



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON ESTIMULADOR DE LA GUANILATO
CICLASA (RIOCIGUAT) SOBRE EL REMODELADO Y FUNCIÓN
VENTRICULAR DERECHA A LOS 6 MESES EN PACIENTES CON
HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA EN EL CMN 20
DE NOVIEMBRE**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
FAUSTINO JESUS SILVA CENTENO**

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

**ASESOR DE TESIS:
DR. FERNANDO FLORES PUENTE**



Ciudad Universitaria, CDMX, SEPTIEMBRE DEL 2022



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.

AUTORIZACIONES

DRA. DENISSE ANORE BAILÓN
Subdirector de enseñanza e investigación
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

DR. PAUL MONDRAGON TERAN
Coordinación de investigación
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

DR. JOSÉ LUIS ACEVES CHIMAL
Coordinación de investigación
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

DR. ENRIQUE BENITO GOMEZ ALVAREZ
Profesor titular del curso de Especialidad Cardiología
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

DR. FERNANDO FLORES PUENTE
Asesor de tesis del curso de Especialidad Cardiología
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

DR. FAUSTINO JESÚS SILVA CENTENO
Residente de Cardiología
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento principal y más importante por este logro es a Dios por haberme dado sabiduría, fortaleza en los días malos y valor para creer en mis sueños.

A mis padres por haber sido el pilar de mis primeros pasos en este camino que inicie desde mi educación inicial y por todas sus oraciones que me mantuvieron firme hasta el día de hoy, por motivarme a enorgullecerlos día a día.

A mi hermana Heydi, por siempre creer en mí y estar a mi lado en momentos difíciles.

A mi futura esposa, por haber creído en mi desde que supo mis anhelos de llegar a esta meta y por haber sido garante fundamental para que yo estuviera aquí el día de hoy; no menos importante agradezco a sus padres que fueron un pilar importante en mi formación como especialista en Medicina Interna.

A mis hijos por ser una de mis mayores motivaciones para salir adelante.

A mis maestros por brindarme de su invaluable conocimiento y experiencia, sin olvidar los momentos compartidos, lo cual forjó en mi un carácter crítico y científico indispensable para ejercer esta profesión.

A mis compañeros de residencia y superiores quienes me transmitieron ánimo y muchas veces me trazaron el camino a seguir.

A este Centro Médico Nacional 20 de noviembre por el voto de confianza depositado en mi persona, que espero haber honrado estos tres años de residencia.

ÍNDICE

HOJA FRONTAL	1
AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA.....	3
INDICE.....	4
RESÚMEN	5
ABREVIATURAS.....	6
INTRODUCCION	7
ANTECEDENTES.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
JUSTIFICACIÓN	15
OBJETIVOS.....	16
MATERIAL Y MÉTODOS.	17
RESULTADOS... ..	19
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES.....	24
BIBLIOGRAFÍA.....	25

RESUMEN

La hipertensión pulmonar por tromboembolismo pulmonar crónico (HPTEC) es una enfermedad causada por la obstrucción persistente de las arterias pulmonares, desde los ramos principales, hasta los ramos subsegmentarios derivado de trombos organizados, redistribuyendo el flujo y remodelado secundario del árbol pulmonar microvascular.

El rasgo principal es la transformación fibrótica de trombos arteriales pulmonares que causa obstrucción mecánica fija en las arterias pulmonares y lleva a un exceso de flujo en el lecho arterial pulmonar abierto. Los parámetros ecocardiográficos aislados que subroga precarga y postcarga del ventrículo derecho de forma aislada no consiguen delimitar la evolución del paciente. La HPTEC inoperable y un porcentaje de los que ya fueron sometidos a endarterectomía se asocia con elevada mortalidad y mala calidad de vida. Por lo que, es importante contar con estrategias terapéuticas que mejoren estos y otros parámetros clínicos y bioquímicos en estos pacientes.

El riociguat, un estimulador de la guanilato ciclasa soluble es un fármaco utilizado en los últimos años para esta condición por lo que pretendemos determinar el efecto del tratamiento con estimulador de la guanilato ciclasa (Riociguat) sobre el remodelado y función ventricular derecha en el seguimiento en nuestros pacientes. Por lo que realizamos un estudio observacional, retrospectivo, de corte transversal a partir de expedientes de pacientes con esta patología, se hizo seguimiento a los pacientes que recibían este medicamento (riociguat) como parte de su tratamiento y se registrará la siguiente información previo al inicio del riociguat y a los 6 meses de tratamiento evaluando parámetros de función sistólica del VD y remodelado ventricular derecho, además de comportamiento de la clase funcional, niveles séricos de BNP, así como parámetros hemodinámicos. Posteriormente se analizaron estos parámetros entre los pacientes utilizando pruebas estadísticas descriptivas e inferenciales, determinando si ocurrieron cambios significativos en los mismos parámetros tras el tratamiento. Un valor de $p < 0.05$ se considerará significativo.

Palabras clave. HPTEC, riociguat, evolución.

ABREVIATURAS

- HPTEC: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
- GCS: guanilato-ciclasa soluble
- RVP: resistencia vascular pulmonar
- IVD: insuficiencia ventricular derecha
- HAP: Hipertensión arterial pulmonar
- PAPM: Presión arterial pulmonar media
- CCD: Cateterismo cardiaco derecho
- PEP: Presión de enclavamiento pulmonar
- PSAP: Presión sistólica de arteria pulmonar
- PEA: Endarterectomía pulmonar
- NT-proBNP: pro-péptido natriurético cerebral N-terminal
- NO: óxido nítrico
- SGC: guanilato ciclasa soluble
- TAPSE: Excursión sistólica del anillo tricuspideo
- TAPSE/PSAP: Relación entre la Excursión sistólica del anillo tricuspídeo y la Presión sistólica de la arteria pulmonar
- FAC: Fracción de acortamiento del ventrículo derecho
- FEVD: Fracción de expulsión del ventrículo derecho
- VTD: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo
- VTS: Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo
- FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo
- PC6M: Prueba de caminata de 6 minutos
- PAD: Presión de la aurícula derecha
- RVP: Resistencia vascular pulmonar
- GTP: Gradiente transpulmonar
- DT 2: Diabetes tipo 2
- HAS: Hipertensión arterial sistémica

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una condición compleja y de mal pronóstico. Se caracteriza por fibrosis progresiva y cambios proliferativos en las arterias pulmonares que conducen al incremento gradual de resistencia vascular pulmonar (RVP), insuficiencia ventricular derecha (IVD) y muerte prematura¹. Su definición convencional requiere de documentar un aumento en la presión arterial pulmonar media (PAPm) > 20 mmHg en reposo, determinada por cateterismo cardiaco derecho (CCD), una presión de enclavamiento pulmonar (PEP) menor a 15 mmHg y un gasto cardiaco normal o reducido^{2,3}. El diagnóstico probabilístico de HAP a través del uso de ecocardiograma, se basa en una presión sistólica de arteria pulmonar (PSAP) > 40 mmHg; clasificándose en leve (de 40 a 54 mmHg), moderada (de 55 a 64 mmHg) o grave (cuando es > 65 mmHg); este método tiene una sensibilidad del 90% y especificidad del 75%³.

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) es una entidad grave por la importante limitación de funcional que causa al paciente; se caracteriza por la obstrucción de la vasculatura pulmonar por trombos organizados residuales, lo que lleva a un aumento de la resistencia vascular pulmonar, hipertensión pulmonar progresiva e insuficiencia ventricular derecha. Esta condición está asociada a disfunción endotelial, síntesis deficiente de óxido nítrico (NO) y estimulación insuficiente de la vía de guanilato ciclasa soluble (sGC) –GMP cíclica (GMPc). La HPTEC tiene un mal pronóstico; aquellos que tienen una PAP media mayor a 50 mmHg y la mayoría no sobreviven más de 1 año después del diagnóstico^{3,4}.

Si bien, el tratamiento de elección es la endarterectomía pulmonar (PEA) existe un grupo de pacientes (10% al 50%) que son inoperables (debido a la obstrucción vascular distal quirúrgicamente inaccesible); otros pacientes (31- 50%) desarrollan HP persistente o recurrente después de someterse a endarectomía. Estos grupos de pacientes son candidatos a terapia médica. Los estimuladores de guanilato ciclasa soluble (Riociguat) son el tratamiento de primera línea en pacientes no candidatos a endarectomía quirúrgica o con HP persistente ya que aumenta el óxido nítrico, produce una relajación vascular y tiene efectos antiproliferativos y antifibróticos; con ello, aumenta significativamente la capacidad de ejercicio y mejora variables hemodinámicas de acuerdo con estudios clínicos previos^{5,6}.

Basado en los resultados de los estudios pivote de fase III CHEST-1 y PATENT-1. Riociguat es el primer fármaco aprobado para HTP crónica inoperable o persistente / recurrente.

En el estudio CHEST-1, riociguat mejoró significativamente la caminata de 6 minutos (punto final primario) con una diferencia media de +46 m (IC95%: 25-67 m) en comparación con placebo en la semana 16. Varios puntos finales secundarios también mejoraron significativamente en comparación con el placebo, incluyendo PVR, el péptido de la hormona N-terminal de péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) y la clase funcional. En CHEST-1, hubo un mayor número de eventos de empeoramiento clínico en el grupo placebo versus el grupo riociguat (6% versus 2%, respectivamente), Riociguat mostró un perfil de beneficio-riesgo favorable, con menos eventos adversos graves más frecuentes en HTP (CHEST-1) como la insuficiencia ventricular derecha (3% de los pacientes de cada grupo), síncope (2% en el grupo de riociguat y 3% en el grupo placebo) y la hemoptisis (2% del grupo riociguat)^{7,8}.

Los pacientes que completaron CHEST-1 fueron elegibles para participar en el estudio de extensión a largo plazo CHEST-2, en el que todos los pacientes recibieron riociguat abierto, para la evaluación de la seguridad y eficacia a largo plazo de riociguat en pacientes con CTEPH. Los resultados del análisis del CHEST-2 en el que la mayoría (76%) de los pacientes habían recibido tratamiento durante un año mostró un perfil de beneficio-riesgo favorable en pacientes con HPTEC inoperable o HP persistente / recurrente después de la PEA. Al igual que en CHEST-1, se observaron casos de hemoptisis / hemorragia pulmonar en la extensión a largo plazo de CHEST- 2, con una tasa de supervivencia del 97% y una tasa de la supervivencia libre de empeoramiento clínico del 88% a 1 año. Estos resultados apoyan el uso de

riociguat como tratamiento a largo plazo para pacientes con CTEPH inoperable o persistente / recurrente^{1,8-11}.

Sin embargo, existe poca experiencia en México sobre el uso de riociguat para el tratamiento de HPTEC, y dado que el CMN 20 de Noviembre es uno de los centros participantes en los ensayos clínicos de Fase IV y el riociguat forma parte del cuadro básico de medicamentos para el manejo de esta condición, es de interés el presente estudio determinar la evolución de los pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica manejados con estimulador de la guanilato ciclasa (Riociguat) en el CMN 20 de Noviembre.

ANTECEDENTES

Definición y fisiopatología de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

El término hipertensión pulmonar abarca una variedad de enfermedades que tienen poco en común, aparte de la presión arterial elevada en la circulación pulmonar. Se divide en 5 categorías principales; las de especial relevancia clínica son la hipertensión arterial pulmonar, la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y la hipertensión pulmonar debida a enfermedades del corazón y del pulmón izquierdos. La hipertensión pulmonar no es en sí misma un diagnóstico, sino únicamente un estado hemodinámico caracterizado por una presión arterial pulmonar media en reposo (PAPm) de ≥ 20 mmHg.¹²

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) es una afección en la que hay presión arterial elevada en las arterias pulmonares causada por coágulos sanguíneos crónicos (tromboembólicos), que obstruyen el flujo libre de sangre a través de los pulmones. La HPTEC puede ser una complicación de la enfermedad tromboembólica, como resultado de una obstrucción vascular pulmonar persistente, generalmente después de un evento embólico agudo.^{13,14}

Se cree que la patogenia de la HPTEC es multifactorial, con afectación tanto de los grandes vasos pulmonares como de la microcirculación, pero se desconocen muchos aspectos; además, solo unos pocos factores de riesgo asociados de la hipertensión pulmonar se relacionan mutuamente con el desarrollo de HPTEC, lo que indica posibles mecanismos fisiopatológicos diferentes. Desde un punto de vista histopatológico, el material adherido a las paredes de los vasos pulmonares en pacientes con hipertensión pulmonar es caracterizado principalmente por glóbulos rojos, plaquetas y fibrina; los pacientes con HPTEC, en cambio, presentan material trombótico con gran parte de colágeno, elastina, raramente calcificaciones y frecuentemente células inflamatorias.¹⁵⁻¹⁷

El engrosamiento de la íntima, el remodelado vascular a nivel de los vasos de resistencia, la fibrosis intersticial excéntrica y la proliferación de miocitos y fibroblastos con formación de lesiones plexiformes son las principales características de la remodelación de la arteriopatía pulmonar clásica. La fisiopatología entonces puede ser:^{15,16}

Obstrucciones proliferativas: la redistribución del flujo pulmonar provocada por la oclusión de numerosos vasos distales es la causa del desarrollo de alta presión pulmonar y cizallamiento con disfunción endotelial y posterior remodelado con aumento de la resistencia pulmonar a nivel microvascular en distritos proximales libres de formaciones trombóticas.

Obstrucciones distales: el desarrollo de obstrucción distal podría estar relacionado con la presión pulmonar elevada causada por la apertura de una anastomosis preexistente entre las arterias bronquiales y la circulación pulmonar aguas abajo de las obstrucciones trombóticas proximales. Esto daría lugar al desarrollo de un gradiente de presión capaz de revascularizar territorios que no están adecuadamente perfundidos dando como resultado la exposición a la presión sistémica y la inducción de remodelado vascular.

Alteraciones de la vía del monóxido de nitrógeno (NO): la producción de NO por el endotelio de los vasos pulmonares inhibe la agregación plaquetaria y el crecimiento del músculo liso perivascular. En pacientes con HPTEC, la reducción de los niveles de NO endógeno podría atribuirse a disfunción plaquetaria y remodelado vascular, reduciendo los estímulos antiproliferativos.

Epidemiología de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

La hipertensión pulmonar no es infrecuente; por el contrario, probablemente afecte a alrededor del 1% de la población mundial. En los mayores de 65 años, se cree que la prevalencia de hipertensión pulmonar ronda el 10%. Sin embargo, las diversas formas de hipertensión pulmonar difieren considerablemente en incidencia y prevalencia.¹⁸

Según los datos disponibles, la HPTEC es una entidad de enfermedad rara que ocurre en una pequeña proporción (0.5 a 4%) de pacientes que siguen una embolia pulmonar aguda con una incidencia anual que oscila entre 1 y 7 casos por millón de habitantes. La prevalencia de HPTEC se ha informado en el 3.8% de los sobrevivientes de embolia pulmonar aguda con una incidencia que oscila entre el 0.5 y el 2%. En EE.UU., la incidencia acumulada de hipertensión pulmonar fue del 7.6%, lo que sugiere una incidencia anual del 3.8%. En un meta análisis recientemente publicado de estudios que incluyeron pacientes consecutivos con embolia pulmonar seguidos de HPTEC, se informó que la incidencia de HPTEC en todos los pacientes con embolia pulmonar sintomática era del 0.56% y de alrededor del 3% en los sobrevivientes.¹⁹⁻²¹

Las incidencias de HPTEC en España, Reino Unido y Alemania son de 0.9, 1.75 y 4 casos por millón, respectivamente. La incidencia anual estimada de HPTEC en EE.UU. se informó en 4886 casos por año, calculada en base a una tasa de incidencia de HPTEC del 0.57% después de una embolia pulmonar aguda (600,000 casos de EP aguda diagnosticados anualmente). En general se ha encontrado una incidencia anual bruta de HPTEC combinada diagnosticada y no diagnosticada alrededor de 3-5 casos por 100,000 habitantes en EE.UU. y Europa, lo que equivale a una incidencia diagnosticada de 4 a 7 casos por millón.^{19,20,22}

El principal factor de riesgo para la HPTEC es haber sufrido una embolia pulmonar previa, sin embargo, existen varios factores de riesgo que determinan la progresión a HPTEC como: factores protrombóticos; embolia pulmonar masiva; embolia pulmonar secundaria a trombosis venosa profunda idiopática; embolia pulmonar recurrente; pacientes sometidos a esplenectomía con trombocitosis reactiva; infecciones; condiciones inflamatorias crónicas; grupo sanguíneo A, B o AB; estados trombofílicos (fuerte asociación con anticuerpos antifosfolípidos, alto nivel de factor VIII, alto nivel de factor von Willebrand y alto nivel de TAFI); terapia de reemplazo de tiroides (aumento de la expresión de moléculas de adhesión y niveles de factor de von Willebrand) e historia de neoplasia con estado de hipercoagulabilidad.²³⁻²⁵

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

La HPTEC debe considerarse en todos los pacientes con disnea persistente después de una embolia pulmonar aguda y al menos 3 meses de tratamiento anticoagulante. La presentación clínica de la HPTEC es inespecífica y puede ser sutil en las primeras etapas del curso de la enfermedad, con un retraso diagnóstico medio de aproximadamente 14 meses. La disnea de esfuerzo o la disminución de la capacidad de ejercicio es el síntoma más común, junto con astenia y angina, mientras que el dolor torácico, las palpitations, la tos o la hemoptisis son síntomas de presentación menos frecuentes. El edema de las extremidades inferiores, el aturdimiento por esfuerzo y el síncope son indicativos de disfunción del ventrículo derecho e indican una enfermedad más avanzada.^{26,27}

En la exploración física, los posibles hallazgos incluyen un componente pulmonar fuerte del segundo ruido cardíaco (P2), un soplo de regurgitación tricuspídea y un tirón del ventrículo derecho palpable. Se puede observar un aumento de la pulsación venosa yugular, reflujo hepatoyugular y edema periférico con empeoramiento de la función y fallo del ventrículo derecho. Un soplo de flujo de una arteria pulmonar es un soplo que resulta de un flujo turbulento a través de vasos pulmonares medianos o grandes parcialmente obstruidos. Aunque esto se puede escuchar en el 30% de los pacientes con HPTEC, no es un hallazgo específico y se puede escuchar en otras enfermedades de la vasculatura pulmonar, como la estenosis.^{27,28}

Cuando la posibilidad de HPTEC aumenta clínicamente, un ecocardiograma es la prueba inicial recomendada para evaluar la HPTEC. Un ecocardiograma transtorácico con mediciones Doppler puede estimar la presión sistólica del ventrículo derecho, evaluar la función de este y evaluar el corazón derecho en busca de cambios que indiquen un aumento de la presión de la arteria pulmonar, como agrandamiento de la aurícula derecha o del ventrículo derecho, aplanamiento del tabique intraventricular y pinzamiento

del ventrículo derecho en el ventrículo izquierdo.^{28,29}

El diagnóstico de HPTEC se basa en los hallazgos de una presión de la arteria pulmonar media mayor o igual a 20 mmHg, resistencia vascular pulmonar mayor o igual a 3 uW, con presión de enclavamiento de la arteria pulmonar menor o igual a 15 mmHg; defectos de perfusión no coincidentes en la exploración de ventilación-perfusión (VQ) y signos de diagnóstico específicos para HPTEC detectada mediante angiografía pulmonar por tomografía computarizada (APTC), resonancia magnética (RM) o angiografía pulmonar convencional (APC), todo ello después de al menos 3 meses de anticoagulación eficaz.^{26,29}

La angiografía pulmonar sigue siendo el estándar de oro. Los hallazgos característicos de la HPTEC incluyen defectos de la bolsa, membranas o bandas, irregularidades de la íntima, estrechamiento vascular abrupto y obstrucción vascular completa. En la evaluación diagnóstica de la hipertensión, la exploración VQ es una prueba de detección recomendada para la HPTEC. Una exploración VQ que muestra defectos de perfusión en forma de cuña en una distribución vascular que no coincide con las imágenes de ventilación normal indica embolia pulmonar. Aunque una exploración VQ no proporciona mucha información sobre la cronicidad de la embolia pulmonar, tiene la ventaja sobre otras modalidades de imagen de no requerir entrenamiento adicional para la interpretación cuando se evalúa la enfermedad tromboembólica crónica.^{26,28}

Aunque APTC es la prueba preferida para diagnosticar una embolia pulmonar aguda, una exploración VQ es más sensible para detectar HPTEC. La exploración VQ tiene una sensibilidad del 96% al 97.4% para la HPTEC en comparación con el 51% para la APTC. A pesar de estas limitaciones, la APTC puede proporcionar información útil en el diagnóstico como hallazgos que indiquen HPTEC, en particular cambios vasculares como arteria pulmonar dilatada, bandas y redes intraluminales, dilatación postestenótica, evidencia de colaterales de las arterias bronquiales y atenuación en mosaico que indica perfusión pulmonar heterogénea. Además, la APTC puede identificar la enfermedad del pulmón parenquimatoso u otras afecciones que imitan la HPTEC y/o causan anomalías en la exploración del VQ, como el sarcoma de la arteria pulmonar, vasculitis, mediastinitis fibrosante y enfermedad oclusiva venosa pulmonar.^{14,30}

La angiografía pulmonar por RM son herramientas emergentes para ayudar a diagnosticar la HPTEC, obtener imágenes de la vasculatura pulmonar y proporcionar evaluaciones de la función ventricular.^{26,31}

Tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica con estimulador de guanilato ciclasa

Aunque la cirugía es la terapia de elección para tratar la HPTEC, existen tratamientos médicos que ayudan en dicha patología. El estimulador de guanilato ciclasa soluble Riociguat es el único fármaco aprobado por el momento para el tratamiento de pacientes con HPTEC que no pueden someterse a cirugía o hipertensión pulmonar residual sintomática después de la embolia pulmonar aguda.^{32,33}

La inhibición de la enzima fosfodiesterasa de tipo 5 que degrada el monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) da como resultado vasodilatación a través de la vía NO/cGMP en los sitios que expresan esta enzima. Dado que la vasculatura pulmonar contiene cantidades sustanciales de fosfodiesterasa tipo 5, se ha investigado el beneficio clínico potencial de los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 en la hipertensión pulmonar. Por otro lado, los estimuladores de la guanilato ciclasa mejoran la producción de cGMP, lo que ha mostrado resultados favorables sobre la capacidad de ejercicio, la hemodinámica y el tiempo hasta el empeoramiento clínico.^{34,35}

El riociguat restaura la vía NO-guanilato ciclasa soluble-cGMP mediante un mecanismo de acción dual: sensibiliza la guanilato ciclasa al NO endógeno estabilizando la unión del NO al grupo prostético hemo de la enzima; y estimula de forma directa la guanilato ciclasa imitando la acción del NO, pero a través de un sitio de unión diferente e independiente. Aumentando el cGMP el riociguat inhibe la vasoconstricción y la inflamación, y previene la trombosis. De hecho, estudios preclínicos en modelos animales de hipertensión

pulmonar evidenciaron que el riociguat tiene efectos positivos sobre la hemodinamia pulmonar, la hipertrofia del ventrículo derecho y el remodelamiento de los vasos pulmonares.^{36,37}

La dosis que ha sido propuesta es comenzar de 0.5 mg a 1 mg tres veces al día, vía oral y puede aumentarse la dosis hasta 2.5 mg y disminuir en caso de hipotensión. La biodisponibilidad absoluta de riociguat es alta (94%) y se absorbe rápidamente, apareciendo las concentraciones máximas (C_{max}) dentro de 1 a 1.5 horas después de la toma del comprimido. La toma con alimentos reduce ligeramente la biodisponibilidad y la C_{max} se reduce en un 35%. La unión a proteínas plasmáticas en humanos es alta, de aproximadamente el 95%, siendo la albúmina sérica y la alfa-1-glicoproteína ácida los principales componentes de unión. El volumen de distribución es moderado, con un volumen de distribución en estado estacionario de aproximadamente 30 L.^{38,39}

La N-desmetilación, catalizada por CYP1A1, CYP3A4, CYP3A5 y CYP2J2, es la vía de biotransformación principal de riociguat, que da lugar a su principal metabolito activo circulante M-1 (actividad farmacológica: 1/10 a 1/3 de riociguat), el cual se metaboliza posteriormente a N-glucurónido inactivo farmacológicamente. CYP1A1 cataliza la formación del metabolito principal de riociguat en el hígado y los pulmones. Este fármaco se elimina totalmente por vía renal (33% a 45%) y por vía biliar/fecal (48% a 59%). Riociguat tiene un aclaramiento sistémico de aproximadamente 3 a 6 L/h, por lo que se puede clasificar como un fármaco con un aclaramiento bajo. La semivida de eliminación es de 7 horas en sujetos sanos y de 12 horas en pacientes enfermos. La farmacocinética de riociguat es lineal de 0.5 a 2.5 mg. La variabilidad entre pacientes de la exposición a riociguat entre todas las dosis es del 60%, aproximadamente.^{40,41}

Estudios previos originales sobre la efectividad o utilidad del riociguat u otros inhibidores de la guanilato ciclasa para el tratamiento de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

En el estudio CHEST-2 realizado por Simonneau y cols. se evaluó la seguridad y tolerabilidad de riociguat en HPTEC con criterios de valoración de la eficacia exploratoria como una caminata de 6 minutos (C6M) y la clase funcional (CF) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y compararlo con el estudio CHEST-1, donde riociguat mostró un perfil beneficio-riesgo favorable. En general, 237 pacientes ingresaron a CHEST-2 y 89% estaban en curso en este análisis intermedio. El perfil de seguridad de riociguat en CHEST-2 fue similar al CHEST-1, sin nuevas señales de seguridad; las mejoras en C6M y CF observadas en CHEST-1 persistieron hasta por 1 año en CHEST-2. En la población observada a 1 año, la media de C6M había cambiado en +51±62 m (n= 172) en comparación con la línea de base de CHEST-1 (n= 237), y la CF de la OMS había mejorado/estabilizado/empeorado en 3% de los pacientes (n= 176) frente al valor inicial de CHEST-1 (n= 236). Se concluyó que el riociguat a largo plazo tuvo un perfil beneficio-riesgo favorable y aparentemente mostró beneficios sostenidos en el ejercicio y la capacidad funcional hasta por 1 año.⁴²

Ghofrani y cols. evaluaron la efectividad del riociguat en HPTEC. Para ello, se asignaron al azar a 261 pacientes con HPTEC inoperable o hipertensión pulmonar persistente o recurrente después de una endarterectomía pulmonar para recibir placebo o riociguat. Se observó que en la semana 16, la C6M había aumentado en una media de 39 m en el grupo de riociguat, en comparación con una disminución media de 6 m en el grupo de placebo; la resistencia vascular pulmonar disminuyó 226 dyn.seg.cm⁻⁵ en el grupo de riociguat y aumentó en 23 dyn.seg.cm⁻⁵ en el grupo de placebo; riociguat también se asoció con mejoras significativas en el nivel de péptido natriurético pro-cerebral N-terminal y la CF de la OMS; los eventos adversos graves más comunes fueron insuficiencia ventricular derecha (3% de cada grupo) y síncope (2% del grupo de riociguat y 3% del placebo). En conclusión, riociguat mejoró significativamente la capacidad de ejercicio y la resistencia vascular pulmonar en pacientes con HPTEC.⁴³

Van Thor y cols. elaboraron un estudio con el objetivo de explorar los resultados a largo plazo del riociguat en HPTEC. Se incluyeron 36 pacientes consecutivos con HPTEC inoperable y residual, en los que se

inició tratamiento con riociguat. Los autores encontraron que la supervivencia y el empeoramiento clínico (supervivencia libre tres años después del inicio de riociguat) fue del 94% y 78%, respectivamente; la C6M por 10 m al inicio fue un predictor significativo (HR 0.90) para empeoramiento clínico; a los tres años de seguimiento, la CF de la OMS y la C6M mejoraron y el nivel de péptido natriurético pro-cerebral N-terminal disminuyó en comparación con el valor inicial. Por lo tanto, el riociguat es un tratamiento eficaz en pacientes con HPTEC inoperable y residual en el seguimiento a largo plazo.⁴⁴

En otro estudio de Ghofrani y cols. se evaluó el potencial terapéutico de riociguat en 33 adultos con HPTEC en clase funcional II/III de la OMS. Los pacientes recibieron riociguat por vía oral 1-2.5 mg tres veces al día. Entre los resultados se encontró que riociguat fue generalmente bien tolerado; se produjo hipotensión asintomática (PAS < 90 mmHg) en 11 pacientes, pero la presión arterial se normalizó sin alteración de la dosis en 9 y después de la reducción de la dosis en 2 pacientes; la mediana de la C6M aumentó en pacientes con HPTEC (55 m desde el inicio) e hipertensión pulmonar (57 m); los pacientes en clase funcional II o III y los pacientes pretratados con bosentan mostraron mejoras similares; la resistencia vascular pulmonar se redujo significativamente en 215 dyn.s.cm⁻⁵ desde la línea de base (709 din.s.cm⁻⁵); se consideró que 56% de los pacientes habían experimentado eventos adversos (96% leves o moderados) como dispepsia, cefalea e hipotensión y la interrupción del estudio debido a esto fue del 4%. Estos datos muestran que riociguat tiene un perfil de seguridad favorable y mejora la capacidad de ejercicio, los síntomas y la hemodinámica pulmonar en la HPTEC y la hipertensión pulmonar.⁴⁵

Halank y cols. desarrollaron un estudio para evaluar el riociguat en HPTEC inoperable. Para esto se incluyeron 68 pacientes a quienes se les administró riociguat: 41 tenían HPTEC inoperable y 27 hipertensión pulmonar. Se encontró que los eventos adversos más comunes fueron nasofaringitis (57%) y edema periférico (37%); 4% experimentaron eventos adversos graves de hemoptisis: 2 moderados, 1 grave, ninguno fatal y se consideró relacionado con el fármaco; en el mes 48, la distancia de C6M aumentó desde el inicio en 69±105 m, y la CF de la OMS mejoró/se estabilizó/empeoró con respecto al inicio en el 50%, 45% y 5% de los pacientes; la supervivencia a 3 años y la supervivencia sin empeoramiento clínico fueron del 91% y el 49%, respectivamente; el inicio de un nuevo tratamiento para la hipertensión pulmonar fue el episodio de empeoramiento clínico más frecuente. Los autores concluyeron que las mejoras en el ejercicio y la capacidad funcional se mantuvieron a los 4 años en los pacientes que permanecieron en tratamiento.⁴⁶

Finalmente, Tanabe y cols. evaluaron la seguridad y eficacia de riociguat para la HPTEC. En total, se incluyeron 1031 pacientes en el análisis 78.7% de los pacientes en la clase funcional II/III de la OMS. Los resultados informaron que se notificaron reacciones adversas al fármaco en el 19.5% de los pacientes, siendo las más frecuentes la hipotensión (5.9%), dolor de cabeza (3%), mareos (1.9%) y enfermedad por reflujo gastroesofágico (1.5%); además, se notificaron reacciones adversas graves al medicamento en el 2.1% de los pacientes. La supervivencia estimada fue del 97% a 1 año, del 95.8% a 2 años y del 94.4% a 3 años. El análisis de efectividad (n= 1027) mostró aumentos significativos desde el inicio en la distancia de C6M y reducciones significativas desde el inicio en la presión arterial pulmonar media y la resistencia vascular pulmonar. El estudio concluyó que riociguat en pacientes con HPTEC demostró un perfil de seguridad que en general coincidía con los de los estudios clínicos fundamentales.⁴⁷

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No se conoce si el tratamiento con riociguat mejora el remodelado y función ventricular derecha, se recomienda obtener información sobre la función del VD determinando las concentraciones de BNP/NT-pro-BNP o mediante ecocardiografía.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es el efecto del tratamiento con Riociguat en el remodelado y función ventricular derecha medidos mediante TAPSE, área de aurícula derecha, cambio de área fraccional, índice TEI, cociente TAPSE/PSAP, Volumen telesistólico y telediastólico a los 6 meses de los pacientes con Hipertensión Pulmonar Tromboembolica Crónica en el CMN 20 de Noviembre?.

JUSTIFICACIÓN

Magnitud e impacto: La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) afecta a alrededor de 3 a 30 individuos por millón de personas y se asocia con una alta mortalidad si no se trata. Aproximadamente 0.4% al 4.8% de los pacientes diagnosticados con embolia pulmonar aguda desarrollarán HPTEC⁴⁸. La mortalidad de casos inoperables no tratados alcanza 30-40% a 5 años. Por ello es fundamental contar con estrategias terapéuticas eficaces.

Trascendencia: El Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”; es la unidad de referencia y concentración del sistema de seguridad social de Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado ISSSTE para el manejo de alta especialidad para los pacientes con hipertensión pulmonar, pionero en el manejo de los pacientes ambulatorios con esta etiología. Por lo tanto, la realización de este estudio presentará la experiencia en el manejo de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica manejados con Riociguat, un estimulador de guanilato ciclasa aprobado apenas hace 7 años por la FDA para el manejo de la hipertensión pulmonar, que aún no se encuentra ampliamente disponible en México y solo recientemente forma parte del cuadro básico de medicamentos del ISSSTE para el tratamiento de pacientes con esta condición. El uso de fármacos como el riociguat es benéfico para alrededor de 50% de los pacientes que son inoperables y para el 31- 50% de los pacientes que desarrollan HP persistente o recurrente después de someterse a endarterectomía pulmonar; los cuales sin tratamiento tienen una mortalidad alta al año posterior al diagnóstico. De esta manera contar con tratamiento médico como el Riociguat es importante, en especial porque los afectados inician sus síntomas en una edad económicamente activa y tienen un aumento de sus hospitalizaciones en la medida en la que evoluciona su patología.

Factibilidad: Es posible llevar a cabo este estudio dado que se cuenta con pacientes en volumen suficiente, por ser el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE un centro hospitalario de referencia. Además, por formar parte del cuadro básico de medicamentos el rociuat se ha estado administrando a pacientes con HPTEC al menos durante un año. También tiene la capacidad técnica para llevarlo a cabo. Por lo tanto, es factible llevar a cabo el presente estudio.

OBJETIVO GENERAL

- Determinar si el tratamiento con riociguat se asocia con mejoría en parámetros de remodelado y función ventricular del ventrículo derecho, a los 6 meses en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica manejados en el CMN 20 de Noviembre.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir las características demográficas y clínicas basales de la población de estudio.
- Evaluar indicadores función sistólica del VD (TAPSE, área de la aurícula derecha, cambio de área fraccional, índice TEI, índice TAPSE/PSAP) antes y después del tratamiento.
- Evaluar indicadores de remodelado ventricular derecho (Volumen telesistólico y telediastólico) antes y después del tratamiento.
- Evaluar los cambios en la funcionalidad tras el tratamiento (caminada de 6 minutos, clase funcional de la OMS).
- Evaluar los cambios en BNP tras el tratamiento.
- Analizar el comportamiento de parámetros hemodinámicos (índice cardiaco) antes y después el tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y tipo de estudio. Estudio Observacional Analítico, retrospectivo, analítico, descriptivo

Universo o Población de estudio. Pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica atendidos en consulta externa u hospitalización del Servicio de Cardiología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE, Ciudad de México, México, que se encuentren bajo tratamiento médico con Riociguat.

Muestra: Pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar asociada a tromboembolismo crónico y que son tratados en la clínica de hipertensión pulmonar del hospital CMN 20 de noviembre.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años, que cumplan con criterios diagnósticos de HPTEC en base a las guías de ESC.
- (PAPm \geq 20 mmHg y PEP $<$ 15 mmHg medido mediante CCD)
- En tratamiento convencional a base de macitentan
- Que además de tratamiento convencional hubiesen recibido tratamiento con riociguat.
- Que cumplan seguimiento durante 6 meses al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE.

Criterios de exclusión

- Pacientes embarazadas.
- Pacientes en tratamiento basal con sildenafil.
- Pacientes con intolerancia a tratamiento con Riociguat.
- Pacientes que no acepten participar en el protocolo.
- Pacientes con enfermedad renal crónica con tasa de filtrado glomerular $<$ 15 ml/min/1.73m²
- Pacientes con enfermedad hepática crónica CHILD PUGH estadio C.
- Pacientes con tabaquismo activo.

Criterios de eliminación

- No aplica por ser un estudio retrospectivo.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente proyecto de investigación fue sometido a evaluación por los Comités Locales de Investigación y Bioética en Salud para su valoración y aceptación.

Se tomó en consideración el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud en su artículo 17, que lo clasifica como **sin riesgo** puesto que se obtendrá la información de registros electrónicos y es por tanto un estudio retrospectivo.

Este proyecto también se apega a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Que establece los Principios Éticos para las investigaciones Médicas en Seres Humano, adaptada por la 8^o Asamblea Médica Mundial, Helsinki Finlandia en junio de 1964.). Así como a la última enmienda hecha por la última en la Asamblea General en octubre 2013, y a la Declaración de Taipei sobre las consideraciones éticas sobre las bases de datos de salud y los biobancos que complementa oficialmente a la Declaración de Helsinki desde el 2016; de acuerdo a lo reportado por la Asamblea Médica Mundial.

Se hizo uso correcto de los datos y se mantuvo absoluta confidencialidad de estos. Esto de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales, a la NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico (apartados 5.4, 5.5 y 5.7).

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

Este proyecto que se propone se encuentra basado en información científica publicada en la literatura médica nacional e internacional. La toma de muestras sanguíneas se realizará en apego al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, respetando aspectos de tomar las medidas pertinentes para evitar cualquier riesgo o daño a los sujetos de investigación.

Las siguientes acciones forman parte del procedimiento estandarizado en la clínica de hipertensión pulmonar y en la unidad de investigación de este Centro Médico, las cuales se realizan en todos los pacientes, independientemente de su participación en la investigación que se propone.

El estudio se considera de Riesgo mínimo.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD PARA EL PACIENTE

El paciente fue sometido a estudios de evaluación ecocardiográfica, este procedimiento está estandarizado y no implica riesgos de bioseguridad para el paciente, el procedimiento médico de diagnóstico está estandarizado y no implica riesgos de bioseguridad para el paciente, mencionados en la PROY-NOM-030- SSA2-2017.

Cuando el paciente presente un evento adverso menor será atendido inmediatamente por el investigador responsable del estudio, en caso de presentar eventos adversos serán atendidos inmediatamente por el personal médico del servicio de Cardiología por el investigador responsable del estudio, permaneciendo el paciente hospitalizado en el servicio de Cardiología hasta la solución del evento.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD PARA LOS INVESTIGADORES

Los procedimientos descritos en la realización del estudio de ecocardiografía transtorácica no involucran el manejo de muestras biológicas; por lo que las medidas de bioseguridad generales incluyen el uso de barreras físicas tales como bata de laboratorio, guantes de nitrilo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó prueba para distribución de las variables cuantitativas de la población a partir de Shapiro Wilk.

Al análisis descriptivo de las características demográficas se realizó a partir de medidas de tendencia central (Media, Mediana), y dispersión (Desviación estándar, rango, percentiles), dependiendo la distribución de la población obtenida y variables cualitativas mediante valores absolutos (n y porcentaje).

El análisis inferencial se realizó a partir de diferencia en los grupos (t student ó U Mann Whitney), a la comparación de más de muestras pareadas (t student pareada ó Wilcoxon), y para variable cualitativa por chi cuadrada.

Se considero estadísticamente significativo con valor $p < 0.05$

RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 32 pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar del grupo 4, del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, a su análisis, la población fue predominantemente femenina (68.8%), con una mediana en la edad de 52.5 años, contando con los antecedentes patológicos de Hipertensión Arterial Sistémica en 40.6%, seguido por Diabetes tipo 2 y SAAF en un 9.4% cada uno. [Cuadro 1]

Cuadro 1. Análisis Demográfico

Variable	Valor
Edad	52.5 (41.5 – 59.7)
Sexo	
Femenino	22 (68.8)
Masculino	10 (31.1)
Hipertensión Arterial Sistémica	13 (40.6)
Diabetes Tipo 2	3 (9.4)
Síndrome Anticuerpos Antifosfolípidos	3 (9.4)
Fibrilación Auricular	2 (6.3)
Lupus Eritematoso Sistémico	2 (6.3)
Cardiopatía Isquémica	2 (6.3)
Enfermedad Renal Crónica	1 (3.1)

Los pacientes a su valoración clínica pre tratamiento, referían en un 100% la presencia de disnea y 12.5% de angina, encontrándose diferencias estadísticamente significativas a la valoración en su clase funcional, con progresión en los grados ($p < 0.02$), realizándose modificaciones en su tratamiento, sin encontrarse diferencias significativas. [Cuadro 2]

Cuadro 2. Características Clínicas y Tratamiento

Variable	Pre Tratamiento	Post Tratamiento	p
Clínica			
Disnea	31 (100)	27 (87)	0.3
Angina	4 (12.5)	0	
NYHA			
I	4 (12.6)	4 (12.5)	0.02
II	9 (28.1)	25 (78.1)	
III	19 (59.4)	1 (3.1)	
Medicamentos			
Riociguat	7 (21.9)	17 (53.1)	0.06
Sildenafil	21 (65.6)	11 (34.4)	0.5
Macitentan	11 (34.4)	16 (50)	0.08
Iloprost	1 (3.1)	2 (6.3)	1

A la valoración de las características bioquímicas, no se encontraron diferencias significativas en biometría hemática, química sanguínea y biomarcadores cardíacos. [Cuadro 3]

Cuadro 3. Características Bioquímicas

Variable	Pre Tratamiento	Post Tratamiento	p
Leucocitos	6.9 (5.5 – 8.7)	6.5 (5.3 – 8.2)	0.7
Hemoglobina	15.1 (13.6 – 16.8)	14.3 (13.7 – 15.4)	0.4
Plaquetas	212 (174.2 – 263)	193 (168 – 251)	0.5
Creatinina	0.86 (0.75 – 0.99)	0.87 (0.72 – 0.98)	0.8
Sodio	141 (138 – 143)	140 (137 – 142)	0.06
Potasio	4.2 (4 – 4.4)	4.1 (3.9 – 4.4)	0.3
Cloro	108 (106 – 112)	109 (107 – 110)	0.6
Troponina	4.4 (4.3 – 6)	0.04 (0.02 – 1.1)	0.3

BNP	2747 (1872 – 7125)	483 (157.5 – 9121.5)	0.2
-----	--------------------	----------------------	-----

A la valoración de sus características metabólicas, no se encontraron diferencias significativas en la HbA1c, perfil lipídico y perfil tiroideo. [Cuadro 4]

Cuadro 4. Características Metabólicas

Variable	Pre Tratamiento	Post Tratamiento	p
HbA1c	5.9 (5.3 – 6)	5.8 (4.9 – 6.8)	0.3
TSH	2.7 (1.4 – 6.9)	1.5 (0.4 – 2.5)	0.6
Colesterol	147 (127.5 – 184.5)	112.5 (97.5 – 165)	0.2
Triglicéridos	86 (51.2 – 122)	86.5 (57.2 – 109)	1
LDL	87.2 (78.8 – 117.5)	73.3 (53.1 – 88.8)	0.6
HDL	47.5 (35.7 – 57.7)	36.2 (33.6 – 63.8)	0.6

Se realizaron estudios ecocardiográficos pre tratamiento y post tratamiento, donde se encontró una diferencia significativa a el área auricular derecho, con mayor tamaño post tratamiento 26 vs 29 (p 0.04), una disminución en los valores de PSAP 85 vs 54 (0.0001), y en el índice TAPSE/PSAP 0.2 vs 0.3 (0.0001). [Cuadro 5]

Cuadro 5. Características Ecocardiográficos

Variable	Pre Tratamiento	Post Tratamiento	p
Aurícula Derecha	26 (22 – 35.2)	29 (19.5 – 39.5)	0.04
PSAP	85 (56 – 93.5)	54 (45.5 – 71.5)	0.0001
TAPSE	16.5 (14 – 19)	18 (14.3 – 21.5)	0.1
TAPSE/PSAP	0.2 (0.1 – 0.2)	0.3 (0.2 – 0.5)	0.0001
S Tricuspidea	10 (8 – 12)	9.2 (8.1 – 11.3)	0.7
FAC	32 (28.2 – 40)	34 (26.5 – 40)	0.06
FEVD	54 (45.7 – 65)	58.5 (45 – 73.2)	0.3
VTD VI	78.5 (45.5 – 109)	68 (55 – 106.5)	0.3
VTS VI	25.5 (17.2 – 39)	29 (19 – 40)	0.7
FEVI	65 (61 – 69.7)	63.5 (57.5 – 67.5)	0.1
Derrame Pericárdico	1 (3.1)	2 (6.3)	0.7

Como parte del abordaje, se realizó prueba de esfuerzo a fin de objetivizar la clase funcional y se observó que los pacientes mejoraron su clase funcional, incrementaron los metros caminados, así como la cantidad de METS obtenidos durante el seguimiento aunque no se encontraron diferencias significativas en dichas variables (caminata de 6 minutos, clase funcional valorada en la prueba y a los METS realizados). [Cuadro 6]

Cuadro 6. Características Prueba de Esfuerzo

Variable	Pre Tratamiento	Post Tratamiento	p
Caminata 6 min	330 (162.5 – 370)	420 (352.5 – 485)	0.07
Clase Funcional			
I	0	4 (12.5)	0.1
II	5 (15.6)	7 (21.9)	
III	4 (12.5)	5 (15.6)	
IV	1 (3.1)	0	
METS	4.2 (3.9 – 5)	5 (4 – 5.7)	0.4

Al evaluarse los cambios hemodinámicos mediante Cateterismo Derecho posterior al tratamiento no se encontraron diferencias significativas a los parámetros reportados de presiones derechas. [Cuadro 7]

Cuadro 7. Características Cateterismo Derecho

Variable	Pre Tratamiento	Post Tratamiento	p
Gasto Cardiaco	4.9 (3.6 – 7)	3.3 (3.1 – 3.4)	0.5
Índice Cardiaco	3.2 (2.4 – 3.6)	2.07 (2.04 – 2.1)	0.1
PAD	28.5 (17.7 – 50.2)	38 (21 – 55)	0.3
PAPM	72 (64 – 80)	81.5 (80 – 83)	0.5
RVP	17.8 (15.5 – 20.1)	31.5 (20 – 43)	0.2
GTP	17.2 (1.5 – 33)	17.2 (1.5 – 33)	0.3

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

Acorde a lo planteado en la metodología se aleatorizaron 35 pacientes que correspondían al total de pacientes con el diagnóstico de HPTEC, 3 no continuaron el seguimiento, y por consiguiente solo se evaluaron 32 pacientes, de estos solo 19 pacientes recibieron en manejo con riociguat. La literatura muestra que la hipertensión pulmonar no es infrecuente; afecta a alrededor del 1% de la población mundial. En los mayores de 65 años, la prevalencia aumenta cerca del 10% pero la tipo 4 (HPTEC) es una entidad rara que ocurre en una pequeña proporción (0.5 a 4%) de pacientes que siguen una embolia pulmonar aguda con una incidencia anual que oscila entre 1 y 7 casos por millón de habitantes, la prevalencia oscila en el 3.8% de los sobrevivientes de embolia pulmonar aguda con una incidencia entre el 0.5 y el 2%.¹⁹⁻²¹

La población fue predominantemente femenina (68.8%), con una mediana en la edad de 52.5 años, similar a los datos publicados en las series con mayor número de pacientes con esta patología.³⁶ Los antecedentes patológicos encontrados fueron Hipertensión Arterial Sistémica en 40.6%, seguido por Diabetes tipo 2 y SAAF en un 9.4% cada uno.

Los pacientes a su valoración clínica previa al inicio del tratamiento, presentaban en su totalidad disnea (100%) a como lo muestran todas las revisiones médicas y solo una pequeña parte (12.5%) asociaban angina a su sintomatología. Van Thor y cols. elaboraron un estudio con el objetivo de explorar los resultados a largo plazo del riociguat en HPTEC, incluyeron 36 pacientes consecutivos con HPTEC inoperable y residual, en los que se inició tratamiento con riociguat y encontraron que la sobrevivencia y el empeoramiento clínico (sobrevivencia libre tres años después del inicio de riociguat) fue del 94% y 78%, respectivamente; la C6M por 10 m al inicio fue un predictor significativo (HR 0.90) para empeoramiento clínico; a los tres años de seguimiento, la CF de la OMS y la C6M mejoraron y el nivel de péptido natriurético pro-cerebral N-terminal disminuyó en comparación con el valor inicial.⁴⁴

Nuestros pacientes que estaban siendo tratados a base de riociguat en el seguimiento se encontró que mejoraron sus síntomas clínicos y mejoraron su clase funcional encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.02$). En los estudios de Ghofrani y cols. se evaluó el potencial terapéutico de riociguat en 33 adultos con HPTEC en clase funcional II/III de la OMS. Los pacientes recibieron riociguat por vía oral 1-2.5 mg tres veces al día y entre los resultados se encontró que los pacientes en clase funcional II o III mostraron mejoras similares.

A la valoración de las características bioquímicas, no se encontraron diferencias significativas en biometría hemática, química sanguínea, el comportamiento de los biomarcadores cardiacos como BNP fue hacia el descenso aunque no mostraron diferencias significativas probablemente por el número de pacientes. Este comportamiento en biomarcadores se observó en los estudios de Van Thor y cols. en donde encontraron que la C6M por 10 m al inicio fue un predictor significativo (HR 0.90) para empeoramiento clínico, pero a los tres años de seguimiento, la CF de la OMS y la C6M mejoraron y el nivel de péptido natriurético pro-cerebral N-terminal el cual disminuyó en comparación con el valor inicial.

⁴⁴

Se evaluaron los parámetros ecocardiográficos de nuestros pacientes pre tratamiento y post tratamiento, donde encontramos mejoría en el tamaño del área auricular derecho ($p < 0.04$), una disminución en los valores de PSAP 85 vs 54 (0.0001), y en el índice TAPSE/PSAP 0.2 vs 0.3 (0.0001) que en traducen disminución en la dilatación del VD y mejora en las presiones pulmonares evaluadas por este método, también se observó mejoría en los parámetros de función sistólica y en los volúmenes telediastólico y telesistólico del VI como sugerentes de mejoría del remodelado ventricular derecho aunque estos valores no mostraron significancia estadística. Irina Taran et al. evaluaron la influencia de riociguat como monoterapia y transición de sildenafil a riociguat (como es el comportamiento en la escala terapéuticas de nuestros pacientes) sobre el remodelado del corazón derecho y acoplamiento ventrículo derecho – arteria

pulmonar en pacientes 20 pacientes con hipertensión pulmonar idiopática y encontraron mejoría en los parámetros de función sistólica de estos pacientes y por consiguiente mejoría en clase funcional y en tolerancia al ejercicio.⁴⁹

Al realizarse el estudio complementario de Cateterismo Derecho, no se encontraron diferencias significativas a los parámetros reportados de presiones derechas. En el estudio de Ghofrani y cols. mostró que con el tratamiento la resistencia vascular pulmonar se redujo significativamente en $215 \text{ dyn.s.cm}^{-5}$ desde la línea de base ($709 \text{ din.s.cm}^{-5}$), dato que no fue demostrado en nuestros paientes posiblemente por el numero de pacientes. Otros autores Tanabe y cols. quienes evaluaron la seguridad y eficacia de riociguat para la HPTEC en 1031 motraron en sus resultados reducciones significativas desde el inicio en la presión arterial pulmonar media y la resistencia vascular pulmonar.⁴⁷

Los resultados invitan a extender el seguimiento y la adición de pacientes a este estudio con el propósito de demostrar los beneficios de riociguat tanto en la mejoría de los síntomas, de la calidad de vida sino también en los parámetros ventriculares derechos que a largo plazo podrían mejorar la sobrevida en este grupo de pacientes.

CONCLUSIÓN

Al seguimiento de los pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar del grupo 4, el inicio de tratamiento con Riociguat, permite una mejoría clínica al realizarse valoración de la clase funcional, desplazándose a grados menores, así como mejoría en los parámetros ecocardiográficos, principalmente en los valores del área auricular derecha lo cual podría inferirse como disminución de la dilatación del VD, mejoría en los valores de PSAP y del índice TAPSE/PSAP. Pero en lo relacionado a efecto del tratamiento sobre el remodelado ventricular derecho los parámetros mejoraron pero no hubo significancia estadística al analizar los datos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lang M, Kojonazarov B, Tian X, et al. The soluble guanylate cyclase stimulator riociguat ameliorates pulmonary hypertension induced by hypoxia and SU5416 in rats. *PLoS One*. 2012;7(8):e43433. doi:10.1371/journal.pone.0043433
2. Schermuly RT, Janssen W, Weissmann N, Stasch J-P, Grimminger F, Ghofrani HA. Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011;20(4):567-576. doi:10.1517/13543784.2011.565048
3. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):S43-54. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.012
4. Lang IM, Klepetko W. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an updated review. *Curr Opin Cardiol*. 2008;23(6):555-559. doi:10.1097/HCO.0b013e328311f254
5. Peacock A, Simonneau G, Rubin L. Controversies, uncertainties and future research on the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(7):608-614. doi:10.1513/pats.200605-114LR
6. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*. 1982;81(2):151-158. doi:10.1378/chest.81.2.151
7. Ghofrani H-A, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):330-340. doi:10.1056/NEJMoa1209655
8. Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):319-329. doi:10.1056/NEJMoa1209657
9. Galiè N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D60-72. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.031
10. Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost*. 2013;110(1):83-91. doi:10.1160/TH13-02-0097
11. Henkens IR, Hazenoot T, Boonstra A, Huisman M V, Vonk-Noordegraaf A. Major bleeding with vitamin K antagonist anticoagulants in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2013;41(4):872-878. doi:10.1183/09031936.00039212
12. Hoeper MM, Ghofrani HA, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(5):73-84.
13. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(4):P5-P6.
14. Mullin CJ, Klinger JR. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Hear Fail Clin*. 2018;14(3):339-351.
15. Albani S, Biondi F, Stolfo D, Lo Giudice F, Sinagra G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): what do we know about it? A comprehensive review of the literature. *J Cardiovasc Med*. 2019;20(4):159-168.
16. Lang IM, Dorfmueller P, Noordegraaf A V. The Pathobiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(3):s215-s221.
17. Beltrán-Gámez ME, Sandoval-Zárate J, Pulido T. De la tromboembolia pulmonar aguda a la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica: implicaciones en la patobiología y fisiopatología. *Arch Cardiol Mex*. 2017;87(1).
18. Hoeper MM, Humbert M, Souza R. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2016;4:306-322.

19. Yandrapalli S, Tariq S, Kumar J, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Cardiol Rev.* 2018;26(2):62-72.
20. Delcroix M, Kerr K, Fedullo P. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Epidemiology and Risk Factors. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(3):s201-s206.
21. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J.* 2017;49(2):1601792.
22. Gall H, Hoeper MM, Richter MJ. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. *Eur Respir Rev.* 2017;26(143):160121.
23. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009;33(2):325-331.
24. Kim NH. Group 4 pulmonary hypertension: chronic thromboembolic pulmonary hypertension: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Cardiol Clin.* 2016;34:435-441.
25. Pepke-Zaba K, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation.* 2011;124(18):1973-1981.
26. Gopalan D, Delcroix M, Held M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017;26(143):160108.
27. Opitz I, Ulrich S. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Swiss Med Wkly.* 2018;148:w14702.
28. Kondo T, Okumura N, Adachi S, Murohara T. Pulmonary Hypertension: Diagnosis, Management, and Treatment. *Nagoya J Med Sci.* 2019;81(1):19-30.
29. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25):D92-D99.
30. Memon HA, Lin CH, Guha A. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Pearls and Pitfalls of Diagnosis. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2016;12(4):199-204.
31. Kharat A, Hachulla AL, Noble S, Lador F. Modern diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Res.* 2018;163:260-265.
32. Fisher MR, Kim NH. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Advances in Therapy. *Semin Respir Crit Care Med.* 2017;38(5):677-685.
33. Stricker H. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension--a diagnostic and therapeutic update. *Vasa.* 2016;45(3):195-199.
34. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endor. *Eur Hear J.* 2016;37(1):67-119.
35. Pepke-Zaba J, Ghofrani HA, Hoeper MM. Medical management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017;26(143):160107.
36. Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801915 [https://doi.org/10.1183/13993003.01915-2018].
37. Fundación Argentina del Tórax (FAT). Riociguat, nuevo tratamiento para la hipertensión arterial pulmonar. Fundaciontorax.org.ar.
38. MedlinePlus. Riociguat. Medlineplus.gov.
39. Bayer HealthCar. La FDA ha clasificado a riociguat de Bayer como medicamento huérfano. Bayer.es.
40. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Adempas. Cima.aemps.es.

41. Lian TY, Jiang X, Jing CZ. Riociguat: a soluble guanylate cyclase stimulator for the treatment of pulmonary hypertension. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:1195-1207.
42. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J.* 2015;45(5):1293-1302.
43. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369(4):319-329.
44. van Thor MCJ, Ten Klooster L, Snijder RJ, Post MC, Mager JJ. Long-term clinical value and outcome of riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol Hear Vasc.* 2019;22:163-168.
45. Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M, et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *Eur Respir J.* 2010;36(4):792-799.
46. Halank M, Hoeper M, Ghofrani HA, et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from a phase II long-term extension study. *Respir Med.* 2017;128:50-56.
47. Tanabe N, Ogo T, Hatano M, Kigawa A, Sunaya T, Sato S. Safety and effectiveness of riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in real-world clinical practice: interim data from post-marketing surveillance in Japan. *Pulm Circ.* 2020;10(3):2045894020938986.
48. Medrek S, Safdar Z. Epidemiology and Pathophysiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Risk Factors and Mechanisms. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2016;12(4):195-198. doi:10.14797/mdcj-12-4-195.
49. Taran, I.N., Belevskaya, A.A., Saidova, M.A. et al. Initial Riociguat Monotherapy and Transition from Sildenafil to Riociguat in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Influence on Right Heart Remodeling and Right Ventricular–Pulmonary Arterial Coupling. *Lung* **196**, 745–753 (2018).