

## 8. RESULTADOS

### 8.1 Pacientes

Se encontraron un total de 214 pacientes que participaron en la fase doble ciego de algún protocolo de junio de 1999 a marzo del 2014. De estos, se conoce si fueron aleatorizados hacia el grupo de droga o el de placebo solamente en 146 casos, estos fueron los sujetos analizados, de los cuales 85 se encontraban en el grupo de droga y 61 en el grupo placebo. La edad promedio total fue  $35.4 \pm 11.9$ ,  $35.2 \pm 11.36$  años en el grupo placebo y  $35.5 \pm 12.39$  años en el grupo de droga ( $p= 0.894$ ). En cuanto a la medición basal de caminata de 6 minutos en el grupo de droga y placebo no hubo una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.909$ ), tampoco se encontró diferencia en la clase funcional basal ( $p=0.546$ ) (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas y demográficas basales de la población de estudio

Variable	Grupo total n = 146 (%)	Placebo n = 61 (41.7%)	Droga de estudio n = 85 (58.2%)	Valor de p
Edad, años	$35.4 \pm 11.9$	$35.2 \pm 11.36$	$35.5 \pm 12.39$	0.894
CF basal	$2.2 \pm 0.51$	$2.23 \pm 0.56$	$2.18 \pm 0.47$	0.546
C6M basal	$314.15 \pm 79$	$320.04 \pm 72.4$	$315.2 \pm 76.6$	0.909
Sexo, femenino	123 (84.2%)	55 (90.1%)	68 (80%)	
HAPI	118 (80.8%)	47 (77.0%)	71 (83.5%)	
Cardiopatía congénita	13 (8.9%)	4 (6.5%)	9 (10.5%)	
HAP-Colágena	14 (9.5%)	10 (16.3%)	4 (4.7%)	
Clase I	5 (3.42%)	2 (3.2%)	3 (3.5%)	
Clase II	106 (72.6%)	44 (72.1%)	62 (72.9%)	
Clase III	30 (20.5%)	12 (19.6%)	18 (21.1%)	
Clase IV	2 (1.3%)	2 (3.2%)	0 (0%)	

Al realizar el análisis de la población por grupo de medicamento (G1, G2 y G3), no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en edad, caminata basal ni clase funcional entre los sujetos tratados con droga y los aleatorizados a grupo placebo de ninguno de los tres grupos de medicamento, el resto de las características demográficas y clínicas pueden observarse en las Tablas 2, 3 y 4.

Tabla 2. Características clínicas y demográficas basales del grupo de pacientes tratados con prostanoides

Variable	Grupo total n = 54 (%)	Placebo n = 25 (46.2%)	Droga (prostanoides) n = 29 (53.7%)	Valor de p
Edad, años	35.6± 11.72	37.2± 10.29	34.17± 12.83	0.33
CF basal	2.13±0.56	2.2±0.57	2.0±0.55	0.424
C6M basal	318.54±74.54	322.89±79.8	326.5±70	0.732
Sexo, femenino	46 (85.1%)	23(92%)	23(79.3%)	
HAPI	42(77.7%)	19(76%)	23(79.3%)	
Cardiopatía congénita	4(7.4%)	2(8%)	2(6.8%)	
HAP-Colágena	7(12.9%)	4(16%)	3(10.3%)	
Otras	1(1.8%)	0(0%)	1(3.4%)	
Clase I	4(7.4%)	1(4%)	3(10.3%)	
Clase II	38(70.3%)	19(76%)	19(65.5%)	
Clase III	9(16.6%)	4(16%)	5(17.2%)	
Clase IV	1(1.8%)	1(4%)	0(0%)	

Tabla 3. Características clínicas y demográficas basales del grupo tratado con ERAs

Variable	Grupo total n = 76 (%)	Placebo n = 31(40.7%)	Droga (ERAs) n = 45(59.2%)	Valor de p
Edad, años	34.92±11.61	34.32±12.16	35.34±11.33	0.711
CF basal	2.25±0.5	2.26±0.58	2.24±0.43	0.851
C6M basal	305.46±82.55	312.5±68.6	301.6±79.4	0.975
Sexo, femenino	64(84.2%)	29(93.5%)	35(77.7%)	
HAPI	60(78.9%)	23(74.1%)	37(82.2%)	
Cardiopatía congénita	9(11.8%)	2(6.4%)	7(15.5%)	
HAP-Colágena	7(9.2%)	6(19.3%)	1(2.2%)	
Clase I	1(1.3%)	1(3.2%)	0(0%)	
Clase II	55(72.3%)	21(67.7%)	34(75.5%)	
Clase III	18(23.6%)	7(22.5%)	11(24.4%)	
Clase IV	1(1.3%)	1(3.2%)	0(0%)	

Tabla 4. Características clínicas y demográficas basales del grupo tratado con mediadores por la vía del ON

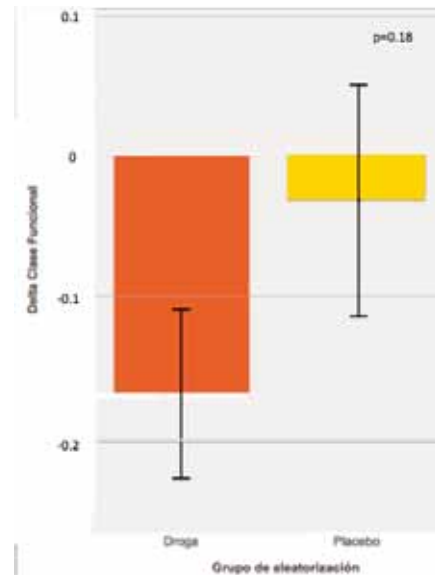
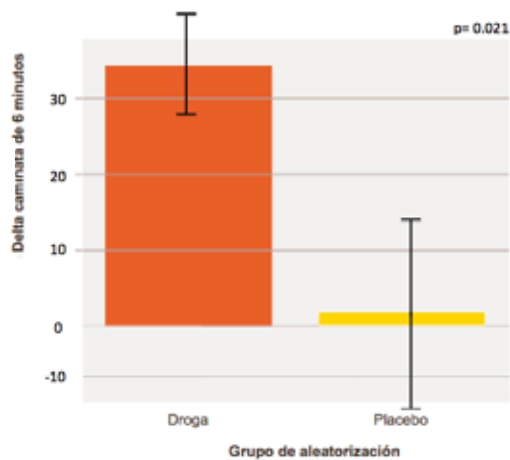
Variable	Grupo total n = 16(%)	Placebo n = 5(31.2%)	Droga (vía del ON) n = 11(68.7%)	Valor de p
Edad, años	37.19±14.52	31±11.7	40±15.2	0.264
CF basal	2.19±0.4	2.2±0.44	2.18±0.4	0.937
C6M basal	348±69.98	359.33±56.71	344.22±76.59	0.763
Sexo, femenino	13(81.2%)	3(60%)	10(90.9%)	
HAPI	16(100%)	5(100%)	11(100%)	
Cardiopatía congénita	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
HAP-Colágena	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
Clase I	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
Clase II	13(81.2%)	4(80%)	9(81.8%)	
Clase III	3(18.7%)	1(20%)	2(18.1%)	
Clase IV	0(0%)	0(0%)	0(0%)	

## 8.2 Variables de eficacia

### 8.2.1 Análisis global:

- T pareadas: se realizó análisis pareado de la caminata de 6 minutos y clase funcional en el grupo aleatorizado a droga y en el grupo aleatorizado a placebo, encontrando una diferencia estadísticamente significativa en las dos variables de eficacia cuando se analizó al grupo de droga ( $p < 0.001$  en la prueba de caminata de 6 minutos y  $p = 0.007$  en la clase funcional), pero no al grupo placebo (0.912 en caminata de 6 minutos y 0.687 en clase funcional).
- Efecto de tratamiento: para valorar este aspecto se tomaron los deltas de cada variable de eficacia en el grupo de droga y fueron analizados contra los deltas del grupo placebo, para esto se usó la prueba de T de Student para muestras independientes. Encontramos que el efecto de tratamiento en la C6M fue estadísticamente significativo ( $p = 0.021$ ), pero no en la clase funcional ( $p = 0.18$ ).

Gráfica 1 y 2. Se muestran los  $\Delta$  promedio de grupos droga y placebo en la caminata de 6 minutos  $\pm$  el error estándar y los  $\Delta$  medios de clase funcional  $\pm$  el error estándar, de manera global. Se observa una mejora notoria en los metros caminados de los sujetos con droga en comparación con placebo.



### 8.2.2 Grupo 1. Prostanoides

- T pareadas: se encontró una  $p < 0.001$  al realizar el análisis pareado de la caminata basal y final en el grupo de droga. La  $p$  no fue estadísticamente significativa en el análisis de clase funcional en el grupo de droga ( $p = 0.326$ ). En el grupo placebo no se encontró significancia estadística en ninguna de las dos variables de eficacia ( $p = 0.354$  para C6M y  $0.746$  en la CF).
- Efecto de tratamiento: al evaluar los deltas del grupo de droga con los del grupo placebo, encontramos una  $p = 0.196$  en la caminata de 6 minutos y  $p = 0.536$  en la clase funcional, es decir, no hubo significancia estadística.

### 8.2.3 Grupo 2. ERAs

- T pareadas: al realizar el análisis pareado de las variables de eficacia en sus mediciones iniciales y finales encontramos que, en el grupo de droga hubo diferencia estadísticamente significativa en la clase funcional ( $p = 0.013$ ) y una tendencia a la significancia estadística para la caminata de 6 minutos, sin llegar a representar una mejora significativa ( $p = 0.073$ ). En el grupo placebo la mejora no fue significativa en ninguna de las dos variables (ver Tabla 5).
- Efecto de tratamiento: al comparar el efecto de la intervención en los sujetos aleatorizados a droga con los aleatorizados a placebo encontramos que el cambio fue significativo en la caminata de 6 minutos ( $p = 0.037$ ) pero no en la clase funcional ( $p = 0.15$ ).

### 8.2.4 Grupo 3. Vía del óxido nítrico

- T pareadas: se encontró una diferencia significativa entre la caminata de 6 minutos basal y final en este grupo ( $p = 0.035$ ). En la clase funcional no se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.588$ ). Tampoco la hubo en ninguna de las dos variables de eficacia de los grupos placebo.

- Efecto de tratamiento: al comparar dos deltas de grupo de droga vs el grupo placebo no se encontró una significancia estadística en ninguna de las dos variables de eficacia ( $p=0.879$  en C6M y  $p=0.308$  en clase funcional).

Los hallazgos se resumen en las tablas 5 (análisis pareado) y 6 (efecto de tratamiento).

Gráficas 3 y 4. Se muestran los deltas promedio  $\pm$  el error estándar de grupos droga y placebo en la caminata de 6 minutos y clase funcional por grupos de medicamento

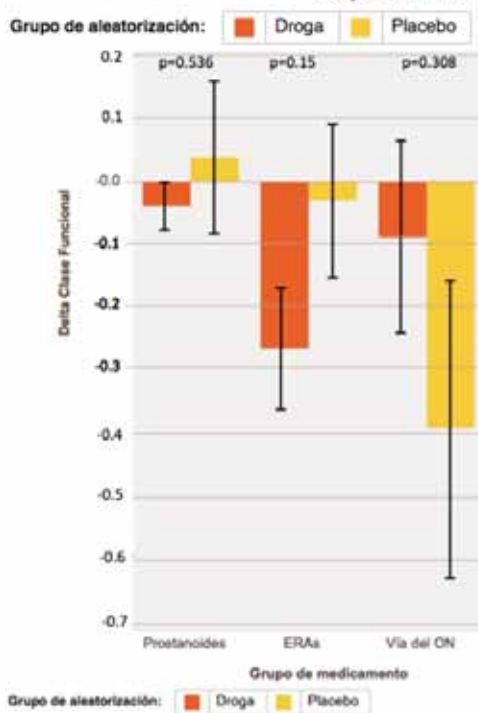
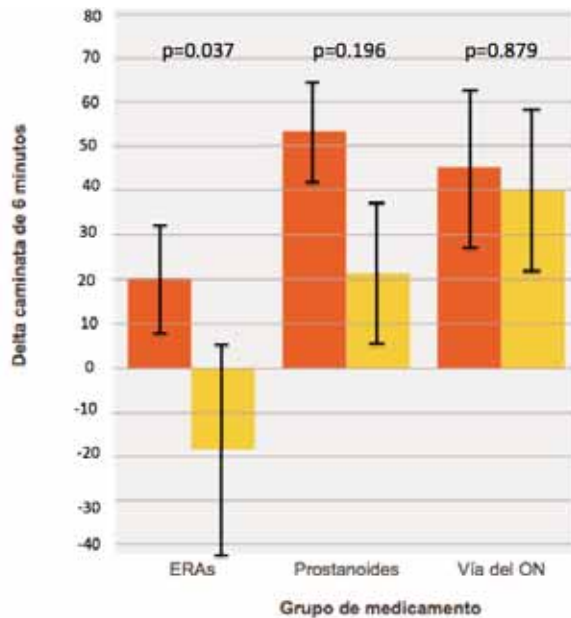


Tabla 5. Resumen de los hallazgos del análisis global y por grupo de medicamentos en la caminata y clase funcional.

Variable	Placebo (global)			Droga (global)		
	Basal	Final	p	Basal	Final	p
C6M, metros	320.04±72.4	321.4±105.1	0.912	315.2±76.6	348.4±85.9	<0.001
Clase (OMS)	2.2±0.56	2.2±0.659	0.687	2.1±0.47	2.0±0.65	0.007

Variable	Placebo			Prostanoides (G1)		
	Basal	Final	p	Basal	Final	p
C6M, metros	322.89±79.8	344.3±106.2	0.354	326.5±70	379.6±75.9	<0.001
Clase (OMS)	2.2±0.57	2.24±0.59	0.746	2.0±0.55	2.0±0.58	0.327

Variable	Placebo			ERAs (G2)		
	Basal	Final	p	Basal	Final	p
C6M, metros	312.5±68.6	292.4±102.7	0.229	301.6±79.4	321.8±89.4	0.073
Clase (OMS)	2.26±0.58	2.2±0.72	0.787	2.24±0.435	1.97±0.75	0.013

Variable	Placebo			Vía de ON (G3)		
	Basal	Final	p	Basal	Final	p
C6M, metros	359.3±56.7	399.3±43.6	0.179	344.2±76.5	389.4±51.7	0.035
Clase (OMS)	2.2±0.44	1.8±0.44	0.178	2.18±0.4	2.09±0.3	0.588

Tabla 6. Resumen de resultados del análisis global y de los 3 grupos del efecto de tratamiento.

Variable	Global		
	ΔDroga	ΔPlacebo	p
C6M, metros	34.3±64.7	1.4±86.8	0.021
Clase (OMS)	0.16±0.55	0.033±0.63	0.180

Variable	Prostanoides		
	ΔDroga	ΔPlacebo	p
C6M, metros	53.1±59.1	21.4±98.0	0.196
Clase (OMS)	0.037±0.19	-0.04±0.6	0.536

Variable	ERAs		
	ΔDroga	ΔPlacebo	p
C6M, metros	20.1±68.2	-20.0±77.9	0.037
Clase (OMS)	0.26±0.68	0.03±0.66	0.15

Variable	Vía del ON		
	ΔDroga	ΔPlacebo	p
C6M, metros	45.2±53.5	40±34.1	0.879
Clase (OMS)	0.091±0.53	0.4±0.54	0.308

- **8.2.5 G1 vs G2 vs G3 (ANOVA):** al comparar la caminata de 6 minutos en los 3 grupos tratados con droga no se encontró diferencia entre estos ( $p=0.126$ ). El promedio de delta de caminata del grupo 1 fue  $53.1\pm 59.1$ , del grupo 2 fue  $20.1\pm 68.29$ , del grupo 3 fue  $45.2\pm 53.5$ . En el caso de la clase funcional, la diferencia entre grupos tampoco fue estadísticamente significativa ( $p=0.215$ ).

Tabla 7. Análisis de varianza (ANOVA) del efecto de tratamiento entre los 3 grupos en C6M (A) y CF (B)

<b>A</b>	Origen	Suma de cuadrados	gl	Promedio de suma de cuadrados	F	p
	Entre	17395.47	2	8697.73	2.138	0.126
	Dentro de	280688.21	69	4067.94		

<b>B</b>	Origen	Suma de cuadrados	gl	Promedio de suma de cuadrados	F	p
	Entre	0.967	2	0.483	1.567	0.215
	Dentro de	24.67	80	0.308		