

6. METODOLOGÍA

6.1 Pregunta de investigación

¿Es igual la mejora en las variables de eficacia de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar que participaron en protocolos aleatorizados, doble ciego con los diferentes tipos de terapia específica (agonistas de prostaciclina, antagonistas de endotelina-1 y vasodilatadores por la vía del óxido nítrico) en el Instituto Nacional de Cardiología entre junio de 1999 y marzo 2014?

- **6.1.1 Hipótesis nula:**
No hay diferencia en las variables de eficacia en los pacientes con hipertensión pulmonar tratados con los diferentes grupos de terapia específica.
- **6.1.2 Hipótesis alternativa:**
Hay una diferencia en las variables de eficacia entre los distintos grupos de pacientes con hipertensión arterial pulmonar tratados con terapia específica.

6.2 Diseño del estudio

Retrospectivo, longitudinal, comparativo, observacional.

6.3 Ubicación espacio temporal

Área de protocolos de Cardioneumología del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” (INCIC). Desde junio de 1999 a marzo del 2014.

6.4 Población de estudio

El universo y población a analizar en este estudio son los pacientes que han sido incluidos en protocolos doble ciego y aleatorizados en el departamento de Cardioneumología del INCIC desde junio de 1999 hasta marzo del 2014.

- 6.4.1 Criterios de inclusión
 - Pacientes diagnosticados con hipertensión arterial pulmonar que participaron en protocolos de tratamiento con terapia específica con cualquiera de los 3 grupos de medicamentos a evaluar, doble ciego (fase cerrada) controlados por placebo llevados a cabo en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” desde junio de 1999 hasta marzo del 2014.
 - Pacientes cuyas formas de reporte de caso y carpeta de protocolos de la fase cerrada de protocolos de tratamiento con terapia específica para hipertensión arterial pulmonar se encuentren físicamente en el Instituto Nacional de Cardiología.
- 6.4.2 Criterios de exclusión
 - Pacientes incluidos en protocolos que no completaron la fase cerrada de tratamiento por presencia de efectos adversos diferentes al deterioro.
 - Pacientes incluidos en protocolos que no completaron la fase cerrada de tratamiento por causas extra médicas.
 - Pacientes de quienes se desconoce si fueron aleatorizados al grupo de droga o de placebo

6.5 Variables

6.5.1 Definición conceptual

- Caminata de 6 minutos: es una prueba que evalúa de manera objetiva la capacidad de ejercicio del paciente, es simple y mide la distancia que un paciente puede caminar en una superficie plana y dura en un periodo de 6 minutos. Evalúa la respuesta global e integrada de todos los sistemas involucrados en el ejercicio incluyendo el pulmonar y cardiovascular, circulación sistémica y periférica, unidades neuromusculares y metabolismo muscular, no proporciona información específica de cada sistema. En esta prueba los pacientes se evalúan en un nivel submáximo de capacidad funcional, ya que eligen su propia intensidad de ejercicio y se les permite realizar pausas o detener la caminata en caso de ser necesario. Se realiza de la siguiente manera:

- Localización. La prueba se realiza en un pasillo con superficie plana y dura, de 30m de longitud, colocando conos como señalamiento en el metro 0 y el 30.
- Preparación del paciente: uso de ropa y calzado cómodo, debe usar sus instrumentos de apoyo habituales, mantener su régimen de medicamentos usual, no debe haber realizado ejercicio vigoroso en las dos horas previas a la prueba. Se lleva al paciente en silla de ruedas al sitio donde se realizará la prueba. Se explica al paciente el procedimiento.
- Se toman signos vitales basales y se inicia prueba de caminata cronometrada, avisando al paciente cada 2 minutos y, al llegar los 6 minutos, se le pide detenerse. Los examinadores van hacia el paciente con la silla de ruedas y se le pide sentarse. Se toman nuevamente los signos vitales y se evalúa la escala de disnea de Borg. Durante la caminata, uno de los examinadores registra la cantidad de metros que recorre el paciente en los 6 minutos²³.

Distancias caminadas menores a 332m o desaturación de oxígeno $\geq 10\%$ implican peor pronóstico. En pacientes en tratamiento con epoprostenol IV por 3 meses se encontró correlación con distancias caminadas $\geq 380\text{m}$ y mejora de la supervivencia, pero no se encontró esta correlación en pacientes que mejoraron su distancia basal por debajo de este punto de corte. El incremento en la distancia caminada en esta prueba ha sido una meta primaria en la mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados realizados en estos pacientes¹.

- Clase funcional OMS: es una clasificación ordinal que representa la capacidad del paciente para realizar actividades ordinarias.
 - Clase I: Pacientes con hipertensión pulmonar pero sin limitación de actividad física. La actividad física ordinaria no causa disnea ni fatiga, dolor torácico o presíncope.
 - Clase II: Pacientes con hipertensión pulmonar que resulta en ligera limitación de la actividad física. Se encuentran cómodos en reposo. La actividad física ordinaria causa disnea o fatiga, dolor torácico o presíncope.
 - Clase III: Pacientes con hipertensión pulmonar que resulta en limitación marcada de la actividad física. Se encuentran cómodos en reposo. Actividad física menor que la ordinaria causa disnea o fatiga, dolor torácico o presíncope.
 - Clase IV: pacientes con hipertensión pulmonar con imposibilidad de llevar a cabo cualquier actividad física sin síntomas. Estos pacientes manifiestan signos de falla cardiaca derecha. Disnea y/o fatiga pueden estar presentes en reposo. El disconfort incrementa con cualquier actividad física¹.

6.5.2 Definición operacional

- Grupo de medicamento: los pacientes que participaron en protocolos doble ciego aleatorizados entre junio de 1999 y marzo del 2014 pueden

- dividirse en 3 grupos de tratamiento de acuerdo al mecanismo de acción de la terapia que recibieron. Estos grupos son:
- G1. Análogos de las prostaciclina: incluye pacientes tratados con treprostínil oral y subcutáneo y selexipag.
 - G2. Antagonistas de receptores de endotelina 1: incluye pacientes tratados con macitentan, sitaxentan, ambrisentan y bosentan.
 - G3. Vasodilatadores por la vía del óxido nítrico: incluye inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (sildenafil) y sensibilizadores de la guanilato ciclasa soluble (riociguat).
- Variables de eficacia: en este estudio se consideran variables de eficacia a la cantidad de metros caminados en la prueba de caminata de 6 minutos y la clase funcional de la OMS durante la fase doble ciego del tratamiento. Las definiciones operacionales de cada una de estas variables son las siguientes:
 - Caminata de 6 minutos (C6M): se tomarán en cuenta solamente los metros caminados al inicio y final de la fase cerrada de los protocolos en cuestión. Se obtendrá también el delta (ver efecto de tratamiento).
 - Clase funcional OMS (CF): se tomará en cuenta solamente la CF basal y final. Se obtendrá el delta de clase funcional (ver efecto de tratamiento).
 - Efecto de tratamiento: diferencia (delta, Δ) entre la medición final e inicial de cada sujeto durante la fase cerrada del protocolo de estudio. Este valor se obtiene tanto de la caminata de 6 minutos ($C6M_{final} - C6M_{basal}$) como de la clase funcional ($CF_{final} - CF_{basal}$). Expresada como número negativo en caso de ser menor el valor final que el basal.

6.6 Recolección de datos

Para determinar los casos que deben ser incluidos se solicitaron listas al departamento de protocolos con todos los pacientes que se ha registrado que ingresaron a protocolos doble ciego, aleatorizados desde 1999 y hasta marzo del 2014.

La información es recolectada de las carpetas de protocolo, formas de reporte de caso y el expediente electrónico de cada paciente, donde se busca intencionalmente la información de la caminata y clase funcional de la visita 1 o aleatorización, que corresponde al primer día de administración del medicamento y de la visita final, que corresponde al último día de administración del medicamento de estudio. La información obtenida se registró en una base de datos de Excel.

6.7 Análisis estadístico

Se realizará un análisis de la respuesta a la terapia específica comparando los resultados basales y finales en las dos variables de eficacia de todos los sujetos tratados con droga y posteriormente de todos los sujetos tratados con placebo (t pareada). Posteriormente se llevará a cabo un análisis de del efecto de tratamiento comparando grupos de droga vs grupos placebo, es decir, Δ del grupo de droga contra Δ de grupos placebo (t independientes). Esto se realizará primero de manera global (todos los protocolos en conjunto), después se llevará a cabo el mismo procedimiento separando a los pacientes por grupo de medicamento (G1-G3). Es decir, t pareadas de cada variable de eficacia en el grupo droga y en el grupo placebo y después análisis de t independientes de los deltas de cada grupo (Δ drogas vs Δ placebos).

El efecto de tratamiento de cada grupo de fármacos será comparado con el resto de los grupos (G1 vs G2 vs G3) usando ANOVA.

Las variables descriptivas se expresan como media \pm desviación estándar. En los casos de muerte o deterioro dentro de la fase doble ciego los resultados de la caminata y clase funcional final se tomarán de la última medición registrada en notas o CRF. En el caso del protocolo SERAPHIN (a largo plazo, controlado por eventos adversos), la medición final de las variables de eficacia es la del mes 6 (visita 4), que es la misma que se tomó en cuenta en ese estudio como meta secundaria. El programa de análisis estadístico utilizado es SOFA (Statistics Open For All) versión 1.4.3. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con un intervalo de confianza de 95%.