

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**



**ESTUDIO PILOTO: EVALUACIÓN DEL ESTRÉS OXIDATIVO,
FUNCIÓN CARDIOPULMONAR Y CALIDAD DE VIDA LUEGO DE
LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE MELATONINA EN PACIENTES
CON HIPERTENSIÓN PULMONAR**

Alicia de La Fuente Larrain

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGISTER EN FISIOPATOLOGÍA

**Directores de Tesis
Emilio A. Herrera Videla
Mónica Zagolín Blancaire**

ENERO 2023

Dedicatoria

Dedicada a mi abuelo, el Dr. Camilo Larrain (1918-2007), hematólogo y profesor titular de la Universidad de Chile, cuyo cariño y ejemplo me inspiró en esta tesis.

Agradecimientos

A todos los pacientes que quisieron colaborar de forma libre y desinteresada a generar mayor conocimiento y esperanza en esta enfermedad.

A mis extraordinarios directores de tesis, Dr Emilio Herrera y Dra Mónica Zogolin por su paciencia y sabiduría.

Al Laboratorio de Función y Reactividad Vascular del Programa de Fisiopatología, ICBM, con mención especial a Adolfo Paz.

A todo el personal del Instituto Nacional del Tórax que hizo esta tesis posible, kinesiólogos, enfermeras, médicos y dirección.

ÍNDICE

Glosario.....	5
Resumen.....	8
Abstract.....	10
Introducción y marco teórico	12
• Historia de HAP.....	13
• Epidemiología de HAP.....	13
• Clínica de HAP	15
• Relevancia ecocardiograma	16
• Diagnóstico y estratificación de riesgo	18
• Tratamiento	20
• HAP y calidad de vida	21
• HAP y función pulmonar	24
• HAP y EO.....	25
• Melatonina un posible solución.....	29
Hipótesis.....	33
Objetivos generales y específicos	33
Materiales y métodos	34
• Selección de pacientes	34
• Tamaño muestra	35
• Diseño experimental	36
• Análisis estadístico	42
Resultados.....	43

• Descripción de la muestra.....	43
• Evaluación clínica de los pacientes	44
• Evaluación de calidad de vida	49
• Evaluación de somnolencia.....	52
• Test de caminata 6 minutos.....	52
• Ecocardiograma.....	57
• Evaluación capacidad antioxidante	58
• Otros hallazgos	60
Discusión	61
Relevancia del estudio	70
Referencias	72
Anexo.....	94
• Anexo 1 consentimiento informado.....	94
• Anexo 2 TC6M	105
• Anexo 3 escala de Borg	105
• Anexo 4 PAH-Sympact	106
• Anexo 5 escala de Epworth	111
• Anexo 6 documento comité de Ética	113

Glosario

1. AER (asociado a enfermedades reumatológicas)
2. ANA (anticuerpo anti nuclear)
3. ARAlI (antagonista de los receptores de la angiotensina II)
4. ATRA (*all trans retinoid acid*)
5. BDI (*Beck Depression Inventory*)
6. BMPR2 (*bone morphogenetic protein receptor 2*)
7. CAF (Cambio área fraccional)
8. CAP (capacidad antioxidante total)
9. CF-OMS (capacidad funcional de la Organización Mundial de la Salud)
10. CI (consentimiento informado)
11. COMPERA (*Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension*)
12. DAD (diámetro aurícula derecha)
13. DLCO (test de difusión de monóxido de carbono)
14. ENA (anticuerpo *extractable nuclear antigen*)
15. EO (estrés oxidativo)
16. ESC/ERS (*European society of cardiology/European respiratory society*)
17. ETT (Ecocardiograma trans esofágico)
18. FEVI (fracción eyección ventrículo izquierdo)
19. FPHR (*French Pulmonary Hypertension Registry*).
20. FRAP (ferric reducing ability of the plasma)
21. GMP (guanosine monophosphate)
22. HAP (hipertensión arterial pulmonar)
23. HAPI (hipertensión arterial pulmonar idiopática)
24. HIF-1 α (Hypoxia inducible factor one alpha)
25. HRQOL (*Health related quality of life*)
26. HRR1 (*heart rate recovery one minute*)
27. ICBM (Instituto de ciencias biomédicas)
28. IECA (Inhibidos de la enzima convertidora de la angiotensina)

29. IMC (Índice de masa corporal)
30. INT (Instituto Nacional del Tórax)
31. KO (*knock out*)
32. lpm (latidos por minuto)
33. Mn- SOD, (manganeso superóxido dismutasa)
34. NADPH oxidasa (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato)
35. NFkB (nuclear factor kappa beta)
36. NIH (National institute of health)
37. NOX1, NOX 2, (NADPH oxidasa 1)
38. ON (óxido nítrico)
39. PAAT (*pulmonary artery acceleration time*)
40. PAH-SYMPACT (*Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact*)
41. PAP (presión de arteria pulmonar)
42. PAPM (presión arterial media)
43. PDGF (*platelet derived growth factor*)
44. proBNP (pro brain natriuretic peptide)
45. PROs (*patient reported outcomes*)
46. RAP (right atrial pressure)
47. REVEAL (*Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management*)
48. RT (regurgitación tricuspídea)
49. RVP (resistencia vascular pulmonar)
50. SF-36 (*The Medical outcomes study F 36 – item Short form Health survey*)
51. SOD3 (superóxido dismutasa)
52. TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion)
53. TBARS Thiobarbituric Acid Reactive Substances.
54. TC6M (test de caminata 6 minutos)
55. TGF B (*transforming growth factor beta*)
56. TSH *thyroid- stimulating hormone*
57. VCI (Vena Cava inferior)
58. VD (ventrículo derecho)

59. VEGF (*vascular endothelial growth factor*)

60. VI (ventrículo izquierdo)

61. VIH (virus de inmunodeficiencia humana)

Resumen

Introducción. La HAP (hipertensión pulmonar) es una enfermedad infrecuente, progresiva y potencialmente letal que compromete vidas de pacientes jóvenes, principalmente mujeres en plena etapa de productividad personal, familiar y laboral. Pese a la mejoría del pronóstico vital gracias a las nuevas terapias, hay evidencia de un compromiso importante de la calidad de vida. El estrés oxidativo se ha perfilado como una de las vías moleculares causales de esta enfermedad. La melatonina, además de ser un poderoso antioxidante, tiene un rol vasodilatador en la vasculatura pulmonar, por lo que se propone que pudiese tener un rol como tratamiento coadyuvante en esta enfermedad.

Metodología. Este es un estudio piloto prospectivo longitudinal no controlado, donde una cohorte de 24 pacientes se les administró melatonina (6 mg/d) por 6 meses. Se seleccionaron pacientes con CF-OMS II-III (Capacidad funcional de la OMS), en bi o triterapia y estables clínicamente. Cada mes se consideró un tiempo experimental en los se evaluaron los hallazgos clínicamente relevantes según las guías vigentes, la CF-OMS, la calidad de vida mediante la PAH-SYMPACT (*Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact*), la función cardiopulmonar mediante TC6M (test de caminata 6 minutos), el ecocardiograma, el FRAP (*Ferric reducing ability of the plasma*) y CAP (capacidad antioxidante total). Se comparó cada individuo consigo mismo en el tiempo mediante un análisis de ANOVA y en los diferentes tiempos experimentales mediante un t-student.

Resultados. De los pacientes participantes un 92% fue de sexo femenino, con una edad de $39,75 \pm 11,38$ años. De los 24 pacientes que iniciaron el estudio, 19 completaron los 6 tiempos experimentales. Melatonina indujo una disminución en el tiempo de la presencia de palpitaciones ($p=0,013$), disnea ($p=0,041$), fatiga ($p=0,045$), sin diferencias en dolor torácico, síncope, capacidad funcional y hallazgos del examen físico. En cuanto a la calidad de vida, el tratamiento generó una mejoría en el puntaje total de la escala PAH-SYMPACT ($p=0,014$), con énfasis en el dominio 3 "impacto funcional" ($p=0,015$). En cuanto a la función cardiopulmonar, melatonina indujo una disminución en la frecuencia cardíaca inicial

en el TC6M ($p=0,0003$), un aumento en la delta de frecuencia cardíaca ($p=0,0004$), sin cambios en los metros caminados, HRR1 (*heart rate recovery 1 minute*) ni en la evaluación multiparamétrica del ecocardiograma. El tratamiento determinó un aumento significativo en la capacidad antioxidante ($p=0,0002$) y reductora ($p=0,0001$) del plasma. Finalmente, no se reportaron efectos adversos relevantes y la somnolencia evaluada por escala de Epworth no fue significativa.

Conclusión. La administración oral de melatonina 6 mg en individuos con HAPI CF-OMS II-III en bi o triterapia mejoró la calidad de vida, disminuyó la presencia de síntomas, la frecuencia cardíaca basal, aumentó la respuesta cronotrópica al ejercicio e incrementó la capacidad antioxidante plasmática. Esta mejoría no se asoció con cambios en la capacidad funcional, hallazgos en el examen físico, en los metros caminados ni en resultados del ecocardiograma. Este estudio aporta el sustento necesario para sugerir la realización de estudios randomizados multicéntricos.

Abstract

Introduction: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an infrequent, progressive, and potentially lethal disease that affects young patients, especially women on working age. Despite improvements in PAH prognosis associated with new treatments, this burden markedly impacts on the patients' quality of life. Oxidative stress has been recognized as one of the molecular causes of this disease. This work examines the role of melatonin, a powerful antioxidant and a pulmonary vasodilator, as a complementary treatment for this disease.

Methodology. This is a prospective longitudinal uncontrolled pilot study in which a cohort of 24 patients received melatonin (6 mg/d) for 6 months. Patients with a functional capacity II and III according to WHO (FCE-WHO II-III), in dual or triple therapy and clinically stable were enrolled. Each month was considered as one experimental period and the following clinically relevant outcomes were measured every period: FCE-WHO, quality of life assessment using the Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact (PAH-SYMPACT) survey, cardiopulmonary function by the 6-minute walking test (6MWT), an echocardiogram, and the antioxidant capacity measured by ferric reducing ability of the plasma (FRAP) and plasma antioxidant capacity (PAC). Each observation was compared with the same patient's basal observations through a student's t-test and in different time periods by a ANOVA.

Results. 92 percent of the cohort was female of $39,8 \pm 11,4$ years old. Out of the 24 patients enrolled in the study, 19 completed the 6 study periods. Melatonin was associated with fewer palpitations ($p=0.013$), dyspnea ($p=0.041$), and fatigue ($p=0.045$), with no differences in thoracic pain, syncope, functional capacity, and other physical exam tests. In terms of quality of life, the treatment was associated with improvements in the total points of the PAH-SYMPACT scale ($p=0.014$), driven by the 3rd domain "functional impact" ($p=0.015$). In relation to cardiopulmonary function, melatonin was associated with a reduction in the initial heart rate during 6MWT ($p=0.0003$), an increase in the heart rate delta ($p=0.0004$), but no differences in walking distance, heart rate recovery 1 minute (HRR1) or in the multiparametric

evaluation of the echocardiogram. The treatment was associated with a significant increase in FRAP ($p=0.0001$) and PAC ($p=0.0002$). Finally, there were no reports of adverse effects, and drowsiness changes under Epworth's scale were not significant.

Conclusion. Oral administration of 6 mg of melatonin for individuals with PAH and FCE-WHO II-III in dual or triple therapy was associated with quality-of-life improvements, fewer symptoms, and a reduction in the resting heart rate, as well as an increase in chronotropic responses to exercise and plasma antioxidant capacity. This improvement was not linked to changes in functional capacities, findings in the physical examination and walking distance or the echocardiogram results. The findings from the study offer enough evidence to suggest a multi-center randomized controlled trial.

Introducción y marco teórico

La Hipertensión Pulmonar Arterial (HAP) es una entidad fisiopatológica caracterizada por el aumento de la resistencia vascular a nivel de la arteria pulmonar. La definición es hemodinámica invasiva y exige un cateterismo derecho. En el VI Simposio mundial de Hipertensión pulmonar de Niza 2018 se modificó el punto de corte de la presión de arteria pulmonar media (PAPM) de 25 a 20 mmHg manteniendo el capilar <15mmHg¹. El parámetro de la resistencia vascular se modificó las últimas guías de la ESC/ERS (*European society of cardiology/European respiratory society*) del 2002 modificó de >3 Unidades Wood (UW) a >2 UW².

La HAP se caracteriza por un remodelado de las arteriolas, con un progresivo aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP), que progresa a la falla cardíaca derecha y puede determinar el desenlace fatal de esta patología³. Por esta razón, y pese a ser una enfermedad de baja prevalencia es de alto impacto para aquellas personas que la padecen⁴. El manejo de los pacientes HAP grupo I es complejo pues generalmente requiere terapia combinada doble o triple en el contexto de un equipo tratante multidisciplinario. La rehabilitación es complementaria a la terapia médica y ha demostrado ser de beneficio significativo⁵.

Según la clasificación del *7th World Symposium on Pulmonary Hypertension*, la HAP se divide en 5 grupos según su etiología y características. Este trabajo se enfocará en el grupo I de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que comprende la hipertensión pulmonar idiopática, asociada a toxinas, relacionadas con enfermedades del tejido conectivo, cardiopatías congénitas, Virus de inmunodeficiencia humana (VIH), entre otras¹. El grupo II se asocia a falla cardíaca izquierda, el grupo III a enfermedades respiratorias crónicas, el grupo IV asociada a tromboembolismo pulmonar crónico y el V a causas misceláneas. Este trabajo se centra en la HAP del grupo I particularmente en la hipertensión pulmonar idiopática (HAPI) que es el grupo más prevalente en todos los registros.

Historia HAP

La primera descripción de esta enfermedad fue realizada en 1891 por el médico alemán E. Romberg que describe los hallazgos de una autopsia como “lesiones vasculares pulmonares escleróticas”⁶. En 1901, el Dr. Abel Ayerza, profesor de Medicina describe una asociación entre el síndrome de cianosis, disnea y policitemia y el hallazgo de la esclerosis de la arteria pulmonar en la autopsia⁷. De forma póstuma su alumno, el Dr. Francisco Arrilliga, bautizó esta enfermedad como “*Ayerza disease*”⁷, a lo que siguieron varias publicaciones con descripciones anatomopatológicas⁸⁻¹³. Posteriormente el médico americano Oscar Brenner concluye que la llamada hasta el momento “*Ayerza disease*” era una falla cardiaca inducida por una arteria pulmonar enferma¹⁴.

Epidemiología de HAP

La HAP se clasifica como una enfermedad rara o huérfana (*orphan disease*), es decir una enfermedad con una incidencia $<1/1.000$ personas según el NIH (*National Institutes of Health*)¹⁵. Una revisión sistemática sobre la carga de enfermedad que incluyó 65 registros de los 5 continentes, entre los años 1990 al 2019, describe que en 64 de los 65 de los estudios analizados, $>50\%$ de los casos eran de sexo femenino³. El promedio de las prevalencias estudiadas fue de 3,7 por 100.000 habitantes, una incidencia 0,43 por 100.000 y una supervivencia promedio de 86% el primer año de seguimiento³. Datos europeos son concordantes, con incidencia de 5-10 por millón de habitantes al año y una prevalencia de 15-60 por millón de habitantes¹⁶. Chile, al igual que en otros países o de bajos o medianos ingresos no tiene un registro claro de la incidencia y prevalencia^{1,17,18}, sin embargo, extrapolando datos se calcula que podrían existir unos 850 pacientes con HAP, y en el peor de los escenarios, unos 1080 casos, presentándose unos 30 nuevos casos al año¹⁷. Uno de los pocos estudios en Chile incorporó 115 pacientes HAP, determinando una prevalencia del sexo femenino de un 85% y una edad promedio de 43 ± 16 años¹⁹.

El primer registro de pacientes fue un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos, en 194 pacientes reclutados entre 1981 y 1985, se les realizaron 5 años de seguimiento. Se obtuvo una media de supervivencia de 2,8 años^{20,21}. La mortalidad el primer año de seguimiento fue de 32%, al tercer año de 52% y al quinto año de 66%²⁰. Un estudio en China del año 2007, mostró una supervivencia del 20,8% en pacientes sin acceso a las nuevas terapias, a los 5 años del diagnóstico²².

Por otro lado, el registro australiano y neozelandés de hipertensión pulmonar que enroló 220 pacientes de HTP grupo I entre los años 2012 y 2016, con 54% de terapia combinada, y presentó significativas mejoras en las tasas de supervivencia, de 95% al primer año y 77% a los 3 años²³. Esta comparación refleja que la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad y la generación de nuevos medicamentos específicos para las vías fisiopatológicas alteradas ha mejorado sustancialmente la esperanza de vida de estos pacientes²⁴.

Sin embargo, pese a esta mejoría significativa en la supervivencia a los 5 años el pronóstico sigue siendo pobre¹⁷, la esperanza de vida es limitada¹⁹ y la calidad de vida empeora progresivamente. El pronóstico depende de la evaluación de riesgo y lo oportuno de la implementación de las terapias¹⁷. Hoy en registros europeos se ha podido comprobar que pacientes de bajo riesgo pueden tener sobrevividas 75% a 5 años, así como en los de riesgo elevado la sobrevivida no superará el 35%²⁵. Es muy importante destacar que en comparación con los primeros registros de 1991 del NIH, la sobrevivida hoy con las nuevas terapias al menos se ha duplicado²³. Por ejemplo, la CF-OMS en cohortes americanas, asiáticas, australianas y europeas ha demostrado ser uno de los factores más relevantes para predecir supervivencia relevantes^{23,1,26,27}. Al realizar un análisis de subgrupos de pacientes con HAP grupo 1 se demostró que en pacientes con CF-OMS I (sin disnea, fatiga, síncope, o dolor torácico a la actividad física) va entre 85,7±3,8% a 5 años versus una supervivencia 29,7±7,8% en pacientes con CF-OMS IV (síntomas en reposo)²⁴. En esta misma cohorte también se demostró que una mejora de un peldaño en la escala de la CF-OMS estaba relacionada con mejoría en la supervivencia al año de seguimiento²⁸.

Otros factores que se han descrito como predictores de sobrevida como la distancia recorrida en el test de marcha 6 minutos, el sexo, edad avanzada y proBNP elevado^{4,27,29}.

Clínica de HAP

La presentación clínica de esta enfermedad inicialmente es inespecífica, se caracteriza por disnea de grandes esfuerzos físicos, bendopnea, palpitaciones, hemoptisis, fatiga, mareos y tos^{2,28}. Conforme la enfermedad avanza se manifiesta con insuficiencia cardiaca derecha, presentando disnea ante esfuerzos cada vez menores, dolor torácico al ejercicio, y síncope². Hay presentaciones clínicas más infrecuentes como la hemoptisis y la disfonía por la parálisis unilateral de las cuerdas vocales¹. El examen físico general puede ser normal en estadios más tempranos, pero cuando la enfermedad avanza es posible encontrar paciente polipneico, mal perfundido y con edema generalizado³⁰. Los hallazgos al examen segmentario propios de la hipertensión pulmonar serían la cianosis central o periférica, un componente pulmonar del segundo ruido cardíaco acentuado (P2 aumentado), un tercer ruido cardíaco, soplo sistólico de insuficiencia tricúspidea y un soplo diastólico de insuficiencia pulmonar². Secundario a la falla cardíaca derecha es posible encontrar yugulares ingurgitadas y pulsátiles, distensión abdominal, ascitis y edema de extremidades inferiores². En general, el diagnóstico de HAP es tardío, quizás debido a su baja incidencia sumado a la inespecificidad de la presentación clínica, lo que determina un bajo índice de sospecha^{17,22,24}. Al momento del diagnóstico generalmente existe un severo compromiso hemodinámico y funcional¹⁸. Estudios de cohortes europeas y asiáticas, muestran un retraso diagnóstico entre 24 a 28 meses^{16,22}. La historia y el examen físico sugieren la enfermedad, pero son necesarios exámenes confirmatorios, mediante el estudio hemodinámico^{1,30}. Exámenes más básicos como el electrocardiograma o exámenes de laboratorio pueden colaborar en definir la gravedad de la enfermedad o su etiología². El electrocardiograma normal no excluye la enfermedad, pero alteraciones como desviación del eje a la derecha, hipertrofia ventricular derecha ,

y arritmias se asocian a peor pronóstico². Lamentablemente, no se han descrito alteraciones específicas que se asocien con estadios tempranos de la enfermedad^{31,32}.

Los exámenes de laboratorio no tienen utilidad para el diagnóstico sino más bien para establecer el pronóstico y la causa de la enfermedad³⁰. Entre los exámenes importantes para el pronóstico están el perfil hepático, función renal, y el péptido natriurético auricular. La patología tiroidea es frecuente y también es causa de descompensación por lo que se solicita *thyroid-stimulating hormone* (TSH) de forma rutinaria³⁰. Para descartar hipertensión pulmonar como debut de enfermedad reumatológica también se solicitan anticuerpos como anticuerpo anti nuclear (ANA)³¹, *extractable nuclear antigen* (ENA) y factor reumatoideo³⁰. También es importante descartar Virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y patologías hepáticas, como posibles patologías causales³⁰.

En cuanto a los exámenes imagenológicos, el ecocardiograma transtorácico es el examen de screening más relevante antes de indicar el cateterismo derecho^{2,30,33}. Este examen permite la evaluación de diferentes indicadores que ofrecen información pronóstica en relación a la función del ventrículo derecho como TAPSE (*Tricuspid annular plane systolic excursión*), strain, presencia de derrame pericárdico, entre otros³⁴.

Relevancia del ecocardiograma en HAP

Es bien sabido que en la HAP se produce una remodelación maladaptiva en el ventrículo derecho secundaria al aumento crónico de la post carga³⁵.

El espesor ventricular derecho, que normalmente es 2-5 mm, le permite tener cierta flexibilidad para acomodarse a grandes aumentos de postcarga en forma aguda, que se producen en forma fisiológica como en el ejercicio físico^{36,37}. Sin embargo, si esta situación se mantiene de forma crónica, el ventrículo derecho presenta una remodelación maladaptativa, con una hipertrofia de la pared y una dilatación de la cámara que tiende a mantener la fracción de eyección³⁶. De esta forma pierde su naturaleza elástica, se altera la relación interventricular porque el volumen de la

cavidad derecha empuja el septum interventricular, comprometiendo así el volumen de llenado del ventrículo izquierdo^{38,39}. De esta forma se produce el síndrome de la falla cardíaca derecha, que una vez que se manifiesta se compromete severamente el pronóstico de estos pacientes³⁶.

En líneas generales el ecocardiograma permite realizar una caracterización morfológica de las cavidades derechas, estableciendo el nivel de remodelado cardíaco y permitiendo una valoración de la funcionalidad del ventrículo derecho^{2,40}. Sin embargo, no existe ningún parámetro ecocardiográfico que por sí solo diagnostique o establezca el pronóstico de esta enfermedad², por lo que se realiza una evaluación multiparamétrica, en diferentes modalidades ecocardiográficas como es la bidimensional, tridimensional y el doppler⁴⁰⁻⁴³.

La presión sistólica de arteria pulmonar (PAPs) es uno de los valores más conocidos para el diagnóstico de HAP. Esta se puede estimar a partir del *peak* de velocidad de regurgitación tricuspídea, medida con doppler pulsado^{2,41}. Se estima a través de la ecuación $PAPs = 4x(\text{peak de RT})^2 + RAP$ (RT = regurgitación tricuspídea, RAP = *right atrial pressure*), derivada de la ecuación de Bernoulli⁴¹. La última guía ESC/ERS del 2022 recomienda este valor, y no la PAPs para asignar mayor o menor probabilidad de diagnóstico de HAP².

El TAPSE es una valoración unidimensional de la contractibilidad longitudinal del ápex, bajo el supuesto de que las fibras musculares de esa área son predominantemente longitudinales⁴¹. Se realiza bajo el modo M, alineado a lo largo del anillo tricúspide lateral en la vista apical de 4 cámaras⁴⁴. Un valor TAPSE <17-18mm se correlaciona con la fracción de eyección del VD por lo es sugerente de una disfunción sistólica del ventrículo derecho^{2,40,44}. Este es un parámetro de alta reproducibilidad interobservador, no depende necesariamente de la calidad de la imagen y tiene valor pronóstico⁴⁰.

Otra medida relevante es el área de acortamiento fraccional del ventrículo derecho (CAF) cuyo valor normal > 35%^{2,44}. Este dato entrega información acerca del acortamiento longitudinal radial del ventrículo. Valores por debajo del 35% indican disfunción sistólica del ventrículo derecho en corazones remodelados^{40,44}. Es más, ensayos clínicos prospectivos la han asociado a mayor mortalidad y posibilidad de

trasplante cardiaco con *hazard ratio*=2,31 y un $p= 0,014$ ³⁴. Sin embargo, esta variable tiene como desventaja una baja reproducibilidad interobservador⁴⁴.

Existe un índice de deformación miocárdica llamada *strain* corresponde porcentaje de cambio en la distancia entre dos puntos del miocardio, siendo una evaluación visual de la contractilidad miocárdica⁴⁰. El umbral de anormalidad se considera en $>-20\%$ ⁴⁴. Sachdev et al, reclutó 80 pacientes con diagnóstico de HAPI, en los que describió que valores menores a $>-12,5\%$ se asociaban a peor CF-OMS, mayor RAP, mayor necesidad de diuréticos de asa, y mayor mortalidad al 1,2,3 4 años de seguimiento⁴⁵.

El examen de la vena cava inferior indica, la mediación de su diámetro y la colapsabilidad durante el ciclo respiratorio, como indicador del nivel de congestión sistémica, lo que también se relaciona con la presión de llenado de la aurícula derecha⁴². Un diámetro $> 2,1$ cm que colapsa $< 50\%$ con la inspiración se correlaciona con una elevación de presión de aurícula derecha entre 10-20 mmHg⁴⁴. Otro hallazgo diagnóstico es la presencia de derrame pericárdico, considerado en la escala REVEAL 2.0 (*Registry to evaluate early and Long Term PAH Disease Management*), porque demostró ser uno de los parámetros que determina en 5-6% de los pacientes una estratificación de riesgo más elevada⁴⁶. El protocolo de Hipertensión pulmonar grupo I del año 2016 (Ministerio de Salud) lo considera junto al TAPSE uno de los objetivos ecocardiográficos que debería guiar la terapia³³.

Existen otras variables relevantes como la relación del área entre el ventrículo derecho y el ventrículo izquierdo > 1 , el aplanamiento del septum interventricular dando una forma de “D” al VD, tiempo de aceleración del tracto de salida <105 ms, y el área de aurícula derecha > 18 cm².

Diagnóstico y Estratificación de riesgo de HAP

El “*gold standard*” para el diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar es cateterismo derecho. El algoritmo propuesto por el *6th World Symposium on Pulmonary Hypertension* en Niza el año 2018³⁰, considera un algoritmo basado en la probabilidad de hipertensión pulmonar según variables anamnéscas, de examen

físico, laboratorio y ecocardiográficas. Si el algoritmo arroja una probabilidad de HAP baja, se recomienda realizar seguimiento. Si la probabilidad es intermedia se debe descartar la hipertensión pulmonar secundaria a tromboembolismo pulmonar crónico y las enfermedades cardíacas congénitas; y según los hallazgos, derivar a un centro de referencia. Si la probabilidad es elevada se debe derivar de inmediato a un centro de referencia, donde se realiza un cateterismo cardíaco derecho. Para confirmar el diagnóstico, los valores hemodinámicos más relevantes son la presión de arteria pulmonar media ≥ 20 mmHg^{47,48}. Para certificar una presión de arteria pulmonar precapilar además se debe contar con un valor de resistencia vascular pulmonar ≥ 2 Wood Unit y una presión de enclavamiento capilar pulmonar ≤ 15 mmHg². También está protocolizado en los idiopáticos realizar un test de vasorreactividad para identificar aquellos pacientes que se beneficiarían de bloqueadores de canales de calcio².

Durante el seguimiento de los pacientes es importante estratificar su riesgo de mortalidad con herramientas objetivas, que incluyan parámetros clínicos, funcionales, variables invasivas y no invasivas⁴⁹. Las guías clínicas recomiendan realizarlo de forma seriada para identificar nuevas variables que inciden en la mortalidad⁵⁰. Existen varios scores como el REVEAL, COMPERA (*Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension*) y el FPHR (*French Pulmonary Hypertension Registry*). La más utilizada, y la recomendada por el simposio de Niza 2018 sería la escala de riesgo de REVEAL de la cual deriva el score REVEAL 1.0, porque tanto FPHR como COMPERA se restringen a pacientes con diagnóstico reciente^{25,51} (población incidente), y FPHR se restringe a subpoblaciones específicas como la HAP idiopática, hereditaria e inducida por drogas⁵¹.

La escala REVEAL 2.0, añaden dos variables que demostraron ser predictoras de mortalidad, la estimación de filtración glomerular y las hospitalizaciones, logrando similar capacidad de estratificación de riesgo que su predecesora, y mejor predicción de mortalidad, y deterioro clínico que COMPERA y FPHR⁵⁰. El score REVEAL 2.0 divide a los pacientes en tres grupos de riesgo, riesgo de baja mortalidad ($< 2,6\%$ al año), riesgo intermedio (7% mortalidad al año) y riesgo

elevado ($\geq 10,7\%$ de mortalidad anual)⁴⁹. Esta herramienta es práctica para el uso clínico habitual, dado que hay evidencia que conserva su capacidad de estratificación de riesgo utilizando como mínimo 7 de los 14 parámetros, que podrían corresponder a parámetros no invasivos, datos que en general son más fáciles de obtener⁵². La ESC/ERS del 2022 confirma el valor discriminativo de esta escala siempre que contenga los tres factores que han demostrado ser mejores predictores del pronóstico, la CF-OMS, los metros caminados en el TC6M y el pro BNP.

Tratamiento actual de HAP

Antes de los años 90 no existían terapias específicas para estos pacientes que tenían un curso natural muy ominoso con una sobrevida promedio de 2.8 años²⁰. Sin embargo, en los últimos 30 años, se ha duplicado la sobrevida gracias al advenimiento de nuevas terapias. Esto ha derivado en una activa y productiva generación de más de 40 ensayos randomizados multicéntricos¹⁷, que finalmente han permitido la aprobación de más de 12 drogas que tienen como blanco alguna de las 3 vías afectadas: óxido nítrico (NO-cGMP); prostaciclina (PG-cAMP) o endotelina (ET-1), abarcando las 4 vías de administración más comunes⁵³⁻⁵⁷. Pese a esto, en el mejor de los escenarios la sobrevida en pacientes de bajo riesgo no supera el 70% a 5 años del diagnóstico, por lo que urge generar nuevo conocimiento sobre los mecanismos involucrados, otras posibles vías patogénicas y buscar terapias complementarias que potencien a las ya existentes⁵⁸

En la actualidad la HAP del grupo I es tratada con medicamentos análogos de prostaciclina, inhibidores de fosfodiesterasas y antagonistas de receptores de endotelinas, como medicamentos o drogas específicas para HAP². En los últimos años se han propuesto diferentes combinaciones de las drogas dirigidas a las 3 vías vasoactivas antes descritas⁵⁹ las cuales disminuyen la progresión de la enfermedad, pero no la evitan. Es por esto que, para desarrollar nuevas drogas, se están estudiando otras vías moleculares como el EO.

HAP y calidad de vida

La HRQOL (*health related quality of life*) fue definida el año 1996 como una evaluación subjetiva de la influencia del estado de salud actual, el cuidado de la salud y las actividades promotoras de la salud, en la habilidad para alcanzar y mantener un nivel de funcionamiento general que permita seguir las metas valoradas de vida y que esto se refleje en su bienestar general⁶⁰. Por lo tanto, esto implica las propias expectativas y percepción del paciente como su enfermedad afecta a su vida.

Al ser una enfermedad irreversible y de progresión incierta se sabe que estos pacientes están expuestos a una severa disminución de HRQOL y a un significativo estrés psicológico⁶¹. Actualmente existen varios trabajos que confirman que la HRQOL se ve severamente impactada por tanto por la sintomatología propia de la enfermedad como por la comorbilidad psicológica que esta genera, y que este compromiso se hace más severo conforme progresa la enfermedad⁶²⁻⁶⁴. Por lo tanto, muchos de estos pacientes presentan importantes dificultades para lidiar con la vida laboral, las relaciones interpersonales, labores domésticas, y compromisos sociales, con dramáticas consecuencias tanto para ellos como para sus familias^{65,66}. Un estudio realizado por Guillevin et al, donde se entrevista a 326 pacientes con HAP, hasta un 56% de ellos declaró su calidad de vida severamente afectada, con altos niveles de ansiedad y depresión, similares a las encontradas en otros reportes⁶⁵. Otro estudio con una muestra de 52 pacientes evaluó la intensidad de la sintomatología depresiva con el BDI (*Beck Depression Inventory*) y su correlación la calidad de vida con el cuestionario de calidad de vida SF-36 (*The Medical outcomes study F 36 – item Short form Health survey*)⁶⁷. Mediante el cuestionario BDI se obtuvo que un 79% de la muestra presentaba sintomatología depresiva moderada y un 11% severa. También se reporta que presentan un severo compromiso de su carrera profesional, con un 45%- 71% de ellos que no logran trabajar debido a su enfermedad, situación que también afecta a sus cuidadores. Esto se debe, en parte, a las secuelas cognitivas que presenta esta enfermedad. Un estudio que evaluó dirigidamente la función neurocognitiva de estos pacientes

encontró un compromiso similar de secuelas cognitivas a las presentadas en patologías como la apnea del sueño, e insuficiencia cardíaca congestiva⁶⁸. En este mismo estudio se observó un compromiso en las habilidades motoras, en la memoria, en las funciones ejecutivas y en la atención. Esto tiene un gran impacto en la situación económica, reportándose en varias de estas familias ingresos menores al promedio poblacional⁶⁵.

Hay varios reportes acerca del compromiso de la vida sexual de pacientes con enfermedad cardiovascular⁶⁹. De hecho, un estudio que abordó sólo mujeres con HAP presentó sintomatología similar a las de individuos categorizados con una disfunción sexual⁷⁰. Resultados similares fueron registrados en las parejas de pacientes con HAP, quienes a medida que la enfermedad avanza se ven a sí mismos más como cuidadores que como consortes⁷¹.

La calidad de vida de pacientes HAP se ve comprometida no solo por la sintomatología propia de la enfermedad, si no por la elevada carga de comorbilidades presentada en este grupo. Respecto a estas se ha estudiado que aproximadamente tres cuartos de estos pacientes tienen al menos una comorbilidad, proporción que aumenta en los mayores de 65 años⁵. En el registro REVEAL las principales comorbilidades reportadas fueron la hipertensión arterial sistémica, enfermedades tiroideas, diabetes mellitus, obesidad, síndrome de Apnea del sueño, depresión, fibrilación auricular, accidentes cerebrovasculares, enfermedad renal, enfermedad pulmonar obstructiva, y cardiopatía isquémica⁷². Pese a que muchas veces los pacientes con comorbilidades son excluidos de los ensayos clínicos, estudios como GRIPHON, COMPERA y AMBITION han mostrado buena tolerancia y resultados en las drogas estudiadas para el subgrupo de pacientes con 2-3 comorbilidades⁵. Por otro lado, estas comorbilidades podrían enmascarar los síntomas de HAP y producir un retraso en el diagnóstico, lo cual añade una dificultad adicional dado las implicaciones farmacológicas⁷³.

Para evaluar la calidad de vida, existen varias encuestas que se han utilizado en la literatura. La más reciente desarrollada el año 2016, y la que se utiliza en este estudio es la PAH-SYMPACT. Esta encuesta fue realizada a partir de los PROs (*patient reported outcomes*) que son un indicador que la *Food & Drug Administration*

de EE.UU. (FDA) propone en su guía del 2009 como *end-point* para los ensayos clínicos que evalúen el uso de nuevas drogas⁷⁴.

Para desarrollar esta encuesta se realizó un estudio multicéntrico en Estados Unidos con pacientes entre 18-80 años, de diferentes etnias, capacidades funcionales de la escala de OMS, y de diferentes tipos de HAP del grupo 1 (58% corresponde a hipertensión pulmonar idiopática, el 42% restante corresponde a HAP asociada a otras causas)^{75,76}. Los ítems considerados más relevantes se dividieron en 4 dominios; los síntomas cardiopulmonares, los cardiovasculares, la funcionalidad e impacto cognitivo emocional. Encuestas previas como CAMPHOR (*Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review*) y *emPHasis-10 questionnaire* incluyen pacientes con hipertensión pulmonar asociada a tromboembolismo pulmonar crónico, con una metodología diferente a la propuesta por la FDA, además de omitir conceptos que emergen como relevantes en el PAH-SYMPACT como mareos, dolor torácico y palpitaciones^{75,76}. La encuesta *emPHasis-10* no está hecha para estudios, si no para uso clínico rutinario⁷⁵. De esta forma la encuesta PAH-SYMPACT es la herramienta indicada para su uso rutinario en evaluar el impacto en la calidad de vida de los pacientes, en ensayos clínicos de drogas.

La encuesta PAH-SYMPACT está validada al español, al francés y al italiano (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003462-14/ES>) Ha sido utilizada en el desarrollo de fármacos relevantes como en el estudio BREEZE que evalúa la tolerancia del treprostinil inhalado⁵⁷. Es más, un estudio en China la utilizó para evaluar la calidad de vida en pacientes con HAP asociada a enfermedad reumatológica (HAP ARE)⁷⁷. Hay escasa evidencia sobre la calidad de vida de los pacientes con HAP en Sudamérica, se encontraron dos trabajos, uno en Chile⁷⁸ y otro en Colombia⁷⁹ y ambos trabajos utilizan la escala "SF-36". La falta de trabajos que utilicen la escala PAH-SYMPACT puede deberse a que es una herramienta relativamente reciente, y porque rara vez se evalúan nuevas terapias para esta enfermedad en nuestra región.

Por lo tanto, HAP es una enfermedad devastadora y con poca esperanza para las personas que la sufren, la mayoría de ellas, mujeres jóvenes en pleno desarrollo

laboral, familiar y social. Hace falta no solo generar medicamentos que disminuyan la mortalidad, sino que eleven su calidad de vida.

HAP y función pulmonar

El TC6M se considera uno de los exámenes básicos para la evaluación de todos los pacientes con enfermedades pulmonares crónicas, por su correlación con el HRQoL, capacidad de actividad física y mortalidad⁸⁰. El TC6M es la prueba de esfuerzo submáximo ampliamente utilizada en los pacientes con HAP, dado su bajo costo, la facilidad de su realización, su reproducibilidad y su valor pronóstico². En la guías de la ESC/ERS 2022 de HAP se recomienda realizar el TC6M al momento del diagnóstico, en los controles, y en caso de deterioro clínico². Tiene sus limitaciones, dado que los resultados se ven influenciados por factores como el sexo, la edad, las comorbilidades, el requerimiento de oxígeno, la curva de aprendizaje y la motivación⁸¹. Estudios recientes han demostrado que un corte en los metros caminados < 165 metros se asocia con mayor mortalidad a un año con un *likelihood ratio* de 4,5⁸². La distancia caminada en el TC6M además de su utilidad pronóstica se ha utilizado como un desenlace relevante en los estudios clínicos, por lo que se utilizó en este estudio para calcular el tamaño muestral⁸³.

Este test se realiza según la normativa de *ATS (American Thoracic Society)*⁸⁴, y no solo incluye los metros caminados, sino que la medición de los signos vitales como la frecuencia cardíaca, la saturación y la frecuencia respiratoria en diferentes momentos del test para evaluar la respuesta al ejercicio (ver anexo 2). Existe un parámetro llamado HRR1 (*Heart rate recovery 1 minute*), que se considera que < 16 lpm (latidos por minuto) es un fuerte predictor de deterioro clínico⁸⁰

Otros signos vitales relevantes en las escalas pronósticas como el REVEAL serían una presión arterial sistólica <110mmHg, evaluada al reposo y una frecuencia cardíaca en reposo >96 lpm (latidos por minuto). Interesantemente, no se describe como relevante en ninguna guía las variaciones en la frecuencia respiratoria, ni de saturación a pesar de que estas variables están íntimamente ligadas a la hipoxemia.

HAP y estrés oxidativo

Las vías moleculares que explican la HAP, y que por lo tanto, han sido los target para la confección de las nuevas moléculas, sería la vía del óxido nítrico, de las prostaciclina y de las endotelinas⁵⁹. Pese al desarrollo de drogas específicas para estas vías, estos pacientes persisten con extenso compromiso sintomático por lo que se está investigando una posible cuarta vía.

El estrés oxidativo (EO) es el exceso de especies reactivas del oxígeno, o radicales libres, en donde ellas superan la capacidad antioxidante endógena^{85,86}. Los radicales libres son moléculas que contienen electrones libres lo que les permite oxidar biomoléculas, cambiando su estructura y por lo tanto su función⁸⁷. Esta condición se ve agravada por la falta de oxígeno o hipoxia, la cual es una característica frecuente de HAP⁸⁷. Esto deriva en un aumento de la señalización proinflamatoria, proliferativa, proapoptótica y profibrótica^{88,89}. Se sabe que el ventrículo derecho es más susceptible al estrés oxidativo que el ventrículo izquierdo posiblemente debido a que no tiene la misma capacidad de sobreexpresión de enzimas antioxidantes como superóxido dismutasa o la glutatión peroxidasa en situaciones de hipertrofia ventricular^{90,91}.

Las fuentes de producción de radicales libres son múltiples, siendo la mitocondrial a través de la fosforilación oxidativa una de las más relevantes ^{92,93,94}. En condiciones hipóxicas los electrones mitocondriales desacoplados de los complejos I y III de la cadena transportadora de electrones estimulan la producción del anión superóxido^{93,94}. Otras fuentes productoras de especies reactivas de oxígeno serían la enzima xantino oxidasa, la NOX, y la óxido nítrico sintasa (NOS) desacoplada^{92,93}. De esta forma el estrés oxidativo es uno de los mecanismos más estudiados y que explicaría en parte el fenómeno de la maladaptación ventricular derecho, tanto en modelos experimentales como en humanos³⁸.

La evidencia en humanos si bien es consistente en el hecho que estos pacientes presentan indicadores de mayor EO, es heterogénea, y en muestras pequeñas. Un estudio en pacientes portadores de HAP, reportó que el F2 isoprostano, un marcador de estrés oxidativo, tiene una concentración 2,3 veces mayor en HAP

versus sujetos sanos⁹⁵. Este marcador de peroxidación lipídica se correlacionó directamente con valores de resistencia vascular pulmonar y de forma inversa con el grado de vasorreactividad⁹⁵. Además, el grupo de Irodova et al⁹⁶ demostró elevadas concentraciones de malondialdehído (MDA) plasmático en pacientes HAP versus voluntarios sanos. En este mismo ensayo las concentraciones de MDA plasmático aumentaron en proporción al incremento de presión sistólica de arteria pulmonar y a una mayor progresión de la falla cardíaca⁹⁶.

Además, no solo hay evidencia del compromiso por EO en lípidos, sino que también en las ⁹⁷bases nitrogenadas y proteínas. Bowers et al realizaron un estudio de inmunolocalización con tinción de 8-hidroxi guanosina en tejido pulmonar de 3 pacientes con HAPI, observándose un predominio del color de la tinción a nivel de las lesiones plexiformes y en el endotelio luminal de las vasculatura pulmonar⁹⁷. En cuanto a la oxidación de proteínas, la evidencia es más escasa, sólo se encontró un reporte sobre el aumento de la carbonilación de las proteínas medido en plasma¹⁰⁸. Interesantemente, pareciera que los pacientes HAP, además de presentar EO, también tienen un sistema antioxidante disminuido. Pacientes con HAP presentan niveles disminuidos de antioxidantes lipofílicos plasmáticos como el alfa tocoferol y el beta caroteno¹¹⁶. El ATRA (*all trans retinoid acid*) es un metabolito activo de la vitamina A, que tiene un papel importante en la diferenciación y proliferación de las células musculares lisas, aparentemente por su efecto en los receptores de ácido retinoico⁹⁸. En un estudio en pacientes en un grupo de 8 pacientes con HAP idiopática hubo un 50% menos de beta caroteno, un precursor del ácido retinoico y un 30% menos de alfatocoferol versus sus respectivos controles⁹⁸. A su vez, este mismo estudio determinó que el ácido retinoico es capaz de suprimir la proliferación de células musculares lisas.

Existe amplia evidencia del compromiso del EO en animales, demostrado en diferentes modelos experimentales de HAPI. Sin embargo, ninguno de ellos reproduce en su totalidad todos los cambios histológicos, moleculares y hemodinámicos característicos de esta enfermedad en seres humanos⁹⁹. Los modelos de HAPI más validados sería el modelo murino de HAP inducido por monocrotalina, y el modelo de HAP inducido por hipoxia más el inhibidor del receptor

de VEGF (*vascular endothelial growth factor*), llamado Sugén¹⁰⁰. Buena parte de los experimentos de HAPI en animales son realizados en ratas Sprague-Dawley o Wistar¹⁰¹. El modelo en ratas de HAPI inducido por monocrotalina, es el modelo más ampliamente utilizado para la investigación^{101,102}. La monocrotalina induce HAP en ratas dado que induce una disfunción endotelial, edema intersticial, vasoconstricción e infiltrado inflamatorio perivascular, lo que conlleva aumento de la resistencia vascular pulmonar y la subsecuente cuadro de insuficiencia cardíaca derecha. Las similitudes también existen a nivel molecular, dado que hay una disminución de la expresión de BMPR2 (*bone morphogenetic protein receptor 2*), aumento del TGF B (*transforming growth factor beta*) y de PDGF (*platelet derived growth factor*)¹⁰². Existe bastante evidencia que en este modelo hay alteraciones a nivel del balance oxidativo, similares a las estudiadas en humanos. Estudios que demuestran un aumento del contenido de especies reactivas de oxígeno, disminución de expresión de enzimas antioxidantes como NOX1, NOX2, SOD2, SOD3, menor contenido de NO, de guanilato ciclasa soluble y de GMP cíclico^{103,104}. Un estudio demostró una disminución de la expresión de SOD2 que altera la señalización mitocondrial permitiendo la activación normóxica de HIF-1 α , lo que altera el metabolismo y morfología mitocondrial, determinando una mayor producción de radicales libres de este origen¹⁰⁵. En ratas adultas sometidas a este modelo, KO (*knock out*) para SOD3, y con disminución de función de SOD3 se demostró un aumento de la presión del ventrículo derecho, un aumento de la musculatura lisa de las arteriolas y una mayor hipertrofia del VD (ventrículo derecho)¹⁰⁶.

Este modelo no solo presenta un aumento del EO, sino que también buena respuesta a antioxidantes. Estudios en ratas adultas Sprague Dawley con probucol, un antioxidante potente con efectos hipolipemiantes, demostró que en el VD del grupo probucol hubo un aumento de la actividad de la superóxido dismutasa y la glutatión peroxidasa, sumado a una significativa disminución del marcador de EO, TBARS (*Thiobarbituric Acid Reactive Substances*). En ese mismo estudio se evaluó la función del ventrículo derecho de estas ratas luego de 4 semanas de administrada la monotacrolina, donde se obtuvo una PAAT (*pulmonary artery acceleration time*)

similar a la del grupo control¹⁰⁷. Resultados similares se observaron para el Resveratrol, un polifenol ampliamente conocido por su efecto antioxidante, antiinflamatorio y de protección endotelial. El Resveratrol demostró en este modelo disminución de la presión sistólica e hipertrofia del VD, menor grosor de la pared arteriolar y disminución de la expresión de NOX1¹⁰⁸. La melatonina es otro de los antioxidantes que se ha utilizado en este modelo, demostrando que previene la remodelación del ventrículo derecho mediante la activación de la vía Mst1-Nrf2, con la consecuente disminución del contenido de malondialdehído en el VD¹⁰⁹. Este modelo, tiene sus limitaciones, como la ausencia de lesiones plexiformes, y de lesiones obstructivas en la íntima de las arteriolas¹⁰⁰. Además, este modelo ha demostrado ser reversible, respondiendo a una amplia gama de fármacos, que lamentablemente no se han replicado en estudios en humanos^{100,102}.

El modelo de ratas de Sugen + hipoxia es otro de los modelos utilizados para los estudios de esta patología¹⁰¹. Inicialmente, se planteó utilizar solamente la hipoxia, sin embargo, si bien induce la hipertensión pulmonar en ratas, el aumento es leve, constituyendo una mejor opción como modelo para la HAP tipo III o secundaria enfermedades respiratorias crónicas¹⁰². Por otro lado el VEGF tiene un papel angiogénico en el endotelio pulmonar, y se observó que el antagonista del receptor de VEGF o “Sugen” produce apoptosis de las arterias de la circulación pulmonar. De esta forma, se agrega Sugen al modelo de hipoxia crónica, constituyéndose un modelo más robusto de HAPI¹⁰². Posterior a la apoptosis de células endoteliales se desarrollan lesiones proliferativas que obliteran el lumen de los vasos, aumentan las presiones del VD, e inducen hipertrofia miocárdica¹⁰¹. Existen datos recientes en este modelo que demuestran una disminución significativa de la actividad de la glutatión reductasa y de la glutatión peroxidasa, asociado a mayores niveles de MDA respecto a sus controles¹¹⁰.

Estos antecedentes aportan evidencia suficiente sobre el EO como factor determinante de la HAP.

Melatonina, una posible solución

La melatonina es una hormona lipofílica secretada en la glándula pineal, secundaria a estímulos del núcleo supraquiasmático del hipotálamo, con aportes secundarios del intestino, retina, piel plaquetas y médula ósea. Es una hormona que se produce a partir del triptófano, convertido a serotonina, que después se convierte a melatonina gracias a dos enzimas N-acetil transferasa que es la enzima limitante para la síntesis de la melatonina, y una segunda enzima llamada hidroxindole-O-metiltransferasa¹¹¹. La secreción ocurre predominantemente entre medianoche y las 04:00 de la mañana, es inhibida por la luz, siendo los niveles muy bajos o indetectables durante el día¹¹¹. Se metaboliza predominantemente en el hígado por la CYP1A, y se elimina en su mayoría por la orina. Se conoce principalmente como un regulador del ciclo circadiano, y modulador de los patrones del sueño. Sin embargo, las funciones de la melatonina son muy diversas, con propiedades antioxidantes, modulación del sistema inmune, oncostática, antiinflamatoria, antioxidante y vasomotora.

La melatonina ejerce su acción a través de la unión de receptores de membrana tipo 1 (MT1) y tipo 2 (MT2) y a través de *retinoid-related orphan nuclear receptors*¹¹². Estos se encuentran en el sistema nervioso central, pero también de forma bastante importante en los tejidos periféricos como el corazón, arterias, glándula adrenal, riñones, pulmones e hígado, entre otros¹¹². Existe amplia evidencia sobre sus propiedades antioxidantes. Se han descubierto diferentes mecanismos que explican su función como antioxidante, actúa *scavenger* de radicales libres, inductor de enzimas antioxidantes y modulador negativo de pro-oxidantes¹¹³⁻¹¹⁵. Su acción “*scavenger*” es uno de los mecanismos mejor caracterizados, se sabe dado sus electrones libres para donar que esta molécula presenta una potencia reductora 100 veces más potentes que la vitamina E¹¹⁴, a la vez que produce metabolitos como la 3-hidroximelatonina, que presentan un potencial antioxidante similar^{116,117}. Además, nuestro equipo le ha descrito un efecto vasodilatador directo en pequeñas arterias de resistencia pulmonar⁹². Adicionalmente, melatonina es capaz de inducir la expresión de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa, catalasa,

glutación peroxidasa, y glutatión reductasa^{118,119}. La melatonina se une a la enzima citosólica quinona oxido reductasa 2, regulando su función para disminuir el EO mitocondrial. Otro mecanismo sería inhibir la translocación del factor transcripcional NFκB al núcleo, de esta forma inhibiendo respuestas celulares proinflamatorias¹²⁰. Su papel en las enfermedades cardiovasculares está bien establecida. Estudios en pacientes con hipertensión arterial sistémica han demostrado que disminuye los valores de presión arterial, sistólica, diastólica, y nocturna, tanto hombres²¹, mujeres¹²¹, ancianos¹²² y con diferentes condiciones crónicas como síndrome metabólico¹²³, hígado graso no alcohólico¹²⁴ y diabetes¹²⁵. Raygan et al realizaron un estudio randomizado en 60 pacientes con diabetes mellitus 2, para evaluar el efecto antioxidante de la melatonina. Comparado con el grupo placebo, una dosis de melatonina (5 mg/12h) aumentaron los niveles de óxido nítrico y glutatión plasmático a la vez que disminuyeron significativamente la carbonilación de proteínas, los niveles de malondialdehído y la proteína C reactiva. También se ha estudiado el efecto del uso de 5 mg de melatonina por 2 meses en 30 pacientes con síndrome metabólico, en los que aumentó significativamente la actividad de la catalasa y disminuyeron los niveles de TBARS (*thiobarbituric acid reactive substrates*) respecto a su basal¹²⁶. Por último, existen estudios en sujetos sanos, Piechota et al administró melatonina 6 mg en pacientes sanos, obteniéndose una mayor capacidad reductora del plasma, respecto al grupo placebo, que se mantuvo hasta el décimo día de discontinuado el tratamiento¹²⁷. A la fecha, no existen estudios en humanos que evalúen los efectos hemodinámicos de la melatonina en la circulación pulmonar. Sin embargo, hay estudios que indican que niveles bajos de melatonina plasmática se asocian al empeoramiento de HAP en humanos¹²⁸ y se asocian a una menor supervivencia a largo plazo¹²⁹, por lo que se podría proponer una eventual causalidad. En uno de estos trabajos se presentan resultados experimentales en ratones adultos donde la melatonina atenuó los trastornos vasculares asociados al inflamasoma, mejorando la función endotelial¹²⁸. Además, se sabe que Melatonina tiene un efecto vasodilatador arterial, que reduce el estrés oxidativo, disminuye la presión de arteria pulmonar, los marcadores de estrés oxidativo y aumenta la capacidad antioxidante en modelos animales con

hipoxia y HAP¹³⁰⁻¹³². Este efecto se asocia a un aumento de la disponibilidad del vasodilatador óxido nítrico y a una disminución del remodelamiento vascular pulmonar¹³⁰.

En estudios en ovejas recién nacidas gestadas en alturas, que se les administró melatonina por 8 días, se observó una disminución significativa en los niveles en los niveles de presión de arteria pulmonar media y disminución de la resistencia vascular pulmonar en los primeros días de tratamiento, igualándose al grupo control al finalizar este¹³³. En análisis de reactividad de arteria pulmonar, se observó un aumento de la vasodilatación dependiente del NO e independiente del NO, y un aumento de la capacidad antioxidante total medida mediante el ensayo FRAP (*ferric reducing ability of the plasma*), además de una disminución del 8 isoprostano¹³³. En otro trabajo similar se demostró que si bien no habían cambios estructurales significativos en el grosor de la pared ventricular derecha, ni del septum interventricular, hubo un aumento de la actividad de SOD2 y de la enzima catalasa, una disminución de la producción del O₂ mitocondrial, de la NADPH oxidasa, y una menor tinción de 3-nitrotirosina en la pared del VD y en los vasos endocárdicos, con el tratamiento de melatonina¹³⁴. En tejido cardíaco de ovejas tratadas con melatonina también se ha documentado su efecto vasodilatador tanto en arterias como venas pulmonares, lo que puede favorecer la función del ventrículo derecho^{131,135}. Los últimos antecedentes expuestos consisten en antecedentes de animales recién nacidos, pero también existen antecedentes en modelos murinos adultos. Zhang et al administró melatonina en tres diferentes modelos murinos adultos (inducidos por hipoxia, *Sugen* + hipoxia e inducido por monotacrolina). En el modelo por hipoxia se demostró que la melatonina disminuye significativamente la hipertrofia ventricular derecha (mediante índice de Fulton (RV/LV+S)%), la presión sistólica del VD, y el porcentaje de vasos remodelados respecto a sus controles hipóxicos¹²⁸. En este mismo modelo la melatonina también demostró mejorar la permeabilidad endotelial en pulmones mediante la tinción de Evans. En el modelo de *Sugen* + hipoxia, tanto como en el modelo inducido por monocrotalina, la melatonina logró una menor hipertrofia del VD y una caída de la presión

sistólica¹²⁸. Dado los antecedentes anteriores hay autores que ya han considerado la posibilidad de realizar estudios en humanos¹³⁶.

Melatonina se ha clasificado como un suplemento alimenticio, en varios países no se requiere prescripción médica para adquirirlo y tradicionalmente se ha indicado como tratamiento primario para los trastornos del sueño¹³⁷. Tanto las dosis como el tiempo de administración son heterogéneas y varían desde 1,5 hasta 24 mg/día, y la duración desde 2 semanas hasta 12 semanas¹¹⁶.

Estos datos, más todos los estudios en animales y los mecanismos de acción mencionados en esta propuesta, proporcionan una base teórica sólida para la propuesta de una administración clínica de melatonina, un potente y seguro antioxidante, antiinflamatorio y vasodilatador pulmonar, como terapia complementaria para disminuir la progresión y mejorar la calidad de vida de pacientes HAP.

Hipótesis

La HAP está asociada a un estado pro-oxidativo y a un deterioro de la función cardiopulmonar que conlleva a un empeoramiento progresivo de la capacidad funcional y de la calidad de vida. Por lo tanto, la hipótesis de esta tesis es que la administración oral de melatonina durante 6 meses aumenta la capacidad antioxidante, el rendimiento funcional cardiopulmonar y la calidad de vida de los pacientes con HAP idiopática (HAPI) o asociada a enfermedad reumatológica (AER)

Objetivos

Objetivo general

Determinar si el uso de melatonina oral como coadyuvante durante 6 meses en pacientes tratados con terapia para HAP idiopática o AER produce cambios en el estrés oxidativo, la función cardiopulmonar y la calidad de vida.

Objetivo específico

1. Determinar el efecto de la administración de melatonina durante 6 meses en la capacidad antioxidante total en pacientes HAP grupo I.
2. Determinar el efecto de la administración de melatonina durante 6 meses en la función cardiopulmonar de pacientes HAP grupo I.
3. Determinar el efecto de la administración de melatonina durante 6 meses en la calidad de vida de pacientes HAP grupo I.

Materiales y Métodos

Esta investigación es un estudio piloto de una serie clínica sobre el efecto de melatonina en la función cardiopulmonar de pacientes con HAP idiopática o AER, abierto, no controlado, no randomizado. El diseño de la investigación es de tipo intervencional longitudinal, prospectivo en pacientes HAP grupo I con evaluaciones en tiempos distintos. Pacientes con HAP en tratamiento específico y estable en los últimos tres meses, fueron enlistados de manera voluntaria previa firma de consentimiento informado, en el Instituto Nacional del Tórax (INT). El consentimiento informado (CI) fue examinado y aprobado por el Comité de ética del Servicio de Salud Metropolitano Metropolitano Oriente (ver anexo 6). Cada semana en el policlínico de Hipertensión Pulmonar del INT, como centro de referencia Nacional, se evalúan entre 12-16 pacientes. Los pacientes potencialmente elegibles, fueron invitados a participar y a reunirse con el investigador principal para una introducción hacia la investigación en curso y los considerandos éticos.

Selección de pacientes

Alrededor de 200 pacientes con HAP son atendidos en el INT anualmente y sobre el 42% de ellos corresponde a HAPI y 20% asociado a enfermedades reumatológicas (AER)¹⁸. Este estudio propuso reclutar pacientes con HAP grupo I del subtipo idiopática o secundaria a enfermedades reumatológicas que calificarán para recibir el tratamiento con melatonina.

Como criterios de inclusión se consideraron:

1. HAP grupo I del subtipo HAPI y AER.
2. Terapia específica estable (sin cambio en la terapia en los últimos 3 meses) bi o tri- asociada.
3. Capacidad funcional II-III (OMS).

4. Edad entre 18-65 años, ambos sexos.
5. Firma consentimiento informado.

Como criterios de exclusión se considerarán:

1. Estar tomando antioxidantes, melatonina o agonistas de receptores de melatonina.
2. Falla cardiaca severa o clase funcional IV.
3. Usuario de oxígeno domiciliario.
4. Embarazo o ausencia de terapia anticonceptiva.
5. Presencia de otras co-morbilidades crónicas inestables.

Los pacientes fueron contactados y enrolados vía telefónica dentro de un periodo de 6 meses y luego fueron evaluados mensualmente (de manera presencial inicial, a los 3 y 6 meses de iniciado el tratamiento con melatonina; de manera telefónica a los 2, 4 y 5 meses de iniciado el tratamiento con melatonina).

En la primera cita, se le explicó en detalle el estudio y se les invitó a participar en forma voluntaria e independiente, con la firma del CI aprobado por el Comité de ética del Servicio Metropolitano Oriente (ver anexo 1).

Tamaño muestral

Considerando la variable clínica funcional de la distancia recorrida como desenlace principal del estudio, y asumiendo un tamaño del efecto de 31 mt de ganancia en el test de caminata de 6 min a los 6 meses (en la literatura se señala entre 31-42 mt como efecto clínicamente relevante)⁸³, y considerando una desviación estándar histórica de 62,4 mt⁸³ para un intervalo de confianza de 95%, se ha estimado que se requerirían un mínimo de 16 pacientes para validar el resultado según la fórmula $(Z_{\alpha}DS/\text{tamaño efecto})/2$ y asumiendo un posible 25% de pérdida en el lapso de 6 meses, se requerirá reclutar al menos a 20 pacientes.

Diseño experimental

El tratamiento consistió en 6 mg al día de melatonina (CIRCALIFE MELATONINA ARAMA, OPKO Health company) oral, administrado posterior al anochecer, 2 horas antes de dormir. El fármaco fue donado por un acuerdo de colaboración desinteresado y altruista, establecido por la Dra de la Fuente y los Directores de esta Tesis, Dra. Zagolín y Dr. Herrera con Opko Chile SA. La dosis de 6 mg se decidió en base al estudio de Piechota et al en el cual se administran 6 mg de melatonina en pacientes sanos y se confirma que se relaciona con un aumento de la capacidad antioxidante total en plasma.¹²⁷ La extensión de 6 meses de duración de este estudio se basó en el estudio AMBITION que evaluó los beneficios de inicia biterapia de tadalafil + ambisentan versus monoterapia (tadalafil o ambrisentan). Los efectos beneficiosos comienzan a apreciarse a las 24 semanas de tratamiento¹³⁸. Los siguientes exámenes y pruebas se realizaron en los pacientes seleccionados, de manera presencial en 4 hitos: TB (basal, previo a comenzar el tratamiento con melatonina), T3 (después de 3 meses de tratamiento con melatonina), T6 (después de 6 meses de tratamiento con melatonina) (Fig.1). Cada una de las evaluaciones propuestas tiene como función la realización de los objetivos anteriormente expresados:

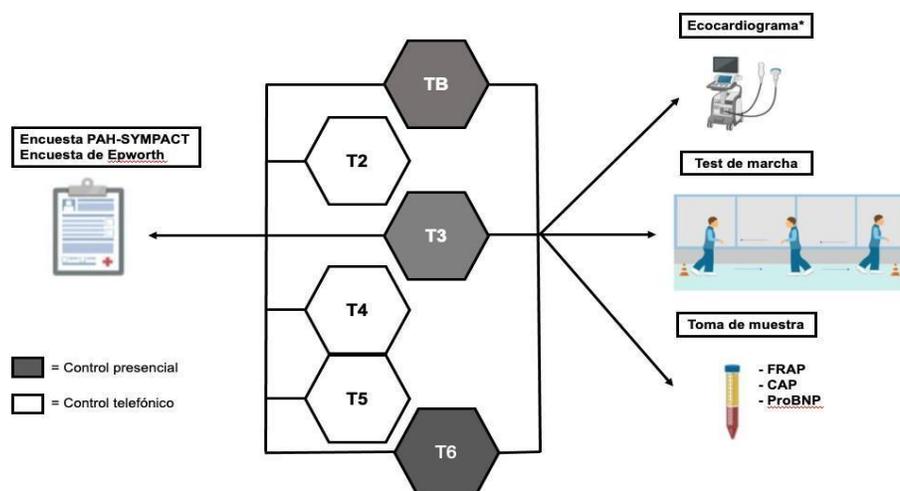


Figura 1. Diagrama del diseño experimental. *Ecocardiograma solo se realizó en los tiempos TB y T6.

1. **Examen clínico:** En los tiempos TB, T3, y T6 se realizó a cada paciente una evaluación clínica que consiste en una anamnesis y examen físico. En la anamnesis se registra de forma categórica la presencia o ausencia de los síntomas que se consideran relevantes y característicos de esta enfermedad según las guías de la ESC/ERS del año 2022: disnea, palpitaciones, fatiga, síncope y dolor torácico². Se registra en cada consulta si en el período estudiado existieron hospitalizaciones por cualquier causa.

El examen físico general incluyó dos variables antropométricas, el peso y la estatura, con posterior cálculo del índice de masa corporal (IMC). Este fue realizado en una balanza mecánica por personal de enfermería. El examen segmentario se realizó según lo previamente descrito¹³⁹. Se registran de forma dicotómica los hallazgos que son relevantes para identificar descompensación de esta enfermedad según las guías clínicas vigentes². El examen segmentario se describe a continuación:

- Examen físico cervical: se evalúa la presencia o ausencia de yugulares ingurgitadas a 30°.
- Examen físico cardiológico: Se registra la presencia o ausencia del componente pulmonar del segundo ruido cardíaco, y la presencia de soplos a la auscultación del foco pulmonar.
- Examen físico abdominal: Se registra la presencia o ausencia de hepatomegalia.
- Examen físico de extremidades: se registra la presencia o ausencia de edema mediante signos de la fóvea.

El examen físico se realizó por las Drs. Mónica Zagolin y Alicia de la Fuente. Se realizó una base de datos en Excel, en la que se registraron de forma categórica los datos anteriormente expuestos. Estas atenciones presenciales también fueron registradas en la ficha clínica electrónica del Instituto Nacional del Tórax, como respaldo médico legal de la atención al paciente.

2. **Clase funcional:** En cada control médico se evaluó la CF-OMS descrita en la guía ESC/ERS del 2022². Esta se compone de 4 categorías: CF I: sin limitación a la actividad física. CF II: Ligera limitación a la actividad física por disnea, fatiga, dolor torácico o síncope. CF III: Marcada limitación a la actividad física por disnea, fatiga, dolor torácico o síncope. CF IV: Incapaz de realizar cualquier actividad física por disnea, fatiga, dolor torácico o síncope. Esta evaluación se llevó a cabo por las Drs. Mónica Zagolin y Alicia de la Fuente.

3. **Caminata 6 min (TC6M):** Este examen consiste en medir la distancia que puede caminar una persona en 6 minutos). El examen se realiza en un pasillo recto, plano, de 30 metros de longitud de acuerdo a las normas de la *American Thoracic Society*⁸⁴. Se cuenta con un cronómetro, conos para marcar extremos del pasillo, sillas ubicadas para que el paciente pueda descansar, un oxímetro de pulso, un monitor de signos vitales, cinta adhesiva para marcar los lugares de detención, carro de paro, tubo portátil de oxígeno, una silla de ruedas, y una camilla.

Se implementó la escala de Borg (ver anexo 3) y una toma de signos vitales previo y al finalizar la caminata. En caso de dolor torácico, disnea intolerable, calambres en las piernas, diaforesis, cianosis, o fatiga, la prueba se detuvo. Una vez terminada la prueba el paciente debe permanecer 10 minutos en reposo, para realizar un control de signos vitales a los 1 y 5 minutos. Si al término de los 10 minutos el paciente se encuentra estable, la prueba habrá terminado. Este examen se llevó a cabo por el equipo de kinesiólogos del INT, según el Manual de procedimientos de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias (SER)¹⁴⁰, en los tiempos TB, T3, y T6 de cada paciente.

4. **Ecocardiografía:** Los pacientes fueron estudiados en la Unidad de Ecocardiografía del INT mediante ecocardiografía transtorácica (ETT) en los tiempos experimentales TB y T6. La ecocardiografía es una técnica no invasiva que fue realizada en forma adicional e independiente a los estudios ecocardiográficos

requeridos por su médico tratante. Se utilizaron dos equipos de alta sofisticación, Vivid E9 (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) con transductor transtorácico volumétrico 4D. Los estudios fueron almacenados en formato digital con identificación numérica de 4 dígitos aleatorizados, asegurando el anonimato y la protección de datos del paciente. Todos los exámenes ecocardiográficos fueron realizados por el Dr. Víctor Parra del INT y del Programa de Fisiopatología, Instituto de ciencias biomédicas (ICBM), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. El Dr Parra posee acreditación en ecocardiografía y más de 15 años de experiencia en la técnica, estuvo a cargo de la adquisición de las imágenes y del análisis off-line con la Dra de la Fuente (Echopac, GE Vingmed Ultrasound y QLab Philips). Se realizaron los siguientes análisis:

- Estudio morfológico de cavidades derechas, evaluación de las dimensiones diastólicas estándares del VD, en proyección apical de 4 cámaras.
- Funcionalidad del VD mediante análisis de deformidad (strain), el cambio de área fraccional (CAF), y la estimación de la presión sistólica de arteria pulmonar (PAPs) basado en las guías clínicas vigentes^{44,141,142}.
- Para el estudio de la función valvular se determinó desde la proyección apical de 4 cámaras, la excursión del anillo tricuspídeo en sístole, por modo M (TAPSE).
- Diámetro del tronco de arteria pulmonar, la dimensión de aurícula derecha y el diámetro de vena cava inferior (VCI). Además, se evaluó la presencia de derrame pericárdico.
- Estudio de la función sistólica ventrículo izquierdo (VI) mediante estimación de su fracción de eyección (FEVI) por métodos bidimensionales (2D).

5. **Toma de muestra de sangre venosa:** esta muestra se obtuvo en cada control de los tiempos TB, T3 y T6, procedimiento realizado por las enfermeras del INT, según el protocolo institucional¹⁴³. Este procedimiento se realiza con una agujas de diámetro 21 G, jeringas de 10 cc, adaptador de tubo al vacío, ligadura elástica, guantes de procedimiento, tórula de algodón, alcohol al 70% y dos tubos EDTA. Posterior a un lavado de manos, se realiza examen físico para evaluar la

vena a puncionar. Una vez escogida, se instala la ligadura elástica 5 cm superior al área escogida. Se colocan los guantes de procedimiento, se desinfecta la piel, se punciona la vena elegida con una aguja conectada a un tubo sellado al vacío, se conecta al tubo EDTA. Se obtienen dos tubos EDTA con 4 ml de muestra cada uno. Las muestras fueron almacenadas en un cooler con hielo en el que son trasladados al laboratorio donde fueron inmediatamente centrifugadas (5000 rpm refrigerada, PrismR, Labnet) para obtener el plasma. El plasma fue conservado en alícuotas debidamente rotulados con el número del paciente y el tiempo experimental a -80°C hasta su uso.

Todas las muestras fueron obtenidas entre las 11-16 horas, que se encuentra dentro del rango horario donde se sabe que los niveles plasmáticos de melatonina están bajos y estables¹⁴⁴.

Estas muestras se utilizaron para determinar la capacidad antioxidante mediante el ensayo FRAP¹⁴⁷ y el ensayo CAP¹⁴⁸. Los análisis de las muestras plasmáticas se realizaron en el Laboratorio de Función y Reactividad Vascular, Programa de Fisiopatología, ICBM, en la Facultad de Medicina Oriente, bajo la supervisión del Dr. Emilio Herrera.

6. FRAP (Ferric Reducing Ability of the Plasma): Este test evalúa la capacidad reductora de hierro del plasma. Se basa en el principio que en condiciones de pH bajo la molécula tripiridiltritiazino férrico se reduce a su forma ferrosa produciendo un complejo de color azul, cuya máxima absorbancia se da 593 nm¹⁴⁵. Se realiza según lo previamente descritos previamente. En resumen, previo lavado de los materiales con agua bidestilada, se incubó una mezcla de solución FRAP (0,3M de tampón acetato: 0,01 M de tripirinil-s-tirazina: 0,02 M de $\text{FeCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$, 10:1:1), posteriormente se incubó, a 25°C en oscuridad. En una placa de nitrocelulosa se añaden 900 microlitros de solución FRAP, 90 microlitros de agua y 30 microlitros de la muestra. En espectrofotómetro (UV-Vis 6305, Jenway ®, a 593nm) se leyó la absorbancia luego de 10 minutos. Se calculó

la cantidad de ion ferroso producido (Fe^{2+}), de acuerdo con una curva estándar¹⁴⁶

7. **CAP (Capacidad Antioxidante Total):** La actividad antioxidante total de todos los constituyentes del plasma (vitaminas, proteínas, lípidos, glutatión, ácido úrico etc.) fue medida mediante un kit comercial (Cayman Antioxidant Assay Kit). Este ensayo se basa en la capacidad de los antioxidantes del plasma de las muestras para inhibir la oxidación del ABTS (2,2'-Azino-di-[3- etilbenzotiazolina sulfonato]) por la metmioglobina. Se mezclaron 10 μl muestra, 10 μl de metmioglobina, 150 μl de ABTS y 40 μl de peróxido de hidrógeno, incubándose por 5 min para después ser leído mediante el espectrofotómetro a una absorbancia de 405 nm. Los resultados obtenidos fueron comparados una curva de Trolox, un análogo soluble en agua del antioxidante tocoferol, y se cuantificaron como equivalentes milimolares de trolox¹⁴⁷.

8. **Encuestas de calidad de vida:** Las encuestas consistieron en entrevistas con el paciente cada 1 mes, donde se evaluó la adherencia al tratamiento (dosis, horario, persistencia) y la sensación del paciente. Para evaluar la sensación del paciente, se aplicó el cuestionario PAH-SYMPACT. Esta cuenta con cuatro dominios: dominio 1 síntomas cardiopulmonares, dominio 2 síntomas cardiovasculares, dominio 3 impacto físico y dominio 4 impacto cognitivo emocional (ver anexo 4).

El principal efecto adverso reportado de la melatonina es la somnolencia, por lo que se determinó el grado de somnolencia mediante la escala para la somnolencia diurna de Epworth (ver anexo 5).

Todas las encuestas se aplicaron por la Dra. Alicia de la Fuente, ya sea presencial (en los tiempos B, T3 y T6) o vía telefónica (en los tiempos T2, T4 y T5).

Análisis Estadístico

Para el cálculo del tamaño muestral, se consideró que el desenlace principal de nuestro estudio es la distancia recorrida en el test de caminata 6 minutos. En la literatura se señala entre 31– 42 metros como efecto clínicamente relevante. Para un intervalo de confianza de 95%, se considera una desviación estándar histórica de 62,4 metros⁸³. En vista a lo anterior, se utilizó la fórmula $(Z \times DS / \text{tamaño efecto}) / 2$, y asumiendo un 10% de posibles pérdidas en el lapso de 6 meses, se determinó estudiar a 22 pacientes. Para este estudio se reclutaron 24 pacientes. Se consideraron en los análisis estadísticos solo a los pacientes que hubieran completado la totalidad de los controles (19 de los 24 reclutados).

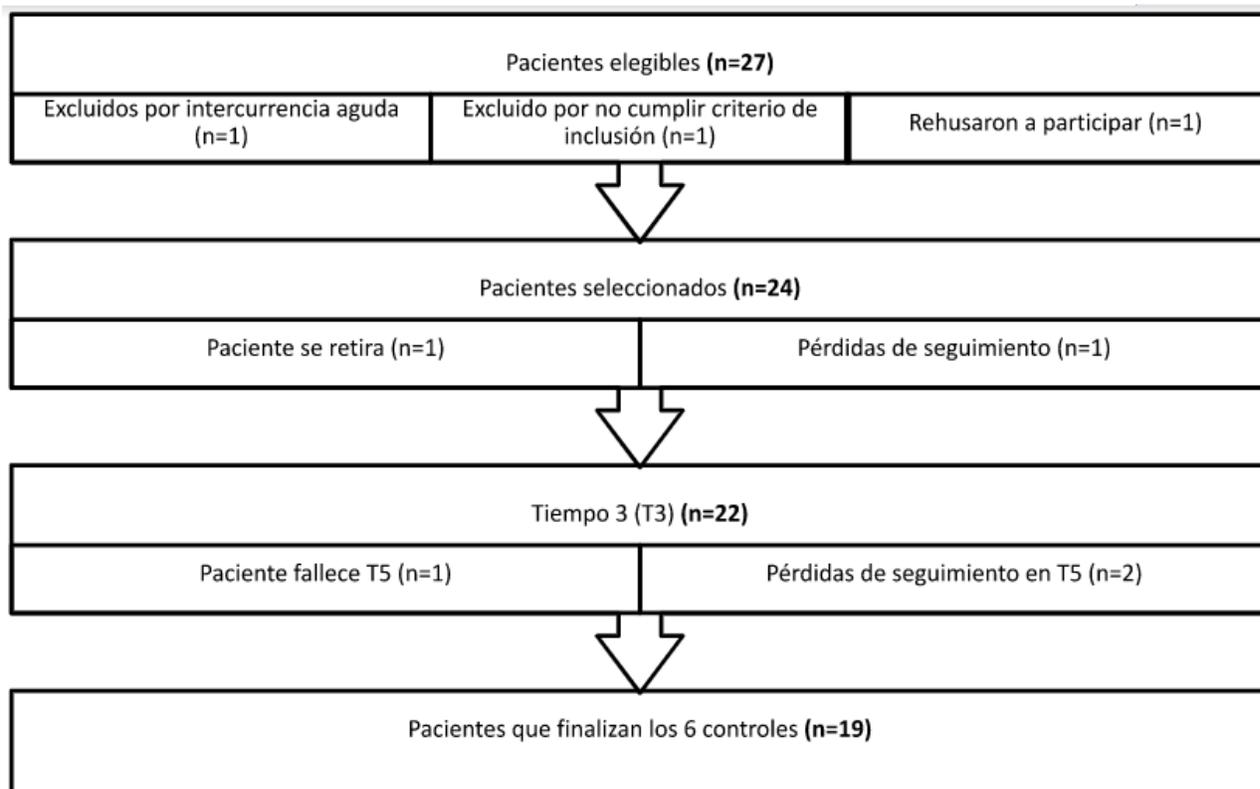
Se utilizó el software GraphPad Prism 9 para el análisis de la información.

Se aplicó una prueba de Shapiro Wilks para determinar la distribución de los datos. Para el análisis del comportamiento de las variables en los distintos tiempos del protocolo, se utilizó la prueba de ANOVA de una vía para los datos con distribución normal, con las comparaciones post test con la prueba de Dunnett. Para las variables que no distribuyen normal se utilizó la prueba de Kruskal Wallis con un post test de comparaciones múltiples de Dunn. Se utilizó la prueba de McNemar para las variables dicotómicas pareadas. Para el análisis de frecuencias se utiliza chi cuadrado. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa donde el valor $p \leq 0,05$.

Resultados

De los 27 pacientes elegibles se excluyen a dos pacientes; una se excluye por interconurrencia ginecológica y otra porque declara ser usuaria de oxígeno domiciliario nocturno. Además, un paciente rehusó participar. Por lo tanto, se seleccionaron 24 pacientes que cumplieron con los criterios de selección. Durante el seguimiento hubo 5 pérdidas (Figura 2). De estas cinco, sólo una se asoció a mala tolerancia al medicamento. La paciente reportó un episodio de asfixia nocturna, episodio que no fue objetivado, sin clara relación con la melatonina. La paciente decidió no asistir a los controles posteriores por lo que no para evaluar otros diagnósticos diferenciales que expliquen esta sintomatología. Además, lamentablemente falleció otra paciente durante el estudio, secundaria a una hemoptisis masiva.

Figura 2. Diagrama de flujo de la participación de los pacientes del estudio en los diferentes tiempos experimentales.



Se reclutaron 24 pacientes de un promedio de edad de 40 años, 22 de sexo femenino (Tabla 1). El promedio de IMC fue de 29,6 kg/m², con el 84% de la muestra en la categoría de sobrepeso u obesidad, sin cambios durante el seguimiento. El 79% de la muestra corresponde hipertensión pulmonar de etiología idiopática. La mayoría de la muestra reportó una clase funcional de la OMS de II. La escala de REVEAL al ingreso fue catalogado con riesgo entre bajo a intermedio en un 91,6% de los casos, 3 casos de riesgo elevado. Se reportaron comorbilidades de variada índole, siendo la hipertensión arterial sistémica la más prevalente con un 33% (n=8), seguida del hipotiroidismo 16,6%(n=4). Todos los pacientes estaban en tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil), 16 de ellos con antagonistas de los receptores de la endotelina, de los cuales 8 además utilizaba agonistas de las prostaciclina (Tabla 1). Esta tabla contiene datos de los 24 pacientes reclutados. Los análisis estadísticos presentados a continuación se realizaron con los 19 pacientes que finalizaron la totalidad de los controles.

Tabla 1. Características de los pacientes al ingreso al estudio.

Edad (años)	39,7 ± 11,3 (22-59)
Sexo femenino	92% (n=22)
Índice masa corporal (kg/m ²)	29,6 ± 4,6 (19,3 -38,1)
Talla (cm)	158 ± 6 (144– 175)
Peso (kg)	73,8 ± 12,2 (47-97)
Etiología HAP (idiopática)	79,1% (n=19)
Etiología HAP (AER)	12,5 %(n=5)
Escala de clase funcional de la OMS (I/II/III/IV)	0 / 83,3% (n=20) / 16,6% (n=4) / 0

Presión de arteria pulmonar (mmHg)	75,8 ± 20,0 (50-120)
Estratificación de riesgo: Escala de REVEAL al ingreso (bajo/intermedio/alto)	50%(n=12)/41,6%(n=10)/8,3%(n=2)
Asma	8,3% (n=2)
Hipertensión arterial sistémica	33,3% (n=8)
Patología psiquiátrica	8,3% (n=2)
Patología neurológica	8,3% (n=2)
Patología endocrinológica (hipotiroidismo)	16,6% (n=4)
Anemia	4,1% (n=1)
Terapia Específica: inhibidores fosfodiesterasa	100% (n=24)
Terapia Específica: antagonista receptor endotelina	66,6% (n=16)
Terapia Específica: análogo sintético de prostaciclina	33,3% (n=8)
Terapia no específica: Diuréticos	95,8% (n=23)
Terapia no específica: Antihipertensivos (IECA, ARA II)	33,3% (n=8)
Terapia no específica: Anticoagulación	20,3% (n=5)
Terapia no específica: Beta bloqueo	33,3% (n=8)
Corticoides	8,3% (n=2)

La información está representada como número de sujetos (n). Para las variables continuas se expresa como promedio, desviación estándar y rango. Las variables dicotómicas se expresan en porcentaje, seguida del valor absoluto. Abreviaciones: AER: asociado a enfermedad reumatológica. OMS: Organización Mundial de la Salud. REVEAL: Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. ARA II: Antagonistas del receptor de la angiotensina II.

Evaluación clínica de los pacientes

La CF-OMS se analizó mediante una prueba de Kruskal Wallis y un post test de comparación de Dunn, comparándolas con el TB. No se encontraron diferencias significativas entre TB al mes 3 ($p=0,93$), al mes 6 ($p=0,66$) (Tabla 2).

Tabla 2. Capacidad funcional de la OMS de los pacientes durante el protocolo experimental.

		TB (n=19)	T3 (n=19)	T6 (=19)
CF-OMS	I	0	5,2% (n=1)	0
	II	78,9% (n=15)	84,2% (n=16)	100% (n=19)
	III	21% (n=4)	10,5% (n=2)	0
	IV	0	0	0
	Promedio	2,2 ± 0,0	2,0 ± 0,0	2,0 ± 0,0
	Mediana	2	2	2

Capacidad funcional de la OMS en TB, T3 y T6. Se expresa el resultado para 19 pacientes en forma de porcentaje y número absoluto. Se realizó la comparación de T3 y T6 respecto al basal. No se encuentran diferencias significativas. Abreviaciones: CF-OMS = Capacidad funcional de la Organización Mundial de la Salud. TB = tiempo basal. T3= tiempo 3. T6= tiempo 6. Clase 1: síntomas no limitan las actividades de la vida diaria. Clase 2: limitación moderada a las actividades físicas de la vida diaria. Clase 3: Presenta severa limitación a la actividad física pero confortable en reposo. Clase 4: presenta sintomatología en reposo. * $p<0,05$ vs TB

Respecto a la presencia de síntomas, se comparó la presencia o ausencia de estos respecto a TB, mediante el test de McNemar. Hubo diferencias estadísticamente significativas para los síntomas palpitations, disnea y fatiga (Tabla 3). El síntoma "síncope" 3 veces durante el período estudiado, una vez por cada período.

Tabla 3. Presencia de síntomas.

Síntomas	TB (n=19)	T3 (n=19)	T6 (=19)
Palpitaciones	84,2% (n=16)	47,3%(n=9)*	42,11 (n=8)*
Disnea	89,4% (n=17)	84,2%(n=16)*	57,8% (n=11)*
Fatiga	84,2% (n=16)	47,3% (n=9)*	36,8% (n=7)*
Dolor torácico	31,5% (n=6)	15,7% (n=3)	21,0% (n=4)

Se expresa el resultado para 19 pacientes en cuanto a la presencia o ausencia de síntomas, en forma en porcentaje y número absoluto. Se realizan comparación de T3 y T6 respecto al basal mediante la prueba de McNemar. En cuanto al síntoma “palpitaciones” hubo diferencias en ambos comparaciones TB→T3 $p=0,045$, y TB→T6 $p=0,013$. En cuanto al síntoma “disnea” no hubo diferencias entre TB→T3, pero si entre TB→T6 $p=0,041$. En cuanto al síntoma “fatiga” hubo diferencias en las dos comparaciones realizadas, TB→T3 $p=0,045$ y TB→T6 $p=0,007$. En cuanto al síntoma dolor torácico no hubo cambios en el período estudiado..Abreviaciones: TB = tiempo basal. T3= tiempo 3. T6= tiempo 6 ($p<0,05$, test de McNemar): * vs TB.

En cuanto al examen físico, este se realizó en cada control con una evaluación de las variables antropométricas. La estatura promedio fue 1,47 m, con un error estándar de 12,4 cm y un rango de 1,44 m - 1,68m. Los datos de peso e IMC se detallan en la tabla 4. Ninguna de las variables antropométricas registró una variación relevante mediante la prueba de ANOVA.

Tabla 4. Variables antropométricas durante el protocolo experimental.

Promedio, error standard, (rango)	TB (n=19)	T3 (n=19)	T6 (=19)
Peso (kg)	72,0 ± 2,6(47-95)	72,7± 2,9 (47 - 100)	72,5± 2,7 (47- 96)
Estatura (cm)	157.1 ± 1,2 (144 - 168)	157.1 ± 1,2 (144 - 168)	157.1 ± 1,2 (144 - 168)
IMC (kg/m ²)	29,2 ± 1,03 (19,3- 34,2)	29,4 ± 1,1 (19,3- 39,0)	29,4 ± 1,0 (19,3- 37,5)

Las variables se expresan en promedio, error estándar y rango. Se realizan comparación de T3 y T6 respecto al basal mediante una prueba de ANOVA. Abreviaciones: IMC = índice de masa corporal TB=tiempo basal, T3= tiempo 3, T6= tiempo 6. ($p < 0,05$, test de ANOVA): * vs TB.

En cuanto a los hallazgos al examen físico segmentario, este se registró de forma dicotómica, y no hubo diferencia significativa en los diferentes períodos de la evaluación (Tabla 5).

Tabla 5. Hallazgos al examen físico

	TB (n=19)	T3 (n=19)	T6 (=19)
Yugulares	26,3% (n=5)	15,7% (n=3)	10,5% (n=2)
P2 aumentado	36,8% (n=7)	31,5% (n=6)	31,5% (n=6)
Soplo	31,5% (n=6)	31,5% (n=6)	36,8% (n=7)
Hepatomegalia	42,1% (n=8)	26,3% (n=5)	31,5% (n=6)
Edema	21,0% (n=4)	15,7% (n=3)	15,7% (n=3)

Se expresa el resultado para 19 pacientes en cuanto a los hallazgos del examen físico en forma de número absoluto y porcentaje. Se realizan comparación de T3 y T6 respecto al basal mediante la prueba de McNemar. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Abreviaciones:

P2= componente pulmonar del segundo ruido cardíaco. TB=tiempo basal, T3= tiempo 3, T6= tiempo 6. * $p < 0,05$ Diferencia estadística ($p < 0,05$, test de McNemar): * vs TB.

Evaluación de calidad de Vida: Encuesta PAH-SYMPACT

Esta encuesta se analizó de acuerdo con el puntaje total y separado por dominios. El detalle de las preguntas está en el Anexo 4.

Para evaluar el comportamiento de las variables en el tiempo se utilizó la prueba de ANOVA o Kruskal Wallis según corresponda, seguido de un test de comparaciones múltiples. Además se comparó cada tiempo experimental por separado con TB mediante una prueba t de student.

Para el análisis total del puntaje de la escala PAH- SYMPACT se realiza una sumatoria del puntaje obtenido en todos los dominios (figura 3.A). Esta sumatoria distribuyó de forma normal, por lo que se somete a un análisis de ANOVA en la que se obtienen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,008$), con un post test de comparaciones múltiples de Dunnett en el que se comparan todos los tiempos respecto a TB. Se obtienen diferencias estadísticamente significativas en TB→T5 (figura 3.A). Se realiza una prueba t student pareado de cada tiempo experimental comparado con TB, obteniéndose diferencias en TB→T2, TB→T4 y TB→T6 (figura 3.A).

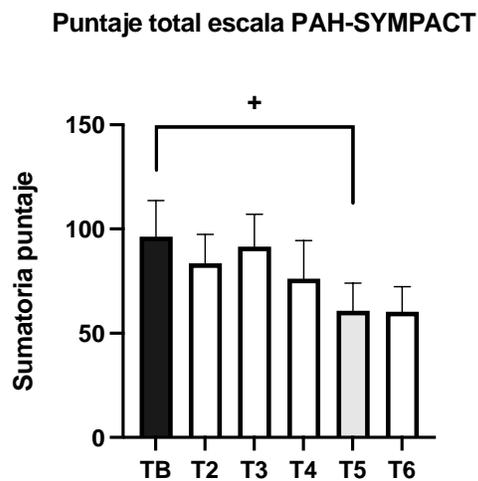
Los dominios se analizaron también por separado. Para esto se realizó una sumatoria del puntaje de cada pregunta, y se evaluó su evolución en el tiempo mediante una prueba de Kruskal Wallis, con un post test de comparaciones múltiples de Dunn. De igual manera que en la sección previa, se realizan comparaciones de TB con cada tiempo experimental.

Mediante la prueba de Kruskal Wallis en el dominio 1 “Síntomas cardiopulmonares” no se obtuvieron diferencias significativas con un $p=0,48$, sin diferencias significativas en el test de comparaciones múltiples. El dominio 2 “Síntomas cardiovasculares” , no se obtuvieron diferencias significativas con un $p= 0,25$, sin diferencias en la prueba de comparaciones múltiples. El dominio 3 “Impacto físico” se obtuvieron diferencias significativas con un $p=0,05$. En el test de comparaciones

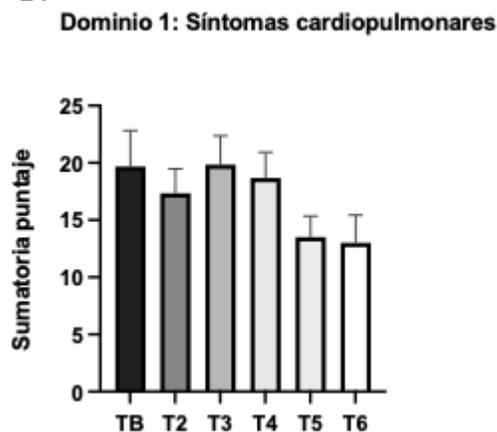
múltiples de Dunn se obtuvieron diferencias TB→T6 $p=0,02$ (figura 3.D). Por último el dominio 4 “ Impacto cognitivo emocional” no se obtuvieron diferencias significativas con un $p=0,27$, sin diferencias en la prueba de comparaciones múltiples. En la figuras 3.B, 3.C, 3.D y 3.E se realizaron comparaciones mediante una prueba de Wilcoxon, donde se comparó cada tiempo experimental con TB. Se observaron diferencias en el dominio 3 “Impacto físico” al comparar TB→T2, TB→T4, TB→T5, TB→T6 (Figura 3.D).

Figura 3. Puntaje escala PAH-SYMPACT.

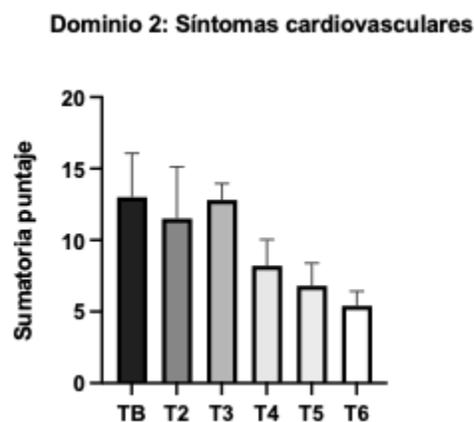
A.



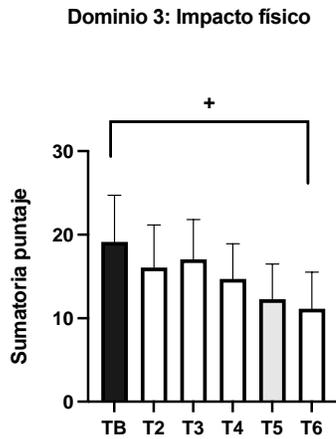
B.



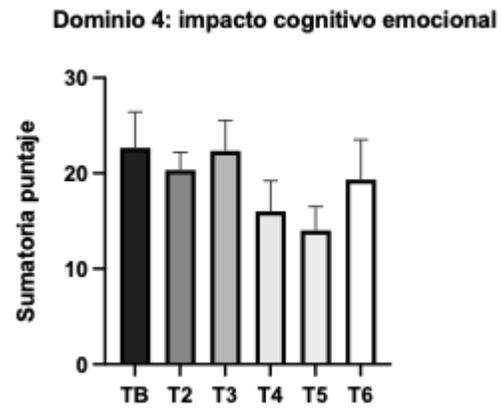
D.



C.



E.



Gráficos de barra que representa el promedio, y el error estándar de cada tiempo experimental. Se realiza una comparación mediante un t-test pareado o una prueba de Wilcoxon. Las comparaciones son entre TB con cada tiempo experimental. ($p < 0,05$, t-test): * vs TB. ($p < 0,05$, ANOVA):+ vs TB

3.A Puntaje total de la escala de PAH SYMPACT. Se obtienen diferencias TB→T2 $p = 0,038$, TB→T4 $p = 0,004$, TB→T5 $p = 0,004$, y TB→T6 $p = 0,032$, excepto en TB→T3 $p = 0,26$.

3.B Dominio 1. Sin diferencias significativas en ninguna de las comparaciones realizadas

3.C Dominio 2. Sin diferencias significativas en ninguna de las comparaciones realizadas

3.D Dominio 3. Se obtienen diferencias TB→T2 $p = 0,031$, TB→T4 $p = 0,015$, TB→T5 $p = 0,015$ y TB→T6 $p = 0,015$. Sin diferencias significativas en TB→T3.

3.E Dominio 4. Sin diferencias significativas en ninguna de las comparaciones realizadas.

Abreviaciones: TB= tiempo basal, T2= tiempo 2, T3= tiempo 3, T4= tiempo 4, T5 = tiempo 5, T6= tiempo 6. Diferencia estadística.

Evaluación de somnolencia: Encuesta EPWORTH

Ninguno de los pacientes reportó somnolencia significativa, ni solicitó suspender el medicamento debido a efectos adversos. Los resultados de la escala de Epworth se clasifican en 1 - 6 puntos = sueño normal, 7-8 puntos= somnolencia media, y 9-24 puntos = somnolencia patológica. Se realizó un análisis por medio de la prueba de Wilcoxon, en la que no hubo diferencias estadísticamente significativas en los diferentes períodos (Tabla 7).

Tabla 7. Escala de Epworth.

	TB	T2	T3	T4	T5	T6
1-6 puntos (normal)	89,4% (n=17)	84,2% (n=16)	89,4% (n=17)	94,7% (n=18)	84,2% (n=16)	89,4% (n=17)
7-8 puntos (somnolencia media)	5,2% (n=1)	10,5% (n=2)	5,2% (n=1)	0	10,5% (n=2)	5,2% (n=1)
9-24 puntos (somnolencia severa)	5,2% (n=1)	5,2% (n=1)	5,2% (n=1)	5,2% (n=1)	5,2% (n=1)	5,2% (n=1)

Están representados el número absoluto y en porcentaje de pacientes en porcentaje, que reportó Somnolencia normal, media o patológica en el estudio. Se realiza una comparación mediante una prueba de Wilcoxon. Las comparaciones son entre TB con cada tiempo experimental. No se obtienen diferencias significativas. Abreviaciones: TB= tiempo basal, T2= tiempo 2, T3= tiempo 3, T4= tiempo 4, T5 = tiempo5, T6= tiempo 6. *p<0,05

Test de caminata 6 minutos

Todos los pacientes ejecutaron y terminaron el TC6M en todos los tiempos experimentales (TB, T3 y T6) (Tabla 7). Se analizaron los datos en el tiempo mediante un test de ANOVA o Kruskal Wallis según su distribución, y posteriormente se realizó la prueba de comparaciones múltiples que corresponda. En ninguno de los valores asociados a la presión arterial hubo cambios significativos, excepto en la presión sistólica final que disminuye entre TB a T3, cambio que no se mantiene en T6. La frecuencia cardíaca inicial tuvo una

disminución significativa entre los tiempos TB→T6 (Tabla 7 , Fig 4.A). El Delta FC (FC final – FC inicial) registró que los pacientes presentaron una mayor elevación de la FC frente al ejercicio, y que esta fue estadísticamente significativa de TB→T6 (Tabla 7, Fig 4.C). Pese a esto no se registran cambios en el parámetro HRR1(Tabla 7, Fig. 4.B). La FR inicial, la saturación y la escala de Borg, no tuvieron cambios significativos, pero la FR final aumentó de forma significativa TB→T6 (Tabla 7, Fig 5-6). No hubo diferencias en los valores de los metros caminados ni en el porcentaje de los metros caminados teóricos (Tabla 7, Fig 7.A-B). Las detenciones no fueron relevantes. Por último, no hubo cambios significativos a lo largo del tiempo en la percepción subjetiva de la disnea en la escala de Borg (Tabla 7).

Tabla 7. Valores del test de caminata de 6 minutos

	TB	T3	T6
PAS Inicial (mmHg)	117,0 ± 2,8	115,0 ± 3,2	115 ± 3,1
PAD inicial (mmHg)	70 ± 2,7	69 ± 2,2	67 ± 2,5
PAS final (mmHg) *	129 ± 3,7	122 ± 3	132 ± 4,3
PAD final (mmHg)	77,6 ± 8,8	77,3 ± 9,4	77,6± 10,6
PAM inicial (mmHg)	86 ± 2,5	84 ± 2,4	83 ± 2,5
PAM final (mmHg)	94 ± 2,3	92 ± 2,3	96 ± 2,9
FC inicial (lpm)	75,3 ± 2,4	72,5 ± 2,7	67,2 ± 2,4
FC final (lpm)	126,7 ± 5,0	125,6 ± 5,7	128,6± 8,7
FC 1 minuto (lpm)	110,6 ± 5,0	110 ± 5,7	110,4 ± 5,0
FC 5 minutos (lpm)	88,1± 2,7	87,1 ± 3,9	83,4 ± 3,4
FR inicial (rpm)	21,0 ± 0,7	21 ± 0,8	21 ± 0,9

FR final (rpm) *	31 ± 1,1	32 ± 1,4	33 ± 1,2
Sat inicial (%)	95 ± 0,4	95 ± 0,4	96 ± 0,4
Sat final (%) *	90,0 ± 2,4	91,2 ± 1,7	89,0 ± 2,2
Sat 1 min (%)	94 ± 1,1	94 ± 0,8	92,0 ± 1,6
Sat 5 min (%)	97 ± 0,3	97 ± 0,3	96 ± 0,4
Borg inicial	0 (0-3)	0 (0-3)	0 (0-2)
Borg final	4 (2 – 10)	5 (2 –8)	4 (2 -7)
Metros caminados	470 ± 15	476 ± 16	476 ± 14
% metros caminados teóricos	85%±3	86%±2,8	86%±2,5
Detenciones	0 (0-1)	0	0
HRR1 min (frec≥16lpm/ %)	10 (52,6%)	14(73,7%)	12 (63,2)
Delta FC *	51±4,6	50±6	64±5,1

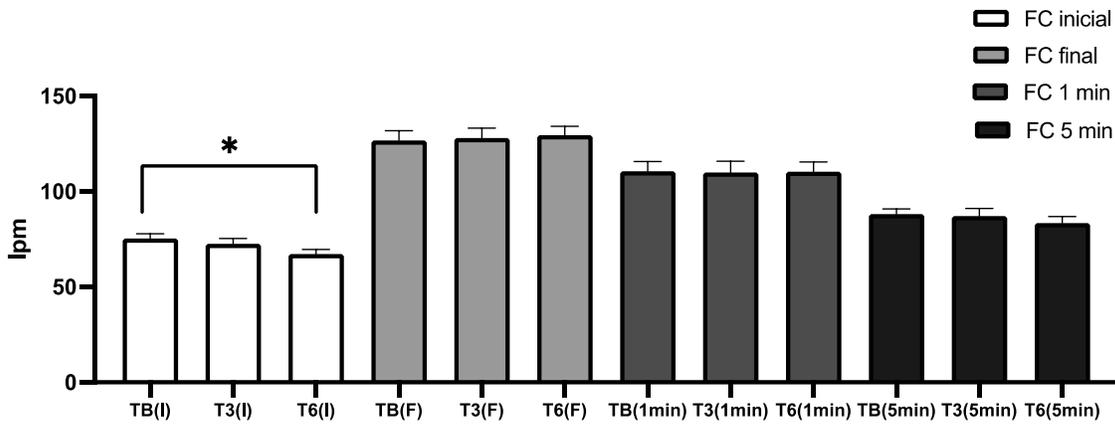
En esta figura se representan los valores obtenidos en el TC6M. Se expresan en promedio, y error estándar para las variables continuas. Las variables categóricas se expresan en mediana y rango. Se realizan comparaciones mediante el test de ANOVA para las variables paramétricas, y un test de Kruskal Wallis para las variables no paramétricas. Para el análisis de frecuencias (HRR1 ≥ o < 16 lpm) se realizó un análisis de frecuencia con prueba F de Fischer. Diferencia estadística (p<0,05, ANOVA)= *

No se encontraron diferencias significativas en los valores de PAS inicial, PAD inicial, PAD final, PAM inicial, PAM final, FC final, FC 1 min, FC 5 min, FR inicial, Sat inicial, Sat final, Sat 1 min, Sat 5 min, Borg inicial, Borg final metros caminados ni porcentaje de metros caminados. Hubo diferencias significativas en FC inicial (p=0,002), PAS final (p=0,033), FR final (p=0,04), y en Delta de FC (p=0,009). El resultado del post test de comparaciones múltiples se expresa en la Figura 4.-Figura 7. Abreviaciones: TB=tiempo basal, T3 = tiempo 3, T6= tiempo 6, PAS = presión arterial sistólica, PAD = presión arterial diastólica, PAM = presión arterial media, FC = frecuencia cardíaca, lpm = latido por

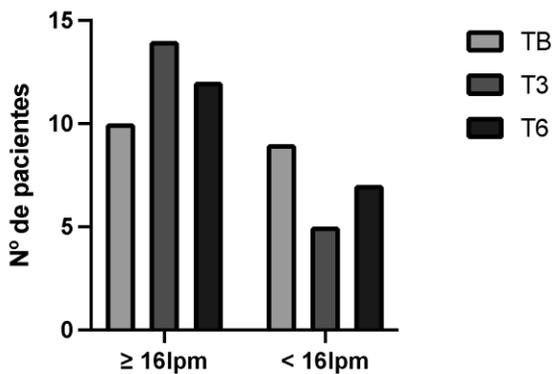
minuto, rpm=respiraciones por minuto, Sat= saturación. HRR1 = heart rate recovery 1 minute, delta FC= FC final – FC inicial.

Figura 4. Frecuencia cardíaca durante el test de caminata 6 minutos

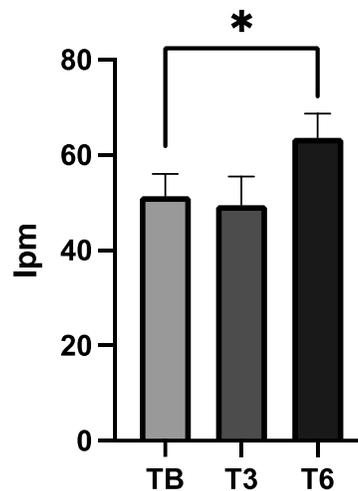
4.A Frecuencia cardíaca



4.B Heart Rate Recovery (HRR1)



4.C Delta frecuencia cardíaca



4.A Gráfico de barra (promedio, error estándar) que representa las frecuencias cardiacas del TC6M agrupadas según los diferentes momentos de toma durante el examen. Se expresan las diferencias encontradas mediante el post test de comparaciones múltiples de Dunnet. Se encontraron diferencias al comparar los valores de FC inicial de TB \rightarrow T6 ($p=0,001$). Diferencia estadística ($p<0,05$, Dunnet):* vs TB.

4.B Gráfico de barra que representa la frecuencia del HRR1 \geq o < 16 lpm. sin diferencias mediante el test F de Fischer

4.C Gráfico de barras (promedio, error estándar) que representa el delta de la FC en TC6M. Se expresan las diferencias encontradas mediante el post test de comparaciones múltiples de Dunnet.

Se encontraron diferencias al comparar los valores de FC inicial de TB→T6 ($p=0,001$). Diferencia estadística ($p<0,05$, Dunnet):* vs TB.

Figura 5. Frecuencia respiratoria durante el test de caminata 6 minutos.

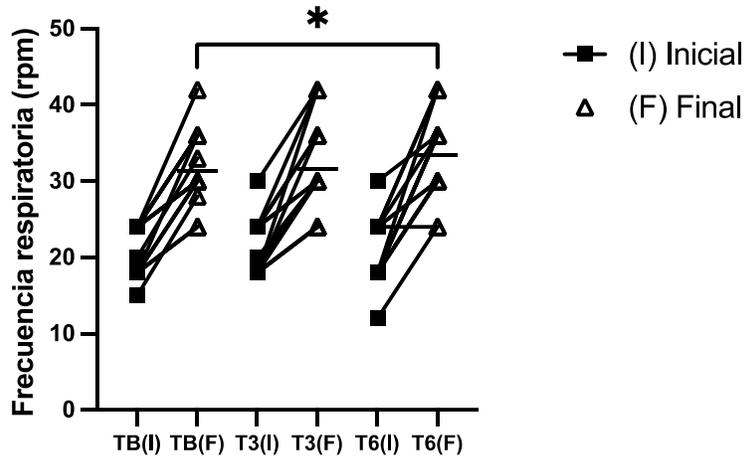


Gráfico tipo “antes – después” que representa la variación de este valor antes y después de la caminata, agrupada según el tiempo experimental. En el test de comparaciones múltiples de Dunnet se obtienen diferencias I TB→T6 con una $p=0,03$. Abreviaciones: TB= tiempo basal, T3=tiempo 3, T6 = tiempo 6 FR= frecuencia respiratoria, (I) = inicial. (F) = final. ($p<0,05$, Dunnet):* vs TB

Figura 6. Saturación de oxígeno durante el test de caminata 6 minutos.

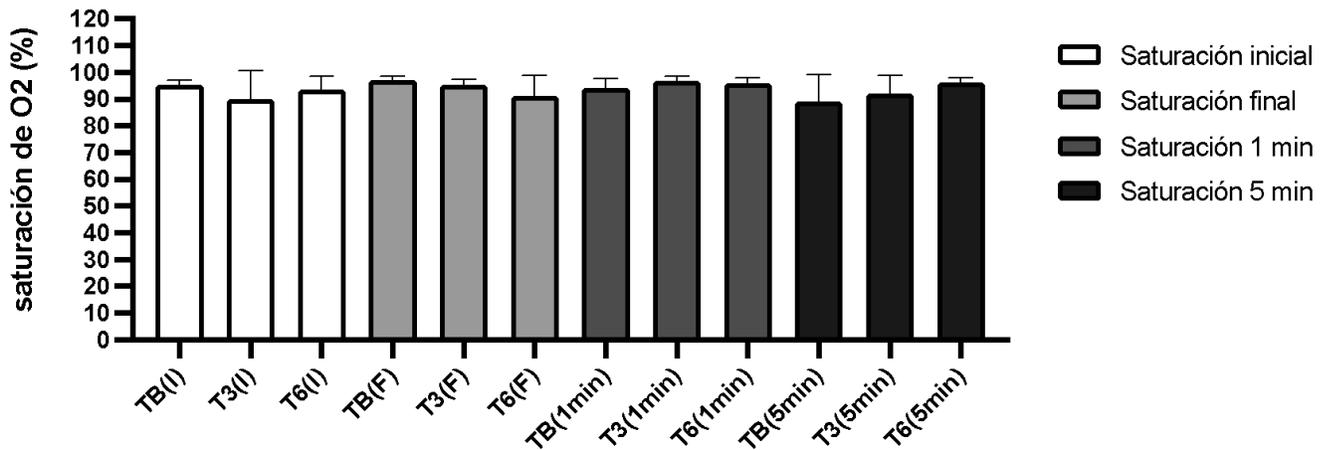


Gráfico de barra con promedios y error estándar que representa los valores de oximetría de pulso obtenidos en el TC6M. Se realizan comparaciones mediante una prueba de Dunnet, no se obtienen diferencias estadísticamente significativas en la saturación inicial, en la saturación final,, en la saturación al minuto, ni en la saturación a los 5 minutos. Abreviaciones: TB= tiempo basal, T3=tiempo 3, T6 = tiempo 6 FR= frecuencia respiratoria, (I) = inicial. (F) = final

Figura 7. Metros caminados durante el test de caminata 6 minutos.

7.A Promedio metros caminados

7.B Porcentaje metros caminados teóricos

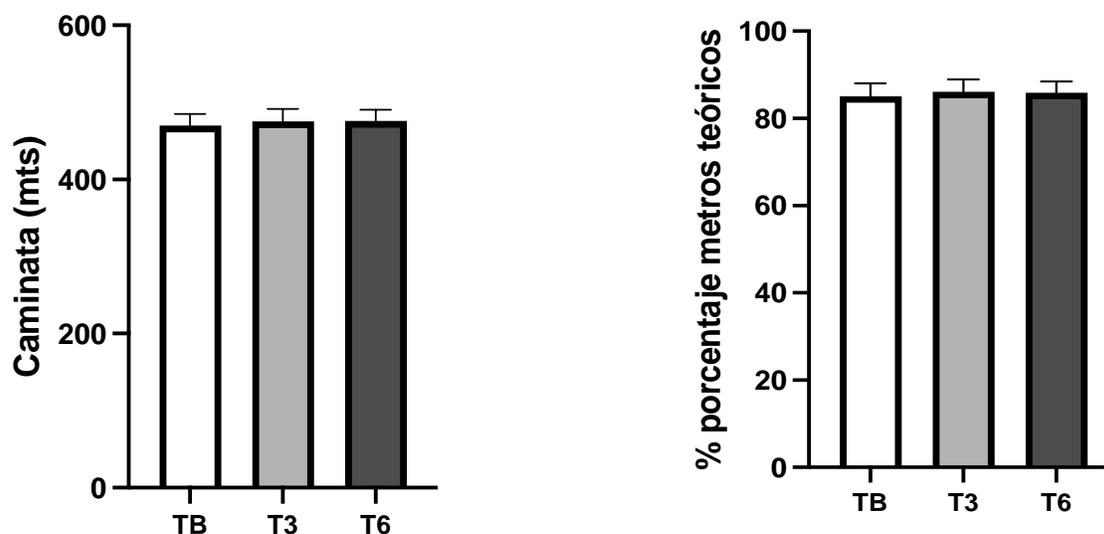


Gráfico de barras que representa los metros caminados y el porcentaje de metros caminados en promedio y error estándar. Se realizan comparaciones respecto a TB con la prueba de Dunnet.

7.A metros caminados en los diferentes tiempos experimentales, no se obtienen diferencias

7.B Porcentaje de los metros caminados teóricos en los diferentes tiempos experimentales, no se encuentran diferencias.

Abreviaciones: TB= tiempo basal, T3=tiempo 3, T6 = tiempo 6.

Ecocardiograma

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) promedio estuvo conservada tanto al TB como al mes 6 sin diferencias entre los periodos evaluados (Tabla 9).

Además, no se registraron cambios significativos en los parámetros morfológicos ni funcionales del corazón derecho entre los valores obtenidos al TB y al T6 (Tabla 9)

Se analizó la presencia de derrame pericárdico y se encontró presente en el 20,8% (n=5) de la muestra en el TB, el cual se mantuvo al mes 6. En el 100% de los casos se describió como leve o laminar.

La presencia de una dilatación de la aurícula derecha (DAD) > 18 cm² se considera relevante en el pronóstico de HAP, por lo que se realizó este análisis, encontrando solo un paciente con DAD<18 cm² en el TB, condición que se mantuvo en el mes 6.

Tabla 9. Valores ecocardiográficos.

	TB (n=19)	T6 (n=19)
Fracción eyección VI (%)	65,26±1,18%	64,16±1,4%),
Área aurícula derecha (cm²)	29,96 ± 1,73	27,93 ± 2,17
Cambio área fraccional (%)	32± 1,7	31 ± 1,7
PAPs (mmHg)	80± 4,6	77 ± 4,1
TAPSE (mm)	20 ± 0,82	20 ± 0,79
Strain (%)	-20 ± 1,5	-21 ± 1,2
Derrame pericárdico (si/no)	4(21,05%) / 15 (78,9%)	3(15,7%) / 16 (84,2%)

Se expresan en promedio y error estándar. Las diferencias se calculan mediante prueba de t student pareado para los valores paramétricos, y con una prueba de Wilcoxon para los no paramétricos. Para los análisis de frecuencia como la presencia o ausencia de DP se realizó prueba F de Fischer. Abreviaciones: TB= tiempo basal. T6= tiempo 6- PAPs = presión arterial pulmonar sistólica, TAPSE= tricuspid annulus plane systolic excursion.

Evaluación de la capacidad antioxidante

1. FRAP (ferric reducing ability of the plasma)

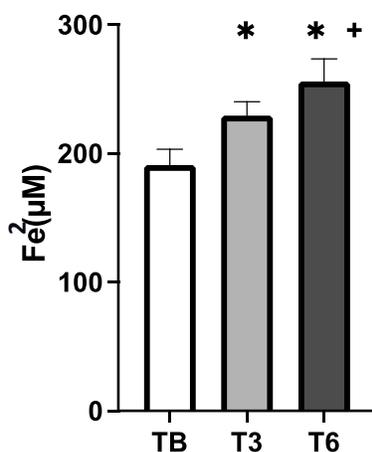
El tratamiento con melatonina aumentó significativamente, la capacidad reductora del plasma entre el tiempo (ANOVA de una vía, $p=0,0002$). El resultado del post test de comparaciones múltiples se expresa en la Fig. 9.A.

2. CAP (Capacidad antioxidante total)

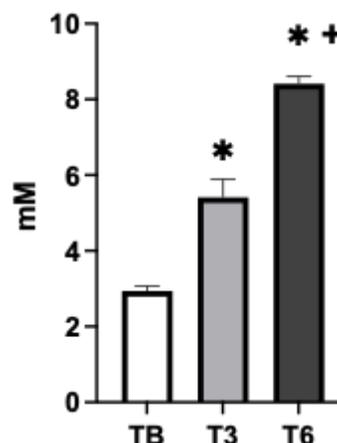
El tratamiento con melatonina aumentó significativamente la capacidad antioxidante total del plasma (ANOVA de una vía $p=0,0001$). El resultado del post test de comparaciones múltiples se expresa en la Fig. 9.B.

Figura 9. Capacidad reductora y antioxidante del plasma.

A. FRAP



B. CAP



Gráficos de barra que expresan promedios y error estándar. (A). FRAP, Al compararse con TB, mediante un una prueba de comparaciones múltiples de Tukey, se obtuvo entre TB→T3 $p=0,0001$ y entre TB→T6 $p=0,0005$. (B) La capacidad antioxidante del plasma del plasma se analizó mediante Al comparar los distintos tiempos experimentales mediante un prueba de comparaciones múltiples de tukey se obtuvo diferencias significativas en TB→T3, TB→T6 y T3→T6 (todos $p<0,0001$). Diferencia estadística ($p<0,05$): * vs TB (t-test) + vs T3(t-test). Abreviaciones: FRAP (ferric reducing ability of the plasma) ,CAP (Capacidad antioxidante total).

Otros hallazgos (imprevistos)

En cuanto a la infección por COVID-19, se decidió reportar este resultado, debido al reporte espontáneo de las participantes. De los 24 pacientes en estudio, todos los casos se presentaron en plena ola de la variante Omicrón en el período entre enero – marzo del 2022. Todos los casos presentan una prueba de PCR (*protein chain reaction*) que acredite el diagnóstico. El 100% de los casos fueron catalogados como leves, sin requerimiento de ninguna forma de oxígeno suplementario u hospitalización. Se presentó un caso de hospitalización por neumonía y hemoptisis, el cual ocurrió en otro centro asistencial regional. Consiste en una paciente femenina de 27 años, la cual pese a reportar una CF OMS II, presentó durante su seguimiento marcadores de mal pronóstico como un escala de REVEAL 10 puntos. Completó su seguimiento hasta el mes 5. Se constató su fallecimiento en una segunda hospitalización debido a una hemoptisis masiva.

Discusión

Este estudio clínico-experimental, longitudinal prospectivo muestra fundamentalmente que los pacientes con hipertensión pulmonar grupo I de la OMS tratados con melatonina logran presentar mejores índices de calidad de vida, mejoría en la evaluación subjetiva de los síntomas, disminución en la frecuencia cardíaca basal, aumenta la frecuencia cardíaca en respuesta al ejercicio y un aumento de la capacidad reductora a través de la medición de marcadores bioquímicos del stress oxidativo. Por otro lado, melatonina no logró demostrar mejoría de la capacidad funcional por la escala de la OMS, ni un aumento de los metros caminados, ni cambios en los parámetros ecocardiográficos. Dado todo lo anterior, tampoco se demostró un cambio en escalas pronósticas como son el escala de REVEAL.

Del punto de vista clínico, los pacientes fueron evaluados de manera multiparamétrica como sugieren las guías y procedimientos de expertos^{2,49}. En la evaluación clínica, los pacientes tratados con melatonina no cambiaron en forma significativa su clase funcional de I-IV de la OMS, sin embargo, percibieron tener menos disnea, palpitaciones y fatiga luego del tratamiento con melatonina.

El efecto en las palpitaciones pudiera ser consecuencia de la disminución de la frecuencia cardíaca basal, lo que también se ve reflejado con la disminución de la frecuencia cardíaca inicial en el TC6M. Se sabe que existe una interacción entre el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y la glándula pineal¹⁴⁸. La melatonina ejercería una función inhibitoria sobre la producción de cortisol¹⁴⁸. El estrés crónico disminuye la disponibilidad de serotonina, lo que produce un feedback positivo con la producción de cortisol. De esta forma estos pacientes al estar sometidos a estrés crónico por su enfermedad, y tener menos secreción de melatonina basal, podrían tener una mayor producción de cortisol. Esta hiperactivación del sistema simpático, podría derivar en palpitaciones y dolor torácico. Hacen falta más estudios para evaluar el mecanismo, que incluyan por ejemplo holter de frecuencia cardíaca y presión arterial, y secreción de cortisol, entre otros.

También hubo una disminución en el puntaje global de la escala PAH-SYMPACT, lo que evidencia una mejoría en la calidad de vida. Si bien la mejoría en la sobrevida gracias a las nuevas terapias ha sido importante, hay bastante consistencia en los estudios sobre un significativo compromiso de la calidad de vida^{66,149}. Por este motivo, se considera que la melatonina logró mejorar la calidad de vida y mejorar la percepción de los síntomas de estos pacientes como uno de los hallazgos más relevantes de este trabajo. Sin embargo, el mecanismo por el cual se logra una mejoría en la calidad de vida y la percepción de los síntomas, no queda clara y se estima que se requieren más estudios al respecto. Esto es muy novedoso pues no existen reportes previos del efecto del uso de melatonina en HAP y su efecto en la calidad de vida en humanos, pero si se ha sugerido que los pacientes HAP tienen una menor concentración de melatonina plasmática¹²⁸.

La respuesta positiva que se obtuvo en la calidad de vida de estos pacientes si bien se relacionó con una mejoría en el balance oxidativo, no se relacionó con una mejoría en la capacidad funcional ni en otros parámetros objetivos. Al ser la HAP una enfermedad que sitúa a estos individuos en una posición bastante desesperanzada, es posible que tengan la inclinación a sentirse mejor ante la posibilidad de un nuevo tratamiento, lo que podría sesgar las respuestas a la encuesta¹⁵⁰.

La evidencia en torno a la mejoría de la calidad de vida y los diferentes antioxidantes es escasa y contradictoria. Un estudio en Francia con más de 14.000 participantes, evaluó el efecto de suplementar con vitamina C, vitamina E, selenio y zinc, no encontrando diferencias con el grupo placebo en cuanto a los cuestionarios utilizados para medir la calidad de vida¹⁵¹. Sin embargo, este estudio no se orientó a una población con una patología en particular, y evalúa más la función preventiva que la terapéutica. En la misma línea, una revisión sistemática del año 2011 que evaluó el rol de vitamina E, vitamina C y betacaroteno en las enfermedades cardiovasculares, determinó que si bien existe evidencia experimental que soporta su uso, los resultados de los diferentes ensayos clínico no sólo no han demostrado un beneficio en el desenlace de mortalidad, si no que ciertas dosis parecieran ser

deletéreas, por lo que sugieren no recomendar su uso de rutina¹⁵² Uno de los motivos a la falta de evidencia podría ser que pocas veces se considera la calidad de vida como desenlace experimental.

Por otro lado, pese a que grandes ensayos clínicos no reportan beneficio en mortalidad, hay un grupo bastante heterogéneo de enfermedades en las que sí se ha reportado mejoría de la calidad de vida asociado a los antioxidantes. Un estudio randomizado controlado, en Irán, evaluó la quercitina 500mg en 88 pacientes post infarto agudo al miocardio, demostró una disminución en los puntajes del *Myocardial Infarction Dimensional Assessment Scale (MIDAS)*, lo que se traduce en mejoría en calidad de vida en la población evaluada¹⁵³. También se han utilizado en antioxidantes en estudios randomizados en patologías gastrointestinales como la pancreatitis crónica¹⁵⁴ y la colitis ulcerosa¹⁵⁵, con resultados de mejor calidad de vida en el grupo tratado. Otro estudio realizado en adultos mayores evidenció que la suplementación con selenio y coenzima Q10 disminuyó significativamente los días fuera del hospital por todas las causas y un menor deterioro de la calidad de vida ¹⁵⁶.

En cuanto a estudios que evalúen dirigidamente la calidad de vida en HAPI asociada al uso de melatonina no se encontró evidencia, y la evidencia que relaciona la melatonina con la calidad de vida es escasa. En una búsqueda en MEDLINE se encontró que su uso asociado al ácido valproico en pacientes con epilepsia mejoró índices asociados a la calidad de sueño, la frecuencia de las convulsiones y no produjo significativa somnolencia¹⁵⁷. También se encontró evidencia en dismenorrea¹⁵⁸, fibromialgia¹⁴⁸, autismo¹⁵⁹ cefaleas¹⁶⁰, trastornos del ánimo ¹⁶¹ y trastornos del sueño¹⁶². En un ensayo de insuficiencia cardíaca izquierda con fracción de eyección reducida, además de presentar una disminución del pro BNP, se observó una disminución en el puntaje *Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* en el grupo tratado¹⁶³. Sin embargo, reportes en pacientes con radioterapia cerebral no demostraron diferencias en la calidad de vida versus sus controles¹⁶⁴, mientras que en otro estudio no se vio diferencia en los síntomas depresivos post infartos agudo al miocardio¹⁶⁵.

En cuanto al instrumento utilizado, la escala PAH SYMPACT, aunque ya validada al español, es la primera vez que se reporta su uso en Chile. Llama la atención que si bien se reportó una mejoría global en el puntaje de la PAH SYMPACT, este fue a expensas de una mejoría en el dominio físico. No se obtuvieron mejorías en parámetros objetivos de mejoría de tolerancia al ejercicio, como los metros caminados en TC6M. El hecho que en el segmento mejoría la función cognitivo emocional no se hayan presentado mejoría es un factor a favor para descartar que la mejoría se debió a una expectativa positiva debido al inicio de un nuevo tratamiento,

El mecanismo por el cual nuestra muestra obtuvo una mejor calidad de vida no queda claro, posiblemente es multifactorial, y se resume en la figura 10. Uno de los factores que podría explicar la mejoría en los síntomas es la acción vasodilatadora que ejerce en los vasos sanguíneos gracias a su acción en los receptores MT2 presente en la vasculatura pulmonar¹¹². Esta eventual vasodilatación pulmonar implica una acción directamente relacionada con la fisiopatología de la enfermedad. Este hallazgo es esperanzador, pero habría que realizar estudios con un cateterismo derecho para poder objetivar este mecanismo.

Otra explicación podría ser una mejoría en la calidad del sueño. Hay estudios que demuestran asociación entre HAP y apnea del sueño¹⁶⁶. Es sabido que un sueño de mala calidad tiene consecuencias no solo a nivel de la salud mental, sino que también a nivel del sistema cardiovascular¹⁶⁷. Para aclarar este aspecto haría falta realizar estudios dirigidos que incluyan por ejemplo, polisomnografías y encuestas validadas como el índice de calidad del sueño de Pittsburgh.

El examen físico no varió significativamente durante los períodos analizados, se estima que esto pudo haber sido secundario a que el examen físico se considera una herramienta poco sensible para detectar cambios en esta enfermedad.

Del punto de vista funcional, los pacientes no mejoraron significativamente la distancia recorrida en el test de caminata de 6 min, que es una de las evaluaciones más relevantes que se efectúan en cada consulta del punto de vista ambulatorio y ha sido el test más usado para evaluar capacidad de ejercicio en HAP³¹². Las otras variables que se evalúan durante el test de caminata, como la desaturación, y la

respuesta presora al ejercicio no mostraron diferencias clínicamente relevantes. Del punto de vista estadístico, algunas variables son significativas como el aumento de la frecuencia respiratoria a lo largo del tiempo y la disminución de la saturación. En las guías clínicas no se describe un límite de saturación clínicamente relevante y predictor de pronóstico. Sin embargo, se sabe que la desaturación en general se considera que se relaciona con una enfermedad pulmonar más severa, mayores niveles de disnea, mayor sarcopenia, y menor capacidad de realizar las actividades de la vida diaria⁸⁰. El estudio de Paciocco et al en un estudio de 34 pacientes con HAPI sin tratamiento, observó que un 87,4% de los pacientes desaturó hasta menos de 86% al ejercicio, que se asoció una distancia caminada < 300 metros y a una mayor mortalidad, pero hacen falta más estudios para establecer un corte de saturación como factor de mayor riesgo gravedad¹⁶⁸. Uno de los cambios principales evaluados en el test de marcha consisten en una disminución significativa en la frecuencia cardíaca basal. Este hallazgo es concordante con estudios en los cuales se evaluaron in vitro cardiomiocitos derivados de células embrionarias, estimulados con melatonina a diferentes dosis dando como resultado un efecto dosis dependiente en la disminución de la frecuencia cardíaca¹⁶⁹. Se sabe que la melatonina tiene una función de modular el reflejo baroreceptor, actuando a través de los receptores situados en el área postrema cerebral¹⁷⁰. Hay otros estudios donde analizan la frecuencia cardíaca en pacientes pinealectomizados, en los que la administración de melatonina aumenta el tono vagal¹⁷¹. En línea con lo anterior, estudios de nuestro mismo grupo de investigación demuestran que en corderos recién nacidos sometidos a hipoxia la melatonina es capaz de atenuar el aumento de la resistencia vascular pulmonar, la disminución del volumen expulsivo y el aumento del cortisol¹³⁴. De esta forma, es posible que los pacientes al sentirse mejor, lo que se ve reflejado en la escala PAH-SYMPACT, hayan realizado mayor actividad física en su vida diaria, lo que podría determinar un tono parasimpático mayor y una mayor adaptación al ejercicio. En esta investigación no se incluyeron programas de acondicionamiento físico, ni se monitorizó el nivel de actividad física realizado por cada paciente, haría falta otro tipo de estudio para poder confirmar esta teoría.

En cuanto a la respuesta cardíaca en respuesta al ejercicio, el parámetro mejor descrito, como se menciona en la introducción, es el HRR1. Una menor capacidad de recuperación de la FC al ejercicio implica una reducción del tono parasimpático y se asoció a una mayor mortalidad de causa cardiovascular¹⁷². En HAP Una HRR1<16 lpm se ha asociado a un menor *time to clinical worsening event* (TCW)¹⁷³.

En este estudio no hubo diferencias significativas en el análisis de frecuencia de este parámetro. Hubo una elevación significativa del delta de la frecuencia cardíaca. Esto podría implicar una mayor desadaptación al esfuerzo físico determinada por un menor tono parasimpático y una respuesta cardíaca a la desaturación objetivada al final de la caminata en TC6M. No se objetivó hipotensión en respuesta al ejercicio, por lo que se descarta el mecanismo baroreceptor como causal. Para evaluar dirigidamente este aspecto más que evaluar valores aislados de frecuencia cardíaca, hay que hacer un estudio de la pendiente de aceleración y desaceleración de la frecuencia cardíaca al esfuerzo.

Los pacientes aumentaron su capacidad antioxidante, lo que se evidenció través de la medición del ensayo FRAP y es consistente con los resultados de la capacidad antioxidante total. No hay una dosis establecida de melatonina con efecto antioxidante, la dosis escogida fue de forma arbitraria, dado que como se menciona en la introducción, la dosificación utilizada en los diferentes estudios es muy heterogénea. No se sabe cuál es la dosis tóxica en humanos, pero se cree que sería mucho mayor. Hay estudios de toxicidad en ratas, que demuestran toxicidad con una dosis 100mg/kg, bastante lejos de la dosis utilizada en este estudio¹⁷⁴. Por otro lado existen estudios en humanos que evalúan los efectos de la melatonina en dosis incrementales como el estudio de Castaño et al en fibromialgia, donde se realiza una evaluación por 10 días en variables como SF-36, escalas de dolor y escalas de ansiedad. Se observaron efectos significativos en dosis de 15 mg versus dosis de 9 mg o 6 mg al día, sin embargo, fue un estudio de duración breve, del cual es posible desprender que de una mayor duración quizás se hubiesen visto efectos en dosis menores¹⁴⁸. Esta investigación no realiza un análisis de dosis-respuesta, pero sería de importancia esclarecerlo en estudios posteriores.

Se sabe que la capacidad antioxidante total (CAT) en humanos varía en conjunto con la secreción endógena de melatonina, exhibiendo un *peak* de ambos a la 1:00 AM¹²⁰. En esta misma línea, en este trabajo se obtuvo, por medio de dos experimentos distintos, una mejoría del balance antioxidante en el tiempo. La falta de la medición de la melatonina plasmática es una de las debilidades de este estudio, y es parte de lo que haría falta para poder establecer una relación causal. A su vez, hacen falta otros experimentos para aclarar las vías moleculares que determinan un aumento de la capacidad antioxidante en esta población. Se sabe que la melatonina tiene un perfil antioxidante bastante heterogéneo, por lo que probablemente hay varias vías celulares involucradas. Hay un metaanálisis del perfil antioxidante de la melatonina, tanto en modelos animales como humanos, que coinciden en que su efecto es predominantemente a nivel de la expresión, actividad y niveles de mRNA de las enzimas glutatión peroxidasa, la glutatión reductasa y la Superóxido dismutasa¹⁷⁵, propiedades que se expresarían en condiciones de mayor estrés oxidativo¹²⁰. No tendría efectos significativos en la catalasa¹⁷⁵. También tiene efectos en la disminución del estrés nitrosativo, al aumentar la expresión de la enzima eNOS¹⁷⁶. Actúa a nivel de la mitocondria aumentando la expresión de los complejos mitocondriales I al IV, de esta forma disminuyendo el EO mitocondrial. Se une a múltiples metales pesados, como por ejemplo el hierro de esta forma bloqueando la reacción de Fenton¹²⁰. Por otro lado, también sería útil establecer cuál de todas las vías de EO posibles es la que predomina en estos pacientes, dado que, si bien la evidencia existe, es escasa y bastante anecdótica.

Del punto de vista hemodinámico, la evaluación fue no invasiva, no se repitió el cateterismo que es histórico pero la evaluación se efectuó con desenlaces sustitutos de la funcionalidad del ventrículo derecho como son el índice TAPSE, la presencia de derrame pericárdico, índices de funcionalidad de VD como el *strain*, y CAF, entre otros. Ninguno de ellos mostró cambios significativos en el curso del seguimiento, posiblemente por lo breve del periodo de estudio o porque la terapia no es capaz de impactar en la resistencia vascular pulmonar y detener o revertir el remodelamiento vascular. Para evaluar este aspecto, deberían utilizarse evaluaciones más objetivas como cateterismo derecho o resonancia nuclear magnética gatillada y con

contraste. Estos estudios no se plantearon al inicio del proyecto debido a consideraciones técnicas, éticas y de recursos.

En cuanto a los efectos adversos como se mencionó anteriormente la somnolencia es el principal síntoma reportado¹⁷⁷. La evaluación dirigida de la somnolencia diurna mediante la escala de Epworth no demostró alteraciones del sueño ni cambios en la somnolencia.

Las fortalezas de este estudio es la evaluación multiparamétrica de los pacientes como la medición de elementos bioquímicos que habitualmente no son parte de la evaluación habitual de estos pacientes y le agrega una información nueva no reportada previamente. Todos los pacientes fueron evaluados a nivel basal, 3-6 meses con todos los exámenes incluido lo bioquímico que se evaluó en un mismo laboratorio, con mismos equipos y técnicos. Lo mismo ocurrió con la evaluación ecográfica y test de marcha que fueron realizados por los mismos operadores expertos. Estudios de este tipo tienen la ventaja de ser representativo del comportamiento que se obtendría en el mundo real. Se obtiene una terapia con posibles beneficios en la calidad de vida, y en el balance oxidativo, que no tiene grandes efectos adversos, y a la que este grupo de pacientes le resultó aparentemente fácil de adherir. Los resultados obtenidos entregan el sustento necesario para realizar un estudio controlado, randomizado, doble ciego, y probablemente podría complementar sus resultados¹⁷⁸.

Dentro de las debilidades de un estudio que usa una terapia oral que no es supervisada se encuentran la falta de control sobre su ingesta, horario, y continuidad de la terapia. Por otro lado, es imposible controlar elementos que pueden afectar los niveles de melatonina como la presencia o no de oscuridad completa en la pieza del paciente así como hábitos laborales o personales por ejemplo, el uso de aparatos electrónicos durante la noche. No se midieron niveles basales de melatonina debido principalmente a problemas logísticos ya que una medición objetiva debiera ser a las 2-3 horas posteriores a la puesta de sol, lo que no es factible ya que no se disponía de personal para toma de muestra en domicilio.

Los resultados obtenidos en este trabajo provienen de un trabajo observacional, por lo cuenta con todas las limitaciones inherentes a este tipo de estudio. Las

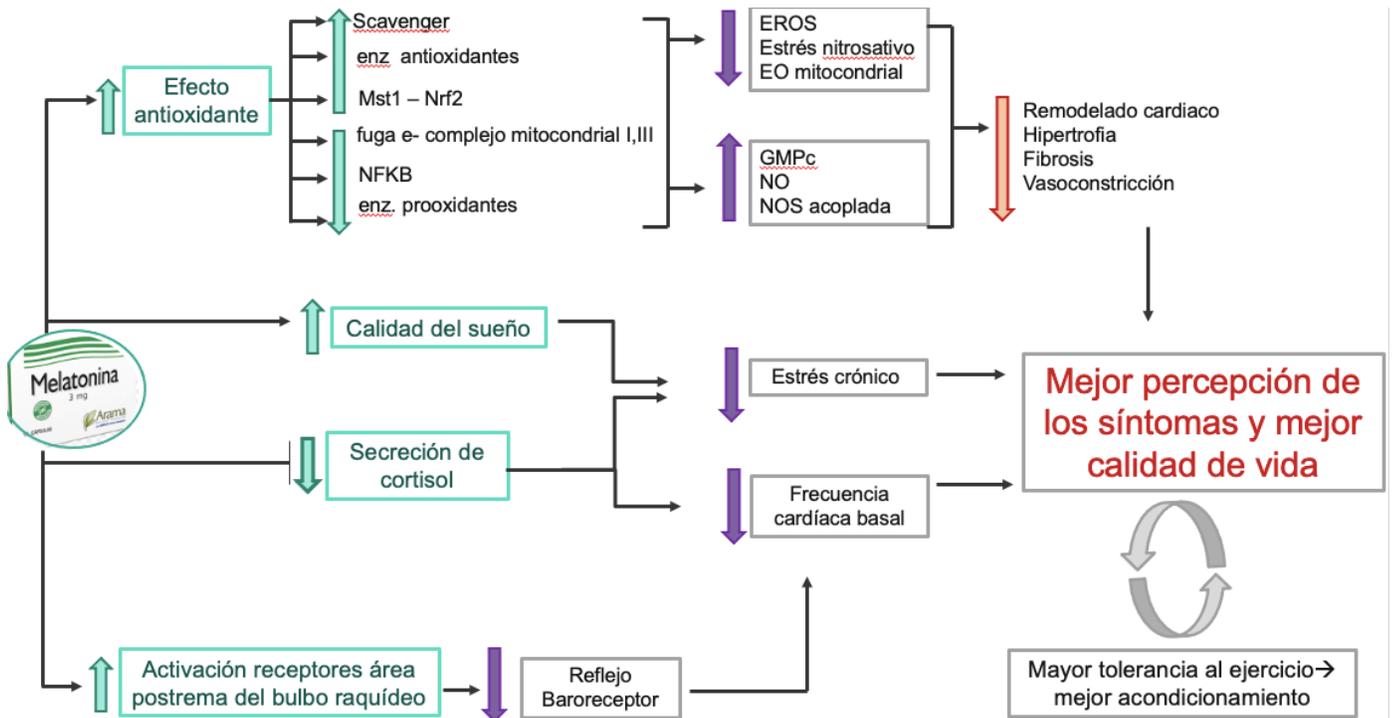
condiciones no son controladas, no se cuenta con grupo control, no es multicéntrico, y la muestra es pequeña. La falta de un grupo al que se le administre un placebo para evaluar diferencias con la melatonina dificulta el análisis de las medidas más subjetivas, como la calidad de vida.

Aparte de lo anterior, un factor importante a considerar es el posible sesgo introducido por la investigadora principal que fue la misma que evaluó a los pacientes, entregó medicación y controló a los pacientes y analizó los datos.

Este estudio además es susceptible de ser afectado por condiciones externas incontrolables por los investigadores como infecciones intercurrentes (COVID), descompensaciones considerando que es una enfermedad crónica y progresiva. Particularmente este estudio transcurrió en pandemia de COVID-19, algo imposible de ser presagiado ni controlado pese a que todas las pacientes fueron vacunadas y usaron medidas de protección personal. Esto constituyó una variable imposible de controlar, que afectó inevitablemente a parte de la muestra. Excede los objetivos de esta tesis realizar un análisis más profundo de este sub grupo. Lo que es claro es que no se asoció ni a hospitalizaciones, ni necesidad de oxígeno suplementario, por lo que aparentemente todas habrían sido presentaciones leves de la enfermedad. Al igual que en esta muestra de pacientes, cohortes de países europeos sugiere que esta enfermedad no se asoció con peores outcomes clínicos que la población general¹⁷⁹. No existen datos acerca de la población chilena con HAP y COVID

En suma, consideramos que los resultados son altamente relevantes y aportan al conocimiento científico clínico necesario para entender y generar medicamentos para esta enfermedad.

Figura 10.



Abreviaciones: enz = enzimas. Mst1 = *macrophage stimulating 1*. Nrf2 = *Nuclear factor erythroid*. NFKB = *Nuclear factor kappa B*. EROS = especies reactivas derivadas del oxígeno. GMPc= Guanosin monofosfato cíclico. NO=*Nitric oxide*. NOS= *Nitric oxide synthase*.

Relevancia del estudio

La HAP es una enfermedad que, si bien en las últimas décadas ha mejorado la expectativa de vida desde su diagnóstico, la progresión de la enfermedad se ha mantenido, lo que se asocia a un empeoramiento de la calidad de vida de los pacientes¹⁷. En los últimos años, se ha demostrado que esta enfermedad cursa con un estrés oxidativo y disfunción endotelial marcada^{170,180}. Por otro lado, también se ha descrito a melatonina como un importante modulador negativo del estrés oxidativo y un protector de la función cardiovascular y endotelial^{113,130,131}. De hecho, ensayos en animales han demostrado la utilidad de melatonina en HAP experimental^{113,130,131}. Sin embargo, aún no existen ensayos clínicos que validen su uso en humanos para esta patología. Es por esta razón que proponemos utilizar melatonina como un coadyuvante del tratamiento HAP específico con bi- o tri-terapia estable. Por las características farmacológicas de melatonina, esta es una aproximación de muy bajo riesgo y costo, y con un alto potencial de beneficio, pues podría mejorar significativamente la calidad de vida del paciente. Actualmente todas las propuestas de tratamientos de HAP están dirigidos a activar los mecanismos vasodilatadores o inhibir los vasoconstrictores endógenos, algunos de ellos con efectos positivos en el remodelamiento como el bloqueo de los receptores ETa¹⁸¹. Según los últimos hallazgos de HAP, esto sería insuficiente pues existen otras condiciones como estrés oxidativo y procesos inflamatorios a nivel vascular que impiden la respuesta efectiva y prolongada a los agentes vasoactivos. Entonces, melatonina podría ser efectiva en prevenir o revertir estos mecanismos que no son blanco de la terapia tradicional de HAP.

Este estudio permite caracterizar de mejor manera los componentes oxidativos e inflamatorios de HAP y además evaluar el uso de melatonina como coadyuvante. De esta manera, nuestros resultados se podrían traducir en un aporte significativo a las ~600-850 personas que actualmente tienen HAP en Chile, tanto a los pacientes

como a su entorno familiar y social, que se ven fuertemente afectados por la caída de sus capacidades funcionales y empeoramiento de la calidad de vida¹⁸². Además, las 15-60 personas por millón de habitantes en el mundo que padecen de HAP¹⁸³ también se verían beneficiadas si se avanza en la determinación de una terapia efectiva. Considerando el sólido respaldo científico de melatonina como importante antioxidante, antiinflamatorio y protector vascular, creemos que los pacientes podrían mejorar su capacidad funcional si se extiende el tratamiento, además de la mejoría en la calidad de vida demostrada durante los 6 meses de tratamiento.

Melatonina es relativamente económica, con costos que van entre los \$2000 – \$20.000 (pesos chilenos, año 2022). Su seguridad ha sido probada ampliamente en humanos, y genera muy pocos efectos adversos y de tipo leve, como somnolencia y cefalea¹⁷⁷.

Estudios de este tipo ofrecen una oportunidad de mejorar la calidad de vida a los pacientes HAP, que generalmente ha sido subestudiada por la baja prevalencia de HAP en comparación con otras enfermedades cardiovasculares como hipertensión arterial sistémica, infarto al miocardio y accidente cerebrovascular.

Finalmente, creemos que este estudio ha dado evidencias que la melatonina podría ser un buen adyuvante en las terapias clásicas de HAP y proponemos una implementación de investigaciones multicéntricas randomizadas para establecer y validar el uso de melatonina en la terapia de HAP

Referencias

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1). doi:10.1183/13993003.01913-2018
2. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-3731. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAC237
3. Emmons-Bell S, Johnson C, Boon-Dooley A, et al. Prevalence, incidence, and survival of pulmonary arterial hypertension: A systematic review for the global burden of disease 2020 study. *Pulm Circ*. 2022;12(1). doi:10.1002/PUL2.12020
4. Beshay S, Sahay S, Humbert M. Evaluation and management of pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*. 2020;171. doi:10.1016/J.RMED.2020.106099
5. Lang IM, Palazzini M. The burden of comorbidities in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Suppl*. 2019;21(Suppl K):K21. doi:10.1093/EURHEARTJ/SUZ205
6. Romberg E. [Ueber Sklerose der Lungen arterie]. *Dtsch Archiv Klin Med*. 1891;48:197-206.
7. Fishman AP. Primary pulmonary arterial hypertension: A look back. In: *Journal of the American College of Cardiology*. Vol 43. Elsevier USA; 2004:S2-S4. doi:10.1016/j.jacc.2004.03.019
8. LARRABEE WF, PARKER RL, EDWARDS JE. Pathology of intrapulmonary arteries and arterioles in mitral stenosis. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1949;24(12):316-326.

9. Mönckeberg JG. Ueber die genuine Arteriosklerose der Lungenarterie¹). *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1907;33(31):1243-1246. doi:10.1055/S-0029-1188911
10. Arrillaga FC. Sclérose de l' artère pulmonaire (cardiaques noirs). *Bull Mem Soc Méd Hop Paris*. 1924;48:292-303.
11. Brachetto-Brian D. Concepto anatómo-patológico de los cardiacos engross de Ayerza. *Rev Soc Med Int Soc Tisiol*. 1:821-931.
12. Posselt A. Zur Pathologie und Klinik der primären Atherosklerosis pulmonalis. *Arch Inn Med*. 1925;11:357–98.
13. Brill IC, Krygier JJ. Primary pulmonary vascular sclerosis. *Arch Intern Med*. 1941;68(3):560-577. doi:10.1001/ARCHINTE.1941.00200090187008
14. Brenner O. Pathology of the vessels of the pulmonary circulation: Part I. *Arch Intern Med*. 1935;56(2):211-237. doi:10.1001/ARCHINTE.1935.03920020003001
15. Gomberg-Maitland M, Gaine S. The evolving epidemiology of pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract*. 2009;63(SUPPL. 161):1-3. doi:10.1111/J.1742-1241.2008.01995.X
16. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2015;46(4):903-975. doi:10.1183/13993003.01032-2015
17. Zagolín Blancaire M. Sobrevida en hipertensión pulmonar. *Rev Med Chil*. 2016;144(7):827-828. doi:10.4067/S0034-98872016000700001
18. Zagolin B M, Wainstein G E, Uriarte G De C P, Parra R C. Clinical, functional and hemodynamic features of patients with pulmonary arterial hypertension. *Rev Med Chil*. 2006;134(5):589-595. doi:10.4067/S0034-98872006000500007
19. Herrera S, Gabrielli L, Paredes A, et al. Sobrevida a mediano plazo en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar en la era de terapias

- vasodilatadoras específicas del territorio vascular pulmonary. *Rev Med Chil.* 2016;144(7):829-836. doi:10.4067/S0034-98872016000700002
20. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115(5):343-349. doi:10.7326/0003-4819-115-5-343
 21. Warren M lou, Jesurum J. Primary Pulmonary Hypertension. *American Journal of Nursing.* 1999;99(5):21-25. doi:10.7326/0003-4819-107-2-216
 22. Jing ZC, Xu XQ, Han ZY, et al. Registry and survival study in chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2007;132(2):373-379. doi:10.1378/CHEST.06-2913
 23. Strange G, Lau EM, Giannoulatou E, et al. Survival of Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension Patients in the Modern Era in Australia and New Zealand. *Heart Lung Circ.* 2018;27(11):1368-1375. doi:10.1016/J.HLC.2017.08.018
 24. McGoon MD, Miller DP. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *European Respiratory Review.* 2012;21(123):8-18. doi:10.1183/09059180.00008211
 25. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *European Respiratory Journal.* 2017;50(2):1700740. doi:10.1183/13993003.00740-2017
 26. Reynolds PN. Pulmonary arterial hypertension: In Asia, as elsewhere, still a lethal disease despite modern treatment. *Respirology.* 2019;24(2):99-100. doi:10.1111/RESP.13438
 27. Lim Y, Low TT, Chan SP, et al. Pulmonary arterial hypertension in a multi-ethnic Asian population: Characteristics, survival and mortality predictors from a 14-year follow-up study. *Respirology.* 2019;24(2):162-170. doi:10.1111/RESP.13392

28. Flores-Franco RA, Frías-Fierro DA. La clínica en la hipertensión pulmonar del adulto Diagnostic examination in pulmonary hypertension of the adult *Neumología y Cirugía de Tórax. Neumol Cir Torax.* 2019;78(3):324-333. doi:10.35366/NT193J
29. Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, Turner M, McGoon MD. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest.* 2013;144(1):160-168. doi:10.1378/CHEST.12-2417
30. Frost A, Badesch D, Gibbs JS, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal.* 2019;53(1). doi:10.1183/13993003.01904-2018
31. Henkens IR, Gan CTJ, van Wolferen SA, et al. ECG monitoring of treatment response in pulmonary arterial hypertension patients. *Chest.* 2008;134(6):1250-1257. doi:10.1378/CHEST.08-0461
32. Bossone E, Paciocco G, Iarussi D, et al. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest.* 2002;121(2):513-518. doi:10.1378/CHEST.121.2.513
33. Zagolín M, Uriarte P, Arancibia F, Castro P, Sepúlveda P. Orientaciones 2016 - MANEJO CLÍNICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR GRUPO I . <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/08/Orientaciones-HAP.pdf>. Published 2016. Accessed April 2, 2021. <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/08/Orientaciones-HAP.pdf>
34. Austin C, Alassas K, Burger C, et al. Echocardiographic assessment of estimated right atrial pressure and size predicts mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2015;147(1):198-208. doi:10.1378/CHEST.13-3035
35. Amsallem M, Mercier O, Kobayashi Y, Moneghetti K, Haddad F. Forgotten No More: A Focused Update on the Right Ventricle in Cardiovascular Disease. *JACC Heart Fail.* 2018;6(11):891-903. doi:10.1016/J.JCHF.2018.05.022

36. Harrison A, Hatton N, Ryan JJ. The right ventricle under pressure: evaluating the adaptive and maladaptive changes in the right ventricle in pulmonary arterial hypertension using echocardiography (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ.* 2015;5(1):29-47. doi:10.1086/679699
37. Addetia K, Muraru D, Badano LP, Lang RM. New Directions in Right Ventricular Assessment Using 3-Dimensional Echocardiography. *JAMA Cardiol.* 2019;4(9):936-944. doi:10.1001/JAMACARDIO.2019.2424
38. Mikhael M, Makar C, Wissa A, Le T, Eghbali M, Umar S. Oxidative stress and its implications in the right ventricular remodeling secondary to pulmonary hypertension. *Front Physiol.* 2019;10(SEP):1233. doi:10.3389/FPHYS.2019.01233/BIBTEX
39. Puwanant S, Park M, Popović ZB, et al. Ventricular geometry, strain, and rotational mechanics in pulmonary hypertension. *Circulation.* 2010;121(2):259-266. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.844340
40. Topyła-Putowska W, Tomaszewski M, Wysokiński A, Tomaszewski A. Echocardiography in Pulmonary Arterial Hypertension: Comprehensive Evaluation and Technical Considerations. *J Clin Med.* 2021;10(15). doi:10.3390/JCM10153229
41. Cordina RL, Playford D, Lang I, Celermajer DS. State-of-the-Art Review: Echocardiography in Pulmonary Hypertension. *Heart Lung Circ.* 2019;28(9):1351-1364. doi:10.1016/J.HLC.2019.03.003
42. Ghio S, Mercurio V, Fortuni F, et al. A comprehensive echocardiographic method for risk stratification in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal.* 2020;56(3). doi:10.1183/13993003.00513-2020
43. Wright LM, Dwyer N, Celermajer D, Kritharides L, Marwick TH. Follow-Up of Pulmonary Hypertension With Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(6):733-746. doi:10.1016/J.JCMG.2016.02.022

44. Lang RM, Badano LP, Victor MA, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/J.ECHO.2014.10.003
45. Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, et al. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2011;139(6):1299-1309. doi:10.1378/CHEST.10-2015
46. Benza RL, Miller DP, Foreman AJ, et al. Prognostic implications of serial risk score assessments in patients with pulmonary arterial hypertension: a Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34(3):356-361. doi:10.1016/J.HEALUN.2014.09.016
47. Galiè N, McLaughlin V v., Rubin LJ, Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1). doi:10.1183/13993003.02148-2018
48. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009;34(4):888-894. doi:10.1183/09031936.00145608
49. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal.* 2019;53(1). doi:10.1183/13993003.01889-2018
50. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, et al. Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: The REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and Comparison With ESC/ERS-Based Risk Assessment Strategies. *Chest.* 2019;156(2):323-337. doi:10.1016/J.CHEST.2019.02.004/ATTACHMENT/895409BA-A681-4B70-9E9C-4B8C7F09384B/MMC1.PDF
51. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension.

- European Respiratory Journal*. 2017;50(2):1700889.
doi:10.1183/13993003.00889-2017
52. Cogswell R, Pritzker M, de Marco T. Performance of the REVEAL pulmonary arterial hypertension prediction model using non-invasive and routinely measured parameters. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2014;33(4):382-387.
doi:10.1016/J.HEALUN.2013.12.015
53. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ*. 2018;360.
doi:10.1136/BMJ.J5492
54. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2522-2533. doi:10.1056/NEJMOA1503184
55. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(9):809-818. doi:10.1056/NEJMOA1213917
56. Peacock AJ, Zamboni W, Vizza CD. Ambrisentan for the treatment of adults with pulmonary arterial hypertension: a review. <http://dx.doi.org/10.1185/0300799520151074890>. 2015;31(9):1793-1807. doi:10.1185/03007995.2015.1074890
57. Spikes LA, Bajwa AA, Burger CD, et al. BREEZE: Open-label clinical study to evaluate the safety and tolerability of treprostinil inhalation powder as Tyvaso DPI™ in patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2022;12(2). doi:10.1002/PUL2.12063
58. Thompson AAR, Lawrie A. Targeting Vascular Remodeling to Treat Pulmonary Arterial Hypertension. *Trends Mol Med*. 2017;23(1):31-45.
doi:10.1016/J.MOLMED.2016.11.005
59. Hassoun PM. Pulmonary Arterial Hypertension. Taichman DB, ed. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2000348>. 2021;385(25):2361-2376.
doi:10.1056/NEJMRA2000348

60. Fitzpatrick R. The International Assessment of Health-related Quality of Life: Theory, Translation, Measurement and Analysis. *J Med Ethics*. 1996;22(4):248-249. doi:10.1136/jme.22.4.248
61. Delcroix M, Howard L. Pulmonary arterial hypertension: The burden of disease and impact on quality of life. *European Respiratory Review*. 2015;24(138):621-629. doi:10.1183/16000617.0063-2015
62. Zlupko M, Harhay MO, Gallop R, et al. Evaluation of disease-specific health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*. 2008;102(10):1431-1438. doi:10.1016/J.RMED.2008.04.016
63. Taichman DB, Shin J, Hud L, et al. Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Res*. 2005;6(1). doi:10.1186/1465-9921-6-92
64. Matura LA, McDonough A, Carroll DL. Health-related quality of life and psychological states in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Nurs*. 2014;29(2):178-184. doi:10.1097/JCN.0B013E318275330D
65. Guillevin L, Armstrong I, Aldrighetti R, et al. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *Eur Respir Rev*. 2013;22(130):535-542. doi:10.1183/09059180.00005713
66. McGoon MD, Ferrari P, Armstrong I, et al. The importance of patient perspectives in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1). doi:10.1183/13993003.01919-2018
67. Looper KJ, Pierre A, Dunkley DM, Sigal JJ, Langleben D. Depressive symptoms in relation to physical functioning in pulmonary hypertension. *J Psychosom Res*. 2009;66(3):221-225. doi:10.1016/J.JPSYCHORES.2008.09.014
68. White J, Hopkins RO, Glissmeyer EW, Kitterman N, Elliott CG. Cognitive, emotional, and quality of life outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Res*. 2006;7(1):1-10. doi:10.1186/1465-9921-7-55/TABLES/3

69. Al-Naamani N. Let's Talk about Sex: Sexual Health in Pulmonary Arterial Hypertension. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS202204-322ED>. 2022;19(7):1097-1099. doi:10.1513/ANNALSATS.202204-322ED
70. Yee DC, Banerjee D, Vargas SE, et al. Sexual Health-related Quality of Life in Women with Pulmonary Arterial Hypertension: Compensating for Loss. *Ann Am Thorac Soc*. 2022;19(7). doi:10.1513/ANNALSATS.202106-692OC
71. Zhai Z, Zhou X, Zhang S, et al. The impact and financial burden of pulmonary arterial hypertension on patients and caregivers: results from a national survey. *Medicine*. 2017;96(39):39. doi:10.1097/MD.0000000000006783
72. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: Baseline characteristics from the REVEAL registry. *Chest*. 2010;137(2):376-387. doi:10.1378/chest.09-1140
73. Hoeper MM, Gibbs JSR. The changing landscape of pulmonary arterial hypertension and implications for patient care. *Eur Respir Rev*. 2014;23(134):450-457. doi:10.1183/09059180.00007814
74. McCollister D, Shaffer S, Badesch DB, et al. Development of the Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact (PAH-SYMPACT®) questionnaire: a new patient-reported outcome instrument for PAH. *Respir Res*. 2016;17(1). doi:10.1186/S12931-016-0388-6
75. Yorke J, Corris P, Gaine S, et al. emPHasis-10: development of a health-related quality of life measure in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2014;43(4):1106-1113. doi:10.1183/09031936.00127113
76. McKenna SP, Doughty N, Meads DM, Doward LC, Pepke-Zaba J. The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR): a measure of health-related quality of life and quality of life for patients with pulmonary hypertension. *Qual Life Res*. 2006;15(1):103-115. doi:10.1007/S11136-005-3513-4
77. Shi Y, Meng Y, Dong X, et al. Quality of life in ambulatory pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases and its relationship

- with risk stratification. *Pulm Circ.* 2021;11(3). doi:10.1177/20458940211029899
78. Bustos Márquez A. Análisis de cambios en la capacidad física y funcional posterior a la aplicación de un protocolo de entrenamiento cardiopulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar arterial, asociado a la observación de los niveles plasmáticos de interleuquina 6, proteína c reactiva, y poder reductor del plasma: Estudio piloto. Published online 2019. Accessed February 7, 2023. <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/179488>
79. Duque González LM. Calidad de vida relacionada con la salud, variables sociodemográficas y clínicas en personas adultas con hipertensión pulmonar Manizales 2015-2016. *Universidad Autónoma de Manizales*. Published online 2017. Accessed February 7, 2023. <https://repositorio.autonoma.edu.co/handle/11182/623>
80. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1447-1478. doi:10.1183/09031936.00150414
81. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, et al. Do Changes of 6-Minute Walk Distance Predict Clinical Events in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension?: A Meta-Analysis of 22 Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(13):1192-1201. doi:10.1016/J.JACC.2012.01.083
82. Zelniker TA, Huscher D, Vonk-Noordegraaf A, et al. The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Clin Res Cardiol.* 2018;107(6):460-470. doi:10.1007/S00392-018-1207-5
83. Gilbert C, Brown MCJ, Cappelleri JC, Carlsson M, McKenna SP. Estimating a minimally important difference in pulmonary arterial hypertension following treatment with sildenafil. *Chest.* 2009;135(1):137-142. doi:10.1378/CHEST.07-0275

84. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-117. doi:10.1164/AJRCCM.166.1.AT1102
85. Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, Ward JPT. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiol Rev.* 2012;92(1):367-520. doi:10.1152/PHYSREV.00041.2010
86. Clanton TL. Hypoxia-induced reactive oxygen species formation in skeletal muscle. *J Appl Physiol (1985).* 2007;102(6):2379-2388. doi:10.1152/JAPPLPHYSIOL.01298.2006
87. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative Stress. *Annu Rev Biochem.* 2017;86(1):715-748. doi:10.1146/annurev-biochem-061516-045037
88. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.* 2002;82(1):47-95. doi:10.1152/physrev.00018.2001
89. Aggarwal S, Gross CM, Sharma S, Fineman JR, Black SM. Reactive oxygen species in pulmonary vascular remodeling. *Compr Physiol.* 2013;3(3):1011-1034. doi:10.1002/cphy.c120024
90. Ecartot-Laubriet A, Rochette L, Vergely C, Sicard P, Teyssier JR. The activation pattern of the antioxidant enzymes in the right ventricle of rat in response to pressure overload is of heart failure type. *Heart Dis.* 2003;5(5):308-312. doi:10.1097/01.HDX.0000089836.03515.A9
91. Reddy S, Bernstein D. Molecular Mechanisms of Right Ventricular Failure. *Circulation.* 2015;132(18):1734-1742. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012975
92. Torres F, González-Candia A, Montt C, et al. Melatonin reduces oxidative stress and improves vascular function in pulmonary hypertensive newborn sheep. *J Pineal Res.* 2015;58(3):362-373. doi:10.1111/jpi.12222
93. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J Clin Invest.* 2005;115(3):500-508. doi:10.1172/JCI24408
94. Zhou B, Tian R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure. *J Clin Invest.* 2018;128(9):3716. doi:10.1172/JCI120849

95. Cracowski JL, Cracowski C, Bessard G, et al. Increased lipid peroxidation in patients with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(6):1038-1042. doi:10.1164/ajrccm.164.6.2104033
96. Irodova NL, Lankin VZ, Konovalova GK, Kochetov AG, Chazova IE. Oxidative stress in patients with primary pulmonary hypertension. *Bull Exp Biol Med.* 2002;133(6):580-582. doi:10.1023/A:1020238026534
97. Bowers R, Cool C, Murphy RC, et al. Oxidative Stress in Severe Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(6):764-769. doi:10.1164/rccm.200301-147oc
98. Preston IR, Tang G, Tilan JU, Hill NS, Suzuki YJ. Retinoids and pulmonary hypertension. *Circulation.* 2005;111(6):782-790. doi:10.1161/01.CIR.0000155254.86840.47
99. Ryan JJ, Marsboom G, Archer SL. Rodent models of group 1 pulmonary hypertension. *Handb Exp Pharmacol.* 2013;218:105-149. doi:10.1007/978-3-642-38664-0_5
100. Stenmark KR, Meyrick B, Galie N, Mooi WJ, McMurtry IF. Animal models of pulmonary arterial hypertension: the hope for etiological discovery and pharmacological cure. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2009;297(6). doi:10.1152/AJPLUNG.00217.2009
101. Sztuka K, Jasińska-Stroschein M. Animal models of pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis of data from 6126 animals. *Pharmacol Res.* 2017;125(Pt B):201-214. doi:10.1016/J.PHRS.2017.08.003
102. Boucherat O, Agrawal V, Lawrie A, Bonnet S. The Latest in Animal Models of Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Failure. *Circ Res.* 2022;130(9):1466-1486. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.319971
103. Jia Z, Yan H, Wang S, et al. Shufeiya Recipe Improves Monocrotaline-Induced Pulmonary Hypertension in Rats by Regulating SIRT3/FOXO3a and Its Downstream Signaling Pathways. *Dis Markers.* 2022;2022. doi:10.1155/2022/3229888

104. Xu D, Guo H, Xu X, et al. Exacerbated pulmonary arterial hypertension and right ventricular hypertrophy in animals with loss of function of extracellular superoxide dismutase. *Hypertension*. 2011;58(2):303-309. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.166819
105. Archer SL, Marsboom G, Kim GH, et al. Epigenetic Attenuation of Mitochondrial Superoxide Dismutase 2 in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2010;121(24):2661-2671. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.916098
106. Xu D, Guo H, Xu X, et al. Exacerbated pulmonary arterial hypertension and right ventricular hypertrophy in animals with loss of function of extracellular superoxide dismutase. *Hypertension*. 2011;58(2):303-309. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.166819
107. Farahmand F, Malik A, Sharma A, Bagchi AK, Singal PK. Role of oxidative stress versus lipids in monocrotaline-induced pulmonary hypertension and right heart failure. *Physiol Rep*. 2021;9(22). doi:10.14814/PHY2.15090
108. Csiszar A, Labinskyy N, Olson S, et al. Resveratrol prevents monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Hypertension*. 2009;54(3):668-675. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133397
109. Chen S, Sun P, Li Y, et al. Melatonin activates the Mst1-Nrf2 signaling to alleviate cardiac hypertrophy in pulmonary arterial hypertension. *Eur J Pharmacol*. 2022;933:175262. doi:10.1016/J.EJPHAR.2022.175262
110. Lu X, Zhang J, Liu H, et al. Cannabidiol attenuates pulmonary arterial hypertension by improving vascular smooth muscle cells mitochondrial function. *Theranostics*. 2021;11(11):5267-5278. doi:10.7150/THNO.55571
111. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie*. 2015;61(2-3):77-84. doi:10.1016/j.neuchi.2015.03.002
112. Tordjman S, Chokron S, Delorme R, et al. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(3):434-443. doi:10.2174/1570159x14666161228122115

113. Gonzalez-Candia A, Veliz M, Carrasco-Pozo C, et al. Antenatal melatonin modulates an enhanced antioxidant/pro-oxidant ratio in pulmonary hypertensive newborn sheep. *Redox Biol.* 2019;22. doi:10.1016/J.REDOX.2019.101128
114. Reiter RJ, Rosales-Corral S, Tan DX, Jou MJ, Galano A, Xu B. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(21):3863-3881. doi:10.1007/S00018-017-2609-7
115. Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res.* 2016;61(3):253-278. doi:10.1111/jpi.12360
116. Tobeiha M, Jafari A, Fadaei S, et al. Evidence for the Benefits of Melatonin in Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2022;0:1409. doi:10.3389/FCVM.2022.888319
117. Galano A, Tan DX, Reiter RJ. On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK and AMK. *J Pineal Res.* 2013;54(3):245-257. doi:10.1111/JPI.12010
118. Zhu P, Liu J, Shi J, et al. Melatonin protects ADSCs from ROS and enhances their therapeutic potency in a rat model of myocardial infarction. *J Cell Mol Med.* 2015;19(9):2232-2243. doi:10.1111/JCMM.12610
119. Mias C, Trouche E, Seguelas MH, et al. Ex vivo pretreatment with melatonin improves survival, proangiogenic/mitogenic activity, and efficiency of mesenchymal stem cells injected into ischemic kidney. *Stem Cells.* 2008;26(7):1749-1757. doi:10.1634/STEMCELLS.2007-1000
120. Wang J, Gao S, Lenahan C, et al. Melatonin as an Antioxidant Agent in Stroke: An Updated Review. *Aging Dis.* 2022;13(6):1823-1844. doi:10.14336/AD.2022.0405
121. Cagnacci A, Cannoletta M, Renzi A, Baldassari F, Arangino S, Volpe A. Prolonged Melatonin Administration Decreases Nocturnal Blood

- Pressure in Women. *Am J Hypertens*. 2005;18(12):1614-1618. doi:10.1016/J.AMJHYPER.2005.05.008
122. G. Gubin D, D. Gubin G, I. Gapon L, Weinert D. Daily Melatonin Administration Attenuates Age-Dependent Disturbances of Cardiovascular Rhythms. *Curr Aging Sci*. 2016;9(1):5-13. doi:10.2174/1874609809666151130220011
 123. Koziróg M, Poliwczak AR, Duchnowicz P, Koter-Michalak M, Sikora J, Broncel M. Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *J Pineal Res*. 2011;50(3):261-266. doi:10.1111/J.1600-079X.2010.00835.X
 124. Bahrami M, Cheraghpour M, Jafarirad S, et al. The effect of melatonin on treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized double blind clinical trial. *Complement Ther Med*. 2020;52. doi:10.1016/J.CTIM.2020.102452
 125. Bazyar H, Zare Javid A, Bavi Behbahani H, Moradi F, Moradi Poode B, Amiri P. Consumption of melatonin supplement improves cardiovascular disease risk factors and anthropometric indices in type 2 diabetes mellitus patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Trials*. 2021;22(1). doi:10.1186/S13063-021-05174-Z
 126. Koziróg M, Poliwczak AR, Duchnowicz P, Koter-Michalak M, Sikora J, Broncel M. Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *J Pineal Res*. 2011;50(3):261-266. doi:10.1111/J.1600-079X.2010.00835.X
 127. Piechota A, Lipińska S, Szemraj J, Gorąca A. Long-term melatonin administration enhances the antioxidant potential of human plasma maintained after discontinuation of the treatment. *Gen Physiol Biophys*. 2010;29(2):144-150. doi:10.4149/GPB_2010_02_144
 128. Zhang J, Lu X, Liu M, et al. Melatonin inhibits inflammasome-associated activation of endothelium and macrophages attenuating pulmonary

- arterial hypertension. *Cardiovasc Res.* 2020;116(13):2156-2169. doi:10.1093/CVR/CVZ312
129. Cai Z, Klein T, Geenen LW, et al. Lower Plasma Melatonin Levels Predict Worse Long-Term Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Clin Med.* 2020;9(5):1248. doi:10.3390/JCM9051248
 130. Astorga CR, González-Candia A, Candia AA, et al. Melatonin decreases pulmonary vascular remodeling and oxygen sensitivity in pulmonary hypertensive Newborn Lambs. *Front Physiol.* 2018;9(MAR). doi:10.3389/fphys.2018.00185
 131. Herrera EA, González-Candia A. Comment on Melatonin as a potential adjuvant treatment for COVID-19. *Life Sci.* 2020;253:117739. doi:10.1016/J.LFS.2020.117739
 132. Herrera EA, Macchiavello R, Montt C, et al. Melatonin improves cerebrovascular function and decreases oxidative stress in chronically hypoxic lambs. *J Pineal Res.* 2014;57(1):33-42. doi:10.1111/JPI.12141
 133. Figueroa EG, González-Candia A, Villanueva CA, et al. Beneficial effects of melatonin on prostanoids pathways in pulmonary hypertensive neonates. *Vascul Pharmacol.* 2021;138:106853. doi:10.1016/J.VPH.2021.106853
 134. González-Candia A, Arias P v., Aguilar SA, et al. Melatonin Reduces Oxidative Stress in the Right Ventricle of Newborn Sheep Gestated under Chronic Hypoxia. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(11). doi:10.3390/ANTIOX10111658
 135. Weekley LB. Effects of melatonin on isolated pulmonary artery and vein: role of the vascular endothelium. *Pulm Pharmacol.* 1993;6(2):149-154. doi:10.1006/PULP.1993.1019
 136. Maarman GJ, Lecour S. Melatonin against pulmonary arterial hypertension: is it ready for testing in patients? *Cardiovasc J Afr.* 2021;32(2):111. doi:10.5830/CVJA-2021-008

137. Savage RA, Zafar N, Yohannan S, Miller JMM. *Melatonin*. StatPearls Publishing; 2021. Accessed March 21, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30521244>
138. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(9):834-844. doi:10.1056/NEJMOA1413687/SUPPL_FILE/NEJMOA1413687_DISCLOSURES.PDF
139. Goic Alejandro, Chamorro Gastón, Reyes Humberto. *Semiología Médica*. Vol 1. 4^o edición. Editorial Mediterraneo; 2018.
140. Gutiérrez-Clavería M, Beroíza W. T, Cartagena S. C, et al. Guidelines for the six-minute walk test. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*. 2009;25(1):15-24. doi:10.4067/S0717-73482009000100003
141. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and doppler echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2003;16(7):777-802. doi:10.1016/S0894-7317(03)00335-3
142. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(2):183-193. doi:10.1016/J.ECHO.2014.11.003
143. Palomo Carolina, Hinojosa Natalia, Alfaro Paola. *GCL 1.2 PROTOCOLO DE INSTALACION Y MANEJO DE CATETER VENOSO PERIFERICO V.5.*; 2021:6-9.
144. Hedlund L, Lischko MM, Rollag MD, Niswender GD. Melatonin: daily cycle in plasma and cerebrospinal fluid of calves. *Science*. 1977;195(4279):686-687. doi:10.1126/SCIENCE.841305

145. Benzie IFF, Strain JJ. The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of “Antioxidant Power”: The FRAP Assay. *Anal Biochem.* 1996;239:70-76.
146. Bustos Márquez A. *Análisis de Cambios En La Capacidad Física y Funcional Posterior a La Aplicación de Un Protocolo de Entrenamiento Cardiopulmonar En Pacientes Con Hipertensión Pulmonar Arterial, Asociado a La Observación de Los Niveles Plasmáticos de Interleuquina 6, Proteína c Reactiva, y Poder Reductor Del Plasma: Estudio Piloto.* Universidad de Chile; 2019. Accessed February 9, 2023. <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/179488>
147. Nilsson J, Pillai D, Önning G, Persson C, Nilsson Å, Åkesson B. Comparison of the 2,2'-azinobis-3-ethylbenzotiazole-6-sulfonic acid (ABTS) and ferric reducing anti-oxidant power (FRAP) methods to assess the total antioxidant capacity in extracts of fruit and vegetables. *Mol Nutr Food Res.* 2005;49(3):239-246. doi:10.1002/MNFR.200400083
148. Castaño MY, Garrido M, Rodríguez AB, Gómez MÁ. Melatonin Improves Mood Status and Quality of Life and Decreases Cortisol Levels in Fibromyalgia. *Biol Res Nurs.* 2019;21(1):22-29. doi:10.1177/1099800418811634
149. Guillevin L, Armstrong I, Aldrighetti R, et al. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *European Respiratory Review.* 2013;22(130):535-542. doi:10.1183/09059180.00005713
150. Manterola C, Otzen T. Los Sesgos en Investigación Clínica Bias in Clinical Research. *Int J Morphol.* 2015;33(3):1156-1164.
151. Brito J, Siques P, Pena E. Long-term chronic intermittent hypoxia: a particular form of chronic high-altitude pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2020;10(S1):5-12. doi:10.1177/2045894020934625
152. Seefeldt TM, Bennet LL. The Role of Antioxidant Vitamins in Cardiovascular Disease:

<http://dx.doi.org/10.1177/875512251102700105>. 2011;27(1):19-26.
doi:10.1177/875512251102700105

153. Dehghani F, Sezavar Seyedi Jandaghi SH, Janani L, Sarebanhassanabadi M, Emamat H, Vafa M. Effects of quercetin supplementation on inflammatory factors and quality of life in post-myocardial infarction patients: A double blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Phytotherapy Research*. 2021;35(4):2085-2098. doi:10.1002/PTR.6955
154. Kirk GR, White JS, McKie L, et al. Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis. *J Gastrointest Surg*. 2006;10(4):499-503. doi:10.1016/J.GASSUR.2005.08.035
155. Karimi S, Tabataba-Vakili S, Yari Z, et al. The effects of two vitamin D regimens on ulcerative colitis activity index, quality of life and oxidant/anti-oxidant status. *Nutr J*. 2019;18(1). doi:10.1186/S12937-019-0441-7
156. Johansson P, Dahlström, Dahlström U, Alehagen U. Improved Health-Related Quality of Life, and More Days out of Hospital with Supplementation with Selenium and Coenzyme Q10 Combined. Results from a Double Blind, Placebo-Controlled Prospective Study. *J Nutr Health Aging*. 2015;19(9):870-877. doi:10.1007/S12603-015-0509-9
157. Verma N, Maiti R, Mishra BR, Jha M, Jena M, Mishra A. Effect of add-on melatonin on seizure outcome, neuronal damage, oxidative stress, and quality of life in generalized epilepsy with generalized onset motor seizures in adults: A randomized controlled trial. *J Neurosci Res*. 2021;99(6):1618-1631. doi:10.1002/JNR.24820
158. Keshavarzi F, Mahmoudzadeh F, Brand S, et al. Both melatonin and meloxicam improved sleep and pain in females with primary dysmenorrhea-results from a double-blind cross-over intervention pilot study. *Arch Womens Ment Health*. 2018;21(6):601-609. doi:10.1007/S00737-018-0838-X

159. Schroder CM, Malow BA, Maras A, et al. Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder: Impact on Child Behavior and Caregiver's Quality of Life. *J Autism Dev Disord.* 2019;49(8):3218-3230. doi:10.1007/S10803-019-04046-5
160. Bougea A, Spantideas N, Lyras V, Avramidis T, Thomaidis T. Melatonin 4 mg as prophylactic therapy for primary headaches: a pilot study. *Funct Neurol.* 2016;31(1):33-37. doi:10.11138/FNEUR/2016.31.1.033
161. Leppämäki S, Partonen T, Vakkuri O, Lönnqvist J, Partinen M, Laudon M. Effect of controlled-release melatonin on sleep quality, mood, and quality of life in subjects with seasonal or weather-associated changes in mood and behaviour. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2003;13(3):137-145. doi:10.1016/S0924-977X(02)00175-X
162. Nagtegaal JE, Laurant MW, Kerkhof GA, Smits MG, van der Meer YG, Coenen AML. Effects of melatonin on the quality of life in patients with delayed sleep phase syndrome. *J Psychosom Res.* 2000;48(1):45-50. doi:10.1016/S0022-3999(99)00075-6
163. Sadeghi M, Khosrawi S, Heshmat-Ghahdarjani K, et al. Effect of melatonin on heart failure: design for a double-blinded randomized clinical trial. *ESC Heart Fail.* 2020;7(5):3142. doi:10.1002/EHF2.12829
164. Panciroli C, Esteve A, Muñoz-Ferrer A, et al. Prospective pilot study to explore the melatonin level in brain tumor patients undergoing radiotherapy. *Sleep Breath.* 2022;26(1):469-475. doi:10.1007/S11325-021-02365-5
165. Madsen MT, Zahid JA, Hansen CH, et al. The effect of melatonin on depressive symptoms and anxiety in patients after acute coronary syndrome: The MEDACIS randomized clinical trial. *J Psychiatr Res.* 2019;119:84-94. doi:10.1016/J.JPSYCHIRES.2019.09.014
166. Latshang TD, Furian M, Aeschbacher SS, et al. Association between sleep apnoea and pulmonary hypertension in Kyrgyz highlanders. *European Respiratory Journal.* 2017;49(2):1601530. doi:10.1183/13993003.01530-2016

167. Khan MS, Aouad R. The Effects of Insomnia and Sleep Loss on Cardiovascular Disease. *Sleep Med Clin.* 2022;17(2):193-203. doi:10.1016/J.JSMC.2022.02.008
168. Paciocco G, Martinez F, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Ruben M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* Published online 2001.
169. Niehoff J, Matzkies M, Nguemo F, Hescheler J, Reppel M. The influence of melatonin on the heart rhythm – An in vitro simulation with murine embryonic stem cell derived cardiomyocytes. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2021;136:111245. doi:10.1016/J.BIOPHA.2021.111245
170. Campos LA, Cipolla-Neto J, Michelini LC. Melatonin modulates baroreflex control via area postrema. *Brain Behav.* 2013;3(2):171-177. doi:10.1002/BRB3.123
171. Campos LA, Bueno C, Barcelos IP, et al. Melatonin Therapy Improves Cardiac Autonomic Modulation in Pinealectomized Patients. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:239. doi:10.3389/FENDO.2020.00239/BIBTEX
172. Okutucu S, Karakulak UN, Aytemir K, Oto A. Heart rate recovery: A practical clinical indicator of abnormal cardiac autonomic function. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9(11):1417-1430. doi:10.1586/ERC.11.149
173. Minai OA, Gudavalli R, Mummadi S, Liu X, Mccarthy K, Dweik RA. Heart Rate Recovery Predicts Clinical Worsening in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. Published online 2009. doi:10.1164/rccm.201105-0848OC
174. Jahnke G, Marr M, Myers C, Wilson R, Travlos G, Price C. Maternal and developmental toxicity evaluation of melatonin administered orally to pregnant Sprague-Dawley rats. *Toxicological Sciences.* 1999;50(2):271-279. doi:10.1093/TOXSCI/50.2.271

175. Morvaridzadeh M, Sadeghi E, Agah S, et al. Effect of melatonin supplementation on oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2020;161. doi:10.1016/J.PHRS.2020.105210
176. Li D, Pan JH, Huang XF, Liao YQ, Ling YJ, Luo JY. Effect of melatonin on oxidative stress indicators in animal models of fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Free Radic Biol Med.* 2023;195:158-177. doi:10.1016/J.FREERADBIOMED.2022.12.094
177. Andersen LPH, Gögenur I, Rosenberg J, Reiter RJ. The Safety of Melatonin in Humans. *Clin Drug Investig.* 2016;36(3):169-175. doi:10.1007/S40261-015-0368-5
178. UNDURRAGA P. A. Seguimiento de 20 pacientes portadores de fibrosis pulmonar idiopática tratados con Nintedanib. *Revista chilena de enfermedades respiratorias.* 2022;38(3):160-167. doi:10.4067/S0717-73482022000400160
179. Farmakis IT, Giannakoulas G. Management of COVID-19 in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Heart Fail Clin.* 2023;19(1):107. doi:10.1016/J.HFC.2022.07.003
180. Bello-Klein A, Mancardi D, Araujo AS, Schenkel PC, Turck P, de Lima Seolin BG. Role of Redox Homeostasis and Inflammation in the Pathogenesis of Pulmonary Arterial Hypertension. *Curr Med Chem.* 2018;25(11):1340-1351. doi:10.2174/0929867325666171226114838
181. Correale M, Ferraretti A, Monaco I, Grazioli D, di Biase M, Brunetti ND. Endothelin-receptor antagonists in the management of pulmonary arterial hypertension: where do we stand? *Vasc Health Risk Manag.* 2018;14:253-264. doi:10.2147/VHRM.S133921
182. Delcroix M, Howard L. Pulmonary arterial hypertension: the burden of disease and impact on quality of life. *Eur Respir Rev.* 2015;24(138):621-629. doi:10.1183/16000617.0063-2015

183. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl). doi:10.1016/J.JACC.2013.10.032

ANEXOS

Anexo 1: Consentimiento informado

Información para el paciente y formulario de consentimiento informado

Título del estudio: Estudio clínico controlado de una administración oral de melatonina como terapia coadyuvante en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática: enfoque en la función, inflamación y estrés oxidativo cardiopulmonar.

Protocolo del estudio:

Medicamento del estudio: Melatonina, también denominado en todo el documento como “medicamento del estudio en investigación”

Patrocinador del estudio: sin patrocinador por el momento, autofinanciado

Nombre de contacto del representante: Dra Alicia de la Fuente Número de contacto del representante: +569 96988604 Nombre de la institución: Instituto Nacional del Tórax

Dirección de la institución: José Manuel Infante 717, Providencia. Santiago,7500691 Chile

Número de teléfono de la institución: 225754863

Investigadores: Dra. Alicia de la Fuente Larrain, Dra.Mónica Zagolin Blancaire, Dr. Víctor Parra Morales, Dr. Emilio Herrera Videla, Dr. Alejandro González Candia.

Introducción

Se le invita a participar en un estudio de investigación clínica. Este estudio tendrá aproximadamente 20 participantes en el Instituto Nacional del Tórax. Para ayudarlo a decidir si desea participar, debe comprender el estudio y qué significará la participación en el estudio para usted. Para tomar una decisión informada sobre su participación en el estudio, debe conocer el propósito de este, los procedimientos que este implica, los beneficios, los riesgos y las posibles molestias asociadas al

tratamiento, así como las precauciones que tal vez deban tomarse. El proceso de brindarle esta y otra información para que pueda decidir si desea participar en el estudio se conoce como “consentimiento informado”. Tómese su tiempo para leer atentamente la siguiente información y analizarla con otras personas, de ser necesario. Pregunte al médico del estudio todo aquello que no le quede claro o, si lo desea, pídale más información.

Si decide que desea participar en este estudio, se le pedirá que firme 2 copias del formulario de consentimiento que se encuentra al final de este documento. Se le entregará un original de la hoja de información y el formulario de consentimiento firmado para conservar como constancia, y el otro original permanecerá en el centro donde se realiza el estudio.

Este estudio de investigación ha sido revisado y aprobado por Comité Ético Científico del Servicio Metropolitano Oriente (CEC SSMO).

¿Qué es un Consentimiento Informado?

Es un documento en el cual se le entrega toda la información necesaria sobre su eventual participación en el estudio. Este documento fue previamente revisado y aprobado por el CEC de Servicio Metropolitano Oriente.

Se le explicará en que consiste el estudio, cuáles son sus beneficios, efectos adversos, y los detalles de las intervenciones a realizar.

La participación en el estudio es voluntaria. Puede dejar de participar en el estudio en cualquier momento sin que esto implique ninguna sanción ni pérdida de los beneficios de su atención habitual. No puede participar en el estudio a menos que lea y comprenda esta hoja de información, y que haya firmado y fechado el formulario de consentimiento con el médico del estudio.

¿Cuál es el objetivo del estudio?

La finalidad de este estudio es evaluar un medicamento , la melatonina, en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAP). Melatonina es un medicamento inocuo que se usa para trastornos del sueño. La evidencia científica

existente sugiere que melatonina podría ser útil en prevenir la progresión de la HAP gracias a su acción antioxidante, antiremodelante y antiinflamatoria pulmonar.

Se le pide que participe en este estudio de investigación porque se le diagnosticó HAP. La HAP es consecuencia del estrechamiento o bloqueo de las arterias pequeñas (vasos sanguíneos) en los pulmones. Esto puede conducir a una reducción de la función del corazón (insuficiencia cardíaca), limitación en la obtención y utilización del oxígeno y cansancio o fatiga crónica, dificultad para respirar, e insuficiencia respiratoria.

Este tratamiento sería complementario y se añadiría a los tratamientos que su médico ya le ha indicado para la HAP y no existe evidencia de ninguna contraindicación ni interacción o interferencia con los otros medicamentos ya que melatonina es inocua y se usa desde muchos años sin efectos adversos, incluso en dosis muy superiores a la de este estudio .

Este estudio evaluará lo siguiente la efectividad de la melatonina junto a su tratamiento habitual, sobre su capacidad de hacer ejercicio, análisis de sangre, ecocardiograma y los efectos en su calidad de vida.

¿Qué es la melatonina?

La melatonina es una hormona que se produce de manera natural en la glándula pineal, una parte de nuestro sistema nervioso. Esta glándula produce melatonina para luego ser liberada a la circulación, por lo que llega a varias partes del cuerpo. Melatonina se libera principalmente en la noche. Se sabe que la melatonina tiene varias funciones como regular el sueño. Sin embargo, se ha visto que además tiene otros beneficios por su función antioxidante, antiremodelante y antiinflamatoria. Esto quiere decir que melatonina puede participar en diversos procesos beneficiosos para la salud.

¿Porqué podría ser beneficiosa la melatonina para un paciente con Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP)?

La hipertensión arterial pulmonar produce un estrechamiento de las arterias pulmonares. Esto tiene como efecto que al pulmón no llega la sangre suficiente y por lo tanto no se transporta oxígeno suficiente hacia el resto de nuestro organismo.

Esta condición se llama “hipoxia”. La hipoxia produce unas moléculas que causan daño a las células a través de moléculas llamadas radicales libres, que inducen estrés oxidativo y engrosamiento de las arterias. Hay evidencia que la melatonina podría disminuir los radicales libres. Al disminuir los radicales libres podría potenciar el tratamiento que usted está recibiendo contra la HAP.

¿La melatonina exógena tiene efectos adversos?

La melatonina exógena está considerada se considera un suplemento alimenticio, que está aprobado por la American Academy of Family Physicians (AAFP) y por el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP). No tiene efectos adversos graves, incluso en dosis muy altas. El efecto adverso de melatonina oral podría ser principalmente la somnolencia durante el día. Este se ha reportado a partir de dosis desde 5 mg. Andersen, L. P. H., Gögenur, I., Rosenberg, J., & Reiter, R. J. (2015). The Safety of Melatonin in Humans. *Clinical Drug Investigation*, 36(3), 169–175. doi:10.1007/s40261-015-0368-5

¿Por qué se lo ha invitado a participar en este estudio?

Se lo ha invitado a participar en este estudio de investigación porque tiene entre 18 y 465 años de edad, se le ha diagnosticado HAP previamente y se encuentra actualmente estable siendo tratado con dos drogas específicas para la HAP.

¿En que consiste este estudio?

La idea de este estudio es evaluar los efectos de la melatonina sobre los síntomas, calidad de vida, pruebas de función pulmonar y cardiaca, y algunas variables en sangre en pacientes con HAP. Para esto se divide este estudio en tres etapas:

Recopilación de antecedentes: de los pacientes seleccionados se recogerán los siguientes datos de su ficha clínica electrónica: antecedentes médicos, nivel de sintomatología, fármacos que esté utilizando para HAP, test de caminata de 6 minutos, último ecocardiograma, último examen de sangre.

Período de tratamiento:

El Día 1, después de haber sido confirmado como elegible para participar en este estudio, será asignado su terapia con melatonina y se le explicará como usarla por los próximos 6 meses en que deberá usarla todas las noches, 2 hrs antes de ir a la cama. Tomará 2 tabletas de 3 mg, en total, 6 mg. Los comprimidos se deben tomar todos los días, aproximadamente a la misma hora cada día (2 hrs antes de dormir). Deberá colocar alarma para no olvidar ninguna dosis. Iniciará la primera semana con 1 tableta, luego la segunda semana con 2 y así seguirá por 6 meses de no mediar alguna molestia que impida su mantención. Si olvida una dosis no deberá cambiar la dosificación al día siguiente.

Durante el período de tratamiento, asistirá al centro del estudio el mes 1, 4, y 6 para evaluación y exámenes. En esta fecha se le brindará una atención médica completa, la cual no tendrá ningún costo para usted. Durante el mes 2, 3 y 5, usted recibirá un llamado telefónico de parte de la médico encargada del estudio, donde se le realizarán preguntas acerca de los síntomas de su enfermedad (encuesta PAH SYMPACT) y sobre posibles molestias o mejorías que usted pudiera presentar relacionadas al tratamiento.

De forma mensual, mientras dure el estudio, se va a evaluar la somnolencia . Para esto se le aplicará un cuestionario llamado “Escala de somnolencia de Epworth”

¿En que consisten los exámenes que debo realizarme en los meses 1, 3 y 6 del estudio?

Muestras de sangre: Se le realizarán análisis de sangre para medir biomarcadores como el proBNP y de stress oxidativo en la primera visita. La cantidad total de sangre que se extraerá durante el estudio no será superior a 10 ml que es equivalente a una 2 cucharada. El prBNP se produce en el corazón y se libera cuando este trabaja intensamente para bombear sangre. Este marcador normalmete es solicitado para evaluar su condición. Los marcadores de estrés oxidativo (8- isoprostanos y nitrotirosina) y la capacidad antioxidante del plasma se determinarán para evaluar el potencial efecto antioxidante que posee la melatonina. La obtención de sangre de una vena puede causar dolor local, moretones, vahídos ocasionales, desmayos y, muy raramente, infección, en el sitio de la extracción de

sangre. Debe informar al médico del estudio si se siente mal durante el procedimiento.

Ecocardiograma: Este examen permite un registro visual del corazón y su función utilizando ondas sonoras captadas al mover una sonda sobre su pecho. Se le aplicará gel en el pecho para ayudar a obtener un buen resultado. No debería sentir dolor, aunque el gel que se utiliza en este procedimiento puede sentirse frío cuando se coloca sobre la piel. Su ritmo cardíaco será monitoreado durante todo el procedimiento.

Prueba de caminata de seis minutos y recuperación de la frecuencia cardíaca

Esta prueba mide qué distancia puede caminar en 6 minutos sobre una superficie dura y plana. La prueba se realizará dos veces durante la selección, ya sea en diferentes días o con al menos 4 horas de intervalo entre las pruebas. Luego, la prueba se repetirá en el mismo horario durante cada visita a la clínica. El kinesiólogo del estudio medirá su frecuencia cardíaca inmediatamente después de la prueba de caminata de 6 minutos y nuevamente 1 minuto después para ver qué tan rápido después de que termine la prueba.

¿Qué tendrá que hacer?

Deberá asistir al centro del estudio para las visitas descritas en esta hoja de información (previo al comienzo del tratamiento y a los 1, 3 y 6 meses de iniciado), seguir las instrucciones que la médico del estudio y el equipo de investigación le brinden.

Debe tomar melatonina según se lo indique la médico del estudio. No debe modificar su tratamiento habitual para la HAP.

No podrá participar en ningún otro estudio mientras participe en este estudio.

En los controles (meses 1, 3 y 6) deberá traer todos los suministros no usados de melatonina y los blísteres vacíos (envases) a cada visita del estudio.

Debe asistir a control presencial los meses 1, 3 y 6. Tendrá un control telefónico los meses 2, 4 y 5.

Si no sigue las instrucciones o completa las evaluaciones según sea necesario, el/la médico del estudio puede analizar el fin de su participación en el estudio con usted. Debe informar al/a la médico del estudio acerca de todos los síntomas o eventos adversos que experimente, incluido cualquier cambio en su salud.

No debe comenzar ni participar en ningún programa nuevo de rehabilitación cardiopulmonar (un programa organizado que a menudo incluye ejercicio para ayudarlo a controlar su enfermedad) mientras participa en el estudio

¿Qué ocurre si me siento mal?

Si se siente mal, y particularmente, siente una somnolencia que le afecta a su calidad de vida debe avisar a la medico encargado del contacto telefónico (Dra Alicia de la Fuente). El médico del estudio puede aumentar, reducir o interrumpir la dosis de melatonina, dependiendo de cómo se sienta usted. Es posible que se comuniquen con usted por teléfono según sea necesario durante este período. Recuerde que la participación en este trabajo es libre, voluntaria, y puede ser suspendida por usted en cualquier momento de la investigación.

¿Que ocurre si quedo embarazada durante el estudio?

Usted solo puede participar si utiliza algún método anticonceptivo seguro. Si bien no se ha demostrado que la melatonina tuviera efectos negativos sobre el embarazo, no se recomienda su uso dado la falta de estudios. Por esto si usted tuviera sospecha o confirmación de embarazo debe suspender inmediatamente el medicamento y avisarle a la médico encargada del estudio. Si usted tiene en sus planes un embarazo debe avisarle a la médico a cargo del estudio para no participar de este estudio. Si usted quedara embarazada y presentara cualquier complicación el grupo de investigación no se hará responsable.

¿En que consiste una evaluación médica completa que se me realizará los meses 1, 3 y 6?

La médico del estudio le realizará una evaluación médica completa los meses 1, 3 y 6, después de iniciar el tratamiento con melatonina. Esto quiere decir una entrevista en la cual se evaluarán sus antecedentes, los síntomas y un examen físico.

Habrà una primera entrevista antes de iniciar el tratamiento acerca de sus antecedentes, donde se le haràn preguntas acerca de sus datos demogràficos, que pueden incluir edad, aõo de nacimiento, sexo, enfermedades, alergias y cirugías pasadas y presentes, así como sus antecedentes de tabaquismo, consumo de cafeína y uso de drogas.

Respecto al examen físico, este consiste en dos partes: examen físico general y un examen físico segmentario. El examen general incluye peso, altura, y toma de signos vitales. El examen segmentario corresponde al examen físico cardiológico, pulmonar, abdominal y de extremidades.

¿Podría presentar alguna reacciones alérgicas?

No hay registros sobre reacciones alérgicas graves a la melatonina exógena. Sin embargo, en ocasiones las personas tienen reacciones alérgicas (incluidas reacciones que representan un riesgo para la vida) cuando toman un medicamento. Los síntomas de una reacción alérgica pueden incluir: sarpullido, urticaria , picazón y/o dificultad para respirar, estrechamiento de la garganta, hinchazón de los labios, la lengua o el rostro, y raramente la muerte. Si tiene alguno de estos síntomas, debe informar inmediatamente al/ a la médico del estudio.

En general, es más probable que ocurran reacciones alérgicas a los medicamentos en personas que ya tienen alergias. Si usted es alérgico a otros medicamentos, alimentos o cosas que forman parte del medio ambiente, como el polvo o el césped, o tiene asma, por favor infórmeselo a su médico del estudio.

¿En qué consisten los cuestionarios?

Se le entregaràn 2 cuestionarios en cada entrevista, ya sea presencial o vía telefónica. Estos cuestionarios evaluaràn su calidad de vida asociada a hipertensión

arterial pulmonar (PAH- SYMPACT) y su nivel de sueño o somnolencia durante el día (Escala de Epworth).

¿Deberá pagar para participar en este estudio?

No tendrá que pagar para participar en este estudio. Se le proporcionarán sin costo alguno todo el medicamento del estudio, los exámenes y otros procedimientos del estudio. Sus gastos de viaje (traslados), colación y estacionamiento asociados con el estudio serán reembolsados.

Me van a sacar muestras de sangre ¿Qué sucederá con las muestras que proporcione?

Para proteger su privacidad, cuando firme el formulario de consentimiento se le asignará un número de identificación del participante, el cual no contiene ningún dato que lo identifique a usted directamente. Las personas que procesen los exámenes en el laboratorio no tendrán acceso a su identidad y esta tampoco será publicada en las revistas científicas.

Es posible que algunas de las muestras se conserven durante un máximo de 2 años después del fin del estudio para realizar pruebas con fines relacionados con este estudio, a fin de comprender el modo de acción de melatonina. El patrocinador se reserva el derecho de destruir sus muestras por cualquier motivo durante el período de almacenamiento sin otra notificación.

Si retira su consentimiento para participar en este estudio de investigación, tiene derecho a solicitar que todas las muestras biológicas codificadas previamente retenidas se destruyan para impedir análisis futuros. Esto lo debe notificar al/a la médico del estudio por escrito.

¿Qué sucederá cuando finalice el estudio de investigación?

Si el médico del estudio interrumpen su participación sin su consentimiento, se le informará. Otros motivos para interrumpir el estudio en forma anticipada incluyen su deseo de retirar el consentimiento, o que el médico del estudio interrumpa su participación debido a que usted no cumple con el uso del melatonina o con la

asistencia a las visitas y evaluaciones del estudio según se describe en esta hoja de información y formulario de consentimiento. Si se retira del estudio, se le pedirá que vuelva al centro del estudio para una visita de fin del estudio y, luego, una visita de seguimiento aproximadamente 30 días después de la interrupción de la administración del medicamento.

¿Qué ocurre si sufre una lesión o se enferma a causa de su participación en este estudio?

Si se lesiona o se enferma a causa de su participación en este estudio, el tratamiento de dicha lesión o enfermedad deberá ser en su centro de tratamiento u hospital más cercano. Los médicos del estudio la orientarán en las decisiones a tomar.

¿Qué pasará si usted no quiere continuar en el estudio?

La participación es voluntaria. Usted puede suspender su participación en el estudio en cualquier momento, sin necesidad de dar un motivo. Esto no afectará su futuro tratamiento ni su relación con su médico y no perderá ninguno de los beneficios a los que tenga derecho.

¿Cómo se usará su información personal? ¿Alguien sabrá que usted está participando en el estudio?

La información personal recopilada sobre usted incluirá su registro en la ficha clínica, los exámenes de sangre, las imágenes y, los resultados de las encuestas.

La información personal que se describe anteriormente puede incluir su nombre, dirección, número de teléfono, fecha de nacimiento, sexo y otra información que podría utilizarse para identificarlo/a. De acuerdo con la Norma Técnica N.º 57 y la Ley Nacional de Protección de Datos N.º 19.628, cualquier información relacionada con su participación en este estudio permanecerá confidencial. Su privacidad y su información personal se protegerán aplicando medidas que cumplen con los requisitos aplicables en Chile respecto a la protección de su información personal. Sus archivos médicos se revisarán únicamente en el centro del estudio a fin de confirmar que la información recopilada sobre usted se registró correctamente y para comprobar que los procedimientos del estudio se realizaron adecuadamente.

La información proveniente del estudio puede ser publicada en artículos o presentarse en congresos científicos. Tales publicaciones y presentaciones no incluirán su nombre ni ninguna otra información que lo identifique.

¿Obtendré algún beneficio por participar en este estudio?

No es posible garantizar que participar en el estudio lo ayudará, pero es posible que obtenga un mejor control de su enfermedad, porque hay evidencia científica que lo demuestra. Si tiene un trastorno del sueño, un beneficio paralelo es que la melatonina lo puede ayudar a dormir mejor. La información que obtengamos a partir de este estudio ayudará a mejorar el tratamiento futuro de las personas con HAP.

¿Con quién debe comunicarse para obtener más información mientras participa en este estudio?

Si tiene alguna pregunta sobre su participación en el estudio, inquietud sobre alguna parte del estudio o sufre algún problema durante el estudio, comuníquese con la médico del estudio.

Nombre Dra. Alicia de la Fuente Teléfono: +569 96988604

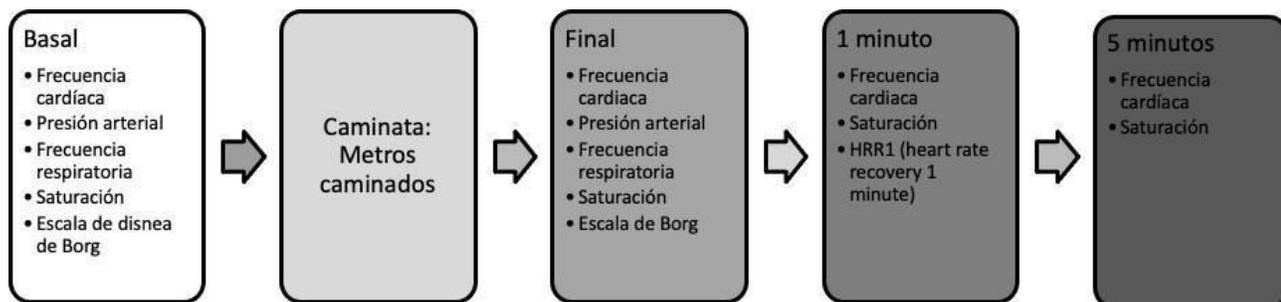
Correo electrónico: a.delafuente.larrain@gmail.com. Si tiene alguna pregunta acerca de sus derechos como parte de la investigación o tiene alguna inquietud o queja sobre la investigación que no desea tratar con la médico del estudio o con el equipo de investigación, puede comunicarse con el Comité de Ética.

Nombre: Comité Ético Científico Servicio de Salud Metropolitano Oriente Teléfono:
Presidente Dra. Sara Chernilo, Teléfono: 22 5753735

Muchas gracias por leer esta información y considerar su participación en este estudio

Anexo 2:

Diagrama de flujo del test de caminata 6 minutos



Anexo 3:

Escala de Borg Modificada

Valor numérico	Percepción de esfuerzo
0	Nada
0,5	Casi nada
1	Muy poco
2	Poco
3	Moderado
4	Algo pesado
5 - 6	Pesado
7 - 9	Muy pesado
10	Máximo

Anexo 4:

Encuesta PAH - SYMPACT

En las últimas 24 horas... ¿Ha usado oxígeno? 0 No 1.

Si ha respondido "Sí", ¿cuántas horas? _

Responda las siguientes preguntas basándose en su experiencia, sin importar si estaba o no usando oxígeno. 2. En las últimas 24 horas...

DOMINIO 1: SÍNTOMAS CARDIOPULMONARES

¿Cómo calificaría su falta de aire?

No me ha faltado el aire

Leve

Moderada

Intensa

Muy intensa

En las últimas 24 horas...

¿Cómo calificaría su agotamiento?

No he sentido agotamiento

Leve

Moderado

Intenso

Muy intenso

En las últimas 24 horas...

¿Cómo calificaría su falta de energía?

No me ha faltado energía

Leve

Moderada

Intensa

Muy intensa

¿Cómo calificaría la hinchazón en los tobillos o en las piernas?

No se me han hinchado los tobillos ni las piernas

Leve

Moderada

Intensa

Muy intensa

¿Cómo calificaría la hinchazón en la zona abdominal?

No se me ha hinchado la zona abdominal

Leve

Moderada

Intensa

Muy intensa

¿Cómo calificaría su tos?

No he tenido tos

Leve

Moderada

Intensa

Muy intensa

DOMINIO 2: SÍNTOMAS CARDIOVASCULARES

¿Cómo calificaría sus palpitaciones del corazón?

No he tenido palpitaciones del corazón

Leves

Moderadas

Intensas

Muy intensas

¿Cómo calificaría sus latidos rápidos del corazón?

No he tenido latidos rápidos del corazón

Leves

Moderados

Intensos

Muy intensos

¿Cómo calificaría su dolor en el pecho?

No he tenido dolor en el pecho

Leve

Moderado

Intenso

Muy intenso

¿Cómo calificaría su opresión en el pecho?

No he sentido opresión en el pecho

Leve

Moderada

Intensa

Muy intensa

¿Cómo calificaría la sensación de estar a punto de desmayarse?

No he tenido la sensación de estar a punto de desmayarme

Leve

Moderada

Intensa

Muy intensa

DOMINIO 3: IMPACTO FÍSICO EFECTOS

En las siguientes preguntas, seleccione la respuesta que mejor describa cómo la hipertensión arterial pulmonar afectó su vida diaria en los ÚLTIMOS 7 DÍAS. Responda las siguientes preguntas basándose en su experiencia, sin importar si estaba o no usando oxígeno.

¿Ha podido caminar lentamente sobre una superficie plana (sin inclinación)?

Sí, sin ninguna dificultad

Sí, con un poco de dificultad

Sí, con alguna dificultad

Sí, con mucha dificultad

No, no he podido hacerlo

En los últimos 7 días...

¿Ha podido caminar rápidamente sobre una superficie plana (sin inclinación)?

Sí, sin ninguna dificultad

Sí, con un poco de dificultad

Sí, con alguna dificultad

Sí, con mucha dificultad

No, no he podido hacerlo

En los últimos 7 días...

¿Ha podido caminar cuesta arriba?

Sí, sin ninguna dificultad

Sí, con un poco de dificultad

Sí, con alguna dificultad

Sí, con mucha dificultad

No, no he podido hacerlo

En los últimos 7 días...

¿Ha podido cargar cosas, tales como bolsas o cestas?

Sí, sin ninguna dificultad

Sí, con un poco de dificultad

Sí, con alguna dificultad

Sí, con mucha dificultad

No, no he podido hacerlo

En los últimos 7 días...

¿Ha podido realizar tareas domésticas ligeras en el hogar, tales como preparar comida, limpiar superficies u ordenar la casa?

Sí, sin ninguna dificultad

Sí, con un poco de dificultad

Sí, con alguna dificultad

Sí, con mucha dificultad

No, no he podido hacerlo

¿Ha podido lavarse o vestirse?

Sí, sin ninguna dificultad

Sí, con un poco de dificultad

Sí, con alguna dificultad

Sí, con mucha dificultad

No, no he podido hacerlo

¿Cuánta ayuda ha necesitado de otras personas?

Nada

Un poco

Algo

Bastante

Mucha

DOMINIO 4: IMPACTO COGNITIVO - EMOCIONAL

¿Ha podido pensar con claridad?

Sí, sin ninguna dificultad

Sí, con un poco de dificultad

Sí, con alguna dificultad

Sí, con mucha dificultad

No, no he podido hacerlo

¿En qué medida ha estado triste?

Nada

Un poco

Algo

Mucho

Muchísimo

¿En qué medida ha estado preocupado/a?

Nada

Un poco

Algo

Mucho

Muchísimo

¿En qué medida ha estado frustrado/a?

Nada

Un poco

Algo

Mucho

Muchísimo

Anexo 5:

Escala somnolencia de Epworth

Valore las situaciones asociadas a la somnolencia: Sentado y leyendo

Sin posibilidad de adormecerse (0 puntos) Ligera posibilidad de adormecerse (1 punto)

Posibilidad moderada de adormecerse (2 puntos) Posibilidad alta de adormecerse (3 puntos)

Viendo la televisión

Sin posibilidad de adormecerse (0 puntos) Ligera posibilidad de adormecerse (1 punto)

Posibilidad moderada de adormecerse (2 puntos) Posibilidad alta de adormecerse (3 puntos)

Sentado inactivo en un lugar público

posibilidad de adormecerse (0 puntos) Ligera posibilidad de adormecerse (1 punto)

Posibilidad moderada de adormecerse (2 puntos) Posibilidad alta de adormecerse (3 puntos)

Sentado durante una hora como pasajero en un coche Sin posibilidad de adormecerse (0 puntos) Ligera posibilidad de adormecerse (1 punto)

Posibilidad moderada de adormecerse (2 puntos) Posibilidad alta de adormecerse (3 puntos)

Tumbado por la tarde para descansar

Sin posibilidad de adormecerse (0 puntos) Ligera posibilidad de adormecerse (1 punto)

Posibilidad moderada de adormecerse (2 puntos) Posibilidad alta de adormecerse (3 puntos)

Sentado y hablando con otra persona

Sin posibilidad de adormecerse (0 puntos) Ligera posibilidad de adormecerse (1 punto)

Posibilidad moderada de adormecerse (2 puntos) Posibilidad alta de adormecerse (3 puntos)

Sentado tranquilamente después de una comida (sin consumo de alcohol en la comida)

Sin posibilidad de adormecerse (0 puntos) Ligera posibilidad de adormecerse (1 punto)

Posibilidad moderada de adormecerse (2 puntos) Posibilidad alta de adormecerse (3 puntos) en un coche, detenido durante unos pocos minutos por un atasco

Sin posibilidad de adormecerse (0 puntos) Ligera posibilidad de adormecerse (1 punto)

Posibilidad moderada de adormecerse (2 puntos) Posibilidad alta de adormecerse (3 puntos)

Anexo 6: Certificado de aprobación del Comité Ético Científico del Servicio Metropolitano de Salud Oriente



Servicio de Salud Metropolitano Oriente
Comité de Ética Científico

PROTOCOLO DE APROBACIÓN DE PROYECTOS CLÍNICOS

Con fecha 13 de Julio de 2021, el CEC del S.S.M. Oriente analizó y aprobó el proyecto de Tesis de Magister en Fisiopatología de la Universidad de Chile, titulado:

" Estudio piloto clínico controlado de administración oral de melatonina como terapia coadyuvante en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática;

y que conducirá como Investigador Responsable la **Dra. Alicia de la Fuente** con la colaboración como Co-investigadores de:

- **Dra. Mónica Zagolin Blancaire.**
- **Dr. Emilio Augusto Herrera Videla.**

para ser llevado a cabo en el **Instituto Nacional del Tórax** ubicado en Av. J Manuel Infante 717, Providencia RM, Chile.

Se analizó y aprobó el siguiente documento del Proyecto de Investigación :

- Proyecto de tesis" Estudio piloto clínico controlado de administración oral de melatonina como terapia coadyuvante en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática"
- Consentimiento Informado para el estudio "Estudio piloto clínico controlado de administración oral de melatonina como terapia coadyuvante en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática", fechado por el CEC del S.S.M. Oriente el 13 de Julio de 2021;

Tomó conocimiento de:

- Autorización del Dr. Alberto Vargas P. Director del Instituto Nacional del Tórax, Abril 2021.
- Carta de fecha 19 de Abril de 2021. Asunto: Solicitud del proyecto de tesis " "Estudio piloto clínico controlado de administración oral de melatonina como terapia coadyuvante en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática."
- CV del Investigador Principal: Dra. Alicia de la Fuente Larrain
- CV de los Co-investigadores:
Dra. Mónica Zagolin Blancaire.
Dr. Emilio Augusto Herrera Videla.

- Carta compromiso de la Dra. Alicia de la Fuente Larrain, de fecha 07 de Julio de 2021.

Envío a usted la nómina de los miembros permanentes del CEC del S.S.M. Oriente al 13 de Julio de 2021:

Dr. Ricardo Vacarezza Y	Bioeticista (Presidente)	No institucional
Dr. Lientur Taha M.	Neurocirujano (Vicepresidente)	Inst. Nac. de Neurocirugía
Dra. M. Esther Meroni L.	Geriatra (Secretaria)	No institucional
EU Elena Núñez M.	Coordinadora	No institucional
Dr. Rómulo Melo Monsalve	Neurocirujano	Inst. Nac. de Neurocirugía
Dr. Manuel Sedano Lorca	Gineco-Obstetra	Hospital Dr. Luis Tisné
Dr. Jorge Plasser Troncoso	Cirujano- Oncólogo	Hospital del Salvador
Dr. Pablo Vera Barroso	Médico Cirujano	Hospital del Salvador
Dr. Andrés Stuardo Luengo	Neurólogo	Hospital del Salvador
Sra. Angélica Sotomayor	Abogado	No institucional
Sr. Hugo Gutiérrez Guerra	Miembro de la Comunidad	No institucional

Dra. María Esther Meroni Layes
Secretaria



Santiago, 13 de Julio de 2021