmonar con HP (PAPm mayor o igual de 25 mmHg) y enfermedad pulmonar con HP severa (PAPm mayor o igual a 35 mmHg o mayor de 25 mmHg en presencia de bajo gasto cardíaco, menor de 2.5 l/min/m<sup>2</sup>)<sup>1</sup>.

Se utilizan los términos de HP “proporcional” cuando se asume que el proceso de remodelamiento parenquimatoso acompañado de hipoxia causa una pérdida “natural” de las áreas vasculares y esto conlleva un aumento de las resistencias vasculares pulmonares. Se dice HP “fuera de proporción” cuando el grado de HP es severo en comparación con las alteraciones parenquimatosas, lo cual pudiera darse en dos panoramas: 1) la enfermedad parenquimatosas contribuye al remodelamiento vascular, desarrollando consecuentemente HP, o 2) la HP aparece casualmente a la par de la enfermedad pulmonar crónica, independientemente a ésta. Sin embargo, dado el hecho de en enfermedad pulmonar crónica el desarrollo de HP se da cuando se ha perdido más del 80% de la estructura pulmonar normal, se debe considerar fuera de proporción toda aquella PAP >25 mmHg<sup>2</sup>.

Los términos más recientemente utilizados para EPOC son:

- EPOC sin HP (PAPm <25 mmHg)
- EPOC con HP (PAPm >25 mmHg)
- EPOC con HP severa (PAPm ≥35 mmHg o ≥25 mmHg con bajo gasto cardíaco, <2 l/min/m<sup>2</sup>)

Aproximadamente 10%-20% de los pacientes con EPOC avanzada presentan HP severa (PAPm >35 mmHg). Ello puede corresponder a tres situaciones clínicas: a) un reducido número de pacientes con una obstrucción muy severa al flujo aéreo e hipoxemia severa generalmente acompañado de hipercapnia; b) pacientes con comorbilidades asociadas como el tromboembolismo venoso crónico, insuficiencia cardíaca izquierda sistólica o diastólica, trastornos respiratorios del sueño o enfermedades pulmonares restrictivas; c) pacientes con HP severa pero con obstrucción moderada al flujo aéreo, hipoxemia severa e hipocapnia<sup>2</sup>. Este último subgrupo de pacientes ha sido denominado EPOC con HP “desproporcionada”. HP desproporcionada<sup>24</sup> se define como cualquier HP en pacientes con compromiso respiratorio leve o moderado (VEF1 >50%), o PAPm >40 mmHg, independientemente del grado de compromiso respiratorio y en ausencia de una comorbilidad (insuficiencia cardíaca, tromboembolismo pulmonar, trastornos respiratorios del sueño). Esta definición se basa en que la hemodinamia pulmonar en reposo de los pacientes con un VEF1 >50%, debe ser normal o casi normal. Varios estudios han demostrado, en esta subpoblación de pacientes con EPOC, características hemodinámicas particulares, un rápido deterioro clínico y una mayor mortalidad<sup>25,26</sup>.

En estos pacientes se asume que el involucro circulatorio disminuye significativamente la capacidad durante el ejercicio causada por el daño ventilatorio obstructivo/restrictivo. Un estudio<sup>2</sup> reciente documentó que los pacientes con EPOC y PAP >40 mmHg mostraban

una reserva circulatoria totalmente depletada al final del ejercicio (documentada por disminución en la saturación venosa y una reducción de la relación gasto cardíaco/consumo de oxígeno), con reserva respiratoria conservada (PaCO<sub>2</sub> disminuida). En contraste, los pacientes sin HP o con HP moderada (PAP >31 mmHg) tiene daño ventilatorio limitado (reserva respiratoria completamente depletada, aumento de PaCO<sub>2</sub> al final del ejercicio) con reserva circulatoria conservada.

A pesar de que los pacientes con HP-EPOC tienen incluso valores elevados de FEV1, presentan valores de la camina 6-minutos dramáticamente disminuidos. Estos hallazgos soportan el punto de que el daño circulatorio en pacientes con EPOC-HP severa tienen una limitación severa de su capacidad durante el ejercicio<sup>2</sup>.

Basados en las pruebas de función pulmonar, pruebas cardiopulmonares durante el ejercicio, la clínica y complementos, realizadas en el abordaje diagnóstico de los pacientes con EPOC para evidenciar el daño parenquimatoso y de la vía aérea, así como la severidad de HP, se deben de clasificar a los pacientes EPOC-HP en los siguientes grupos con sus respectivas recomendaciones terapéuticas.

#### Grupo 1

Pacientes con obstrucción o restricción moderada y mínimo discapacidad en las pruebas de función pulmonar, sin anomalías anatómicas de la vía aérea, y que presentan HP clínicamente relevante. Estos pacientes deberán clasificarse como grupo 1, en la clasificación de HP, con enfermedad pulmonar concomitante.

#### Grupo 2

Pacientes con obstrucción o restricción más severa, con discapacidad en las pruebas de función pulmonar FEV1<60%, acompañado de HP (PAPm >25 mmHg, <35mmHg). Este grupo representa la mayoría de los pacientes con enfermedad pulmonar crónica y HP. Aún no se cuenta con datos que aprueben el uso de medicamentos para HAP en estos pacientes, y debido a que la limitación en su capacidad en el ejercicio es por el daño ventilatorio más que el circulatorio, cualquier beneficio de la terapia de HAP en estos pacientes es cuestionable; adicionalmente, como ya se comentó, los vasodilatadores pudiera empeorar el intercambio gaseoso en los pacientes con EPOC. Sin excluir que el daño circulatorio de estos pacientes contribuye al progreso de la enfermedad, aún hace falta la exploración de nuevos blancos terapéuticos desde este punto de vista.

#### Grupo 3

Pacientes con obstrucción o restricción severa acompañado de HP severa (PAPm >35 mmHg), con un pobre pronóstico. Las principales variables de compromiso hemodinámico en estos pacientes son la limitación importante en su actividad física y el aumento en la postcarga del ventrículo derecho. El uso de la terapia aprobada para HAP en estos pacientes debe considerarse, siempre y cuando se monitoree de manera regular el intercambio gaseoso, el cual pudiera verse afectado o mejorado.

#### Grupo 4

Paciente en la etapa terminal de la enfermedad obstructiva o restrictiva. En estos pacientes el uso de la terapia aprobada para HAP está contraindicada por disminuir la esperanza de

vida. Sin embargo, un hallazgo reciente de la realización de trasplante con el uso de oxigenación de la membrana extracorpórea y el uso a largo plazo de ventilación mecánica no invasiva ambulatoria prolonga la esperanza de vida de estos pacientes. Se requieren de estudios clínicos controlados que respondan la interrogante del beneficio de la terapia para HAP en estos pacientes.

### 1.3 Abordaje Terapéutico

#### Tratamiento de EPOC

El objetivo del manejo es optimizar el tratamiento de la enfermedad pulmonar subyacente para la mejoría clínica, calidad de vida y sobrevida, de acuerdo a las guías actuales de tratamiento del EPOC. Sin embargo, ninguna de las medidas terapéuticas de estas guías se enfoca en el componente vascular de la enfermedad, con la excepción de la terapia a largo plazo con oxígeno. En pacientes con EPOC y una presión arterial parcial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) <60 mmHg, la terapia con oxígeno a largo plazo ha demostrado mejorar la esperanza de vida, con retraso en el desarrollo de HP<sup>10</sup>, sin embargo, el pronóstico continúa siendo muy pobre para estos pacientes<sup>16</sup>.

Las metas del tratamiento óptimo en los pacientes con EPOC son<sup>21</sup>:

- Prevenir la progresión de la enfermedad
- Mejoría de los síntomas
- Aumentar la tolerancia al ejercicio
- Mejorar la calidad de vida
- Prevenir y tratar las complicaciones
- Prevenir y tratar las exacerbaciones
- Reducir la mortalidad

Para prevenir la progresión de la enfermedad, lo más importante es identificar y eliminar la exposición a los factores de riesgo. El abandono del hábito tabáquico es beneficioso para el curso de la enfermedad y ralentiza el deterioro de la función pulmonar. La farmacoterapia (bupropión, vareniclina, nortriptilina) y la terapia de sustitución de la nicotina facilitan el abandono del hábito tabáquico. No se deben utilizar los cigarrillos eléctricos, ya que su eficacia y seguridad no están confirmadas<sup>56</sup>.

La rehabilitación física juega un papel muy importante en la reducción de los síntomas, mejora la calidad de vida y la capacidad de enfrentar las actividades cotidianas, asimismo ha mostrado tener efectos benéficos sobre las resistencias vasculares pulmonares y la función ventricular derecha. Se recomienda en enfermos con gran intensidad de síntomas o alto riesgo de exacerbaciones (grupos B, C y D)<sup>56</sup>.

La vacunación contra la influenza y neumococo reduce el riesgo de infección respiratoria baja. Las guías recomiendan ampliamente esta medida, debido a que se ha constatado que la vacunación reduce tanto el riesgo de neumonía como de exacerbación de la EPOC. Las vacunas 13- y 23-valentes se recomiendan en todos los enfermos de ≥65 años de edad, y la vacuna PPV23 también en pacientes más jóvenes con enfermedades concomitantes importantes<sup>1,19,56</sup>.

La oxigenoterapia crónica está indicada en enfermos con una  $\text{PaO}_2 \leq 55$  mmHg o  $\text{SpO}_2 \leq 88\%$ , con o sin hipercapnia, así como en enfermos con  $\text{PaO}_2$  56-60 mmHg o  $\text{SpO}_2 \sim 88\%$ , si presentan síntomas de hipertensión pulmonar, edemas periféricos sugerentes de insuficiencia cardíaca congestiva o policitemia (hematócrito  $>55\%$ ). El nivel objetivo de la  $\text{SpO}_2$  es  $\geq 90\%$ . Pasados 2-3 meses desde el inicio de la oxigenoterapia hay que reevaluar las indicaciones para establecer su continuidad<sup>1,19,56</sup>. La ventilación invasiva puede considerarse en enfermos seleccionados con obstrucción grave e hipercapnia intensificada durante el día que se mantiene a pesar de la farmacoterapia óptima. En enfermos con apnea obstructiva concomitante la ventilación mecánica con presión positiva continua en vías respiratorias (CPAP) es el tratamiento estándar, pues reduce el riesgo de hospitalización y de muerte<sup>56</sup>.

Los broncodilatadores, son los principales agentes farmacológicos en el manejo terapéutico del EPOC, dentro de ellos se encuentran los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos (SABA y LABA) así como los anticolinérgicos, antagonistas muscarínicos (SAMA y LAMA), el tratamiento combinado de LABA y LAMA es más eficaz en comparación con la monoterapia; ambos grupos farmacológicos que mejoran la función pulmonar, reduciendo la disnea y mejorando el estado de salud en general con reducción en la frecuencia de las exacerbaciones y la necesidad de hospitalización; en el tratamiento crónico se prefieren fármacos de acción prolongada, salvo en casos con síntomas esporádicos, no se recomienda administrar broncodilatadores de acción corta en el tratamiento crónico<sup>19,56</sup>.

El tratamiento regular con esteroides inhalados está indicado para los pacientes sintomáticos y en exacerbaciones, su uso crónico debe ser evitado<sup>1,21</sup>. En combinación con LABA mejoran la función pulmonar y del estado general de salud, reducen la frecuencia de exacerbaciones (en comparación con cada uno de estos fármacos por separado). El uso de triple terapia inhalada (LABA, LAMA y esteroide) ha resultado en la mejoría de la función pulmonar y reduce los síntomas así como la frecuencia de exacerbaciones con mayor eficacia que el uso de 2 fármacos<sup>19,56</sup>. Está demostrado que el recuento de eosinófilos en sangre se correlaciona con el efecto terapéutico de los glucocorticoides inhalados combinados con LABA con el fin de prevenir las exacerbaciones. En pacientes con recuento de eosinófilos  $<100/\mu\text{l}$  este efecto es probablemente débil o ausente, por lo que los glucocorticoides no van a ser beneficiosos. Pero si el recuento es  $>300/\mu\text{l}$ , la probabilidad de resultado beneficioso es elevada. De la misma manera, las guías recomiendan basar la decisión sobre el uso de glucocorticoides inhalados sobre el número y carácter de las exacerbaciones en el pasado: antecedentes de  $\geq 2$  exacerbaciones o  $\geq 1$  hospitalización por causa de exacerbaciones en el año previo se asocia a un mayor riesgo de exacerbaciones futuras y a mayor probabilidad de que el enfermo se beneficie del uso de glucocorticoides inhalados<sup>56</sup>.

La teofilina tiene una acción broncodilatadora leve y mejora la presencia de los síntomas. Sin embargo, las guías establecen que no debe utilizarse si se dispone de broncodilatadores, debido a la estrecha ventana terapéutica (la mayoría de los efectos aparece cuando la dosis se acerca a la dosis tóxica), y al riesgo de efectos adversos (alteraciones en el ritmo cardíaco, convulsiones, muerte).

Los inhibidores de la  $\text{PDE}_4$  (Roflumilast) reducen la frecuencia de las exacerbaciones en pacientes con bronquitis crónica y antecedentes de exacerbaciones frecuentes.

El uso de antibióticos macrólidos (azitromicina, eritromicina) con medida preventiva para evitar las exacerbaciones puede asociarse a farmacorresistencia y riesgo de alteraciones

auditivas, además de no tener datos acerca de su uso >1 año.

Los fármacos mucolíticos (N-acetilcisteína y carbocisteína) reducen el riesgo de exacerbaciones en algunos pacientes.

No hay evidencia alguna que sustente el uso de fármacos antitusígenos en los pacientes con EPOC.

Recientemente se ha estudiado el papel de las estatinas en estudios observacionales, los cuales sugieren que éstas pueden mejorar los resultados del tratamiento de la EPOC en los pacientes que las reciben por otras indicaciones. Sin embargo, no existe evidencia para recomendar su uso en pacientes con EPOC que no tengan otra indicación.

Ninguno de los medicamentos para el tratamiento de la EPOC ha demostrado reducir la pérdida progresiva de la función pulmonar, por lo que se utilizan para reducir los síntomas y las complicaciones<sup>56</sup>.

El tratamiento farmacológico inicial se elige de acuerdo a la clasificación ABCD de la GOLD, en función de la intensidad de los síntomas y el riesgo de presentar exacerbaciones<sup>56</sup>.

A (gravedad de los síntomas baja y riesgo de exacerbaciones bajo)	Fármaco broncodilatado, en pacientes con disnea esporádica puede ser de acción corta, y en los demás de acción prolongada. El tratamiento debe continuarse solamente si produce mejoría
B (gravedad de los síntomas alta y riesgo de exacerbaciones bajo)	Broncodilatador de acción prolongada (LABA o LAMA), en pacientes con síntomas intensificados puede valorarse LABA + LAMA
C (gravedad de los síntomas baja y riesgo de exacerbaciones alto)	LAMA
D (gravedad de los síntomas alta y riesgo de exacerbaciones alto)	LAMA o LAMA + LABA (en caso de síntomas agravados) o LABA + glucocorticoide inhalado (valorar si los eosinófilos en sangre >300/ $\mu$ l) En caso de usar broncodilatadores solos, el tratamiento suele iniciarse por los LAMA, salvo los casos con síntomas graves.

Las modificaciones del tratamiento inicial deben basarse en una evaluación periódica de los síntomas y del riesgo de exacerbaciones, del cumplimiento de las recomendaciones médicas y de la técnica inhalatoria, según marcan las guías<sup>56</sup>. Si el tratamiento pautado no proporciona mejoría, hay que determinar si el paciente cumple con las recomendaciones y si usa el inhalador correctamente. Si es así, las guías recomiendan modificaciones del tratamiento ya no basadas en el grupo de la EPOC (A-D), sino de la presencia de síntomas y de exacerbaciones, como se determina a continuación<sup>56</sup>:

Paciente con disnea persistente

Tratamiento actual	Recomendación
LABA o LAMA	LABA + LAMA
LABA + LAMA	<p>Valorar la modificación del tipo de inhalador o del fármaco administrado</p> <p>Buscar otras causas de la disnea</p> <p>Considerar volver a utilizar 1 fármaco broncodilatador</p>
LABA + glucocorticoide inhalado	<p>LABA + LAMA + glucocorticoide inhalado</p> <p>o</p> <p>LABA + LAMA (valorar en caso de neumonía, ausencia de indicación de uso de glucocorticoides inhalados o en ausencia de respuesta a este tratamiento)</p>
LABA+ LAMA+ glucocorticoide inhalado	<p>Buscar otras causas de la disnea</p> <p>LABA + LAMA (valorar en caso de neumonía, ausencia de indicación de uso de glucocorticoides inhalados o en ausencia de respuesta a este tratamiento)</p>

Paciente con exacerbaciones a pesar del tratamiento	
Tratamiento actual	Recomendación
LABA o LAMA	<p>LABA + LAMA</p> <p>LABA + glucocorticoide inhalado (valorar en enfermos con recuento de eosinófilos <math>\geq 300/\mu\text{l}</math> o <math>\geq 100/\mu\text{l}</math> y exacerbaciones (<math>\geq 2/\text{año}</math> o <math>\geq 1</math> hospitalización)</p>
LABA + LAMA	<p>Recuento de eosinófilos <math>\geq 100/\mu\text{l}</math> → LABA + LAMA + glucocorticoide inhalado</p> <p>Recuento de eosinófilos <math>&lt; 100/\mu\text{l}</math> → roflumilast (en enfermos con VEF<sub>1</sub> <math>&lt; 50\%</math> y tos crónica con expectoración) o azitromicina (en pacientes con antecedentes de hábito tabáquico)</p>
LABA + glucocorticoide inhalado	<p>LABA + LAMA + glucocorticoide inhalado</p> <p>o</p> <p>LABA + LAMA (valorar en caso de neumonía, ausencia de indicación de uso de glucocorticoides inhalados o en ausencia de respuesta a este tratamiento)</p>
LABA+ LAMA+ glucocorticoide inhalado	<p>Roflumilast (en enfermos con VEF<sub>1</sub> <math>&lt; 50\%</math> y tos crónica con expectoración) o azitromicina (en pacientes con antecedentes de hábito tabáquico)</p> <p>o</p> <p>LABA + LAMA (valorar en caso de neumonía, ausencia de indicación de uso de glucocorticoides inhalados o en ausencia de respuesta a este tratamiento)</p>

### Tratamiento de HP en el paciente con EPOC

En la enfermedad pulmonar crónica las modificaciones de los vasos sanguíneos, el remodelamiento vascular o parenquimatoso, la liberación de citocinas, hipoxemia, y algunas anomalías en la vasculatura pulmonar y trombosis, contribuyen al desarrollo de HP<sup>1</sup>.

Actualmente no se han realizado estudios clínicos a largo plazo con medicamentos específicos para la HP en este grupo de pacientes; algunos pocos estudios clínicos realizados han tenido que ser detenidos debido a que se han reportado eventos adversos que incrementan la mortalidad en los pacientes tratados<sup>1</sup>. Sin embargo, existe una gran discrepancia entre la aceptación de la terapia específica para la vasculatura pulmonar en los pacientes con HP-EPOC, y una gran falta de evidencia científica al respecto.

Las guías internacionales actualizadas de diagnóstico y tratamiento de hipertensión pulmonar indican que el manejo con estos pacientes debe ser conservador, tanto en el diagnóstico (métodos no invasivos), como en la terapéutica (actualmente no está indicado ningún tratamiento específico para estos pacientes). De tal manera que el diagnóstico debe apoyarse en la realización de ecocardiograma, el cual indica la probabilidad de presentar hipertensión pulmonar a través de una serie de parámetros, aunque el diagnóstico se confirma sólo mediante un cateterismo cardiaco derecho, el cual se reserva para casos seleccionados.

El objetivo principal del tratamiento de la HP es que el paciente se encuentre en una situación de bajo riesgo de mortalidad [I, C]. El perfil de bajo riesgo se caracteriza por buena tolerancia al esfuerzo, calidad de vida y función ventricular derecha. El riesgo se definirá al inicio, antes de empezar el tratamiento, y en los seguimientos periódico<sup>57</sup>.

La oxigenoterapia es uno de los principales pilares terapéuticos del tratamiento de la HP en la EPOC, debido a que mejora los parámetros hemodinámicos (reduce la PAPm y RVP) y mejora la función VD, pero fundamentalmente aumenta la supervivencia, recomendación I, C<sup>29-33</sup>. Las indicaciones de oxigenoterapia son: PaO<sub>2</sub> <55 mmHg o SaO<sub>2</sub> <88%, o PaO<sub>2</sub> entre 55 y 60 mmHg acompañada de HP, cor pulmonale o poliglobulia (Hto > 55%). Una respuesta positiva a la administración de oxígeno (descenso >5 mmHg de la PAPm) ayuda a predecir la respuesta y sobrevida a dos años<sup>32</sup>.

Estas recomendaciones se basan en dos estudios, el Oxygen Therapy Trial (NOTT)<sup>31</sup> y el Medical Research Council (MRC)<sup>32</sup> que valoraron la utilidad de la oxigenoterapia en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria crónica. Ambos estudios confirman en primer lugar que tanto la PAPm como la RVP aumentaron en aquellos pacientes no tratados con oxígeno suplementario frente a los que sí la recibieron. En segundo lugar, los valores se mantuvieron estables luego de un año de oxigenoterapia en aquellos pacientes que la utilizaban entre 12 y 15 horas diarias y se redujo levemente en los que la utilizaban más de 18 horas al día. Por lo tanto, si existe indicación para oxígeno, se deberá realizar durante 15-18 h/día<sup>21,31-32</sup>. Los pacientes con hipoxemia diurna suelen presentar una mayor hipoxemia durante el sueño, fundamentalmente en la etapa de sueño REM (movimientos oculares rápidos), por lo que se aconseja aumentar un litro/minuto el flujo de oxígeno en comparación al utilizado durante el día y controlar la aparición de hipercapnia al inicio con gasometría. En aquellos pacientes que presentan solamente hipoxemia nocturna o durante el ejercicio (caminata de 6m) no hay evidencia suficiente que apoye la utilización del oxígeno suplementario como recomendación establecida<sup>33</sup>.

En cuanto al tratamiento farmacológico inespecífico, el uso de vasodilatadores pulmonares no específicos como los calcioantagonistas, inhibidores de la enzima convertasa y nitratos,

fueron estudiados en la década de 1980. Si bien producían una modesta mejoría de la hemodinamia pulmonar, se asociaron a hipotensión sistémica y aumento de la hipoxemia, por lo que actualmente no se recomienda su utilización<sup>34</sup>.

Los diuréticos son importantes para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca derecha fundamentalmente durante las descompensaciones. No existe una dosis recomendada, debiéndose ajustar en cada paciente. Se debe tener precaución en la disminución importante de la precarga, ya que por un lado disminuye el gasto cardíaco y por otro agrava la poliglobulia y aumenta las complicaciones derivadas de esta última. Habitualmente se recomienda comenzar con dosis bajas de diurético de asa, como furosemida asociado a un ahorrador de potasio como la espironolactona, ya que este último también podría frenar y mejorar la remodelación del VD<sup>35</sup>.

La digoxina ha demostrado mejorar el gasto cardíaco en pacientes con HAP idiopática pero su utilidad en la HP de la EPOC no ha sido estudiada en ningún ensayo clínico. No obstante, de no existir contraindicaciones se recomienda su utilización dado el posible beneficio sobre la fracción de eyección del VD<sup>36</sup>.

En cuanto a la anticoagulación, no existe evidencia científica que apoye su utilización en este tipo de pacientes, por lo que su utilización debe individualizarse en cada caso, según los riesgos y beneficios de la misma<sup>37</sup>.

Asimismo, en pacientes con insuficiencia cardíaca, el tratamiento con  $\beta$ -bloqueadores ha demostrado prolongar la supervivencia. No hay datos que indiquen su influencia nociva en la EPOC, sin embargo, los indicados deben ser  $\beta$ 1-bloqueadores cardioselectivos<sup>56</sup>.

Teniendo en cuenta el fuerte impacto negativo de la HP en pacientes con EPOC y el beneficio demostrado de los fármacos vasodilatadores específicos en la HAP, múltiples investigadores han estudiado los efectos de estas drogas en pacientes con HP-EPOC. Hasta la fecha, la evidencia disponible acerca del uso de prostaglandinas (epoprostenol, iloprost), antagonistas de los receptores de endotelina-1 (bosentan) e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (sildenafil) es insuficiente y limitada a unos pocos estudios no controlados con escaso número de pacientes, por lo que su uso no se recomienda en forma sistemática<sup>37-40</sup>. Sin embargo, en algunos casos seleccionados, y sin evidencia de otra causa que explique la HP severa o en casos de HP desproporcionada, puede ser ensayada una terapia específica, estrictamente supervisada, preferentemente en un centro de referencia en HP<sup>38</sup>.

En EPOC, la vasodilatación pulmonar sin el deterioro del intercambio gaseoso es un reto debido a la presencia de áreas poco ventiladas y poco perfundidas, lo que puede llegar a empeorar aún más la hipoxemia<sup>41</sup>. Los prostanoides inhalados pudieran reducir en agudo la presión media de la arteria pulmonar y las resistencias vasculares, manteniendo el intercambio gaseoso en pacientes con EPOC-HP, sin embargo, no se cuenta con estudios clínicos a largo plazo que soporten esto.

El primer fármaco en demostrar su efectividad por esta vía fue el óxido nítrico, el cual asociado a O<sub>2</sub> demostró una disminución persistente de la PAPm, RVP y mejoría del GC superior a la observada solamente por O<sub>2</sub><sup>42</sup>. Si bien los resultados fueron muy prometedores, cuestiones técnicas y de seguridad imposibilitaron el uso comercial de este tratamiento. Otro fármaco efectivo por vía inhalatoria es el iloprost, una prostaglandina de vida media corta. Su utilización en un pequeño grupo de pacientes con HP estimada por

ecocardiograma reportó una mejoría en la distancia recorrida en la caminata de 6 minutos y en los parámetros hemodinámicos sin el deterioro de la oxemia debido a su distribución selectiva en unidades bien ventiladas<sup>43,44</sup>. Se necesitan más ensayos clínicos controlados y con un mayor número de pacientes para poder confirmar estos hallazgos reportados. Un pequeño ensayo aleatorizado, controlado con placebo, intentó evaluar la eficacia del epoprostenol en forma parenteral en pacientes con EPOC durante las exacerbaciones agudas graves que requirieron ventilación mecánica, y no encontró ningún beneficio clínico, confirmando una peoría de la oxigenación<sup>43</sup>.

Los fármacos específicos para el tratamiento de la HP incluyen:

- Bloqueadores de los canales del calcio: indicados en pacientes con HAP idiopática y prueba vasodilatadora positiva [I, C]. Se recomienda emplear nifedipino, diltiazem o amlodipino a dosis elevadas<sup>57</sup>.
- Antagonistas de los receptores de la endotelina: incluyen ambrisentán, bosentán y macitentan. Los 2 primeros pueden producir toxicidad hepática, por lo que es obligatorio el control mensual de enzimas hepáticas. Con macitentan se recomienda medir periódicamente el nivel de hemoglobina por el riesgo de anemia.
- Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (IPDE5) y estimuladores de la guanilato ciclasa soluble (EGCs): los IPDE5 disponibles son sildenafil y tadalafil, y el único EGCs disponible es riociguat. Está contraindicada la administración conjunta de IPDE5 y EGCs.
- Análogos de la prostaciclina y agonistas de los receptores de la prostaciclina: dentro de los análogos de la prostaciclina se dispone de epoprostenol, que se administra por vía IV en infusión continua; iloprost, que se administra por vía inhalada; y treprostinil, que se administra por vía SC mediante una bomba de microinfusión continua. También se han observado efectos favorables con treprostinil inhalado. Selexipag es un agonista de los receptores de la prostaciclina que se administra por VO.

La elección del fármaco se basará en la vía de administración, el perfil de seguridad, la posible interacción con otros fármacos, las comorbilidades, la cantidad y la calidad de las evidencias disponibles, las preferencias del paciente, la experiencia del médico y el coste<sup>57</sup>.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, específicamente el sildenafil, es un fármaco permite el incremento de GMPc, facilitando la dilatación del músculo liso vascular, muy utilizado debido a su bajo costo, fácil acceso y su demostrado efecto vasodilatador y su utilidad aprobada en la HP idiopática<sup>45-48</sup>. En el 2010 se publica el primer ensayo aleatorizado y controlado con el objetivo de confirmar estos hallazgos en la HP asociada a EPOC y evaluar específicamente el intercambio de gases en estos pacientes<sup>49</sup>. Se evaluaron 20 pacientes, 11 recibieron una dosis de 20 mg de sildenafil y 40 mg los restantes 9 pacientes. Ambas dosis confirmaron que sildenafil mejora los parámetros hemodinámicos tanto en reposo como durante el ejercicio independientemente de la dosis utilizada, pero se acompaña de una inhibición de la vasoconstricción pulmonar hipóxica provocando un deterioro significativo de la oxigenación en reposo, por lo que los autores no recomiendan el uso de sildenafil en la HP asociada a la EPOC<sup>49</sup>.

Recientemente se han reportado los resultados de tres estudios clínicos controlados con

sildenafil. Rao y col<sup>58</sup> confirmaron un descenso en la PAP y un aumento en la distancia recorrida en la prueba de caminata a 6 minutos en 33 pacientes con EPOC y HP tratados con sildenafil durante 12 semanas. Por el contrario, Lederer y col<sup>59</sup>, quienes evaluaron a 10 pacientes con EPOC sin HP que fueron tratados con sildenafil y placebo durante un mes con un diseño multidisciplinario no hallaron ningún efecto sobre la distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos el VO<sub>2</sub> pico, mientras que la oxigenación arterial y la calidad de vida empeoraron durante el periodo bajo tratamiento con sildenafil. Un reciente estudio de sildenafil añadido a rehabilitación pulmonar también fracasó a la hora de mostrar una mejoría en la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida en pacientes con EPOC grave y HP moderada<sup>60</sup>. De manera más reciente, Goudie y col<sup>61</sup> reportaron los resultados de un estudio realizado en 120 pacientes con EPOC y HP moderada, tratados durante 12 semanas con tadalafil (10 mg al día) o placebo, que también fracasaron a la hora de mostrar mejoría en la distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos.

Dos ensayos con resultados contradictorios se han llevado a cabo en los últimos años para evaluar la eficacia de bosentan, un antagonista de los receptores A y B de la endotelina-1 en el tratamiento de la HP en la EPOC. El primero de ellos es un estudio doble ciego con 30 pacientes con EPOC en estadios III y IV de GOLD y con HP estimada por ecocardiograma, que recibieron bosentan 250 mg/día durante tres meses<sup>50</sup>. El tratamiento no mostró cambios en la hemodinámica pulmonar ni en la función pulmonar y sí un deterioro del intercambio gaseoso, Clase funcional y calidad de vida<sup>50</sup>. Por el contrario, otro ensayo controlado con 40 pacientes con EPOC e HP confirmada por cateterismo cardíaco derecho, demostró que 250 mg/día de bosentan durante 18 meses resultó en una mejora significativa en la hemodinámica, caminata de 6 minutos y el índice BODE, sin alterar el intercambio gaseoso<sup>51</sup>. Por lo tanto, el bosentan podría ser útil en el tratamiento de la HP asociada a la EPOC, pero se necesitan más estudios que confirmen estos hallazgos.

Actualmente existe poca información de la caracterización de la HP secundaria a enfermedades pulmonares crónicas, así como del efecto de los tratamientos específicos para la misma actualmente disponibles en el mercado, debido a que la información científica internacional disponible es insuficiente y en ocasiones discrepante.

En resumen, el tratamiento de elección en pacientes con HP asociada a EPOC que son hipoxémicos es la oxigenoterapia domiciliaria. En el subgrupo de pacientes con HP severa, se podría valorar la terapia específica de la HAP a pesar de que esto se debería realizar, de manera ideal, en el contexto de los ensayos clínicos. El uso de terapia específica de HAP en pacientes con EPOC y HP moderada está hoy por hoy desaconsejado ya que no hay una evidencia consistente de la eficacia en los ECR publicada hasta la fecha y hay una evidencia convincente que indica que estos fármacos podrían empeorar el intercambio de gases.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es uno de los principales problemas de salud pública actualmente, siendo una de las principales causas de muerte a nivel mundial. La presencia de hipertensión pulmonar secundaria a EPOC impacta negativamente en la sobrevida y pronóstico de los pacientes que la padecen, aumentando de manera significativamente el costo de tratamiento y mortalidad de estos pacientes. Actualmente el

esquema terapéutico de estos pacientes está encaminado a subsanar los síntomas de la enfermedad de base, con impacto mínimo o nulo sobre la vasculatura pulmonar, haciendo que la hipertensión pulmonar secundaria disminuya la función ventricular derecha, principal determinante pronóstico en estos pacientes. La evidencia científica es discrepante con respecto al uso de terapia específica para el tratamiento de la HP en estos pacientes, y en gran medida la discrepancia es debida a la falta de información.

#### **a. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el impacto del tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 sobre la función ventricular derecha en pacientes con HP secundaria a EPOC?

### **3. JUSTIFICACION**

Debido a que actualmente no se tiene autorizado ningún medicamento específico para el tratamiento de la HP para los pacientes con EPOC, resulta interesante investigar el impacto que tienen los inhibidores de la fosfodiesterasa 5, determinados como el estándar de oro en hipertensión arterial pulmonar (HAP), sobre la función ventricular derecha, determinante pronóstico de los pacientes con HP-EPOC

### **4. HIPOTESIS**

Ho: No se observará diferencia sobre la función ventricular derecha en pacientes con HP secundaria a EPOC tratados con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 contra los no tratados.

Ha: Se observará una mejoría de la función ventricular derecha en pacientes con HP secundaria a EPOC tratados con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 contra los no tratados.

### **5. OBJETIVOS**

#### **5.1 Objetivo General:**

Evaluar el efecto del tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 sobre la función ventricular derecha en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a EPOC.

#### **5.2. Objetivos Específicos.**

- Evaluar el cambio de los valores ecocardiográficos de TAPSE en pacientes con HP secundaria a EPOC
- Evaluar el cambio de los valores ecocardiográficos de FAVD en pacientes con HP secundaria a EPOC
- Evaluar el cambio de los valores ecocardiográficos de FEVD en pacientes con HP secundaria a EPOC
- Evaluar el cambio de los niveles séricos de BNP en pacientes con HP secundaria a EPOC
- Evaluar el cambio de los resultados de la caminata a 6 minutos en pacientes con HP secundaria a EPOC
- Evaluar el cambio en el puntaje del CAT en pacientes con HP secundaria a EPOC

## **6. MATERIAL Y METODOS**

### **6.1. Tipo de Estudio**

Se realizó un estudio observacional ambilectivo y comparativo dentro de una cohorte de pacientes con HP secundaria a EPOC, pertenecientes a la clínica de Hipertensión Pulmonar del INCMNSZ.

### **6.2. Universo de Trabajo**

Se seleccionaron a los pacientes de acuerdo a la base de datos de los pacientes que acuden a la consulta en la Clínica de Hipertensión Pulmonar del INCMNSZ y que cumplieron con los criterios de selección para el estudio. Se eligieron aquellos pacientes con EPOC que tuvieron alta probabilidad de tener HP secundaria a la enfermedad de base y que además se les indicó tratamiento específico con inhibidores de la fosfodiesterasa 5, se tomaron en cuenta aquellos que iniciaron el tratamiento a más tardar en enero de 2017, para poder completar 12 meses de seguimiento de los mismos.

### **6.3. Descripción de la observación**

La observación a que se evaluó fue el cambio en el tiempo de los parámetros ecocardiográficos de función ventricular derecha (TAPSE, FAVD, FEVD), así como los niveles de BNP séricos, resultados de la caminata y puntaje del cuestionario CAT. Los datos se obtuvieron de los expedientes de los pacientes que se encontraban en el momento de la observación con tratamiento específico para la hipertensión pulmonar con inhibidores de fosfodiesterasa 5, y se hicieron comparaciones de los datos previos al tratamiento y un año posteriores al inicio de éste. Los pacientes normalmente son citados para su seguimiento en la clínica de hipertensión pulmonar del INCMNSZ con una periodicidad de 3 a 6 meses, dependiendo del cuadro clínico del paciente, en dichas consultas se piden de manera rutinaria los exámenes de laboratorio y gabinete, de dichos datos se obtuvieron los datos para el estudio.

### **6.4. Recolección de datos**

Se hizo una revisión de los expedientes de los pacientes seleccionados e incluidos en el estudio, durante la cual se recabaron los datos demográficos de los pacientes, así como antecedentes de la patología de base.

Habitualmente los pacientes son citados en la clínica de Hipertensión pulmonar cada 3 a 6 meses, dependiendo de su estado clínica, para evaluar su evolución y darle seguimiento al tratamiento indicado. Dentro de estas evaluaciones periódicas se solicitan los siguientes estudios de manera rutinaria:

- Estudios de laboratorio: BH, QS, BNP.
- Caminata a los 6 minutos
- Ecocardiograma
- Gasometría
- Espirometría
- Cuestionario CAT

Los parámetros que fueron utilizados de cada uno de estos estudios realizados para el estudio son:

#### Estudios de laboratorio

- Niveles séricos de BNP

#### Caminata a los 6 minutos

- Recorrido total en metros
- Saturación de oxígeno al inicio y al final de la prueba

#### Ecocardiograma

- Estimación de TAPSE
- Estimación de FAVD
- Estimación de FEVD

#### Gasometría

- PaO<sub>2</sub>
- PaCO<sub>2</sub>

#### Espirometría

- FEV1
- FEV1 post broncodilatador
- FEV1/FVC

#### Cuestionario CAT

- Puntaje del cuestionario

### 6.5. Criterios de Selección de la Muestra

#### a) Criterios de Inclusión

- Adultos con diagnóstico de EPOC, con alta probabilidad de HP secundaria al EPOC por ECO, clasificación III de la GOLD, en seguimiento por la clínica de hipertensión pulmonar del INCMNSZ y a los cuales se les haya indicado tratamiento específico con inhibidores de la fosfodiesterasa 5.

#### Criterios diagnósticos EPOC

- FEV1 <80% del predictivo
- FEV1/FVC <70% del predictivo
- PaO<sub>2</sub> > 50 mmHg
- PaCO<sub>2</sub> ≤ 55mmHg
- Ecocardiograma basal con
  - Valores de TAPSE: <15 mm
  - Valores FAVD: <35%
  - Valores PSAP: >50 mmHg
  - Valores de FEVD <45%

#### b) Criterios de Exclusión

- Enfermedades pulmonares preexistentes diferentes de EPOC
- Falla cardíaca izquierda aguda o crónica severa
- Hipertensión arterial no controlada
- Hipertrofia ventricular izquierda severa
- Enfermedad arterial coronaria severa
- Enfermedad valvular o miocárdica congénita o adquirida
- Falla hepática severa (AST o ALT más de 3 veces su valor normal)
- Falla renal severa (depuración de creatinina <60 mg/dl)

- Tratamiento actual con antagonistas de la endotelina (bosentan o sitaxsentan)
- Tratamiento actual con prostaciclina

## 6.6. Tamaño de la muestra

Para el cálculo del tamaño de muestra usando la fórmula de diferencia de medias, comparando dos grupos de muestras no relacionadas en una relación 1:1, asumiendo que los valores de FEVD antes del tratamiento son de  $23 \pm 7$  y después del tratamiento  $28 \pm 7^{23}$ . Asumiendo un alfa de 0.05 y poder del 80%, se requieren de 50 pacientes. Estimando pérdidas del 20%, se incluirán a 60 pacientes, con el fin de encontrar resultados estadística y clínicamente significativos.

## 6.7. Variables

Variable independiente		
Conceptualización	Operacionalización	Unidad de medida y Nivel de medición
Paciente con HP secundaria a EPOC que esté recibiendo tratamiento con inhibidores de fosfodiesterasa 5	<p>Criterios diagnósticos EPOC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV1 &lt;80% del predictivo</li> <li>• FEV1/FVC &lt;70% del predictivo</li> <li>• PaO2 &gt; 50 mmHg</li> <li>• PaCO2 ≤ 55mmHg</li> </ul> <p>Ecocardiograma basal con</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valores de TAPSE: &lt;15 mm</li> <li>• Valores FAVD: &lt;35%</li> <li>• Valores PSAP: &gt;50 mmHg</li> <li>• Valores de FEVD &lt;45%</li> </ul>	SI/NO Dicotómica (cualitativa)

<b>Variables dependientes</b>			
<b>Operacionalización</b>	<b>Técnica de análisis</b>	<b>Unidad de medida y Nivel de Medición</b>	<b>Conceptualización</b>
TAPSE	Ecocardiograma	mm (cuantitativa discreta)	Excursión sistólica tricúspidea en el plano anular, que mide el desplazamiento del anillo tricúspideo desde el final de la diástole hasta el final de la sístole.
FAVD	Ecocardiograma	% (cuantitativa discreta)	Fracción de acortamiento del VD, la cual mide el cambio del área ventricular derecha entre la sístole y la diástole
PSAP	Ecocardiograma	mmHg (cuantitativa discreta)	Presión sistólica de la arteria pulmonar, medida mediante ecocardiografía
FEVD	Ecocardiograma 3D	% (cuantitativa discreta)	Fracción de eyección del ventrículo derecho.
Nivel sérico de BNP	Inmunoanálisis	mg/dl (cuantitativa discreta)	Péptido natriurético cerebral
Recorrido total	Conteo manual	Mts (cuantitativa discreta)	Metros totales recorridos al final de la caminara de 6 minutos
Saturación de oxígeno	Oximetría de pulso	% (Cuantitativa discreta)	Saturación de oxígeno basal y al final de la caminata de 6 minutos
FEV1	Espirometría	% (Cuantitativa discreta)	Volumen espiratorio máximo a 1 minuto, medida por espirometría de flujo
FEV1/FVC	Espirometría	% (Cuantitativa discreta)	Relación entre el volumen espiratorio máximo y la capacidad vital forzada

FVC	Espirometría	% (Cuantitativa discreta)	Capacidad vital forzada, medida por espirometría de flujo
PaO2	Gasometría	mmHg (Cuantitativa discreta)	Presión arterial de oxígeno
PaCO2	Gasometría	mmHg (cuantitativa discreta)	Presión arterial de dióxido de carbono
Puntaje CAT	Cuestionario	Puntos (cuantitativa discreta)	Cuestionario de seguimiento al tratamiento de EPOC, evalúa el impacto que tiene la enfermedad sobre la calidad de vida del paciente.

## 6.8. Descripción Operativa del Estudio

Se realizará un estudio observacional, ambielectivo y comparativo, en el que se obtendrán los datos de los expedientes clínicos de los pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad pulmonar obstructiva crónica, a los cuales se les ha indicado tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa 5, en específico sildenafil, debido a que a pesar de tener máximo tratamiento de la enfermedad de base continúan sintomáticos. Estos pacientes son seguidos cada 3 a 6 meses, dependiendo de su estado clínico, en la clínica de hipertensión pulmonar del INCMNSZ.

Actualmente algunos de estos pacientes ya cuentan con el tratamiento establecido, por lo que será analizados retrospectivamente, sin embargo, algunos otros se le iniciará el tratamiento a la par del estudio, por lo que será incluidos en el mismo. Se incluirán aquellos pacientes que se les haya indicado el tratamiento antes de enero de 2017 y se finalizará la observación en diciembre de 2017

El tratamiento con sildenafil no será una variable del estudio, ya que no es un estudio experimental, además de que este tratamiento ya es prescrito de manera habitual, y bajo criterio del médico tratante, en los pacientes que lo requieren. Para fines del estudio sólo se evaluarán algunos de sus efectos, mediante observación.

El análisis tiene el objetivo de evaluar el impacto del tratamiento con inhibidores de fosfodiesterasa 5 sobre la función ventricular derecha de estos pacientes. Para la evaluación de la función ventricular derecha serán estimados los parámetros electrocardiográficos de TAPSE, FAVD, FEVD previos al tratamiento y después de 12 meses del mismo. Asimismo, también será evaluada su capacidad de esfuerzo mediante la caminata de 6 minutos, en el recorrido total y saturación al inicio y al final de ésta, pre y a 12 meses de tratamiento. También serán evaluados los niveles séricos de BNP, como marcador de sufrimiento miocárdico, pre y a 12 meses de tratamiento.

Además, se evaluarán los parámetros de seguimiento habitual de los pacientes con EPOC, como los obtenidos mediante espirometría (FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC) y los de la gasometría (PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>).

### **6.9. Análisis estadístico**

A continuación se presentaran los resultados del estudio mediante estadística descriptiva para resumir los resultados más importantes, en dónde se determinó primero el tipo de distribución de los datos para poder hacer la elección de la prueba estadística para analizar la significancia estadística. Para determinar el tipo de distribución se realizó para cada desenlace la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnoff, así como los gráficos de distribución Q-Q plots (Ver Anexo 2). Las variables que presentaron distribución normal y que por lo tanto se resumen sus resultados con la estimación de la media y desviación estándar, fueron: PSAP, BNP, TAPSE, FEVD, pO<sub>2</sub>. Para las variables con libre distribución se presentan sus resultados con medianas, así como mínimos y máximos, éstas fueron: FAVD, distancia de recorrido en metros para la prueba de caminata de 6 minutos (PC6M), las variables espirométricas (VEF<sub>1</sub>/CVF, VEF<sub>1</sub>, CVF), SaO<sub>2</sub> y CAT.

La prevalencia y frecuencias fueron expresados en términos de porcentaje.

Posteriormente, para analizar estos resultados se calcularon las deltas de las variables desenlace y se compararon las diferencias en las variables dependientes con o sin tratamiento específico para hipertensión pulmonar, utilizando prueba T de student o prueba de U-Mann Whitney, según su distribución.

Las variables categóricas (clasificación GOLD) fueron evaluadas mediante la prueba exacta de Fisher.

Se tomaron como diferencias estadísticamente significativas las que presentaron un valor de  $p < 0.05$ .

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 21 para analizar los datos.

## **7. CONSIDERACIONES ADMINISTRATIVAS Y LEGALES**

El estudio ha sido aceptado por el CEI y CI del INCMNSZ, como parte de un subestudio de una cohorte de pacientes de con hipertensión arterial del grupo III.

No. De aprobación del CEI: TEI-2012-17/17-1.

## **8. RESULTADOS Y ANÁLISIS**

### Descripción demográfica de la población

Se obtuvo una muestra de 66 pacientes que cumplieron con el seguimiento de por lo menos un año dentro del período previamente descrito en el protocolo de evaluación, teniendo un intervalo de tiempo para las visitas de enero de 2014 a mayo de 2016, para la obtención de los datos basales (primera visita), de diciembre de 2014 a diciembre de 2016, para la obtención de los datos del primer seguimiento (segunda visita), y mayo 2015 a diciembre 2017 para la obtención de los datos del último seguimiento para este protocolo (tercera visita). La mayoría de la población estudiada fue del género femenino (71.2%) con una media de edad de casi 70 años (DE 14.7). El 88% de la muestra tenía como diagnóstico de base la combinación de EPOC y SAHOS, en su mayoría (65%) pertenecientes a la categoría 1 y 2 de la clasificación de GOLD para evaluar la severidad de la patología pulmonar, siendo entonces pacientes con enfermedad leve/moderada; sólo el 14% tenía una enfermedad grave o severa (GOLD 4).

En cuanto a las comorbilidades presentadas por los pacientes estudiados, el 71% de la población tenía el diagnóstico de Hipertensión arterial sistémica, el 47% cursaba con diabetes tipo 2, el 33% con hipotiroidismo, y el 82% con Obesidad, siendo la media de IMC de  $36.4 \pm 8.8$  (DE). En el 36% de la población se presentó la convivencia de 3 comorbilidades al mismo tiempo. Debido a esto, el índice de comorbilidad de Charlson, el

cual es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años tuvo una media de  $4.68 \pm 1.39$ , con el 35% de media, teniendo un rango entre el 5% y el 65% de posibilidad de sobrevivir a 10 años.

Tabla 1. Descripción demográfica de la población (n=66)		
Género (% , mujer)		71.20%
Edad (años, media $\pm$ DE)		$69.6 \pm 14.7$
IMC (Kg/m <sup>2</sup> , media $\pm$ DE)		$36.4 \pm 8.8$
Charlson (media $\pm$ DE)		$4.68 \pm 1.39$
Sobrevivida a 10 años (media $\pm$ DE)		$35.55 \pm 30$
Dx basal (%)	EPOC	12%
	EPOC/SAHOS	88%
GOLD (%)	1	20%
	2	45%
	3	21%
	4	14%
Comorbilidades (%)	HAS	71%
	DT2	47%
	Hipotiroidismo	33%
	Obesidad	82%
# comorbilidades	0	2%
	1	24%
	2	27%
	3	36%
	4	11%

#### Utilización de medicamentos en la población de estudio

Dentro de los datos basales de los pacientes también se realizó el registro de utilización de medicamentos tanto para la enfermedad pulmonar de base, como para las comorbilidades, y si tenían indicado el tratamiento específico para hipertensión pulmonar.

Para el tratamiento de la patología pulmonar de base (EPOC o SAHOS) el 20% de los pacientes tenían indicados SABA, 11% LABA, 11% SAMA, 6% LAMA, 6% esteroides inhalados, 2% esteroides sistémicos y 2% metilxantinas. Ningún paciente recibió terapia triple (LABA, LAMA y esteroide inhalado) y sólo 4 pacientes (6%) recibió terapia dual (LABA+LAMA, LABA+ esteroide inh o LAMA+ esteroide inh). Sin embargo, el 38% de los pacientes tenía indicada oxigenoterapia domiciliaria y el 41% tenía indicado presión positiva continua de flujo aéreo (CPAP).

En cuanto a los tratamientos concomitantes para el manejo de las comorbilidades, para el manejo y control de la hipertensión arterial, el 62% recibía tratamiento con IECA/ARA2, 32% tratamiento con bloqueadores de calcio, 17%  $\beta$ -bloqueadores.

Como ya se ha mencionado anteriormente en los antecedentes, algunos de estos fármacos pudieran haber sido indicados para mejorar la función ventricular derecha y reducir las resistencias vasculares, como son los diuréticos (27%), bloqueadores de canales de calcio (32%), nitratos (3%), así como la digoxina (8%).

Tabla 2. Utilización de medicamentos basal (n=66), %	
Diuréticos	27
Anticoagulantes	20
SABA	20
SAMA	11
LABA	11
LAMA	6
Esteroides inh	6
esteroides sist	2
metilxantinas	2
IECA/ARA2	62
Bloq Ca	32
Bloq B	17
Nitrato	3
IBP / IH2	21
Digoxina	8
Tx DT2	44
Oxígeno supl	38
CPAP	41
Te HP	24

Para el manejo farmacológico específico de la Hipertensión pulmonar (TeHAP) el 24% de la población estudiada contaba con la indicación de este tratamiento, mayoritariamente basado en la prescripción de Sildenafil a diferentes dosis (25 mg/d, 50 mg/d, 75 mg/d, 100 mg/d).

Las variables desenlace fueron estudiadas dependiendo de la indicación de tratamiento específico para hipertensión pulmonar, con la finalidad de poder evaluar el efecto del tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 sobre la función ventricular derecha de

los pacientes.

#### Resultados para el primer tiempo de medición (basal)

Para la evaluación de la función ventricular derecha en el primer tiempo, los valores promedio de TAPSE para el grupo con tratamiento fueron de 16.65 ( $\pm 2.737$ ), mientras que para el grupo sin tratamiento de 17.78 ( $\pm 2.312$ ), diferencia sin significancia estadística ( $p=0.114$ ).

Los valores para FAVD para el grupo con tratamiento fueron de 21.26 (16-30), y para el grupo sin tratamiento 37.74 (20-53), mostrando una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.002$ ), siendo menor para el grupo que recibió TE HP.

Asimismo, los valores promedio de FEVD para el grupo con tratamiento fueron 56.76 ( $\pm 7.16$ ), mientras que para el grupo sin tratamiento fueron de 57.12 ( $\pm 8.07$ ), diferencia sin significancia estadística ( $p=0.865$ ).

El promedio de los niveles de BNP para el grupo con tratamiento fue 474.59 ( $\pm 267.747$ ), mientras que para el grupo sin tratamiento fue de 283 ( $\pm 132.01$ ), diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.011$ ), y podemos afirmar que los dos grupos de tratamiento difieren significativamente en la media de BNP, es decir, que el grupo con tratamiento tiene una media de BNP superior al grupo sin tratamiento en el tiempo basal.

La mediana de la distancia recorrida durante la prueba de caminata de 6 minutos para el grupo con tratamiento fue de 270 (163-356), mientras que para el grupo sin tratamiento fue de 326 (143-516), estas diferencias numéricas fueron estadísticamente significativas ( $p=0.003$ ), de tal forma que los pacientes que se encuentran en el grupo de tratamiento tienen una media inferior de distancia recorrida en metros en comparación al grupo sin tratamiento ( $p=0.003$ ).

La media de PSAP para el grupo al que le fue indicado Te HP fue de 69.12 ( $\pm 12.155$ ) mmHg, mientras que para el grupo sin tratamiento fue de 53.71 ( $\pm 10.84$ ) mmHg, la diferencia fue estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p<0.0001$ ), siendo la media de PSAP de los pacientes con tratamiento significativamente mayor a la media de PSAP de los pacientes sin tratamiento.

Para los valores espirométricos, durante el primer tiempo de observación, se obtuvo una

mediana de la relación VEF1/CVF para el grupo con tratamiento de 64 (44-81), mientras que para el grupo sin tratamiento fue de 63 (34-75), sin significancia estadística para las diferencias ( $p=0.924$ ). Para el parámetro de VEF1, el grupo con tratamiento tuvo una mediana de 61 (31-99), mientras que el grupo sin tratamiento el valor de la mediana fue de 71 (20-80), sin diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.290$ ). Finalmente, el valor de la mediana para CVF en el grupo con tratamiento fue de 100 (56-125), mientras que para el grupo sin tratamiento fue de 110 (59-128), sin diferencias significativas ( $p=0.133$ ).

Para las variables desenlace de los valores gasométricos en el primer tiempo de observación, el grupo con tratamiento tuvo una media de 56.43 ( $\pm 12.27$ ) mmHg para presión parcial de oxígeno, mientras que el grupo sin tratamiento tuvo una media de 54.22 ( $\pm 7.54$ ) mmHg para la misma variable, siendo la diferencia no estadísticamente significativa ( $p=0.492$ ). Para los valores de saturación de oxígeno en sangre, el grupo con tratamiento tuvo una mediana de 87.90% (64-96.30), mientras que para el grupo sin tratamiento el valor de la mediana fue de 88.5% (72.4-95.60), diferencia no estadísticamente significativa ( $p=0.988$ ).

Finalmente, la mediana del índice de CAT para el grupo con tratamiento fue de 18 (10-33), mientras que el grupo sin tratamiento tuvo una mediana de 16 (9-31), la diferencia observada no es estadísticamente significativa ( $p=0.188$ ).

Para el análisis de la severidad de la EPOC, se utilizó la clasificación GOLD, para la cual, se analizaron mediante tablas de 2X2 las frecuencias de presentación para cada estadio en cada uno de los grupos. En la tabla 4 vemos el porcentaje correspondiente al total de la población de estudio. Finalmente, en la tabla 4.1 vemos representados los porcentajes correspondientes para cada grupo en el universo de cada estadio, es decir cada estadio es el universo total por estudiar. De tal forma que esto permite hacer comparaciones entre los grupos de tratamiento mediante la prueba exacta de Fisher, y poder determinar si las diferencias observadas entre los grupos presentan significancia estadística.

**Tabla 4. Análisis de las frecuencias de la clasificación GOLD con relación al grupo de tratamiento (%) n=66**

		GOLD			
		1	2	3	4
Te HP	SI	6	6	4	8
	NO	14	39	17	6

Con relación a los resultados del análisis de las frecuencias de la clasificación de GOLD, el 20% correspondía al estadio 1, del cual el 31% perteneciente a este estadio recibía tratamiento, 45% correspondía al estadio 2, del cual 13% perteneciente a este estadio recibía tratamiento, 21% correspondía al estadio 3, el 21% perteneciente a este estadio recibía tratamiento y finalmente el 14% correspondía al estadio 4, en donde el 56% perteneciente a este grupo recibía tratamiento.

**Tabla 4.1 Análisis de las frecuencias por cada estadio de la clasificación GOLD en relación al grupo de tratamiento (%)**  
n=66

		GOLD			
		1	2	3	4
Te HP	SI	31	13	21	56
	NO	69	87	79	44

Al analizar estadísticamente los resultados y diferencias encontradas en las frecuencias de la clasificación de GOLD en relación al grupo de tratamiento, observamos que para el grupo sin tratamiento la mayoría de los pacientes se encuentran en las primeras etapas de GOLD (I, II y III), el resultado de la prueba de Fisher para las diferencias observadas es de  $p=0.51$ , muy limítrofe para decir que existe una significancia estadística, por lo que este resultado podría mostrar una tendencia (etapas más tardías de GOLD en el grupo con tratamiento).

#### Resultados para el segundo tiempo de medición (6 meses)

Para la evaluación de la función ventricular derecha a los 6 meses de seguimiento con respecto al tiempo de medición anterior, los valores promedio de TAPSE para el grupo con tratamiento fueron de 16.24 ( $\pm 4.25$ ), mientras que para el grupo sin tratamiento de 19.43 (4.183), diferencia observada estadísticamente significativa ( $p=0.012$ ), por lo que podemos decir que los pacientes sin Te HP tuvieron cifras más elevadas de TAPSE.

La mediana de los valores para FAVD para el grupo con tratamiento fueron de 25 (16-35), y para el grupo sin tratamiento 30 (23-60), diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.007$ ). Los pacientes sin tratamiento tienen una mediana de FAVD mayor en comparación a los pacientes con tratamiento.

Asimismo, los valores promedio de FEVD para el grupo con tratamiento fueron 46.88 ( $\pm 7.86$ ), mientras que para el grupo sin tratamiento fueron de 51.57 ( $\pm 6.99$ ), diferencia

observada estadísticamente significativa ( $p=0.039$ ), por lo que podemos decir que los pacientes sin Te HP tuvieron valores promedio más altos de FEVD que los pacientes en tratamiento.

El promedio de los niveles de BNP para el grupo con tratamiento fue 533.24 ( $\pm 213.37$ ), mientras que para el grupo sin tratamiento fue de 304.96 ( $\pm 137.52$ ), diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.0005$ ). Por lo tanto, podemos decir que el grupo con tratamiento tiene una media de BNP mayor al grupo sin tratamiento.

La mediana de la distancia recorrida durante la prueba de caminata de 6 minutos para el grupo con tratamiento fue de 290 (140-410), mientras que para el grupo sin tratamiento fue de 312 (110-503), sin significancia estadística ( $p=0.061$ ).

La media de PSAP para el grupo al que le fue indicado Te HP fue de 70.35 ( $\pm 13.13$ ), mientras que para el grupo sin tratamiento fue de 54.63 ( $\pm 12.11$ ), la diferencia observada fue estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p=0.0002$ ), siendo la media de PSAP de los pacientes con tratamiento significativamente mayor a la media de PSAP de los pacientes sin tratamiento.

Para los valores espirométricos, a los 6 meses de observación, la media de la relación VEF1/CVF para el grupo con tratamiento de 97.06 ( $\pm 16.32$ ), mientras que para el grupo sin tratamiento fue de 98.86 ( $\pm 18.47$ ), sin significancia estadística para las diferencias ( $p=0.71$ ). Para el parámetro de VEF1, el grupo con tratamiento tuvo una mediana de 50 (34-112), mientras que el grupo sin tratamiento el valor de la mediana fue de 77 (23-110), sin diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.150$ ). Finalmente, el valor de la mediana para CVF en el grupo con tratamiento fue de 57 (34-108), mientras que para el grupo sin tratamiento fue de 80 (30-112), sin diferencias significativas ( $p=0.080$ ).

Para las variables desenlace de los valores gasométricos a los 6 meses de observación, el grupo con tratamiento tuvo una mediana de 53 (39-78) mmHg para presión parcial de oxígeno, mientras que el grupo sin tratamiento tuvo una media de 53 (38-77.90) mmHg para la misma variable, sin relevancia estadística ( $p=0.786$ ). Para los valores de saturación de oxígeno en sangre, el grupo con tratamiento tuvo una mediana de 82% (55-91.1), mientras que para el grupo sin tratamiento el valor de la mediana fue de 83% (50-95.3) diferencia no estadísticamente significativa ( $p=0.708$ ).

Finalmente, la mediana del índice de CAT para el grupo con tratamiento fue de 20 (10-35) puntos, mientras que el grupo sin tratamiento tuvo una mediana de 18 (9-34) puntos, la diferencia observada no es estadísticamente significativa ( $p=0.115$ ).

### Resultados para el tercer tiempo de medición (12 meses)

Para la evaluación de la función ventricular derecha a los 12 meses de seguimiento, último tiempo de observación, los valores promedio de TAPSE para el grupo con tratamiento fueron de 10.10 ( $\pm 4.68$ ), mientras que para el grupo sin tratamiento de 21.22 ( $\pm 5.15$ ). La mediana de los valores para FAVD para el grupo con tratamiento fueron de 29 (19-35) y para el grupo sin tratamiento 30 (20-56). Asimismo, los valores promedio de FEVD para el grupo con tratamiento fueron 62 ( $\pm 6.78$ ), mientras que para el grupo sin tratamiento fueron de 61.35 ( $\pm 10.22$ ). Las diferencias observadas en los valores de TAPSE, FEVD y FAVD no difieren significativamente entre los grupos de tratamiento a los 12 meses ( $p=0.393$ ,  $p=0.198$  y  $p=0.762$ , respectivamente).

La mediana de los niveles de BNP para el grupo con tratamiento fue 436 (120-954), mientras que para el grupo sin tratamiento fue de 241.5 (110-678), diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.001$ ), la media de los valores de BNP en los pacientes con tratamiento es significativamente superior a la media de los pacientes sin tratamiento.

El promedio de la distancia recorrida durante la prueba de caminata de 6 minutos para el grupo con tratamiento fue de 254 ( $\pm 67.65$ ), mientras que para el grupo sin tratamiento fue de 289.2 ( $\pm 72.53$ ), sin significancia estadística ( $p=0.066$ ).

La media de PSAP para el grupo al que le fue indicado Te HP fue de 73.60 ( $\pm 9.06$ ), mientras que para el grupo sin tratamiento fue de 50.85 ( $\pm 10.18$ ), la diferencia fue estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p<0.0005$ ), es decir que la media de PSAP de los pacientes con tratamiento fue significativamente mayor que la media de los pacientes sin tratamiento.

Para los valores espirométricos, a los 12 meses de observación, la media de la relación VEF1/CVF para el grupo con tratamiento de 78.20 ( $\pm 24.27$ ), mientras que para el grupo sin tratamiento fue de 76.46 ( $\pm 18.68$ ), sin significancia estadística para las diferencias ( $p=0.777$ ). Para el parámetro de VEF1, el grupo con tratamiento tuvo una media de 59.75

( $\pm 21.25$ ), mientras que el grupo sin tratamiento el valor de la media fue de 67.48 ( $\pm 19.82$ ), sin diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.175$ ). Finalmente, el valor de la media para CVF en el grupo con tratamiento fue de 79.50 ( $\pm 24.81$ ), mientras que para el grupo sin tratamiento fue de 89.22 ( $\pm 20.12$ ), sin diferencias significativas ( $p=0.133$ ).

Para las variables desenlace de los valores gasométricos a los 12 meses de observación, el grupo con tratamiento tuvo una mediana de 66.5 (40-88) mmHg para presión parcial de oxígeno, mientras que el grupo sin tratamiento tuvo una media de 80 (40.2- 89) mmHg para la misma variable, sin relevancia estadística ( $p=0.49$ ). Para los valores de saturación de oxígeno en sangre, el grupo con tratamiento tuvo una mediana de 78.5% (56-93), mientras que para el grupo sin tratamiento el valor de la mediana fue de 87% (52-93), diferencia no estadísticamente significativa ( $p=0.226$ ).

Finalmente, la mediana del índice de CAT para el grupo con tratamiento fue de 22.45 ( $\pm 8.38$ ) puntos, mientras que el grupo sin tratamiento tuvo una mediana de 18.59 ( $\pm 6.702$ ) puntos, la diferencia observada no es estadísticamente significativa ( $p=0.078$ ).

Tabla 3. Seguimiento de las variables desenlace en los pacientes con relación al grupo de tratamiento

	Basal			6 meses			12 meses		
	CON TeHP	SIN TeHP	p	CON TeHP	SIN TeHP	p	CON TeHP	SIN TeHP	p
	TAPSE (mm)	16.65 ( $\pm 2.737$ )	17.78 ( $\pm 2.312$ )	0.114	16.24 ( $\pm 4.25$ )	19.43 (4.183)	0.012*	10.10 ( $\pm 4.68$ )	21.22 ( $\pm 5.15$ )
FEVD (%)	56.76 ( $\pm 7.16$ )	57.12 ( $\pm 8.07$ )	0.865	46.88 ( $\pm 7.86$ )	51.57 ( $\pm 6.99$ )	0.039*	62 ( $\pm 6.78$ )	61.35 ( $\pm 10.22$ )	0.762
FAVD (%)	21.26 (16-30)	37.74 (20-53)	0.002*	25 (16-35)	30 (23-60)	0.007*	29 (19-35)	30 (20-56)	0.198
BNP (mg/dl)	474.59 ( $\pm 267.747$ )	283 ( $\pm 132.01$ )	0.011*	533.24 ( $\pm 213.37$ )	304.96 ( $\pm 137.52$ )	0.0005*	436 (120-954)	241.5 (110-678)	0.001*
PC6M (mts)	270 (163-356)	326 (143-516)	0.003*	290 (140-410)	312 (110-503)	0.061	254 ( $\pm 67.65$ )	289.2 ( $\pm 72.53$ )	0.066
PSAP (mmHg)	69.12 ( $\pm 12.155$ )	53.71 ( $\pm 10.84$ )	<0.0001*	70.35 ( $\pm 13.13$ )	54.63 ( $\pm 12.11$ )	0.0002*	73.60 ( $\pm 9.06$ )	50.85 ( $\pm 10.18$ )	0.0005*
VEF <sub>1</sub> /CVF (%)	64 (44-81)	63 (34-75)	0.924	97.06 ( $\pm 16.32$ )	98.86 ( $\pm 18.47$ )	0.71	78.20 ( $\pm 24.27$ )	76.46 ( $\pm 18.68$ )	0.777
VEF <sub>1</sub> (%)	61 (31-99)	71 (20-80)	0.29	50 (34-112)	77 (23-110)	0.15	59.75 ( $\pm 21.25$ )	67.48 ( $\pm 19.82$ )	0.175
CVF (%)	100 (56-125)	110 (59-128)	0.133	57 (34-108)	80 (30-112)	0.08	79.50 ( $\pm 24.81$ )	89.22 ( $\pm 20.12$ )	0.133
pO <sub>2</sub> (mmHg)	56.43 ( $\pm 12.27$ )	54.22 ( $\pm 7.54$ )	0.492	53 (39-78)	53 (38-77.90)	0.786	66.5 (40-88)	80 (40.2- 89)	0.49
SaO <sub>2</sub> (%)	87.90 (64-96.30)	88.5 (72.4-95.60)	0.988	82 (55-91.1)	83 (50-95.3)	0.708	78.5 (56-93)	87 (52-93)	0.226
CAT (ptos)	18 (10-33)	16 (9-31)	0.188	20 (10-35)	18 (9-34)	0.115	22.45 ( $\pm 8.38$ )	18.59 ( $\pm 6.702$ )	0.078

## 9. DISCUSIÓN

En nuestro estudio encontramos que el grupo al que se le indicó tratamiento específico para hipertensión pulmonar estaba conformado por pacientes cuyo estadio clínico era más avanzado (PSAP más elevada, y una mayor proporción de pacientes en estadios GOLD 3 y 4), por lo tanto presentaban un peor pronóstico a lo largo del tiempo y mayor riesgo de presentar desenlaces adversos en el periodo de observación (exacerbaciones de la enfermedad de base, hospitalizaciones e incluso la muerte).

Ahora bien, con respecto a los objetivos planteados para este trabajo, tenemos que no se encontraron efectos relevantes del tratamiento específico para Hipertensión pulmonar sobre la función ventricular derecha de los pacientes. Debido a que no se observaron diferencias significativas en las variables desenlaces, a reserva de las diferencias estadísticamente significativas encontradas en FAVD y BNP, en el tiempo basal, podemos decir que ambos grupos eran comparables.

Para el primer tiempo de seguimiento (6 meses) las diferencias observadas en los resultados de las variables TAPSE, FAVD y FEVD fueron significativas, por lo que podemos decir que los pacientes en el grupo sin tratamiento tenían función ventricular derecha más deteriorada que los pacientes en el grupo con tratamiento para este tiempo de medición. Sin embargo, el valor promedio de los niveles de BNP fue significativamente mayor en el grupo con Te HP, medición indirecta de la función ventricular derecha, y resultado contrastante con la estimación ecográfica de la función ventricular derecha.

A diferencia de los resultados encontrados sobre la estimación de la función ventricular derecha por las variables ecográficas a los 6 meses de seguimiento, para último tiempo de medición (12 meses de seguimiento) ya no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento para la función ventricular derecha. Sin embargo, continuamos observando diferencias significativas en los valores promedio de BNP, siendo superiores para los pacientes con tratamiento.

En 2011, Guisca et al, hicieron un seguimiento a pacientes con hipertensión pulmonar que recibían terapia vasodilatadora específica y evaluaron los predictores del resultado clínico. Los pacientes fueron seguidos durante 14 meses, en los cuales se observaron que los

pacientes que permanecían clínicamente estables o mejoraban al inicio de la terapia tenían un mejor gasto cardíaco, menor remodelamiento del ventrículo derecho y en general una mejoría de la funcionalidad del ventrículo derecho. En este modelo multivariado se mostró que FAVD es el único predictor independiente del criterio de valoración con un HR de 0.87 (0.8-0.96),  $p=0.007$ , para función ventricular derecha. Durante el periodo de seguimiento, casi la mitad de los pacientes mostraron signos de deterioro clínico a pesar del tratamiento vasodilatador específico. Los parámetros de morfología y función del ventrículo derecho tuvieron valor pronóstico en estos pacientes, sin mostrar mucha mejoría con el tratamiento vasodilatador<sup>63</sup>.

Con respecto a los valores de PSAP no se observó en nuestro estudio un descenso de los mismos en el curso del tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa 5, asimismo tampoco se observó un aumento en la distancia recorrida en la caminata de 6 minutos, valores que frecuentemente indican la mejoría clínica del paciente. Recientemente se han reportado los resultados de tres estudios clínicos controlados con sildenafil. Rao y col<sup>58</sup> confirmaron un descenso en la PAP y un aumento en la distancia recorrida en la prueba de caminata a 6 minutos en 33 pacientes con EPOC y HP tratados con sildenafil durante 12 semanas. Por el contrario, Lederer y col<sup>59</sup>, quienes evaluaron a 10 pacientes con EPOC sin HP que fueron tratados con sildenafil y placebo durante un mes con un diseño multidisciplinario no hallaron ningún efecto sobre la distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos, mientras que el VO<sub>2</sub> pico, la oxigenación arterial y la calidad de vida empeoraron durante el periodo bajo tratamiento con sildenafil. Un reciente estudio de sildenafil añadido a rehabilitación pulmonar también fracasó a la hora de mostrar una mejoría en la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida en pacientes con EPOC grave y HP moderada<sup>60</sup>. De manera más reciente, Goudie y col<sup>61</sup> reportaron los resultados de un estudio realizado en 120 pacientes con EPOC y HP moderada, tratados durante 12 semanas con tadalafil (10 mg al día) o placebo, que también fracasaron a la hora de mostrar mejoría en la distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos. Madden BP, et al<sup>62</sup> mostraron en su estudio con 7 pacientes que 6 de ellos tuvieron respuesta favorable al incrementar el gasto cardíaco y una mejoría notoria en la mejoría de la función ventricular derecha en los pacientes con EPOC, concluyendo que sildenafil puede tener un papel en pacientes seleccionados con hipertensión pulmonar asociada con enfermedades cardíacas y pulmonares; el tratamiento parece ser bien tolerado y para algunos pacientes es eficaz en 8 semanas y da como resultado una mejora sostenida a largo plazo de la hemodinámica

y la capacidad de ejercicio.

En relación con los resultados espirométricos y gasométricos de los pacientes en los tres tiempos de medición no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento. Este resultado es contrastante con algunas referencias de la bibliografía internacional que mencionan el deterioro ventilatorio-perfusorio de los pacientes con EPOC durante el tratamiento con vasodilatadores.

En EPOC, la vasodilatación pulmonar sin el deterioro del intercambio gaseoso es un reto debido a la presencia de áreas poco ventiladas y poco perfundidas, lo que puede llegar a empeorar aún más la hipoxemia<sup>41</sup>. Los prostanoïdes inhalados pudieran reducir en agudo la presión media de la arteria pulmonar y las resistencias vasculares, manteniendo el intercambio gaseoso en pacientes con EPOC-HP, sin embargo, no se cuenta con estudios clínicos a largo plazo que soporten esto.

No encontramos referencias adicionales en la bibliografía internacional que contemplen los mismos desenlaces clínicos que nuestra observación, la mayoría de los estudios hace las comparaciones mediante cateterismo cardíaco derecho con la medición directa de PSAP y resistencias vasculares pulmonares. Sin embargo, en el INCMNSZ este recurso no es frecuentemente utilizado para la población con EPOC, debido al riesgo que supone y la gran accesibilidad al ecocardiograma, a pesar de ser una medición indirecta. Otra de las razones por las cuales no se realizan el cateterismo en el INCMNSZ en estos pacientes es el desbalance en la relación riesgo/beneficio, ya que su realización y parámetros obtenidos no muestran una diferencia terapéutica y por lo tanto tampoco una mejoría clínica con su realización.

También observamos que durante el tiempo de seguimiento de los pacientes no se presentaron eventos de mortalidad para ninguno de los grupos de tratamiento estudiados, todos los pacientes se encontraban con vida al finalizar el periodo de observación. Y si bien, este desenlace no era parte de nuestros objetivos, este hallazgo en la mortalidad y sobrevida de ambos grupos nos resultó interesante, pudiendo pensar que si bien el efecto del tratamiento específico no se observa en los desenlaces clínicos objetivos de los pacientes, los pacientes que lo reciben si presentan un impacto de éste en la sobrevida, ya que como recordamos estos paciente se encontraban en estadios más avanzados de la enfermedad y con un riesgo mayor de poder tener un desenlace fatal, lo esperado como historia natural de la enfermedad.

Teniendo en cuenta el fuerte impacto negativo de la HP en pacientes con EPOC y el beneficio demostrado de los fármacos vasodilatadores específicos en la HAP, múltiples investigadores han estudiado los efectos de estas drogas en pacientes con HP-EPOC. Hasta la fecha, la evidencia disponible acerca de su uso es insuficiente y limitada a unos pocos estudios no controlados con escaso número de pacientes, por lo que su uso no se recomienda en forma sistemática. Sin embargo, en algunos casos seleccionados, y sin evidencia de otra causa que explique la HP severa o en casos de HP desproporcionada, se indica el tratamiento como una medida de rescate y para mejorar su sobrevida.

La elección del fármaco se basa principalmente en el acceso del paciente a este, considerando a su vez la practicidad de la administración, el perfil de seguridad, la posible interacción con otros fármacos y las comorbilidades.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, específicamente el sildenafil, es un fármaco permite el incremento de GMPc, facilitando la dilatación del músculo liso vascular, muy utilizado debido a su bajo costo, accesible por su disponibilidad y precio, y su demostrado efecto vasodilatador y su utilidad aprobada en la HP idiopática. En el 2010 fue publicado el primer estudio aleatorizado y controlado<sup>49</sup> con el objetivo de confirmar estos hallazgos en la HP asociada a EPOC y evaluar específicamente el intercambio de gases en estos pacientes. Se evaluaron 20 pacientes, 11 recibieron una dosis de 20 mg de sildenafil y 40 mg los restantes 9 pacientes. Ambas dosis confirmaron que sildenafil mejora los parámetros hemodinámicos tanto en reposo como durante el ejercicio independientemente de la dosis utilizada, pero se acompaña de una inhibición de la vasoconstricción pulmonar hipóxica provocando un deterioro significativo de la oxigenación en reposo, por lo que los autores no recomiendan el uso de sildenafil en la HP asociada a la EPOC.

Actualmente existe poca información de la caracterización de la HP secundaria a enfermedades pulmonares crónicas, así como del efecto de los tratamientos específicos para la misma actualmente disponibles en el mercado, debido a que la información científica internacional disponible es insuficiente y en ocasiones discrepante. En centros de expertos todo paciente avanzado con HP, a pesar de estar en el grupo 3, se recomienda indicar los IPDE5 como terapia de rescate

Sin embargo, nosotros consideramos que la terapia si tiene un papel en el paciente avanzado, debido a que los desenlaces clínicos si presentan mejorías clínicas (BNP, FEVD, FAVD), y no se observaron desenlaces de mortalidad para todos los pacientes en el periodo

de observación, por lo que la decisión terapéutica está justificada con la finalidad de mejorar la supervivencia de los pacientes.

## **10. CONCLUSIONES**

A pesar de que no existen evidencias del uso de TE en los pacientes de grupo 3 estables, en los distintos centros de referencia a nivel internacional, se indica como una medida de rescate para mejorar la supervivencia.

En nuestro estudio encontramos una mejoría clínica y estadísticamente significativa en BNP durante los 3 tiempos de medición, adicionalmente encontramos una mejoría clínica pero sin significancia estadística en FEVD, FAVD, sin afectación de la oxigenación sistémica. Aunque dicha mejoría no la vemos reflejada sobre la calidad de vida, al no observar ningún deceso en el período de observación nos lleva a pensar que los resultados sugieren que en los pacientes con pobre pronóstico, y en una etapa avanzada de la enfermedad, la terapia específica puede mejorar la supervivencia del paciente.

En resumen, el tratamiento de elección en pacientes con HP asociada a EPOC que son hipoxémicos es la oxigenoterapia domiciliaria. En el subgrupo de pacientes con HP severa, se podría valorar la terapia específica de la HAP a pesar de que esto se debería realizar, de manera ideal, en el contexto de los ensayos clínicos. El uso de terapia específica de HAP en pacientes con EPOC y HP moderada está hoy por hoy desaconsejado ya que no hay una evidencia consistente de la eficacia en los ECR publicada hasta la fecha y hay una evidencia convincente que indica que estos fármacos podrían empeorar el intercambio de gases.

## 11. BIBLIOGRAFIA

1. Igarashi A, et al. Four cases with group 3 out-of-proportion pulmonary hypertension with a favorable response to vasodilators. *Respiratory Medicine Case Reports*, 2013; 9: 4-7.
2. Seeger W, et al. Pulmonary Hypertension in Chronic Lung Diseases. *JACC*, 2013; 62 (25): 0-16.
3. Carlsen J, et al. Pulmonary arterial lesions in explanted lungs after transplantation correlate with severity of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:347–54.
4. Andersen KH, et al. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J HeartLung Transplant* 2012;31:373–80.
5. Burrows B, et al. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1972;286:912–8.
6. Oswald-Mammosser M, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995;107:1193–8.
7. Arcasoy SM, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:735–40.
8. Fisher MR, et al. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2007;30:914–21.
9. Corte TJ, et al. Elevated brain natriuretic peptide predicts mortality in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2010; 36:819–25.
10. Weitzenblum E, et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:493–8.
11. Blanco I, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J* 2013;42:982–92.
12. Rao RS, et al. Sildenafil improves six-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2011;53:81–5.
13. Knight D, et al. Accuracy and test-retest reproducibility of two-dimensional knowledge-based volumetric reconstruction of the right ventricle in pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015; 28 (8): 989-998.

14. Shiran H, et al. Relationship between echocardiographic and magnetic resonance derived measures of right ventricular size and function in patients with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014; 27 (4): 405-412.
15. Chi S Y, et al. Plasma N-terminal Pro-brain natriuretic peptide: a prognostic marker in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*, 2012; 190: 271-276.
16. Ghofrani H, et al. Acute effects of 46andomize in borderline of manifest pulmonary hypertension associated with chronica obstructive pulmonary disease. *Pulmonary circulation*, 2015; 5(2): 296-304.
17. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*, 2016; 37: 67–119.
18. Diagnosis and Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the 46andomiz college of physicians, americam college of chest physicians, 46andomiz thoracic society, and European respiratory society. *Ann Intern Med*. 2011;155:179-191.
19. Consenso EPOC. Diagnóstico y clasificación de EPOC. *Neumología y Cirugía de Tórax*, 2007; 66 (S2): 19-24.
20. Hussain I, et al. Impaired Right ventricular-pulmonary arterial coupling and effect of sildenafil in heart failure with preserved ejection fraction. *Cir Heart Fail*, 2016; 9: 1-16.
21. OMS. Prevención y control de las enfermedades no transmisibles: directrices para la atención primaria en entornos con pocos recursos, 2013.
22. Zangiabadi, et al. Pulmonary Hypertension and Right Heart Dysfunction in Chronic Lung Disease. *BioMed Research International*, 2014.
23. Girad A, et al. Severe Pulmonary Hypertension associated with COPD: Hemodynamic improvement with specific therapy. *Respiration*, 2015; 90:220-228.
24. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:1371-85.
25. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023-30.
26. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducoloné A, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:189-94
27. Hostler J, Brown AW, Sherner J, King CS, Nathan SD. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir Monogr* 2013;59:189-205.

28. Hurdman J, Condliffe R, Elliot ChA, Swift A, Rajaram S, Davies C, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE Registry. *Eur Respir J* 2013;41:1292-301.
29. Timms RM, Khaja FU, Williams GW. Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1985; 102:29-36.
30. Olvey SK, Reduto LA, Stevens PM, Deaton WJ, Miller RR. First pass radionuclide assessment of right and left ventricular ejection fraction in chronic pulmonary disease. Effect of oxygen upon exercise response. *Chest*. 1980;78:4-9.
31. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med*. 1980;93:391-8.
32. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet*. 1981;1:681-6.
33. Croxton TL, Bailey WC. Long-term Oxygen Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Recommendations for Future Research. An NHLBI Workshop Report. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 373-8.
34. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Enrhart M, Schott R, et al. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1999;14:1002-8.
35. MacNee W. An integrated approach to the treatment of pulmonary hypertension due to hypoxic lung disease. In: *Pulmonary Circulation: Diseases and Their Treatment*, A. J. Peacock and L. J. Rubin, Eds., pp. 398-409, Arnold, London, UK, 2<sup>nd</sup> edition, 2004.
36. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114: 787-92.
37. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2009;30:2493-537.
38. Dupuis J, Hoeper MM. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008;31:407-14.
39. Wilkins MR, Wharton J, Grimminger F, Ghofrani HA. Phosphodiesterase inhibitors for the treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008;32:198-209.
40. Olschewski H, Gombert-Maitland M. Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008;31:801-901.
41. Agostoni P, Doria E, Galli C, Tamborini G, Guazzi MD. Nifedipine reduces pulmonary pressure and vascular tone during short- but not long-term treatment of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:120-5.

42. Archer SL, Mike D, Crow J, Long W, Weir EK. A placebo-controlled trial of prostacyclin in acute respiratory failure in COPD. *Chest* 1996;109:750-5.
43. Vonbank K, Ziesche R, Higenbottam TW, Stiebellehner L, Petkov V, Schenk P, et al. Controlled prospective randomized trial on the effects on pulmonary haemodynamics of the ambulatory long term use of nitric oxide and oxygen in patients with severe COPD. *Thorax* 2003;58:289-93.
44. Hegewald MJ, Elliott CG. Sustained improvement with iloprost in a COPD patient with severe pulmonary hypertension. *Chest* 2009;135:536-7.
45. Dernaika TA, Beavin M, Kinasewitz GT. Iloprost improves gas exchange and exercise tolerance in patients with pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2010;79:377-82.
46. Alp S, Skrygan M, Schmidt WE, Bastian A. Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD-an investigation of six patients. *Pulm Pharmacol Ther.* 2006;19:386-90.
47. Holverda S, Rietema H, Bogaard HJ, Westerhof N, Postmus PE, Boonstra A, et al. Acute effects of sildenafil on exercise pulmonary hemodynamics and capacity in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008;21:558-64.
48. Rietema H, Holverda S, Bogaard HJ, Marcus JT, Smit HJ, Westerhof N, et al. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. *Eur Respir J.* 2008;31:759-64.
49. Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, Pizarro S, Gistau C, Rodriguez-Roisin R, et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med.* 2010;181:270-8.
50. Stolz D, Rasch H, Linka A, Di Valentino M, Meyer A, Brutsche M, et al. A randomized, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J.* 2008;32:619-28.
51. Valerio G, Bracciale P, Grazia D'Agostino A. Effect of bosentan upon pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis.* 2009;3:15-21.
52. Jean Elwing and Ralph J Panos. Pulmonary hypertension associated with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2008 Mar; 3(1): 55–70.
53. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, MD, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685-713.
54. Lang RM, Badano L, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 1-39.

55. Charlson ME, Charlson RE, Paterson JC, et al.: The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(12): 1234-1240.
56. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD. NHLBI/WHO workshop report. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. 2019.
57. Barberá JA, et al. Guía de diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar: resumen de recomendaciones. *ArchBronconeumol*. 2018;54(4): 205–215.
58. Rao RS, Singh S, Sharma BB, Agarwal VV, Singh V. Sildenafil improves six-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2011;53:81-85.
59. Lederer DJ, Bartels MN, Schluger NW, Brogan F, Jellen P, Thomashow BM, Kawut SM. Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *COPD* 2012;9:268-275.
60. Blanco I, Santos S, Gea J, Guell R, Torres F, Gimeno-Santos E, Rodriguez DA, Vilaro J, Gomez B, Roca J, Barbera JA. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J* 2013;42:982-992.
61. Goudie AR, Lipworth BJ, Hopkinson PJ, Wei L, Struthers AD. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:293-300.
62. Madden BP, Allenby M, Loke TK, Sheth A. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Vascul Pharmacol*. 2006 May;44(5):372-6. doi: 10.1016/j.vph.2006.01.013. Epub 2006 Mar 29. PMID: 16574495.
63. Giusca S, Jurcut R, Coman IM, Ghiorghiu I, Catrina D, Popescu BA, Dima L, Ginghina C. Right ventricular function predicts clinical response to specific vasodilator therapy in patients with pulmonary hypertension. *Echocardiography*. 2013 Jan;30(1):17-26. doi: 10.1111/j.1540-8175.2012.01809.x. Epub 2012 Sep 18. PMID: 22985202.

# Anexo 1. Sometimiento y Aprobación de CEI y CI



## INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

Dirección de Investigación

### FORMA ÚNICA PARA REGISTRO DE PROTOCOLOS

Fecha de recepción: 2016-11-10

Clave: TEI-2102-17/17-1

**Título:** Impacto en la función ventricular derecha de los pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a Enfermedad Pulmonar Obstrucciona Crónica tratados con Inhibidores de fosfodiesterasa 5.

**Objetivo del Protocolo:** Objetivo principal Evaluar del impacto del tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 sobre la función ventricular derecha en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a EPOC. Objetivos Específicos. • Evaluar el cambio de los valores ecocardiográficos de TAPSE en pacientes con HP secundaria a EPÓC a 12 meses de seguimiento • Evaluar el cambio de los valores ecocardiográficos de RVFAC en pacientes con HP secundaria a EPOC a 12 meses de seguimiento • Evaluar el cambio de los v

**Línea de Investigación:** Evaluación de la Atención Integral del Paciente Ambulatorio

**Género beneficiado:** Ambos

**Investigador principal:** JOSÉ LUIS HERNÁNDEZ OROPEZA

**Departamento o servicio:** DEPARTAMENTO DE TERAPIA INTENSIVA

**Área de Investigación:** Inv. Clínica

**Tipo de financiamiento:** INCMNSZ

#### Patrocinadores

Patrocinador: Sin presupuesto Cantidad: 0

Patrocinador: Cantidad: 0

Patrocinador: Cantidad: 0

**Vigencia del protocolo:** Del 2017-01-02 al 2017-12-30

#### Calendarización del gasto:

Trimestre 1

Trimestre 2

Trimestre 3

Trimestre 4





INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

Ciudad de México a 2 de marzo de 2017

**DR. JOSÉ LUIS HERNÁNDEZ OROPEZA**  
**INVESTIGADOR PRINCIPAL**  
**DEPTO. SERVICIO DE URGENCIAS**  
**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN, "SALVADOR ZUBIRÁN"**  
**AV. VASCO DE QUIROGA NO. 15**  
**COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI**  
**DEL TLALPAN C.P. 14080, CIUDAD DE MÉXICO**  
**PRESENTE**

RE: Cohorte de pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a patologías pulmonares crónicas que condicionan hipoxia en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.  
REF. TEI-2012-17/17-1

Por medio de la presente le informo a usted que han sido aprobados los siguientes documentos:

- Protocolo de Investigación Versión 1, 21 de enero de 2017. Español
- Formato de Consentimiento informado versión 1, 21 de enero de 2017. Español

Sin otro particular, le saludo

ATENTAMENTE,

  
**DR. ARTURO GALINDO FRAGA**  
**PRESIDENTE**  
**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**

Avenida Vasco de  
Quiroga No. 15  
Colonia Belisario  
Dominguez Sección XVI  
Delegación Tlalpan  
Código Postal 14080  
México, Distrito Federal  
Tel. (52)54670900  
www.incmnsz.mx



## Anexo 2.

### Pertinencia de la prueba estadística, pruebas de normalidad para cada desenlace

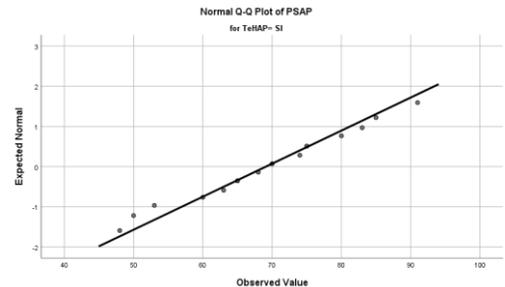
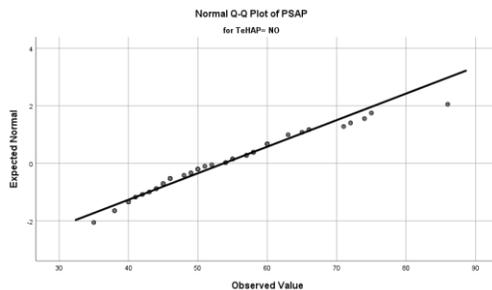
#### 2.1 Análisis tiempo basal

Para la consideración de la PSAP, ambos grupos mostraron distribución normal, tanto con el valor de p como con los gráficos Q-Q plot.

	TeHAP	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		Sig.
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	
PSAP	NO	.118	49	.087	.962	49	.115
	SI	.084	17	.200*	.978	17	.932

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

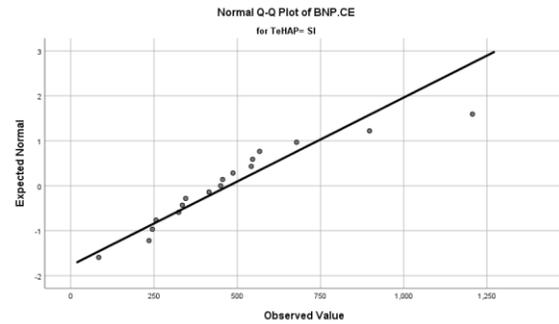
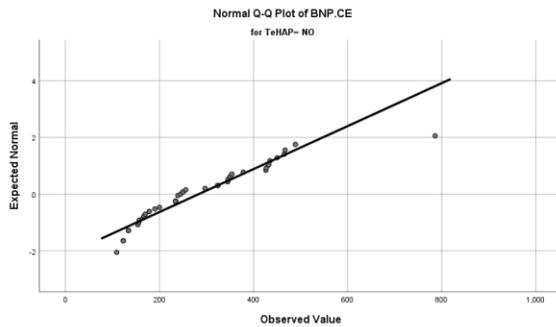


En cuanto al valor de BNP para ambos grupos, las pruebas de normalidad indican que para la muestra con TeHAP, el grupo que SI recibió tratamiento, los residuales están distribuidos normalmente (valor de p no significativo, por tanto se indica no rechazar hipótesis nula de normalidad) y que los residuales de la muestra de los pacientes que NO recibieron TeHAP, no están distribuidos normalmente. Sin embargo, si observamos los gráficos Q-Q plot, podemos asumir la normalidad de distribución de los datos para poder realizar la prueba de T.

### Tests of Normality

	TeHAP	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
BNP.CE	NO	.154	49	.005	.899	49	.000
	SI	.189	17	.110	.897	17	.061

a. Lilliefors Significance Correction

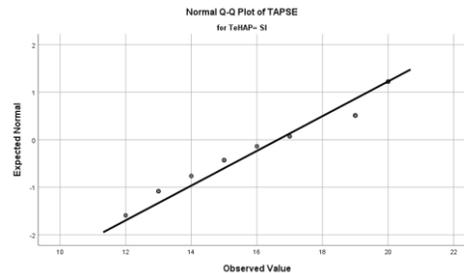
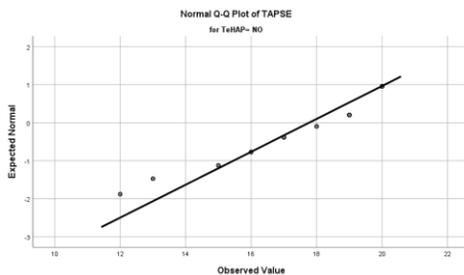


Para los valores ecocardiográficos: TAPSE, FEVD mostraron distribución normal para ambos grupos, por lo que la prueba que aplicada para conocer la significancia estadística de la diferencia de medias fue t-student.

### Tests of Normality

	TeHAP	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
TAPSE	NO	.212	49	.000	.857	49	.000
	SI	.217	17	.033	.905	17	.082

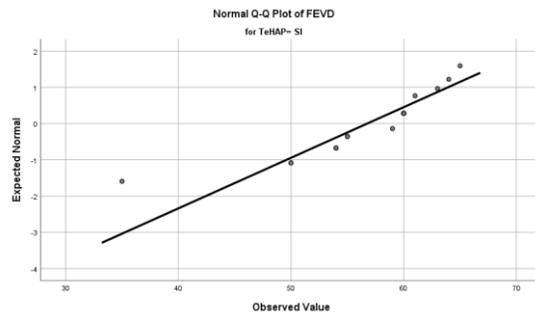
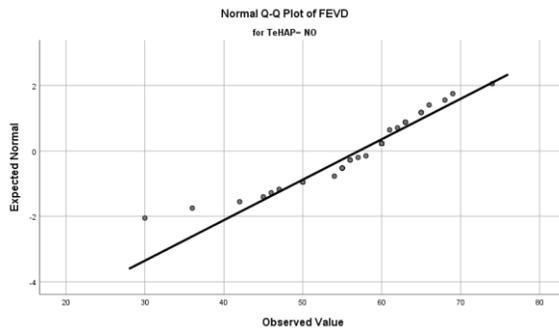
a. Lilliefors Significance Correction



### Tests of Normality

	TeHAP	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
FEVD	NO	.190	49	.000	.916	49	.002
	SI	.211	17	.043	.826	17	.005

a. Lilliefors Significance Correction



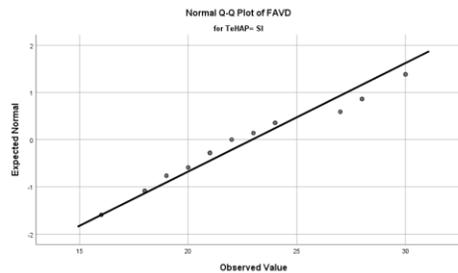
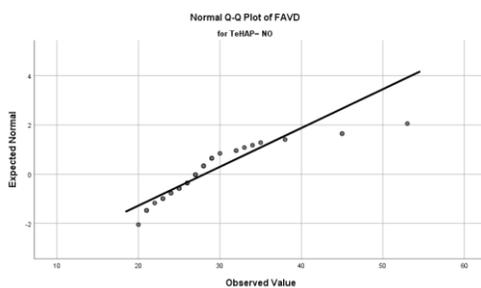
En cuanto a FAVD, los datos no mostraron distribución normal, por lo que la prueba que se aplicó fue U Mann-Whitney.

### Tests of Normality

	TeHAP	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
FAVD	NO	.241	49	.000	.806	49	.000
	SI	.143	17	.200*	.943	17	.352

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction



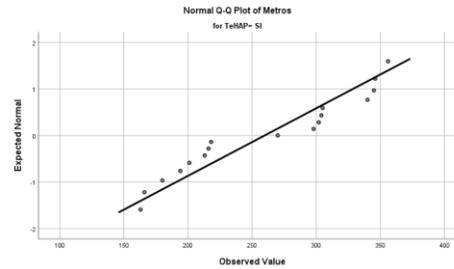
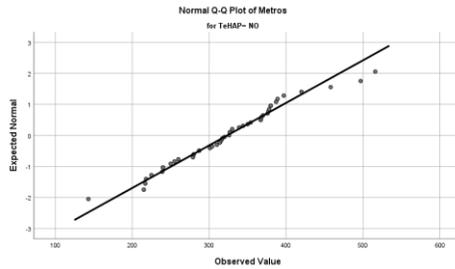
Para la prueba de caminata de 6 minutos (PC6M), en cuanto a la distancia recorrida (mts) entre los grupos de estudio, los datos tuvieron una distribución libre, por lo que la prueba que aplicaremos para diferencia de medias y evaluación de la significancia estadística es U Mann-Whitney.

### Tests of Normality

	TeHAP	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Metros	NO	.083	49	.200*	.978	49	.503
	SI	.199	17	.073	.896	17	.058

\*. This is a lower bound of the true significance.

#### a. Lilliefors Significance Correction



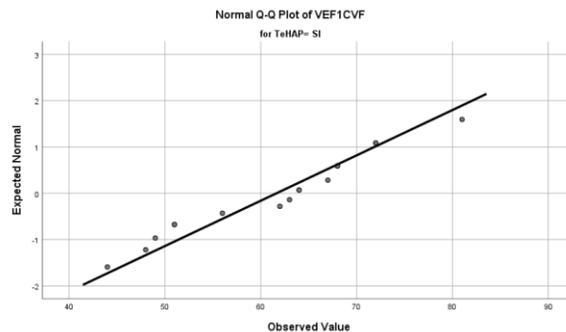
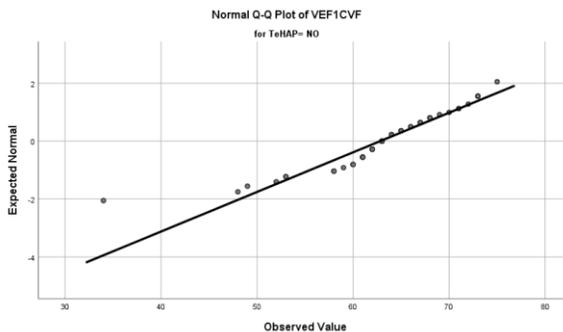
Para el análisis de VEF<sub>1</sub>/CVF, VEF<sub>1</sub> y CVF, los datos tuvieron una distribución libre, por lo que la prueba que aplicaremos para diferencia de medias y evaluación de la significancia estadística es U Mann-Whitney.

### Tests of Normality

	TeHAP	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
VEF1CVF	NO	.177	49	.001	.897	49	.000
	SI	.161	17	.200*	.949	17	.433

\*. This is a lower bound of the true significance.

#### a. Lilliefors Significance Correction

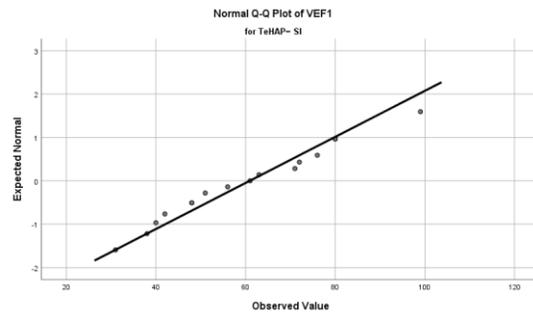
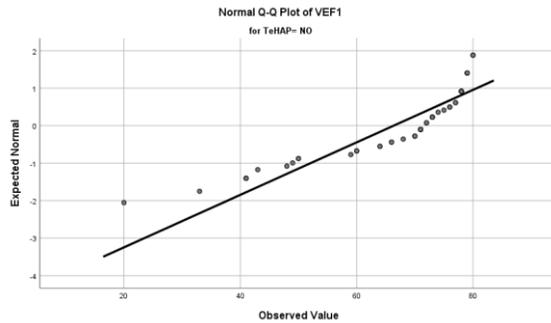


### Tests of Normality

	TeHAP	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
VEF1	NO	.233	49	.000	.818	49	.000
	SI	.115	17	.200*	.962	17	.673

\*. This is a lower bound of the true significance.

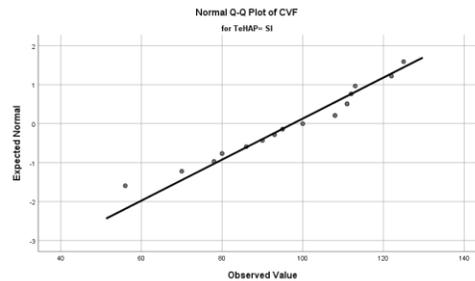
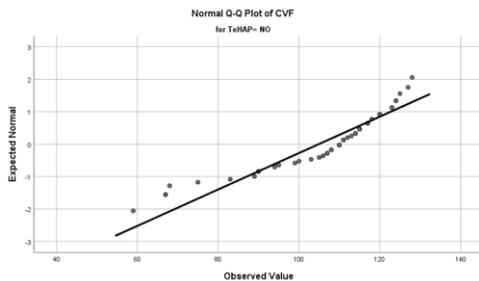
a. Lilliefors Significance Correction



### Tests of Normality

	TeHAP	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
CVF	NO	.180	49	.000	.883	49	.000
	SI	.180	17	.147	.954	17	.523

a. Lilliefors Significance Correction



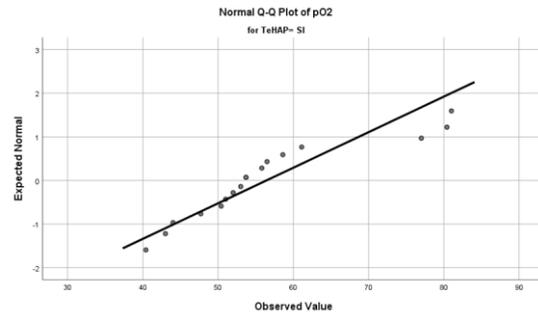
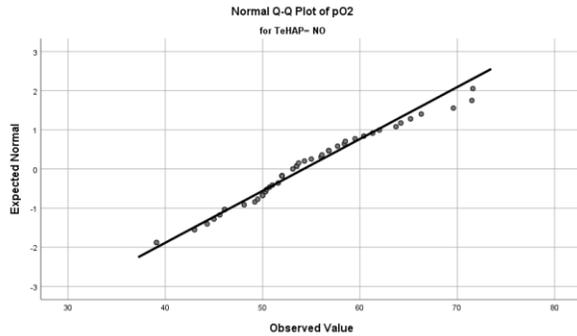
En el análisis de los parámetros gasométricos,  $pO_2$  mostró una distribución normal para ambos grupos, por lo que la prueba que aplicaremos para diferencia de medias y conocer la significancia estadística será t-student. Sin embargo, para la  $SaO_2$ , los datos tuvieron una distribución libre, por lo que la prueba que aplicaremos para diferencia de medias y evaluación de la significancia estadística es U Mann-Whitney.

### Tests of Normality

TeHAP	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
pO2	NO	.105	49	.200*	.973	49	.313
	SI	.204	17	.059	.864	17	.017

\*. This is a lower bound of the true significance.

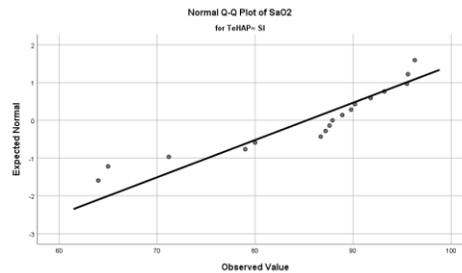
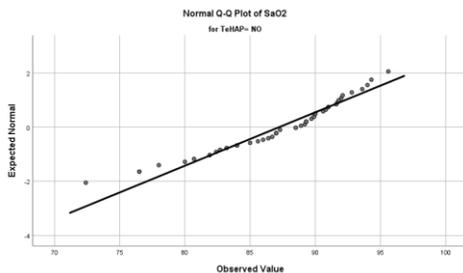
a. Lilliefors Significance Correction



### Tests of Normality

TeHAP	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
SaO2	NO	.129	49	.943	49	.019
	SI	.261	17	.855	17	.013

a. Lilliefors Significance Correction



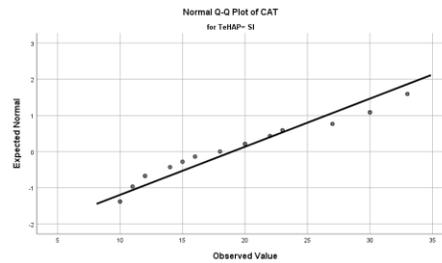
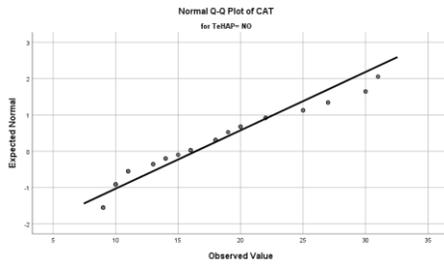
Para el análisis del puntaje de CAT, los datos tuvieron una distribución libre, por lo que la prueba que aplicaremos para diferencia de medias y evaluación de la significancia estadística es U Mann-Whitney.

### Tests of Normality

TeHAP	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
CAT	NO	.135	49	.915	49	.002
	SI	.126	17	.200*	.920	17

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction



## 2.2 Análisis tiempo 6 meses

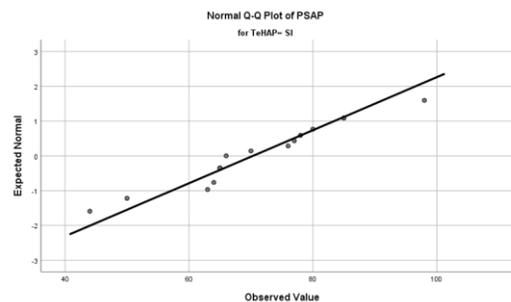
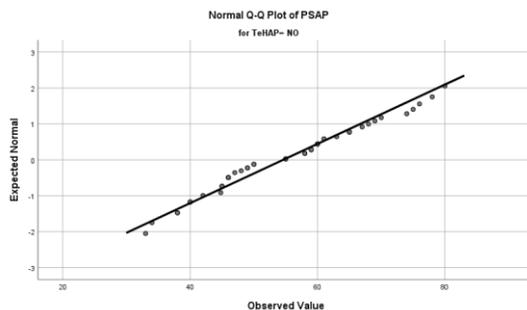
Para el análisis de los valores de PSAP las pruebas de normalidad indican que no hay problema en aplicar la prueba T de student para conocer la significancia estadística de las diferencias observadas.

### Tests of Normality

PSAP	TeHAP	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
	NO	.118	49	.084	.968	49	.193
	SI	.170	17	.200*	.956	17	.555

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction



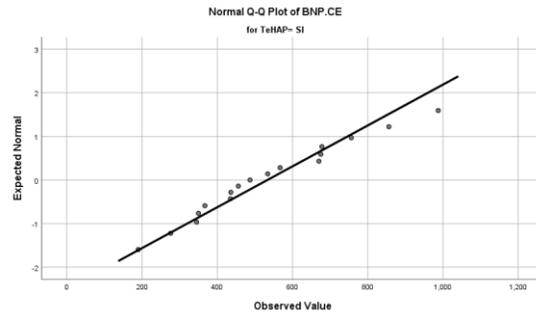
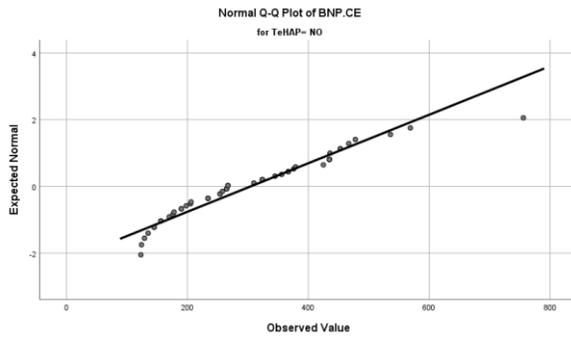
En cuanto al valor de BNP para ambos grupos, las pruebas de normalidad indican que para la muestra con TeHAP, el grupo que SI recibió tratamiento, los residuales están distribuidos normalmente (valor de p no significativo, por tanto se indica no rechazar hipótesis nula de normalidad) y que los residuales de la muestra de los pacientes que NO recibieron TeHAP, no están distribuidos normalmente. Sin embargo, si observamos los gráficos Q-Q plot, podemos asumir la normalidad de distribución de los datos para poder realizar la prueba de T.

### Tests of Normality

BNP.CE	TeHAP	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
	NO	.139	49	.018	.932	49	.007
	SI	.115	17	.200*	.970	17	.823

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

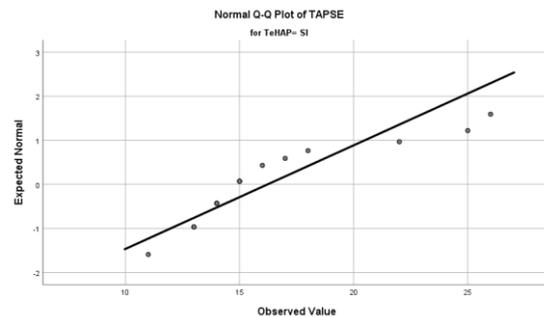
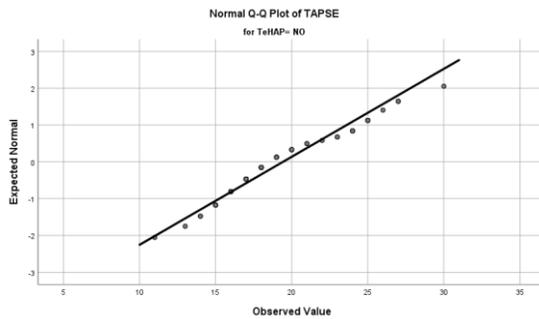


El TAPSE, FEVD también mostraron distribución normal para ambos grupos, por lo que la prueba que aplicamos para conocer la significancia estadística de la diferencia de medias fue t-student.

**Tests of Normality**

TeHAP	Statistic	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
TAPSE NO	.144	49	.013	.961	49	.102	
SI	.261	17	.003	.821	17	.004	

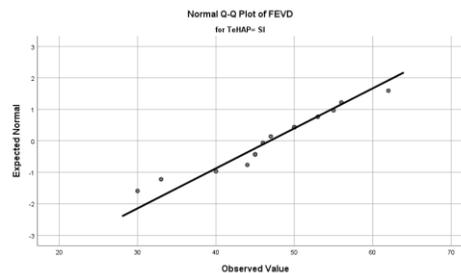
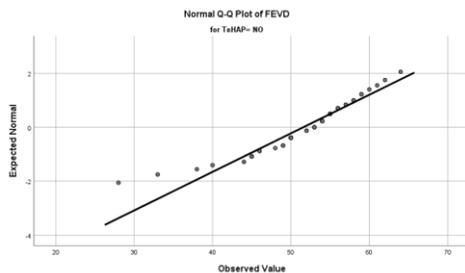
a. Lilliefors Significance Correction



**Tests of Normality**

TeHAP	Statistic	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
FEVD NO	.146	49	.011	.925	49	.004	
SI	.181	17	.144	.955	17	.535	

a. Lilliefors Significance Correction



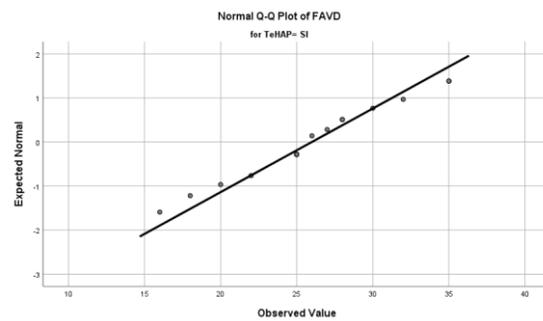
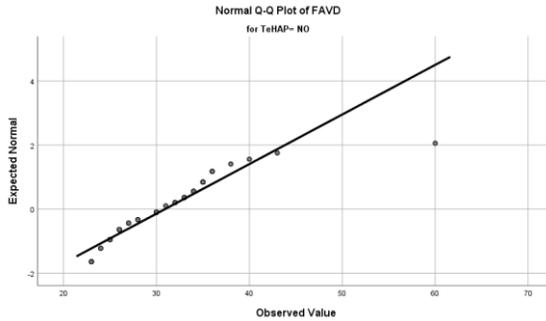
En cuanto a FAVD, los datos no muestran una distribución normal, por lo que la prueba que aplicaremos para diferencia de medias y evaluación de la significancia estadística es

U Mann-Whitney.

**Tests of Normality**

TeHAP	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
FAVD NO	.135	49	.026	.845	49	.000
SI	.189	17	.107	.957	17	.572

a. Lilliefors Significance Correction



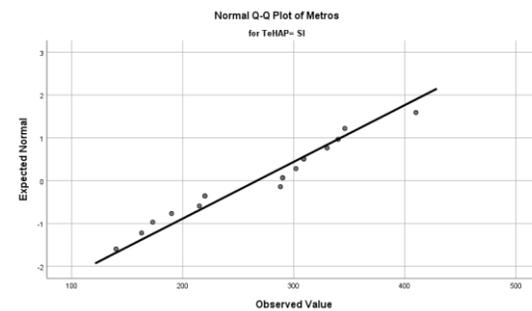
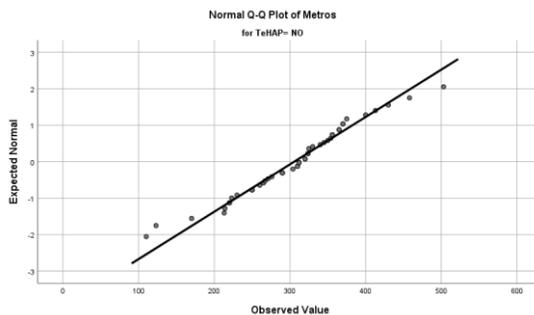
Para la prueba de caminata de 6 minutos (PC6M), en cuanto a la distancia recorrida (mts) entre los grupos de estudio, los datos tuvieron una distribución libre, por lo que la prueba que aplicaremos para diferencia de medias y evaluación de la significancia estadística es U Mann-Whitney.

**Tests of Normality**

TeHAP	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Metros NO	.095	49	.200*	.981	49	.599
SI	.199	17	.072	.952	17	.492

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction



Para el análisis de los valores espirométricos, la relación VEF<sub>1</sub>/CVF, presentó distribución normal, por lo que se utilizó la prueba T-student para conocer la significancia estadística de las diferencias, mientras que los valores de VEF<sub>1</sub> y CVF tuvieron una distribución libre, por

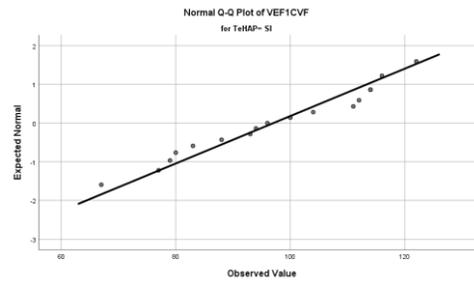
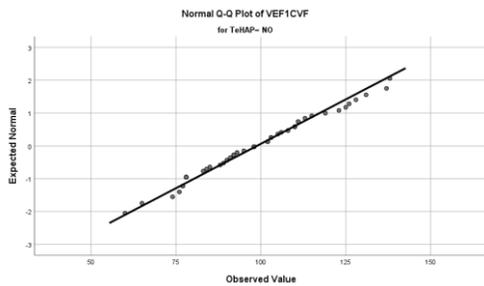
lo que la prueba que se aplicó para diferencia de medias y evaluación de la significancia estadística fue U Mann-Whitney.

### Tests of Normality

TeHAP	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
VEF1 CVF	NO	.075	49	.200 <sup>*</sup>	.983	49	.698
	SI	.157	17	.200 <sup>*</sup>	.953	17	.510

\*. This is a lower bound of the true significance.

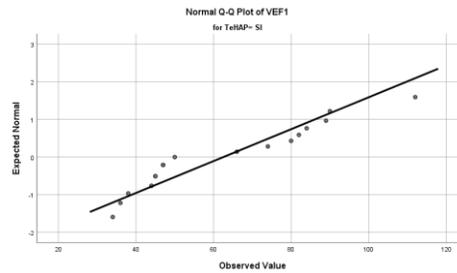
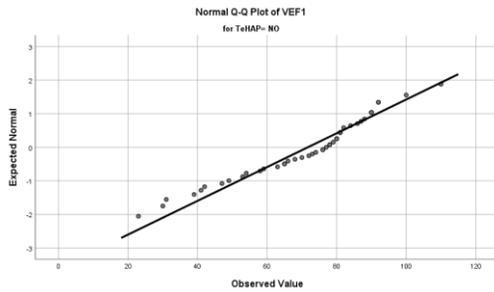
a. Lilliefors Significance Correction



### Tests of Normality

TeHAP	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
VEF1	NO	.136	49	.023	.957	49	.071
	SI	.232	17	.016	.899	17	.065

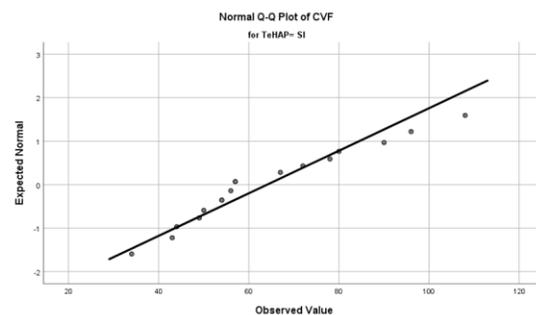
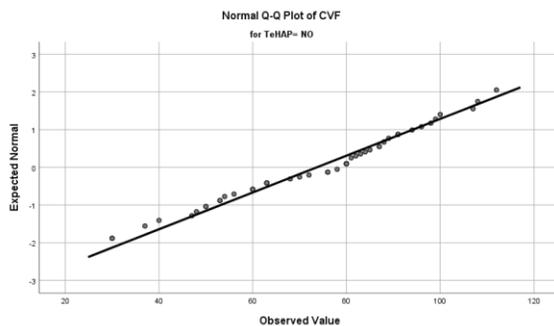
a. Lilliefors Significance Correction



### Tests of Normality

TeHAP	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
CVF	NO	.133	49	.031	.972	49	.299
	SI	.223	17	.024	.938	17	.297

a. Lilliefors Significance Correction

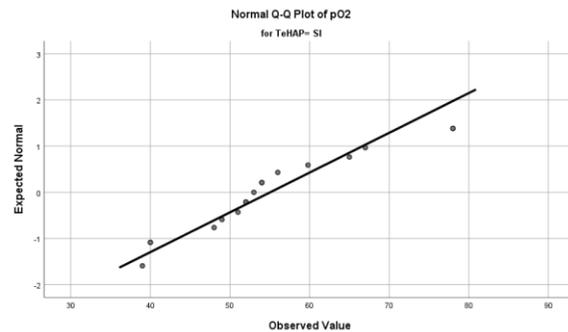
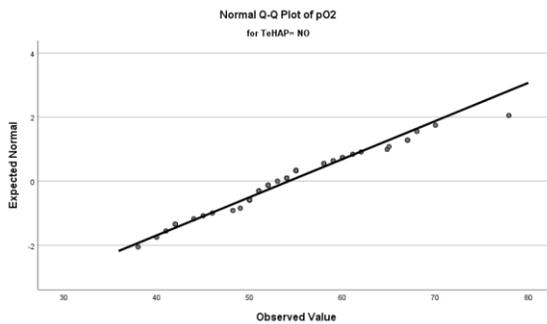


Para el análisis de los valores gasométricos, la  $pO_2$  presentó distribución normal, por lo que se utilizó la prueba T-student para conocer la significancia estadística de las diferencias, mientras que los valores de  $SaO_2$  tuvieron una distribución libre, por lo que la prueba que se aplicó para diferencia de medias y evaluación de la significancia estadística fue U Mann-Whitney.

#### Tests of Normality

TeHAP		Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
pO <sub>2</sub>	NO	.156	49	.004	.967	49	.180
	SI	.183	17	.133	.917	17	.129

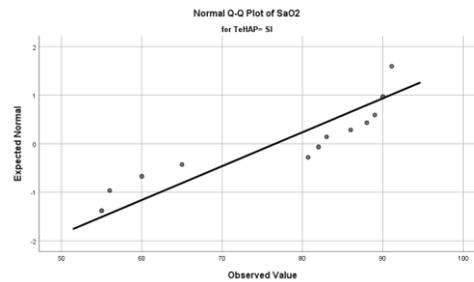
a. Lilliefors Significance Correction



#### Tests of Normality

TeHAP		Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
SaO <sub>2</sub>	NO	.143	49	.013	.916	49	.002
	SI	.259	17	.004	.805	17	.002

a. Lilliefors Significance Correction



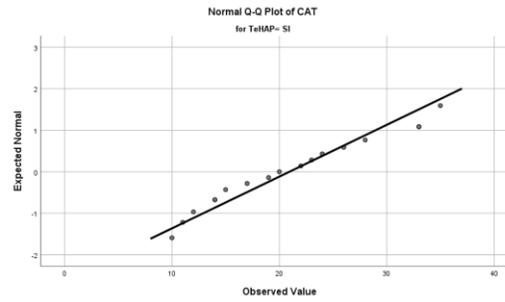
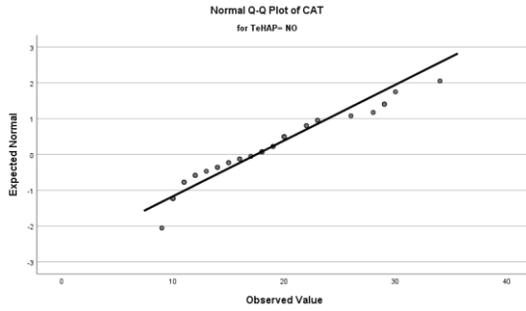
Para el análisis del puntaje de CAT, los datos tuvieron una distribución libre, por lo que la prueba que aplicaremos para diferencia de medias y evaluación de la significancia estadística es U Mann-Whitney.

#### Tests of Normality

TeHAP		Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
CAT	NO	.123	49	.060	.924	49	.004
	SI	.124	17	.200 <sup>*</sup>	.940	17	.321

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction



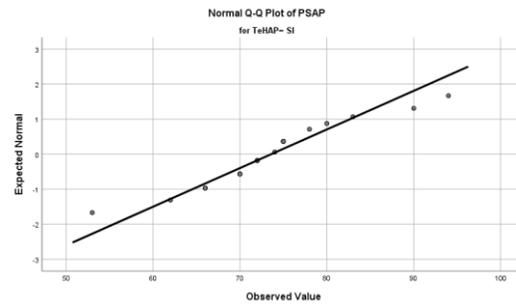
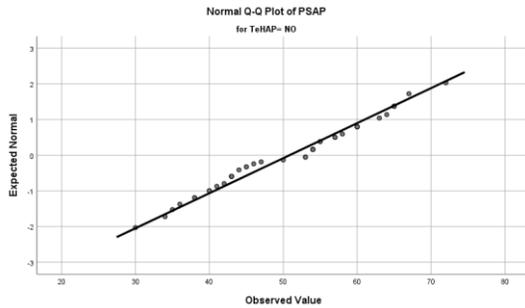
## 2.3 Análisis tiempo 12 meses

Para el análisis de PSAP en el tercer tiempo de medición, las pruebas de normalidad indican que no hay problema en aplicar T-Test.

### Tests of Normality

PSAP	TeHAP	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
	NO	.127	46	.060	.970	46	.272
	SI	.189	20	.060	.952	20	.399

a. Lilliefors Significance Correction

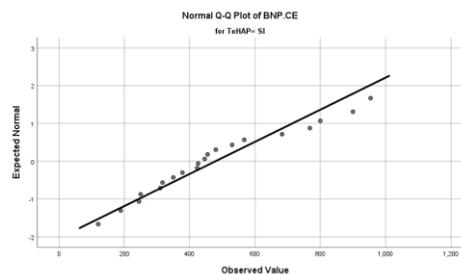
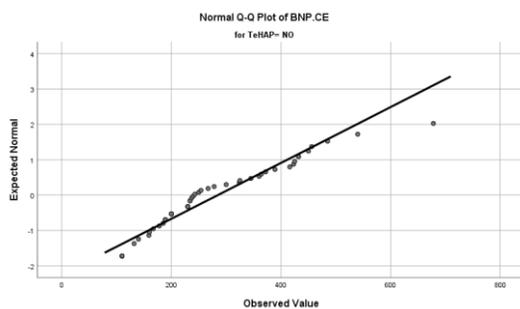


### Tests of Normality

BNP.CE	TeHAP	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
	NO	.161	46	.004	.932	46	.010
	SI	.149	20	.200*	.946	20	.305

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction



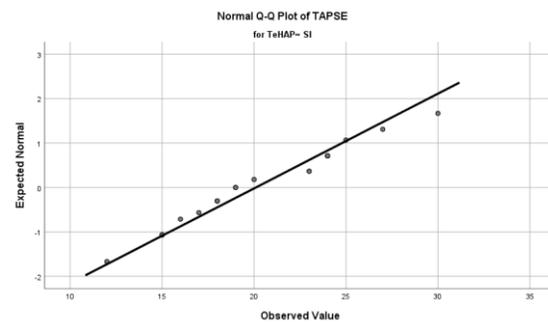
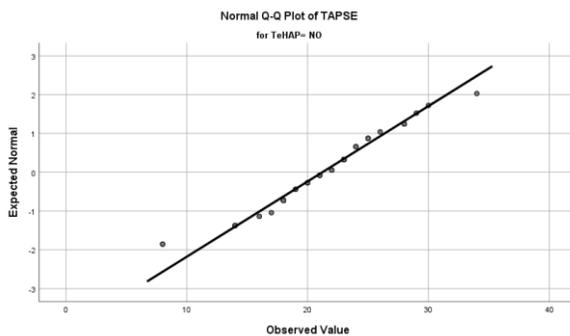
El TAPSE mostró distribución normal para ambos grupos, por lo que la prueba que aplicamos para conocer la significancia estadística de la diferencia de medias fue t-student. Para los valores de FEVD las pruebas de normalidad indican que para el grupo con TeHAP los residuales están distribuidos normalmente (valor de p no significativo, por tanto no rechazar hipótesis nula de normalidad) y que los residuales de la muestra sin TeHAP, no están distribuidos normalmente, Sin embargo los valores de curtosis no son estadísticamente significativos, por lo que se decidió utilizar la prueba de t-student.

#### Tests of Normality

TAPSE	TeHAP	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
	NO	.114	46	.168	.970	46	.283
	SI	.143	20	.200*	.962	20	.580

\*. This is a lower bound of the true significance.

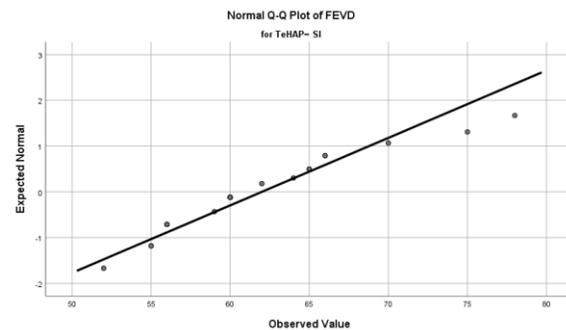
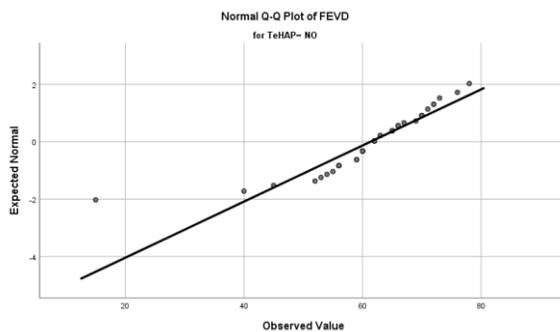
a. Lilliefors Significance Correction



#### Tests of Normality

FEVD	TeHAP	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
	NO	.170	46	.002	.830	46	.000
	SI	.166	20	.150	.931	20	.163

a. Lilliefors Significance Correction

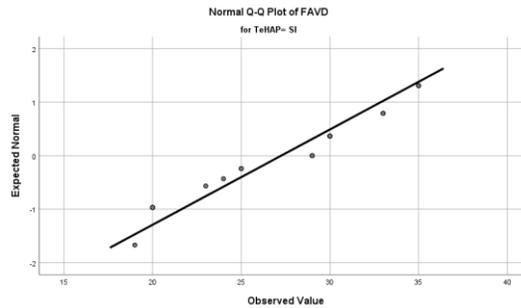
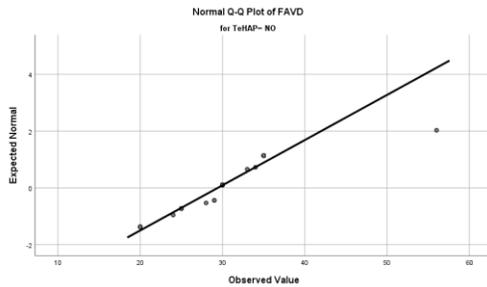


En cuanto a FAVD, los datos no mostraron distribución normal, por lo que la prueba que se aplicó fue U Mann-Whitney.

**Tests of Normality**

	TeHAP	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
FAVD	NO	.202	46	.000	.821	46	.000
	SI	.172	20	.122	.901	20	.043

a. Lilliefors Significance Correction



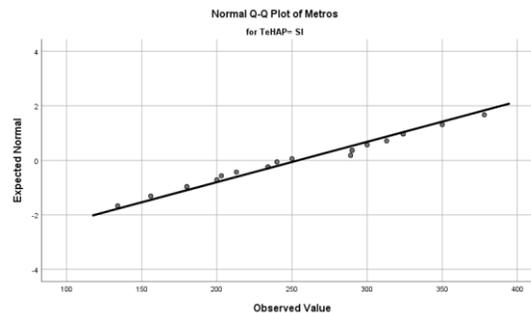
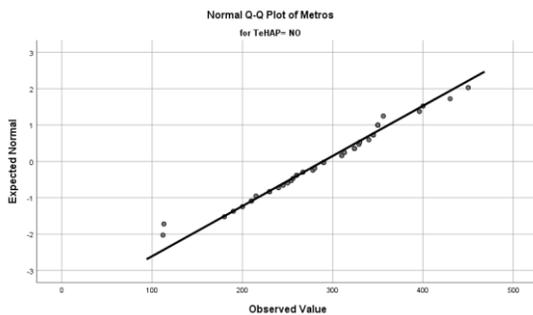
Para la prueba de caminata de 6 minutos (PC6M), en cuanto a la distancia recorrida (mts) entre los grupos de estudio, los datos tuvieron distribución normal, por lo que la prueba que aplicamos para diferencia de medias y evaluación de la significancia estadística es t-student.

**Tests of Normality**

	TeHAP	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Metros	NO	.092	46	.200*	.979	46	.583
	SI	.147	20	.200*	.974	20	.832

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction



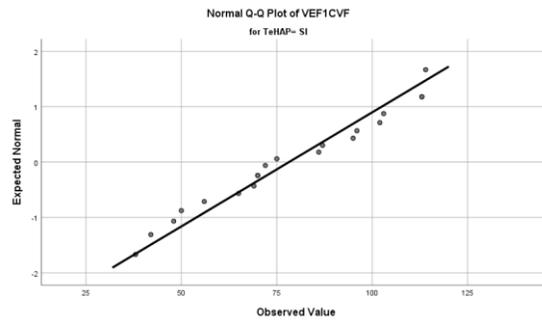
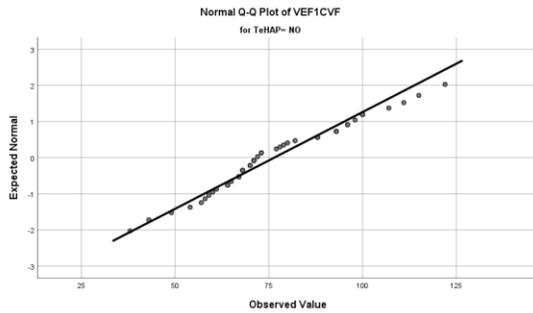
Para el análisis de los valores espirométricos, la relación VEF<sub>1</sub>/CVF, VEF<sub>1</sub> y CVF presentaron distribución normal, por lo que se utilizó la prueba T-student para conocer la significancia estadística de las diferencias.

### Tests of Normality

	TeHAP	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
VEF1 CVF	NO	.160	46	.005	.968	46	.224
	SI	.106	20	.200*	.947	20	.324

\*. This is a lower bound of the true significance.

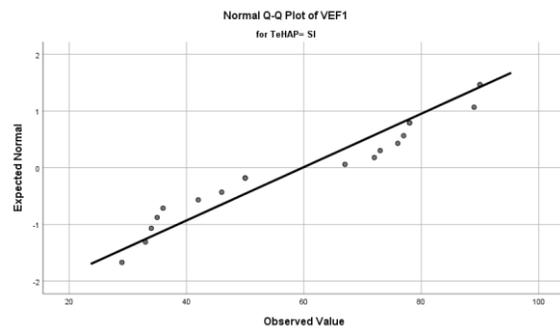
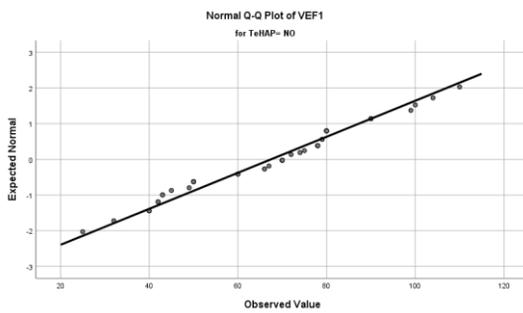
a. Lilliefors Significance Correction



### Tests of Normality

	TeHAP	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
VEF1	NO	.116	46	.148	.970	46	.282
	SI	.177	20	.102	.899	20	.040

a. Lilliefors Significance Correction

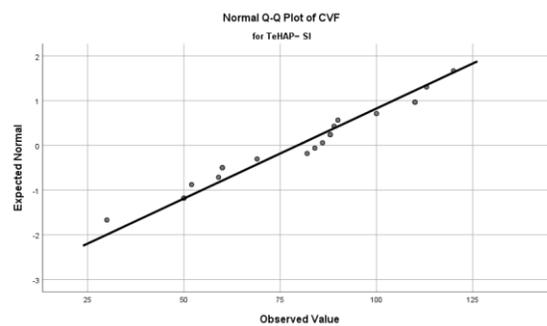
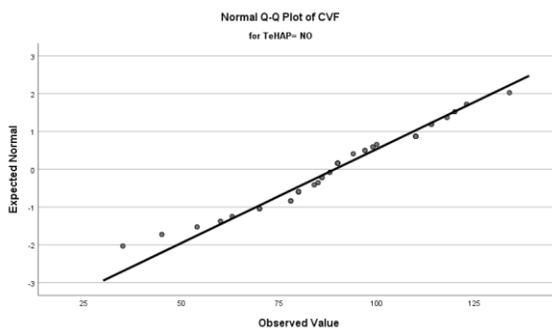


### Tests of Normality

	TeHAP	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
CVF	NO	.137	46	.031	.972	46	.326
	SI	.140	20	.200*	.957	20	.487

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

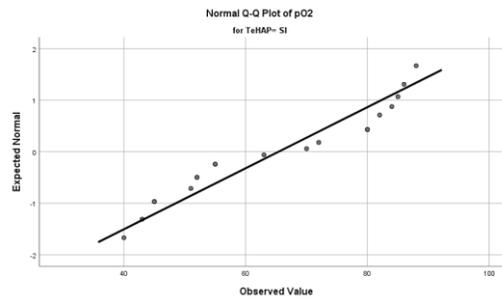
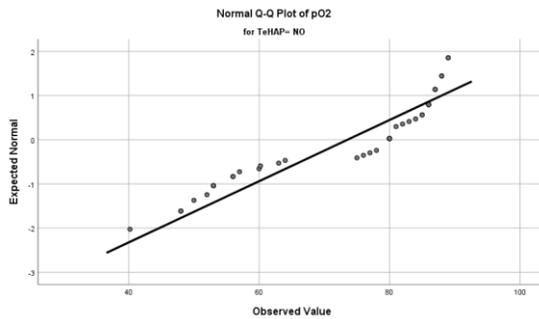


Para el análisis de los valores gasométricos, la  $pO_2$  y  $SaO_2$  tuvieron una distribución libre, por lo que la prueba que se aplicó para diferencia de medias y evaluación de la significancia estadística fue U Mann-Whitney.

**Tests of Normality**

pO2	TeHAP	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
	NO	.259	46	.000	.838	46	.000
	SI	.206	20	.025	.888	20	.024

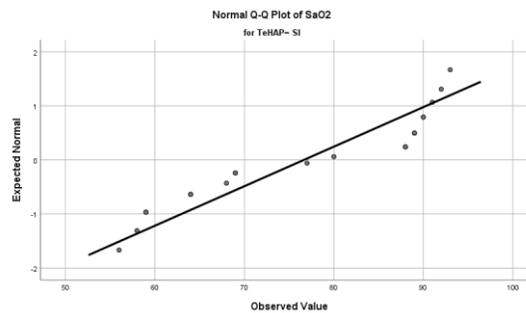
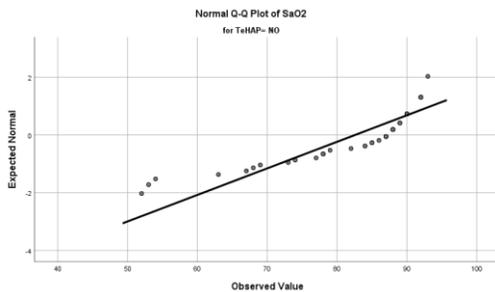
a. Lilliefors Significance Correction



**Tests of Normality**

SaO2	TeHAP	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
	NO	.226	46	.000	.792	46	.000
	SI	.247	20	.002	.857	20	.007

a. Lilliefors Significance Correction



Para el análisis del puntaje de CAT, los datos tuvieron distribución normal, por lo que la prueba que aplicaremos para diferencia de medias y evaluación de la significancia estadística es T-student.

### Tests of Normality

CAT	TeHAP	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
CAT	NO	.107	46	.200 <sup>*</sup>	.938	46	.017
	SI	.116	20	.200 <sup>*</sup>	.953	20	.414

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

