



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza

**REVISION SISTEMÁTICA DE APROXIMACIÓN
DIAGNÓSTICA PARA ENFERMEDADES
HUERFANAS: HIPERTENSIÓN PULMONAR
HEREDITARIA**

Noviembre 2020



El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Veloza-Romero, Ana-Jannet. Médica cirujana, Esp. Terapias Alternativas, Maestría en Epidemiología Clínica, Maestría en Farmacología (c). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Vargas-González, Juan Camilo. Médico cirujano. Ms. Sc. Epidemiología Clínica, Candidato a Doctor en Epidemiología y Bioestadística, Especialista en Neurología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Barragán, Arelis. Médica Especialista en Neumología Pediátrica.

Chaparro, Mauricio. Médico, Magister en Genética Humana, Universidad del Rosario. Especialista en Epidemiología, Universidad CES. Profesor de Carrera, Universidad del Rosario. Jefe de Educación Médica, Méderi.

Pacheco, Manuel-Conrado. Médico internista, Especialista en Neumología, Especialista en Gerencia de servicios de salud, Magister en Hipertensión Pulmonar.

Revisores

Osorio Arango, Luz Karime. Bacterióloga y laboratorista clínica, especialista en epidemiología, MSc en Salud Pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Cortes-Muñoz, Ani Julieth. Bacterióloga y laboratorista clínica. Magister en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Entidad que solicita el estudio

Este estudio técnico se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la atención integral a las Enfermedades Huérfanas

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato 182 de 2020.

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este informe.



Declaración de independencia editorial

El desarrollo de este estudio, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores. Todos los autores declaran haber leído y aprobado el contenido de este estudio.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido de este sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Veloza-Romero Ana-J, Vargas-González, Juan-C, Barragán A, Chaparro M, Pacheco M. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; Revisión sistemática de aproximación diagnóstica para Enfermedades Huérfanas: Hipertensión Pulmonar Hereditaria. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2020.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Carrera 49 A # 91-91
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
contacto@iets.org.co

© Ministerio de Salud y Protección Social, 2020



Contenido

Siglas y abreviaturas.....	6
Resumen ejecutivo	7
1. Alcance.....	10
1.1. Introducción	10
1.2. Objetivos.....	10
1.3. Preguntas de investigación	11
2. Descripción de la condición y pruebas índice	11
2.1. Descripción de la condición hipertensión arterial pulmonar (HTP)	11
2.1.1. Descripción de las características clínicas de la enfermedad huérfana.....	12
2.1.2. Descripción de las características paraclínicas presentes en la condición de salud	14
2.2. Descripción del síndrome clínico en HTPH.....	15
2.2.1 Descripción sumaria de los diagnósticos alternativos	15
2.2.1. Descripción de tecnologías diagnosticas en la ruta diagnostica para llegar a considerar la enfermedad.	16
2.3. Prueba (s) índice	21
2.3.1. Descripción de las tecnologías diagnosticas a evaluar en la revisión.....	21
2.4. Estándar de referencia.....	22
3.1. Pregunta de investigación en formato PICO	23
3.2. Criterios de elegibilidad.....	23
3.3. Búsqueda de información	24
3.4. Tamización, selección y extracción.....	25
3.5. Evaluación de calidad.....	26
3.6. Análisis estadístico y síntesis de datos.	27
4. Resultados.....	28
4.1. Resultados de la búsqueda, tamización y selección	28
4.2. Resultados calidad metodológica de los estudios incluidos	28
4.3. Síntesis de la evidencia	28
4.4. Conclusiones	31
4.5. Algoritmo de diagnóstico HTP.....	33
5. Discusión.....	34
6. Referencias	34
7. Anexos	37



Anexo 1. Bitácoras de búsqueda.....	37
Anexo 2. Diagrama PRISMA	39
Anexo 3. Listado de estudios incluidos y excluidos	40
Anexo 4. Calificación metodológica de los estudios incluidos.....	42
Anexo 5. Matriz de Extracción de la Información	48



Siglas y abreviaturas

AP	Arteria pulmonar
CCD	Cateterismo cardíaco derecho
ECG	Electrocardiograma
EPVO	Enfermedad pulmonar venooclusiva
EVPH	Enfermedad vascular pulmonar hipertensiva
HCP	Hemangiomas capilar pulmonar
HTP	Hipertensión arterial pulmonar
HTPC	Hipertensión pulmonar crónica
HTPC-TE	Hipertensión pulmonar crónica tromboembólica
HTPH	Hipertensión pulmonar arterial hereditaria
HPPRN	HTP persistente del recién nacido
JB	<i>Joanna Briggs Institute</i>
MAVs	Malformaciones arteriovenosas
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAM	Presión arterial media
PAPS	Presión arterial pulmonar sistólica
POAP	Presión de oclusión arterial pulmonar (presión en cuña)
rho	Relación del diámetro de aurícula derecha/diámetro aurícula izquierda y resistencia vascular pulmonar
RT	Regurgitación tricúspide
RVP	Resistencia vascular pulmonar
THH	Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria
VD	Ventrículo derecho
VI	Ventrículo izquierdo
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana



Resumen ejecutivo

Introducción

Las enfermedades huérfanas hacen parte de las enfermedades raras. Estas enfermedades raras se definen como aquellas que afectan menos de 1 persona por cada 5.000 habitantes, y las huérfanas se considera usualmente aquellas que afectan menos de 9 personas por 100000 habitantes(1). En Colombia gozan de protección especial concedida por la Ley 1392 de 2010(2). La hipertensión pulmonar hereditaria (HTPH), previamente denominada hipertensión arterial pulmonar familiar, es una forma de HTP caracterizada por una resistencia arterial pulmonar elevada que conduce a insuficiencia cardíaca derecha, siendo progresiva y potencialmente fatal. Es una enfermedad con base genética autosómica (recesiva o dominante), con penetrancia reducida, expresividad variable, predominancia femenina y anticipación genética. Estas características sugieren que existen factores exógenos y endógenos que modifican la expresión de la enfermedad. La mayoría de los casos (75%) de HTPH son ocasionados por una variante en la mutación del gen *BMPR2*, otros genes son menos comunes y pueden confirmarse solamente entre el 1 y 3% de los pacientes con ese diagnóstico(3).

Objetivo

Este informe, realizó una revisión sistemática aproximación diagnóstica para la HTPH, con el fin de brindar a los clínicos herramientas prácticas basadas en la mejor evidencia disponible y con el propósito de llegar a un diagnóstico apropiado.

Métodos

Se incluyeron estudios publicados en cualquier idioma, que reportaran información sobre las pruebas diagnósticas en la condición de interés, que respondieran la pregunta de investigación expresada en formato PICO: P (Hombres y mujeres de cualquier rango de edad con signos y síntomas compatibles con HTPH, tras haber descartado las causas incluidas en los grupos 2, 3 y 4 de la clasificación OMS para HTP); I (Pruebas genéticas: secuenciación de siguiente generación (NGS) masiva en paralelo, MLPA (*multiple ligation probe analysis*)); C (las mismas pruebas); y O (Resultados de exactitud diagnóstica: sensibilidad, especificidad, valores predictivos, exactitud global y razones de verosimilitud). Se priorizaron estudios con diseño de tipo de cohorte prospectivos o retrospectivos, estudios transversales y series de casos que evaluaran la prueba de índice contra el estándar de referencia. Se identificaron los estudios elegibles en las bases de datos electrónicas MEDLINE, Embase y LILACS. Se usaron además HTA database, DARE, Orphanet y Google Scholar como recursos complementarios en la búsqueda. La herramienta QUADAS-2 se utilizó para evaluar la calidad metodológica de cada estudio incluido en términos de riesgo de sesgo y preocupaciones sobre la aplicabilidad(4,5). Los estudios descriptivos y series de casos sobre la aproximación diagnóstica se valoraron con la lista de chequeo del Joanna Briggs Institute (JBI) de acuerdo con el diseño del estudio.



La certeza de la evidencia se evaluó utilizando el enfoque desarrollado por el GRADE *Working Group*, en particular el abordaje CERQual que no evidenció la comparabilidad entre estudios. La síntesis de información se realizó de forma cualitativa, realizando la descripción de las tecnologías diagnósticas propuestas. El formato de síntesis se presentó como un metaresumen; no fue posible realizar una síntesis cuantitativa que incluyera las características de sensibilidad, especificidad, valores predictivos, exactitud global y razones de verosimilitud. No fue posible tampoco presentar la información mínima de verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos ante la ausencia de datos para hacer el respectivo cálculo de cada uno de estos valores. Aplica el mismo razonamiento para la curva ROC (Curva de Características Operacionales del Receptor) y el resumen curvo del modelo HSROC (resumen Jerárquico ROC).

Resultados

A través de la búsqueda de evidencia en las bases de datos identificadas, se encontraron inicialmente 462 referencias bibliográficas y tras eliminar duplicados se tamizaron por título y resumen 427 referencias, de las cuales se excluyeron 408 dado que no cumplían con los criterios de selección establecidos. Se revisaron en texto completo 19 referencias, de las cuales se excluyeron además 14. Finalmente, se identificaron 5 publicaciones de interés que se tuvieron en cuenta para la síntesis de evidencia, la cual se realizó de forma narrativa cualitativa. No fue posible hacer una síntesis cuantitativa debido a las características de la evidencia encontrada. Los cinco estudios fueron descriptivos de tipo serie de casos, abarcaron poblaciones tanto pediátricas como de adultos, pertenecientes a países de Europa y China, en los cuales no se incluyeron mediciones de desempeño diagnóstico de las pruebas realizadas en los participantes, sino el recuento de sus características generales y de los resultados de las pruebas genéticas practicadas como cifras globales.

Conclusiones

La realización de paneles genéticos que confirmen la mutación de los genes asociados con la hipertensión pulmonar hereditaria (HTPH) (mutación del gen *BMPR2* identificada hasta en el 75% de los pacientes, o de genes como *ACVRL1*, *KCNK3*, *CAV1*, *TBX4y*, *SMAD9*, *ALK1*, *EIF2AK4*, *ENG*, *BMPR1B*, *ACVRL1*, *GDF2*, *SMAD4*, *KCNA5*, *NOTCH3* y *TOPBP1*, entre otros de los descritos), será procedente, si es necesario, diferenciar esta entidad de la hipertensión pulmonar idiopática (HTPI) a través de paneles genéticos disponibles para ese fin, cuyas técnicas y resultados estén debidamente validados en el territorio colombiano para la población local, con demostrados atributos de rendimiento diagnóstico para la enfermedad, y cuya realización se justificará solamente en caso que esta diferenciación implique abordajes terapéuticos diferentes a los de la HTPI, lo que actualmente no aplica. La realización de estos paneles que detecten mutaciones en múltiples genes vinculados con la HTPH será pertinente en pacientes con historia familiar de HTP y alta probabilidad de que su origen sea heredable de acuerdo con la valoración del genetista, dado su valor dentro del pronóstico de los pacientes. La técnica sugerida en caso de requerir la precisión sobre el diagnóstico de HTPH en las circunstancias descritas, es: secuenciación de siguiente generación (NGS) (masiva en paralelo) + MLPA para los genes *BMPR2*, *ACVRL1* ((12q13)), *KCNK3* (2p23), *CAV1*(7q31), *TBX4* (17q21) y *SMAD9*(13q12), *ALK1*, *EIF2AK4*,



ENG, BMPR1B, ACVRL1, GDF2, SMAD4, KCNA5, NOTCH3 y TOPBP1, así como otros genes de interés que el genetista indique, según la evidencia disponible más actualizada.



REVISIÓN SISTEMÁTICA DE APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA PARA ENFERMEDADES HUÉRFANAS: HIPERTENSIÓN PULMONAR HEREDITARIA

1. Alcance

Realizar una revisión sistemática de exactitud diagnóstica de las pruebas o vías diagnósticas para la hipertensión pulmonar hereditaria, con el fin de proponer la prueba o vía diagnóstica con mayor utilidad clínica.

1.1. Introducción

Las enfermedades huérfanas hacen parte de las enfermedades raras. Estas enfermedades raras se definen como aquellas que afectan menos de 1 persona por cada 5.000 habitantes, y las huérfanas se considera usualmente aquellas que afectan menos de 9 personas por 100000 habitantes(1). En Colombia gozan de protección especial concedida por la Ley 1392 de 2010(2).

Debido a su baja prevalencia e incidencia, estas patologías huérfanas ofrecen una serie de retos únicos en la práctica clínica para llegar a su diagnóstico y confirmación. Su baja prevalencia se traduce en un bajo conocimiento de estas en múltiples escenarios de atención en salud, adicionalmente la misma situación hace que haya frecuentemente dudas en los clínicos sobre cuál es el camino de apoyo diagnóstico más adecuado(6).

El proceso diagnóstico corresponde a una actividad multidimensional que lleva como fin último a la categorización de los sujetos como enfermos o no de determinada patología. Los medios diagnósticos son un eslabón en este proceso clínico y conllevan la posibilidad idealmente de confirmar o descartar un diagnóstico(7).

El diagnóstico en las enfermedades raras y huérfanas lleva el reto adicional que, por su baja prevalencia, la aplicación de pruebas con alta precisión no necesariamente lleva a una certeza diagnóstica, y puede llevar a la aplicación de múltiples medios diagnósticos en la búsqueda de estas, sin que haya una garantía que su utilización apropiada(8,9).

Dentro de las enfermedades raras se encuentra la hipertensión pulmonar hereditaria, por lo tanto, este informe pretende realizar una aproximación diagnóstica de esta condición de salud con el fin de brindar a los clínicos herramientas prácticas basadas en la mejor evidencia disponible, para realizar un adecuado diagnóstico.

1.2. Objetivos

Realizar una revisión sistemática de exactitud diagnóstica, que permita determinar la prueba o la vía diagnóstica con mejor rendimiento para el diagnóstico de la enfermedad huérfana: Hipertensión Pulmonar Hereditaria (HTPH).



Objetivos secundarios

- Desarrollar una revisión sistemática de la literatura con el fin de identificar cuáles son las pruebas diagnósticas utilizadas en la hipertensión pulmonar hereditaria.
- Establecer la utilidad y el rendimiento de las pruebas para el diagnóstico de la HTPH.
- Proponer la prueba o vía diagnóstica que permita aproximarse al diagnóstico de la hipertensión pulmonar hereditaria en el escenario colombiano.

1.3. Preguntas de investigación

- ¿Cuál(es) es(es) la(s) prueba(s) o vía(s) con mayor utilidad clínica para el diagnóstico de hipertensión pulmonar hereditaria?
- ¿Cuál es el rendimiento operativo medido con sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas diagnósticas para el diagnóstico de hipertensión pulmonar hereditaria comparadas con la referencia de la literatura?

2. Descripción de la condición y pruebas índice

2.1. Descripción de la condición hipertensión arterial pulmonar (HTP)

La Hipertensión Arterial Pulmonar (HTP) se caracteriza por la dilatación de la arteria pulmonar principal y la reducción de la arteria pulmonar periférica. En algunos reportes de caso, la dilatación progresiva ha conducido a la disección de la arteria pulmonar, ruptura y compresión de la arteria coronaria izquierda principal en pacientes con HTP. Las alteraciones en la función endotelial y en la tensión de cizallamiento llevan a lesiones estructurales, incluyendo una marcada dilatación de la Arteria Pulmonar Principal (APP) así como oclusiones periféricas de la tensión arterial(10).

Se ha descrito también para la HTP, que es una enfermedad cuya restricción del flujo a través de la circulación pulmonar que puede conducir a falla cardíaca derecha y muerte.

La HTPH involucra una variedad de enfermedades incluidas en el grupo I de acuerdo con lo expresado en el cuarto simposio en HTP y acogida por la Organización Mundial de la Salud (OMS)(11). Hemodinámicamente, se caracteriza por una presión arterial pulmonar media ≥ 25 mm Hg con Resistencia Vascular Pulmonar (RVP) ≥ 3 unidades Wood y presión de oclusión arterial pulmonar (POAP) ≤ 15 mm Hg. Cuando la respuesta compensatoria en el ventrículo derecho (VD) al aumento de la RVP es sobrepasada, sobreviene la falla cardíaca derecha. Las manifestaciones clínicas de la falla cardíaca derecha incluyen síntomas y signos resultantes de la congestión venosa y el bajo gasto cardíaco. Los signos clínicos característicos relacionados con la congestión venosa incluyen hepatomegalia, ascitis y edema periférico. La esplenomegalia se ha asociado con falla cardíaca derecha, pero usualmente no se describe como parte de los signos observados en la HTP avanzada(12).



2.1.1. Descripción de las características clínicas de la enfermedad huérfana

La HTPH es una enfermedad que afecta principalmente a adultos y excepcionalmente a niños, siendo las mujeres quienes tienen el doble de probabilidades de verse afectadas que los hombres. La edad de diagnóstico es usualmente en la tercera década de vida. Los síntomas iniciales incluyen disnea, fatiga, síncope, dolor de pecho, palpitaciones y edemas en miembros inferiores. La exploración física muestra un segundo ruido cardíaco fuerte y palpable, un soplo sistólico de cavidades derechas, un chasquido de eyección pulmonar y soplos de insuficiencia pulmonar y tricúspidea. Alrededor del 70% de los pacientes presentan insuficiencia cardíaca clasificada como III o IV, de acuerdo con la escala funcional de la New York Heart Association (NYHA FC). En algunas ocasiones se puede observar hipocratismo digital y fenómeno de Raynaud (mayoritariamente en mujeres), y se ha descrito hemoptisis en algunos casos. La HTPH debida a mutaciones en los genes *ACVRL1* o *BX4* se presenta con mayor frecuencia en niños, la cual tiene una progresión rápida y un pronóstico desfavorable(13).

La HTPH puede ser denominada hipertensión arterial pulmonar familiar cuando hay evidencia de dos o más personas afectadas por HTP en un mismo grupo familiar, o “aislada” cuando se identifica variante patogénica en un afectado por HTP en los genes asociados. Es una enfermedad con base genética autosómica dominante, con penetrancia reducida, expresividad variable, predominancia femenina y anticipación genética(12). Estas características sugieren que existen factores exógenos y endógenos que modifican la expresión de la enfermedad y por tanto pueden ser materia de investigación científica futura. La mayoría (75%) de los casos de HTPH es ocasionada por una variante en la mutación del gen *BMPR2*, y otros genes (*ACVRL1* ((12q13)), *KCNK3* (2p23), *CAV1*(7q31), *TBX4* (17q21) y *SMAD9*(13q12), entre otros) son considerablemente menos comunes y pueden confirmarse solamente entre el 1 y 3% de los pacientes con ese diagnóstico. En los casos de mutaciones del *BMPR2* la penetrancia estimada es de 42% en los portadores femeninos de la mutación y 14% los masculinos(12).

Según un reporte del Instituto Nacional de Salud (INS)(14), la Hipertensión arterial pulmonar idiopática y/o familiar según registra el mencionado informe, registra 118 casos, que corresponden al 0,38% de lo correspondiente a enfermedades huérfanas/raras.

Diagnóstico

La prueba genética prenatal y el diagnóstico pre-implantación deben considerarse en pacientes y parientes asintomáticos portadores de una mutación en los genes identificados como predisponentes en HTPH. La HTPH puede debutar a cualquier edad, aunque es frecuentemente confirmada en la tercera década de la vida, su prevalencia es menor a 1 paciente por 1 millón de personas (0.08/100 mil personas)(15).

Aunque los criterios diagnósticos establecidos en la HTP no han cambiado, la nomenclatura ha cambiado según se especificó anteriormente. La HTP fue clasificada por la OMS en



cinco grupos: la HTPH se ubica dentro del grupo 1 y es un diagnóstico clínico que se establece por exclusión de los otros, incluyendo la HTP originada en enfermedad cardíaca (grupo 2), HTP por enfermedad pulmonar o hipoxia (grupo 3), HTP por HTP tromboembólica crónica (grupo 4), y una variedad de causas misceláneas, trastornos metabólicos, sarcoidosis o esplenectomía (grupo 5) (15).

La definición de HTP en niños es similar a la usada para los adultos para esa misma enfermedad, con algunas diferencias importantes, especialmente durante el periodo transicional temprano después del nacimiento. La presión arterial pulmonar es similar a la presión arterial sistémica *in útero* pero cae rápidamente después del nacimiento, generalmente alcanzando valores típicos observados en niños mayores normales y adultos a partir de los 2 a 3 meses de edad. La HTP se diagnostica cuando la presión arterial media (PAM) está por encima de 25 mm Hg, pero la presencia de Enfermedad Vascular Pulmonar Hipertensiva (EVPH) que se evidencia en algunos tipos de enfermedad cardíaca congénita, malformaciones arteriovenosas u otros contextos raros, puede asociarse con PAM normal. La HTP pediátrica actualmente está categorizada dentro del sistema de clasificación de la enfermedad generado por la OMS(16) que también se usa en la HTP de adultos, el cual fue revisado por un grupo operativo el cual generó un consenso y añadió un mayor énfasis en trastornos que son exclusivamente pediátricos como la HTP persistente del recién nacido (HPPRN), enfermedades del desarrollo pulmonar y ciertas formas de enfermedad cardíaca crónica y cardiomiopatía(15).

El diagnóstico de HTPH debe sospecharse en individuos con los siguientes hallazgos si otras enfermedades causantes se encuentran ausentes:

- Síntomas: ninguno, disnea, fatiga, dolor torácico, palpitaciones, síncope o edema
- Signos: (hallazgos anormales en el examen físico) incluyendo reforzamiento del componente pulmonar del segundo ruido cardíaco, sensación de “arrastre” ventricular derecho o murmullo cardíaco que incluye regurgitación tricúspide producto de la dilatación ventricular derecha, signos de falla ventricular derecha (presión venosa aumentada, edema o hepatomegalia, la cual se presenta en etapas más avanzadas de la afección)(10).

En pediatría las manifestaciones clínicas son diferentes a las de los adultos. Los niños presentan disnea de esfuerzo, fatiga, síncope, cianosis, dolor torácico. Asintomáticos 7% y la edad promedio del diagnóstico es a los 7 años. Al examen físico se encuentran con fallo de medro, signos de falla cardíaca o signos de crisis de HTP, a veces tienen acropaquia o soplo cardíaco con auscultación pulmonar normal. Estos niños cuando fallecen se deben a falla cardíaca derecha, muerte súbita, arritmias, o al presentar un cuadro agudo de infección respiratoria.



2.1.2. Descripción de las características paraclínicas presentes en la condición de salud

El grupo I de OMS comprende: HTP idiopática, HTPH, HTP debida a fármacos y toxinas, o HTP asociada. Todas ellas se agruparon debido a que comparten características clínicas e histopatológicas. La caracterización hemodinámica de este grupo es PAM promedio ≥ 25 mm Hg, presión en cuña de la arteria pulmonar ≤ 15 mm Hg y resistencia vascular periférica (RVP) ≥ 3 unidades Wood. Las lesiones patológicas de la HTP afectan la circulación pulmonar completa, particularmente las arterias pulmonares distales, aunque la HTP ha sido también asociada con la circulación sistémica. La vasculatura pulmonar en la HTP se caracteriza por hipertrofia de la media, cambios proliferativos/fibrosos en la íntima, engrosamiento de la adventicia con infiltrados inflamatorios perivasculares moderados, lesiones trombóticas in situ, y ocasionalmente lesiones plexiformes. El abordaje diagnóstico para la HTP es la misma para todas las etiologías de HTP, y su sospecha está basada en la historia clínica del paciente y el examen físico, tamizaje por un ecocardiograma, y confirmación por Cateterismo Cardíaco Derecho (CCD), el cual es el estándar de oro(17).

La ecocardiografía proporciona un método no invasivo en el tamizaje de HTP, sin embargo, se ha demostrado que hay coincidencia frecuentemente limitada entre la presión arterial pulmonar sistólica (PAPS) entre la estimación por ecocardiografía y las mediciones del CCD. La precisión de la ecocardiografía para estimar la PAPS es del 50%. En pacientes cuyo cuadro clínico es altamente sugestivo de HTP, la ecocardiografía puede no ser suficiente para descartar HTP. El doppler espectral se usa para determinar la velocidad pico del flujo de regurgitación tricúspide (RT), la cual puede integrarse en la ecuación de Bernoulli modificada para estimar la PAPS. Esta estimación puede ser no confiable si el pico de la velocidad de RT no puede ser determinado debido a que hay mínima regurgitación tricúspide, un flujo excéntrico, un flujo muy grande, o si el flujo de RT “cobijado” por el doppler es incompleto debido a razones técnicas. Una PAPS baja en el ecocardiograma no es lo suficientemente adecuada para excluir el diagnóstico de HTP. Otros hallazgos del ecocardiograma tales como agrandamiento ventricular derecho, hipertrofia o disfunción sistólica, agrandamiento auricular derecho, movimiento característico de la válvula pulmonar, movimiento del septo de la pared interventricular en sístole, y ciertas características del doppler espectral pueden estar presentes y evidenciarse.

El estándar de oro para la evaluación hemodinámica sigue siendo el CCD y es obligatorio antes del inicio de cualquier terapia específica para HTP. Las maniobras que excluyen la disfunción diastólica del lado izquierdo, tales como cambios en el volumen intravascular de fluidos, pueden ser llevadas a cabo en pacientes con factores de riesgo como: edad más avanzada, agrandamiento auricular derecho, hipertrofia ventricular izquierda, diabetes o hipertensión. A menos que se contraindique (ej.: debido a que la hipotensión sistémica o la disminución del gasto cardíaco), un reto agudo con un vasodilatador debe ser desarrollado durante el CCD en todos los pacientes con HTP, tanto para evaluar el



pronóstico como para identificar los pacientes raros quienes podrían responder a los bloqueadores de canales de calcio o calcio antagonistas(3).

2.2. Descripción del síndrome clínico en HTPH

La hipertensión arterial pulmonar (HTP) se caracteriza por la dilatación de la arteria pulmonar principal y la reducción de la tensión arterial periférica. En algunos reportes de caso la dilatación progresiva ha conducido a la disección de la presión arterial, ruptura y compresión de la arteria coronaria izquierda principal en pacientes con HTP(15). Se ha descrito también para la HTP que es una enfermedad cuya restricción del flujo a través de la circulación pulmonar que puede conducir a falla cardíaca derecha y muerte. Involucra una variedad de enfermedades incluidas en el grupo I, el cual ya ha sido caracterizado hemodinámicamente según se describió antes(12). Cuando la respuesta ventricular derecha (VD) compensatoria al aumento de la RVP es sobrepasada, sobreviene la falla cardíaca derecha, circunstancias comunes a la evolución de los pacientes con HTP en general. Las manifestaciones clínicas de la falla cardíaca derecha incluyen síntomas y signos resultantes de la congestión venosa y el bajo gasto cardíaco, cuyos signos clínicos ya se han mencionado. Es una condición que puede afectar todos los grupos etarios, orígenes étnicos y sexo, aunque es más prevalente en mujeres(13).

La mutación en el gen *BMPR2* se ha documentado también en el 15 al 25% de pacientes con HTP del grupo I de tipo idiopático, y en quienes posean esta mutación y sean parientes en riesgo procedentes de familias con HTP, la penetrancia de la mutación en los portadores alcanza solamente el 27%. La penetrancia de la HTPH es mayor en mujeres que en hombres (42% y 14%, respectivamente), por lo que entonces una mutación en el gen *BMPR2* aumenta la probabilidad individual de desarrollar HTP 25 mil veces, a partir de aproximadamente 1 en 100 mil a 1 en 4(12). De acuerdo con un metaanálisis referido por el artículo de Thenappan y cols, al(3) comparar pacientes con HTP y la presencia o no de la mutación en el gen *BMPR2*, se evidenció que los portadores de dicha mutación eran más jóvenes al ser diagnosticados, desarrollaron enfermedad de mayor severidad hemodinámica y fueron menos susceptibles en su repuesta a los fármacos vasodilatadores; también mostraron riesgo de muerte incrementado. Pese a que las mutaciones del *BMPR2* son consideradas factor de riesgo para HTP, para que la enfermedad se manifieste se necesitan factores genéticos, epigenéticos o ambientales añadidos(18).

2.2.1 Descripción sumaria de los diagnósticos alternativos

La HTP se caracteriza por un incremento en la presión arterial pulmonar. Se puede asociar con un amplio rango de condiciones, de las cuales la más común es la enfermedad cardíaca izquierda y la enfermedad pulmonar, en las cuales la HTP tiene significancia pronóstica considerable, aunque puede que no tenga necesariamente indicación para terapia específica. La diferenciación entre estas causas y las causas menos frecuentes de HTP tales como la hipertensión arterial pulmonar y la hipertensión pulmonar crónica



tromboembólica (HTPC-TE) son complejas y siempre críticas, ya que esta última tienen un pronóstico ominoso sin tratamiento específico. Existen por lo menos diez medicamentos vasodilatadores pulmonares específicos con indicación en HTP y hay evidencia robusta acerca de los beneficios clínicos de la endarterectomía pulmonar en pacientes con HTPC-TE. Otras causas cardiopulmonares para la HTP son mucho más comunes que la HTP de origen arterial pulmonar solamente.

De forma relevante, la causas de la HTP asociadas con otras condiciones debe ser excluida antes de establecer el diagnóstico de HTP. Otras causas incluyen enfermedad cardíaca (grupo 2 OMS) disfunción ventricular izquierda, enfermedad cardíaca congénita, enfermedad valvular y cardiomiopatía; enfermedad pulmonar o hipoxia (grupo 3 OMS), enfermedades crónicas avanzadas en todos los estadios; embolismo de grandes arterias pulmonares (grupo 4 OMS), enfermedades del tejido conjuntivo, cirrosis, infección por VIH y algunos medicamentos supresores del apetito(19,20).

Otras condiciones para tener en cuenta en el diagnóstico diferencial son: Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (THH), la cual se caracteriza por la presencia de múltiples malformaciones arteriovenosas (MAVs) que no tienen capilares intermedios y causan conexiones directas entre arterias y venas. Las pequeñas MAVs (o telangiectasias) cercanas a la superficie de la piel y membranas mucosas que con frecuencia sangran después de un trauma leve. La manifestación clínica más común es el sangrado nasal recurrente (epistaxis) comenzando en promedio a la edad de 12 años. Las MAVs grandes son sintomáticas cuando se presentan en el cerebro, hígado o pulmones; las complicaciones del sangrado o cortocircuito pueden ser súbitas y catastróficas.

La enfermedad pulmonar venooclusiva (EPVO) y la hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP) son alteraciones que también se limitan a los vasos sanguíneos pulmonares y se clasificaron previamente como subgrupos patológicos de la HTP. Ambas condiciones se deben a variantes patogénicas recesivas en el mismo gen, lo cual hace creer que estas condiciones son variaciones en el espectro clínico y son diferentes de la HTP. Cuando los síntomas comienzan, los pacientes con EPVO pueden tener características clínicas idénticas a la HTP y no ser fenotípicamente distinguibles. Durante el avance de la enfermedad, aquellos con EPVO típicamente desarrollan signos de hipertensión pulmonar capilar con el tiempo, incluyendo ortopnea, crépitos a la auscultación, efusión pleural, edema intersticial o líneas septales. Ambas enfermedades infrecuentemente son de origen familiar(21–23).

2.2.1. Descripción de tecnologías diagnosticas en la ruta diagnostica para llegar a considerar la enfermedad.

- **Electrocardiografía (ECG):** puede mostrar cambios relacionados con hipertrofia de la aurícula derecha o del ventrículo izquierdo, o su distensión. En individuos con HTP vinculada a causas cardíacas (grupo 2 en HTP), el ECG puede mostrar cambios adicionales(20).



- **Radiografía de tórax:** los rayos X son una forma de radiación que pasa a través de la mayoría de los objetos, incluido el cuerpo humano. Una vez que se encuentra identificada la parte del cuerpo a examinar, una máquina de rayos X genera una pequeña cantidad de radiación que atraviesa el cuerpo, produciendo una imagen en película fotográfica; estas imágenes se pueden digitalizar y almacenar electrónicamente para facilitar el acceso en el proceso de análisis, con miras al diagnóstico y tratamiento(24).

Los rayos X son absorbidos por diferentes partes del cuerpo en grado variable. Los huesos absorben gran parte de la radiación mientras que los tejidos blandos, como los músculos, la grasa y las vísceras huecas, permiten que mayor cantidad de los rayos X pasen a través de ellos. En consecuencia, los huesos aparecen blancos en los rayos X, mientras que los tejidos blandos se muestran en matices de gris y el aire aparece en color negro(24). Los rayos X, o radiografía del tórax utilizan una dosis muy pequeña de radiación ionizante para producir imágenes del interior del tórax. Debido a que los rayos X del tórax son una técnica rápida y de fácil realización, resultan particularmente útiles para diagnósticos y tratamientos de emergencia y requiere de poca o ninguna preparación especial (24).

Las radiografías de tórax producen imágenes del corazón, los pulmones, los vasos sanguíneos, las vías respiratorias y los huesos del tórax y de la columna vertebral, y también pueden revelar la presencia de líquido en los pulmones o alrededor de ellos, o la presencia de aire en el espacio pleural alrededor de los pulmones(24).

La radiografía de tórax se realiza cuando hay sospecha de enfermedad cardíaca o pulmonar o para determinar la respuesta al tratamiento. En una radiografía de tórax, las costillas y la columna absorberán gran parte de la radiación y se visualizarán en blanco o gris claro en la imagen. El tejido pulmonar absorbe poca radiación, y aparecerá normalmente en negro en la imagen, por su condición normal asociada a la presencia de aire (24). Una radiografía de tórax puede revelar el estado de los pulmones, problemas pulmonares relacionados con el corazón, el tamaño y el contorno del corazón, alteraciones en vasos sanguíneos grandes, depósitos de calcio en el corazón, fracturas en las costillas, cambios postoperatorios post cirugía de corazón, pulmón o esófago. Para HTP demuestra un parénquima pulmonar normal y puede evidenciar cardiomegalia. En aquellos con HTP asociada a enfermedad del parénquima pulmonar, la radiografía de tórax también puede mostrar cambios por otras enfermedades pulmonares(12).

- **Pruebas de función pulmonar (espirometría / pletismografía/DLCO):** pueden mostrar patrones de restricción leve o ser reportadas como normales. En individuos con HTP ligada a enfermedades pulmonares intersticiales (grupo 3), se puede confirmar hallazgos compatibles con trastornos obstructivos y/o restrictivos(12).

- **Tomografía de perfusión pulmonar:** presenta una distribución normal o patrón moteado, o podría mostrar defectos de perfusión en grandes vasos o segmentarios que apunten a un embolismo pulmonar (grupo 4) (12).

- **Tomografía de tórax de alta resolución (TAC AR):** revela un parénquima pulmonar de aspecto normal. En sujetos con HTP asociada a enfermedad pulmonar (grupo 3), la TAC AR podría evidenciar cambios de las enfermedades pulmonares intersticiales o enfisema.



La angiografía por TAC ha mejorado el proceso diagnóstico y como ventaja es además un procedimiento no invasivo, siendo útil en la valoración de la mayor parte de pacientes con HTP. Las características angiográficas de la EPVO (grupo 4) incluyen deformidades “en bolsillo” e imagen de redes intravasculares, que son particularmente diferentes de los defectos de llenado intraluminal por trombos, tal como es visto en el embolismo pulmonar agudo(12).

• **Ecocardiograma:** es una prueba diagnóstica fundamental que ofrece una imagen en movimiento del corazón. Mediante ultrasonidos, aporta información acerca de la forma, tamaño, función, fuerza del corazón, movimiento y grosor de sus paredes y el funcionamiento de sus válvulas. Además, puede aportar información de la circulación pulmonar y sus presiones, la porción inicial de la aorta y ver si existe líquido alrededor del corazón (derrame pericárdico)(25).

El ecocardiograma se obtiene a través de equipo llamado ecocardiógrafo, el cual consta de 3 elementos básicos:

- Transductor: dispositivo gracias al cual se puede captar las imágenes del corazón
- Pantalla: en la cual se recogen las imágenes captadas por el transductor
- Ordenador

Existen otros modos de operación en la ecocardiografía que también son de mucha utilidad, como el doppler pulsado y el doppler continuo.

El ecocardiograma se utiliza como prueba de tamizaje en la HTP, a veces puede proporcionar estimaciones de la presión sistólica de la arteria pulmonar y/o revelar cambios en el ventrículo derecho o en la aurícula derecha. También se usa para el tamizaje de enfermedad valvular o enfermedad ventricular izquierda, malformaciones cardíacas como causas alternativas de HTP y para determinar la función cardíaca (grupo 2) (12) . El ecocardiograma es la prueba inicial recomendada para evaluar la HTP y, en la práctica clínica, es la prueba que más se solicita. frecuentemente luego de tener una sospecha sindrómica. La ecocardiografía doppler transtorácico (ETT) puede estimar la presión sistólica del ventrículo derecho (VD), evaluar la función del VD y buscar los cambios que indiquen aumento de la presión de la arteria pulmonar (AP) (dilatación de cavidades cardíacas derechas, aplanamiento del tabique intraventricular y compresión del ventrículo derecho sobre el ventrículo izquierdo, VI) (12).

•**Gammagrafía pulmonar VQ (ventilación perfusión):** sigue siendo la prueba recomendada para la detección de enfermedad tromboembólica crónica en pacientes con HTP, con una sensibilidad del 95%. Éste estudio demuestra defectos de percusión en forma de cuña en una distribución vascular, aunque no proporciona información sobre la cronicidad de la embolia pulmonar(26).

• **Polisomnografía:** Es un estudio del sueño. Este examen registra ciertas funciones corporales a medida que uno duerme o trata de dormir. Se utiliza para diagnosticar trastornos del sueño. Un estudio del sueño mide los ciclos y etapas del sueño al registrar:



el flujo de aire que entra y sale de los pulmones durante la respiración, los niveles de oxígeno en la sangre, la posición del cuerpo, las ondas cerebrales (EEG), el esfuerzo y la frecuencia respiratoria, la actividad eléctrica de los músculos, los movimientos oculares y la frecuencia cardíaca(27).

- **Cateterismo cardíaco:** se usa para confirmar el diagnóstico de HTP a través de la medición directa de las presiones arteriales pulmonares y se excluyen otras anomalías cardíacas. Ya que el incremento de la presión en cuña originado en la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (grupo 2) podría ser una causa misteriosa de HTP que requiera diferentes tratamientos, se recomienda el cateterismo en todos los individuos en los que se sospeche HTP. Las pruebas con retos farmacológicos con vasodilatadores (como el óxido nítrico inhalado) o carga de fluido o ambos durante el cateterismo, es importante evaluar las respuestas fisiológicas para guiar apropiadamente la terapia(12).

- **Histopatología pulmonar:** en el momento de realizar trasplantes evidencia oclusión de las pequeñas arterias pulmonares, y en algunos casos lesiones plexiformes, pero en otros pacientes es normal. Varias características patofisiológicas podrían contribuir en la oclusión de las pequeñas arterias pulmonares en la HTPH: proliferación de la íntima y la media del vaso sanguíneo, vasoespasmo y microtrombosis. La biopsia pulmonar no se recomienda para individuos en quienes otras pruebas ya mencionadas sean compatibles con HTP, pero en raras ocasiones la histopatología pulmonar revela otras condiciones(12)..

- **Pruebas genéticas:** existen en general tres tipos de pruebas genéticas disponibles: citogenéticas, bioquímicas y moleculares utilizadas para detectar anomalías en la estructura de los cromosomas (como las mutaciones), en el funcionamiento de las proteínas o en la secuencia del ADN, en ese respectivo orden(3).

El análisis directo de ADN se hace cuando se conoce la secuencia del gen de interés. Para las mutaciones pequeñas de ADN, las pruebas directas de ADN son en general el método más eficaz, principalmente si no se conoce el funcionamiento de la proteína y no se puede realizar prueba bioquímica. Para desarrollar las pruebas se pueden emplear diferentes tecnologías moleculares, como la secuenciación directa, los ensayos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la hibridación(3).

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una técnica utilizada para la detección de enfermedades genéticas, detección de mutaciones puntuales, detección de huella digital en medicina forense, detección de patógenos causantes de enfermedades infecciosas, identificando los microorganismos de manera directa al amplificar cadenas específicas de cada especie(3,13). La técnica de PCR amplifica los segmentos deseados de ADN a través de la repetición de los ciclos de desnaturalización (separación mediada por calor del ADN de doble cadena), el apareamiento (unión de cebadores específicos del segmento deseado a una cadena parental de ADN) y la elongación (extensión de las secuencias cebadoras para formar una nueva copia de la secuencia deseada). Se pueden también practicar otras pruebas sobre el material genético amplificado. Para algunas enfermedades genéticas se pueden presentar muchas mutaciones diferentes en el mismo gen y ocasionar una enfermedad, lo que puede entorpecer las pruebas moleculares. Si la mayoría de los casos



de una enfermedad genética en particular, se asocia a un pequeño número de mutaciones, primero se confirmará ese grupo de mutaciones y luego se harán pruebas adicionales como la secuenciación (técnica que permite conocer la secuencia concreta de los nucleótidos que componen cualquier ácido nucleico)(3).

En cuanto a la secuenciación de Sanger (también conocido como método didesoxi o secuenciación por terminación de la cadena), es un método de amplia utilización que se emplea para determinar una porción de la secuencia de nucleótidos a partir de un genoma individual. Esta técnica usa la amplificación de regiones genéticas de interés a través de PCR tras lo cual se hace la secuenciación de los productos de la PCR como tal(28).

• **Secuenciación de nueva generación (Next Generation Sequencing [NGS]):** son un grupo de tecnologías diseñadas para secuenciar gran cantidad de segmentos de ADN de forma masiva y en paralelo, en poco tiempo y a bajo costo por base. Su uso se dio inicialmente para detectar variantes de nucleótido único y se ha desarrollado para otro tipo de variantes (inserciones, deleciones y grandes rearrreglos). En el 2005 empezó la comercialización de las pruebas NGS que revolucionaron la secuenciación de los genomas. Esta tecnología permite la lectura de millones de secuencias de forma masiva y paralela en un menor lapso y a un menor costo por base, facilitando el diagnóstico de enfermedades de alta heterogeneidad genética y su aplicación en la práctica clínica. Adicionalmente permite secuenciar por ejemplo un panel de genes específicos, la porción genética codificante completa (exoma) o todo el genoma completo de un individuo en 1 o 2 días. Facilita el diagnóstico molecular, al ser una herramienta más eficiente y veloz en la secuenciación de genes, y ha facilitado la identificación y la clasificación de múltiples variantes genéticas junto con su respectiva asociación patológica, lo que permite establecer oportunamente medidas de prevención en pacientes con alto riesgo a futuro(19).

Todas las técnicas NGS comparten la capacidad de secuenciar una gran cantidad de fragmentos de ADN de forma paralela en un corto lapso. Las pruebas basadas en NGS se plantean como estrategias útiles para la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de un amplio espectro de enfermedades, incluidas condiciones genéticas, patologías crónicas y enfermedades infecciosas, en un futuro cercano su aplicación clínica logrará el diagnóstico molecular en mayor número de pacientes y a menor costo. Para lograr este objetivo siguen un abordaje metodológico semejante que se puede resumir en cinco pasos: 1) segmentación del ADN en varios fragmentos, 2) marcaje del ADN por medio de *primers* o adaptadores que indican el punto de partida para la replicación, 3) amplificación de los fragmentos de ADN marcados con adaptadores por métodos basados en reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés), 4) secuenciación o lectura de los fragmentos de ADN y 5) reconstrucción de la secuencia completa por medio de secuencias de referencia y exportación a ficheros de almacenamiento de datos(19).

Las NGS son pruebas paraclínicas que siempre deben partir de una aproximación clínica inicial adecuada y de una visión integral del paciente que incluye resultados de otras pruebas paraclínicas para su uso razonado, correcta interpretación y toma de decisiones acertadas en la práctica médica. En la última década, las pruebas NGS han fijado su valor como prueba diagnóstica, dado su buen rendimiento para la detección de enfermedades



genéticas y el descubrimiento de nuevas variantes patogénicas, para lograr que el diagnóstico de enfermedades de base genética sea cada vez más oportuno y adecuado(19).

- **Amplificación múltiple con sonda dependiente de ligando (*Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification, MLPA*):** Es un ensayo multiplex para detectar las variaciones en el número de copias de secuencias de ADN genómico. En el MLPA más no en la secuencia de interés, la así llamada secuencia blanco se amplifica, pero solamente una sonda se hibridiza a la secuencia blanco, típicamente dentro de un exón. Esta sonda es sintetizada como dos mitades de sonda: la sonda 5MLPA y la 3MLPA. Adicionalmente al sitio específico del blanco, las sondas contienen sitios *primer* universales y secuencias de relleno. En el primer paso del procedimiento MLPA, el ADN es desnaturalizado y las sondas de MLPA hibridizadas dentro del blanco. Tanto la sonda 5MLPA como la 3MLPA se hibridizan a las secuencias blanco inmediatamente adyacentes sin vacíos. La sonda 3MLPA es fosforilada y entonces la sonda 5MLPA y la 3MLPA pueden ligarse dentro de un oligonucleótido más largo. Este paso sólo es posible cuando ambos *primers* se hibridan correctamente y sin vacíos a sus blancos adyacentes(20).

Después del anclaje, la sonda completa resultante (pero no así la no unida ni tampoco las sondas MLPA no ligadas), se amplifica por PCR con *primers* marcados fluorescentemente, unidos al extremo universal de la sonda de prueba completa. La separación de los productos de la amplificación es llevada a cabo por electroforesis capilar (CE) con detección de fluorescencia. Con el MLPA, más de 40 secuencias genómicas diferentes pueden analizarse en un ensayo. Cada una de las sondas difiere en la longitud de sus componentes de relleno. De forma consecuente, también los amplicones individuales resultantes son diferentes en longitud y son separados por CE. Una vez se alcanza un patrón pico, y junto con la comparación de las áreas bajo la curva en una muestra determinada con aquellas obtenidas a partir de una muestra de referencia, la cantidad relativa de cada amplicón puede también ser determinada. Así, un cambio en el número de copias, como por ejemplo la delección de una secuencia blanco dada, puede determinarse. Con las técnicas MLPA se han identificado varias deleciones en los locus de la alfa y beta-globina(20).

2.3. Prueba (s) índice

No se identificaron en la búsqueda de la literatura.

2.3.1. Descripción de las tecnologías diagnósticas a evaluar en la revisión

Paneles genéticos para las mutaciones asociadas ya mencionadas, en cuanto se encuentren disponibles, y como pruebas empleadas solamente para distinguir entre hipertensión arterial pulmonar idiopática e HTPH, aunque tal diferenciación no impacta necesariamente la conducta terapéutica en los pacientes. El diagnóstico general de HTP cursa con el descarte, en primer lugar, de las causas cardíacas y pulmonares de mayor ocurrencia en general en los pacientes, es decir, aquellas contempladas por los grupos 2, 3 y 4 para la clasificación de HTP de la OMS(16).



El algoritmo diagnóstico general para HTP se incluye como anexo orientador para la presente revisión, ya que la HTPH es la última opción diagnóstica para considerar en pacientes con esa enfermedad, siempre y cuando se sospeche su presencia por antecedente heredofamiliar, o logre confirmarse con paneles genéticos dispuestos para ese fin específico.

2.4. Estándar de referencia

Los paneles genéticos para la búsqueda de variantes patogénicas de nucleótido simple o en el número de copias, en cuanto se encuentren disponibles, y como pruebas empleadas solamente para distinguir entre hipertensión arterial pulmonar idiopática e HTPH, aunque tal diferenciación no impacta necesariamente la conducta terapéutica en los pacientes. El diagnóstico general de hipertensión arterial pulmonar cursa con el descarte, en primer lugar, de las causas cardíacas y pulmonares de mayor ocurrencia en general en los pacientes, es decir, aquellas contempladas por los grupos 2, 3 y 4 para la clasificación de HTP de la OMS(16).

Considerar el análisis seriado dirigido de único gen, iniciando por secuenciación del gen de mayor interés. Evaluar factores clínicos, como por ejemplo la edad de presentación o antecedentes familiares de identificación de variante patogénica en un familiar afectado. Si no se cuenta con alguna de los anteriores, iniciar por el gen *BMPR2*, seguido de *ACVLR1*, *KCNK3*, *CAV1*, *SMAD9* y *BMPR1B*, teniendo en cuenta la frecuencia con la cual se presentan las variantes patogénicas más comunes. Cuando a través del primer abordaje no se logra la identificación de variante patogénica de único nucleótido, se debe hacer uso de MLPA para la búsqueda de deleciones y duplicaciones en estos mismos genes. En algunos casos la secuenciación de nucleótido simple, puede ir acompañada de MLPA. Es importante resaltar, que la necesidad de estudiar molecularmente a un paciente, debe ir precedida por hallazgos clínicos, paraclínicos o antecedentes familiares, que justifiquen la aproximación diagnóstica.

El algoritmo diagnóstico general para HTP se incluye como anexo orientador para la presente revisión, ya que la HTPH es la última opción diagnóstica para considerar en pacientes con HTP, siempre y cuando se sospeche su presencia por antecedente heredofamiliar, o logre confirmarse con paneles genéticos dispuestos para tal fin específico.

Tras descartar las causas más frecuentes y relevantes de hipertensión arterial pulmonar, es decir, las causas agrupadas por los grupos 2, 3 y 4 para HTP, la ruta diagnóstica orienta al especialista a considerar hipertensión pulmonar idiopática y heredable como últimas posibilidades diagnósticas sobre las cuales cabría hacer la diferenciación. Las pruebas genéticas que detecten las mutaciones específicas vinculadas a HTPH serían consideradas el estándar de referencia para esta patología (como mínimo *BMPR2*, *ENG*, *ACVRL1* ((12q13)), *KCNK3* (2p23), *CAV1*(7q31), *TBX4* (17q21) y *SMAD9* (13q12), así como otros genes de interés que el genetista indique, según la evidencia disponible más actualizada al momento de la solicitud de las pruebas).



3. Metodología

3.1. Pregunta de investigación en formato PICO

Población:	Hombres y mujeres de cualquier rango de edad con signos y síntomas compatibles con Hipertensión Pulmonar Heredable, tras haber descartado las causas incluidas en los grupos 2, 3 y 4 de la clasificación OMS para HTP
Intervención	Pruebas genéticas: secuenciación de siguiente generación (NGS) masiva en paralelo, MLPA (<i>multiple ligation probe analysis</i>).
Comparador	Las mismas pruebas
Desenlaces	Resultados de exactitud diagnóstica: sensibilidad, especificidad, valores predictivos, exactitud global y razones de verosimilitud

3.2. Criterios de elegibilidad

Tipos de estudios

Se incluyeron estudios publicados en cualquier idioma, que reportaran información sobre las pruebas diagnósticas en la condición de interés. Se priorizaron estudios que cumplieran con las siguientes características:

Estudios de cohorte prospectivos o retrospectivos, estudios transversales y series de casos que evaluaran la prueba de índice contra el estándar de referencia, con suficientes detalles para construir una tabla de 2 x 2 y calcular los valores de sensibilidad y especificidad específicos del estudio.

El número absoluto de resultados verdaderos positivos, falsos positivos, falsos negativos y verdaderos negativos se registraba si estaba disponible o podía derivarse de los datos informados en el estudio.

Se excluyeron los estudios de diagnóstico de casos y controles debido a su alto riesgo de sesgo. Además, los resultados de estos estudios generalmente no son representativos de la precisión de una prueba en la práctica clínica(12,15). Sin embargo, si no se disponía de estudios adecuados sobre rendimiento diagnóstico para las pruebas referidas, podían incluirse los hallazgos reportados por estudios cuyo diseño sea casos y controles, e incluso series de casos.

Necesidad de evaluación amplia de tecnologías diagnósticas en enfermedades huérfanas

La presente revisión sistemática sobre enfermedades huérfanas requiere un abordaje amplio y la posibilidad de evaluar múltiples tecnologías diagnósticas para la misma. Debido a la baja frecuencia de estas enfermedades, el abordaje diagnóstico generalmente ha sido dominado por tecnologías diagnósticas usadas en otras enfermedades más frecuentes, que tienen una presentación clínica similar o se localizan en el mismo sistema orgánico.



Esto sucede principalmente porque en múltiples ocasiones las enfermedades huérfanas se localizan de manera inesperada al utilizar una tecnología diagnóstica empleada con el fin de detectar una enfermedad más común, o por haberse determinado la no existencia de los padecimientos más comunes. Este punto significa que la condición huérfana se le asigna una tecnología diagnóstica que se empleó con un fin diagnóstico diferente. Adicionalmente, una tecnología diagnóstica puede ser empleada por los clínicos por analogía con el abordaje que realizan en otro tipo de patologías, lo que conlleva la necesidad de asumir que una condición huérfana en realidad debe comportarse de manera similar a otra condición a la que le realizamos la analogía. Desde el punto de vista teórico, esto conlleva la dificultad de adjudicar un fuerte peso conceptual a uno de los principios más débiles dentro de la asociación en salud y causalidad.

En consecuencia, limitar la exploración de tecnologías diagnósticas en enfermedades huérfanas, por definición raras, conlleva el riesgo de poner el peso diagnóstico en tecnologías que estaban siendo usadas para precisar la presencia de una condición diferente más frecuente pero no necesariamente similar, o en tecnologías diagnósticas usadas en otras situaciones y asumiendo una analogía que no tiene necesariamente un sustento teórico. El resultado de esto es que el abordaje diagnóstico limitado y usual puede estar representando alta frecuencia de uso del medio diagnóstico, pero no a las tecnologías más precisas o con mejor rendimiento diagnóstico. Por las razones antes expuestas la aproximación para evaluación sistemática de tecnologías diagnósticas en enfermedades de baja frecuencia debe ser amplio.

3.3. Búsqueda de información

Búsquedas en bases electrónicas de datos

Se identificaron los estudios elegibles mediante la búsqueda en las siguientes bases de datos electrónicas: MEDLINE, Embase y LILACS.

Se accedió a MEDLINE a través de PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

Se accedió a Embase a través de OVID.

Se accedió a LILACS a través de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS) (<https://bvshalud.org/en/>).

La estrategia de búsqueda de MEDLINE (Anexo 1) incluyó términos *Medical Subject Headings* (MeSH) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>), la condición objetivo y la descripción del paciente bajo investigación, así como términos relacionados con el diagnóstico. Estos términos se adaptaron en los correspondientes Emtree para diseñar la estrategia de búsqueda de Embase (Anexo 1).

Se evitaron filtros de búsqueda metodológicos como la sensibilidad y especificidad o precisión en la estrategia de búsqueda, ya que el uso de estos filtros puede resultar en la omisión de estudios relevantes y no reducir significativamente el número de documentos que deben evaluarse para su inclusión.

La base de datos LILACS se utilizó como fuente esencial de estudios adicionales no indexados en otras bases de datos internacionales(11). LILACS indexa aproximadamente



896 revistas, principalmente de países de América Latina y el Caribe (<http://lilacs.bvsalud.org/en/>). También adaptamos los términos de MEDLINE MeSH en los términos correspondientes disponibles en el vocabulario trilingüe y estructurado DeCS (<http://decs.bvs.br/l/homepagei.htm>)

La estrategia de búsqueda en MEDLINE se adaptó para las bases de datos Epistemonikos y Cochrane Library, sin embargo, no se identificaron estudios que cumplieran los criterios de selección y que pudiesen ayudar a resolver la pregunta PICO según se planteó anteriormente en este documento.

Métodos de búsqueda complementarios

Se usaron además:

HTA database (<https://database.inahta.org/>),

DARE (<https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>),

Finalmente se complementó la búsqueda con Google académico (<https://scholar.google.com.co/>) y bases de datos de guías como NICE y SIGN, así como las bibliografías de los artículos seleccionados a través de búsqueda manual, con el propósito de ubicar referencias adicionales pertinentes.

Para aquellos recursos que no arrojaron resultados en las búsqueda no se incluyen bitácoras de búsqueda.

3.4. Tamización, selección y extracción

Inicialmente, se combinaron los resultados de búsqueda en el software de gestión de referencias Mendeley® para eliminar registros duplicados. Después de eso, mediante la lectura de título y resumen 2 revisores de forma independiente (AJV, JCV) realizaron la tamización de estudios teniendo en cuenta los criterios de elegibilidad, con el uso del software Rayyan(29), en los casos en que hubo desacuerdo fueron resueltos por consenso entre los pares revisores, no fue necesario un tercer revisor. A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la elección de estudios a través de la lectura del texto completo, con el fin de confirmar que cumplieran con los criterios de elegibilidad específicos; para esto se recuperaron los textos potencialmente relevantes y se procedió a su lectura por dos revisores de manera independiente (AJV, JCV). Los desacuerdos fueron resueltos mediante consenso entre los revisores, no fue necesario un tercer revisor.

Se diseñó un formulario de Excel para la recopilación de los datos de los estudios incluidos. No fue necesario hacer contacto con los autores de los estudios para obtener información adicional.

Los datos fueron extraídos de forma independiente por dos revisores y se incluyeron los siguientes datos de cada estudio seleccionado:

- Año de publicación.
- Identificación de la publicación (DOI)
- País del estudio



- Fuente de financiación del estudio
- Diseño del estudio
- Estándar de referencia
- Características del estándar de referencia
- Criterios de inclusión / exclusión.
- Prevalencia de la condición en el estudio
- Número total y características de los participantes (especialmente edad, sexo y comorbilidades)
- Signos y Síntomas descritos en el grupo de participantes
- Prueba índice
- Criterios de interpretación definidas en el estudio
- Número absoluto de resultados verdaderos positivos, falsos positivos, falsos negativos y verdaderos negativos.
- Valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos, razones de verosimilitud y área bajo la curva, si fueron reportados.
- Riesgos de seguridad, Probabilidad de desarrollar riesgo de seguridad y Probabilidad de morir por riesgo de seguridad
- Calidad metodológica
- Conclusiones clave del estudio.
- Limitaciones descritas por los autores
- Comentarios

3.5. Evaluación de calidad

La herramienta QUADAS-2 se utilizó para evaluar la calidad metodológica de cada estudio incluido en términos de riesgo de sesgo y preocupaciones sobre la aplicabilidad(4,5). Los estudios descriptivos y series de casos sobre la aproximación diagnóstica se valoraron con la lista de chequeo del *Joanna Briggs Institute* (JBI) de acuerdo con el diseño del estudio(30). Las evaluaciones de calidad se realizaron por dos revisores de forma independiente. En caso de discrepancia, para resolver cualquier desacuerdo se empleó la discusión; si hubiese persistido, se acudiría a un tercer revisor.

La certeza de la evidencia no se evaluó utilizando el enfoque desarrollado por el GRADE *Working Group*, ya que considera cinco criterios (riesgo de sesgo, evidencia indirecta, inconsistencia, imprecisión y sesgo de publicación) para degradar la calidad de los estudios de precisión de las pruebas de diagnóstico, de los cuales solamente se contó con evaluación del riesgo de sesgo por el tipo de diseño de los estudios(31). La certeza de la evidencia se evaluó utilizando el enfoque desarrollado por el GRADE *Working Group*, en particular el abordaje CERQual que no evidenció la comparabilidad entre estudios(32).



3.6. Análisis estadístico y síntesis de datos.

La síntesis de información se realizó de forma cualitativa, realizando la descripción de las tecnologías diagnósticas propuestas. El formato de síntesis fue un meta resumen, que incluyó las características esenciales de la tecnología y formas de uso descritas por los autores.

No fue posible realizar una síntesis cuantitativa que incluyera las características de sensibilidad, especificidad, valores predictivos, exactitud global y razones de verosimilitud. No fue posible tampoco presentar la información mínima de verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos ante la ausencia de datos para hacer el respectivo cálculo de cada uno de estos valores, que describen el rendimiento intrínseco de la prueba. Aplica el mismo razonamiento para la curva ROC y el resumen curvo del modelo HSROC.

Comparaciones Indirectas

Debido a la baja prevalencia de la patología objeto de la presente revisión, se esperaba encontrar múltiples series de casos y estudios de corte transversal que evaluaran la precisión diagnóstica de una tecnología diagnóstica, pero por las limitaciones inherentes a la baja prevalencia de las patologías es infrecuente encontrar comparaciones directas de rendimiento diagnóstico entre diferentes tecnologías diagnósticas. Esta consideración obligaba a usar métodos de comparaciones indirectas y en red de ser posible la realización de síntesis mediante técnicas agregativas meta-analíticas, siempre y cuando se contara con los datos operativos de la prueba diagnóstica idónea.

No fue posible expresar el resultado de esta revisión en términos de tecnología diagnóstica con la mejor sensibilidad ni tecnología diagnóstica con la mejor especificidad. Por lo tanto, no fue posible calcular las probabilidades post-test.

Análisis de heterogeneidad.

Los resultados de esta revisión sistemática no ameritaron la realización de análisis de heterogeneidad.

Análisis de sensibilidad

Los resultados de esta revisión sistemática no ameritaron la realización de análisis de sensibilidad.

Evaluación del sesgo de publicación

Los resultados de esta revisión sistemática no ameritan la realización de evaluación de sesgo de publicación. En caso de no tener suficiente información sobre precisión diagnóstica de las pruebas referidas, o si se presenta extrema heterogeneidad entre los



estudios hallados en la búsqueda de la literatura al momento del análisis y síntesis de la evidencia, se procederá a realizar únicamente una síntesis narrativa.

4. Resultados

4.1. Resultados de la búsqueda, tamización y selección

A través de la búsqueda de evidencia en las bases de datos identificadas, se encontraron inicialmente 462 referencias bibliográficas y tras eliminar duplicados se tamizaron por título y resumen 427 referencias, de las cuales se excluyeron 408 dado que no cumplían con los criterios de selección establecidos. Se revisaron en texto completo 19 referencias, de las cuales se excluyeron 14, tras confirmar que no cumplían los criterios de selección ni ayudaban a resolver la pregunta de investigación de la revisión. Finalmente, se identificaron cinco publicaciones de interés que se tuvieron en cuenta para la síntesis de evidencia, específicamente tres con diseño de serie de casos y dos ensayos clínicos que evaluaron pruebas diagnósticas específicas para HTPH. **Anexo 3**

4.2. Resultados calidad metodológica de los estudios incluidos

La calidad de dos de los artículos incluidos(23) se evaluó a través del instrumento QUADAS(4,5) encontrando riesgo de sesgo alto en ambos casos; para el resto de los artículos se aplicó el instrumento para valoración de estudios observacionales del *Joanna Briggs Institute* por su diseño(30), obteniendo calificaciones de calidad 6, 7 y 9 sobre 10 puntos posibles la cual fue en la mayoría de los casos baja o incierta. Los detalles de cada estudio se presentan en la sección síntesis de la evidencia **Anexo 4**.

4.3. Síntesis de la evidencia

En un artículo publicado en 2016(20), Song y cols. con diseño serie de casos con análisis de corte transversal para exactitud diagnóstica, describen los hallazgos de un grupo de pacientes evaluados en Alemania y diagnosticados con hipertensión pulmonar arterial de acuerdo con los criterios vigentes. Los investigadores evaluaron el desempeño de un panel automatizado que permite analizar hasta 40 genes; se concentraron en 29 genes de los cuales 12 contienen mutaciones conocidas de HTP. La comparación fue la técnica estándar de Sanger para secuenciación individual de genes con mutaciones y que se considera el patrón de oro. Los investigadores evaluaron un total de 37 pacientes y 5 familiares en primer grado de los pacientes, con una edad promedio de 48 ± 13 años donde 83% fueron mujeres. La distribución de los pacientes fue 19 con hipertensión pulmonar idiopática, 8 con HTPH, un paciente con hipertensión pulmonar asociado a cardiopatía congénita y un paciente con enfermedad venooclusiva pulmonar; un total de 8 pacientes tenían concomitantemente telangiectasias hereditarias hemorrágicas. En 22 de los 37 pacientes se encontraron mutaciones patogénicas en uno de los genes compuestos por *BMPR2*, *ALK1*, *EIF2AK4* o *ENG*; adicionalmente, en 6 pacientes se encontraron mutaciones de significado



indeterminado y en 6 pacientes más se encontraron genes candidatos previamente no identificados. Los autores aseguran tener una sensibilidad y especificidad del 100%, sin embargo, en los resultados se encuentra que hubo un total de 14 falsos positivos iniciales que debieron ser corregidos en un segundo paso. Dado que la técnica de patrón de oro es usada como segundo paso esto descubre todos los falsos positivos. En conclusión, del presente estudio se encuentra que el panel automatizado tiene una sensibilidad de 100% cuando se compara con la técnica de referencia, pero la especificidad de la técnica sin un segundo paso del patrón de oro sería del 50% (14/28). Para la práctica clínica este panel permitiría tamizar rápidamente a los pacientes, pero requiere confirmación mediante métodos convencionales (la confirmación por Sanger de las variantes identificadas por medio de NGS (paneles), es un estándar). (Calidad de la evidencia baja, riesgo de sesgo alto evaluado por QUADAS).

En un artículo publicado en 2018 Yang y cols. (21) en una serie de casos evaluaron un total de 191 pacientes con diagnóstico establecido hipertensión pulmonar arterial remitidos al centro de referencia Fuwai en China y a quienes se les había descartado ya otras causas de la patología. A los pacientes se les evaluó con un panel genético automatizado de 13 genes identificados mediante la base OMIM. El panel incluyó los siguientes genes: *BMPR2*, *KCNK3*, *CAV1*, *SMAD9*, *BMPR1B*, *ACVRL1*, *ENG*, *GDF2*, *SMAD4*, *EIF2AK4*, *KCNA5*, *NOTCH3*, y *TOPBP1*. De los pacientes evaluados, 179 tenían diagnóstico de hipertensión pulmonar idiopática (94%), y 12 (6%) diagnóstico de hipertensión pulmonar heredable. Los investigadores encontraron mutaciones patogénicas definitivas en el 31.3% de los pacientes con diagnóstico clínico hipertensión pulmonar idiopática (n=60), y en el 66.7% de los pacientes con diagnóstico clínico de hipertensión pulmonar heredable (n=131). Los autores concluyeron que es posible que aquellos pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar heredable sin identificación de gen asociado posiblemente correspondan a mutaciones aun no identificadas. Adicionalmente de la presente cohorte se puede concluir que un 33.5% (64/191) de los pacientes en la cohorte combinada tienen mutación definitiva patogénica. (Evaluación 7/10 evaluación JBI para estudios observacionales/series de casos).

Con el fin de proporcionar un análisis sistemático sobre las alteraciones en la angiotomografía axial computarizada (angioTAC) en niños (con diagnóstico de hipertensión pulmonar arterial idiopática -HTPI- o heredable -HTPH-, o enfermedad venooclusiva -EVO-), en el 2018 se publicó un estudio descriptivo(19) por Berteloot y cols. que también buscó identificar correlaciones entre los hallazgos del angioTAC y las características de línea de base de los pacientes. Se analizaron retrospectivamente las características de 30 niños con los diagnósticos referidos (HTPI n=15, HTPH n=11, EVO n=4), y también los de 30 controles pareados por edad sin enfermedad cardíaca o pulmonar conocida, tomados de cuatro bases de datos de radiología; la población fue considerada entre los años 2008 y 2014. La mediana de edad fue 6.5 años. El diagnóstico de HTP fue basado en los hallazgos del cateterismo cardíaco derecho de acuerdo con las guías europeas. El diagnóstico de HTPH se fundamentó en el antecedente familiar o la mutación en uno de los genes



conocidos para HTP (*BMPR2*, *Alk-1*, *TBX4*, *ENG* o *SMAD9*), las cuales fueron identificadas en los pacientes o en un familiar en primer grado de parentesco. El promedio de seguimiento de los pacientes fue 52 meses (rango 6-117 meses). El grupo de pacientes con HTP mostró un aumento significativo en las mediciones del diámetro entre la arteria pulmonar y la aorta ascendente, la aurícula derecha e izquierda, y el ventrículo derecho e izquierdo comparados con el grupo control. Todos los pacientes con HTP presentaron alteraciones parenquimatosas pulmonares excepto una niña de 13 años con diagnóstico de HTPI. La anomalía más frecuentemente identificada fue un patrón de atenuación en mosaico. No se puede resaltar un patrón de anomalías parenquimatosas pulmonares en el angioTAC para el caso de la HTPH n pacientes con mutaciones en *BMPR2*, *Alk-1* y *TBX4* o HTPI, sin embargo, en niños con mutación *Alk-1*, las lesiones sugieren fístulas pulmonares arteriovenosas o telangiectasia hepática en tres de los cuatro casos. Se encontró además una correlación positiva entre el diámetro de la aurícula derecha/diámetro de la aurícula izquierda y resistencia vascular pulmonar ($\rho=0.9$, $P=0.038$); también la correlación entre la presencia de neovasos periféricos y la presión arterial pulmonar media: el promedio de presión arterial pulmonar media en niños con neovasos fue 72 mm Hg (rango 44–103 mm Hg) versus 56 mm Hg (rango 25–73 mm Hg) en niños sin esta característica ($P=0.011$). El estudio concluye que el angioTAC en niños con HTP es útil en la orientación diagnóstica de la EVO así como para la evaluación inicial de la severidad y predictores de desenlaces de empeoramiento. (Calidad de la evidencia baja, riesgo de sesgo alto evaluado por QUADAS)

El estudio con diseño descriptivo de Hinderhofer K et al, 2014(21) incluyó los resultados del seguimiento de 12 años en 46 de 83 miembros pertenecientes a cuatro generaciones de una familia alemana, el cual abarcó la recolección de historia clínica personal y familiar, pruebas de laboratorio (incluyendo NT proBNP y gases arteriales), ecocardiografía, ecocardiografía doppler estrés y análisis genético de los genes de la vía TGF- β . En quienes se encontraron alteraciones, se practicó cateterismo cardíaco derecho y el análisis de ARN. En 19 miembros de la familia se evidenció presión arterial pulmonar sistólica normal en reposo, pero se confirmó respuesta hipertensiva frente al ejercicio. El análisis de las transcripciones de *BMPR2* revelaron *splicing* aberrante debido a la inserción de un elemento Alu intrónico adyacente al exón 6. Todos los pacientes con HTPH y 12 miembros adicionales de la familia fueron portadores asintomáticos de esta inserción. El paciente índice en quien se diagnosticó HTPH falleció a los 57 años por falla cardíaca derecha, 38 años después de su diagnóstico; cinco miembros más de la familia fueron diagnosticados con HTPH de los cuales cuatro fallecieron también por falla cardíaca derecha. Durante el seguimiento, dos miembros de la familia que presentaron respuesta hipertensiva e inserción Alu desarrollaron HTPH manifiesta. Los resultados del estudio apuntan a que la proporción de mutaciones en familias aparentemente negativas podrían ser infraestimadas debido a que los tamizajes estándar de mutaciones solamente analizan las regiones exónicas o las regiones intrónicas con corto alcance al nivel del ADN, lo cual refuerza la importancia de incluir métodos adicionales tales como el análisis de ARN dentro del trabajo genético



molecular en pacientes con HTPH (Evaluación 6/10 evaluación JBI para estudios observacionales/series de casos).

La HTPH es una enfermedad genéticamente compleja con un número creciente de genes implicados descubiertos, por lo que hay poco entendimiento del fenotipo asociado a cada gen. En el 2016 Navas P y cols.(22) publicaron un estudio multicéntrico (iniciado en noviembre del 2011 y hasta mayo del 2015), que se propuso caracterizar la genética de una cohorte de pacientes españoles (n=165) con hipertensión pulmonar idiopática (HTPI) e HTPH con el fin de describir el fenotipo y los factores pronósticos asociados con el *BMPR2* y otros nuevos genes (*KCNK3* y *TBX4*). Al momento del diagnóstico se recolectó la siguiente información de los pacientes: características demográficas, características clínicas (clase funcional para disnea clasificación NYHA, caminata de 6 minutos y valoración para síncope), variables hemodinámicas y parámetros de función pulmonar. En total se tamizaron para mutaciones *BMPR2*, *KCNK3* y *TBX4* 165 pacientes adultos (143 con HTPI, 22 con HTPH). El promedio en el tiempo de seguimiento fue 7.74 +/- 4.46 años, y solamente mostró diferencias entre las formas de HTPH asociadas con *TBX4*, *KCNK3* y *BMPR2*. Para el caso de HTPH se demostró una posible mutación asociada en el 68.18% (n = 15). Considerando toda la población hubo 19 mutaciones en *BMPR2*, 4 en *TBX4* y 3 en *KCNK3*.

Las formas asociadas con *TBX4* mostraron la tasa de supervivencia más alta ($P < 0.01$). La confirmación de clase funcional avanzada al momento del diagnóstico fue el único factor asociado a los pobres desenlaces en HTPH. El tamizaje familiar fue positivo para el 37.5% de los parientes (n=62). Concluyen que la genética de la HTP en la población española puede diferir de otras poblaciones ya que la proporción en la mutación *BMPR2* alcanzó solamente el 50% (de hecho el estudio reconoce que en el 31.81% de los pacientes con HTPH el análisis genético falló en la identificación de la mutación asociada, la cual es menor a reportes previos); además, las formas relacionadas con la mutación *TBX-4* se relacionaron con formas de HTP de curso más benigno y diagnóstico más tardío como único predictor de desenlaces adversos en HTPH. Indican que el fenotipo más agresivo en pacientes con HTPH fue el asociado a la mutación *KCNK3*. No se verificaron diferencias en el pronóstico de los pacientes con HTPI comparado con el de los pacientes con HTPH, y confirmó la significancia de los factores pronósticos clásicos en HTP (Evaluación 9/10 evaluación JBI para estudios observacionales/series de casos).

4.4. Conclusiones

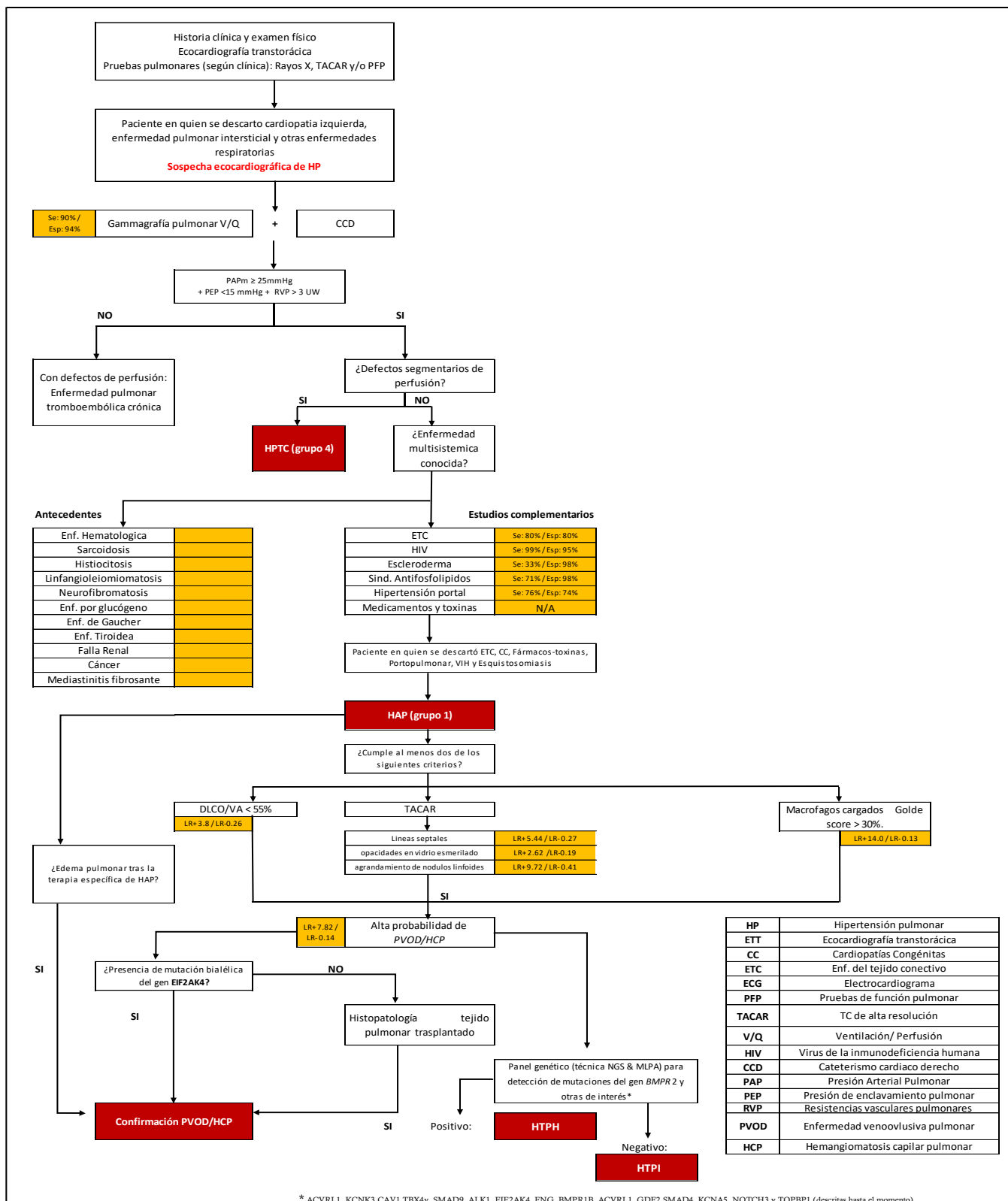
Teniendo en cuenta los resultados ya descritos para la revisión de la literatura, con el alcance y objetivos propuestos al inicio de éste documento, y además contando con el conocimiento y experiencia clínica de los expertos temáticos en neumología de adultos y pediátrica, así como en genética médica, la realización de paneles genéticos que confirmen la mutación de los genes asociados con la hipertensión pulmonar hereditaria (HTPH)(mutación del gen *BMPR2* identificada hasta en el 75% de los pacientes, o de genes



como *ACVRL1*, *KCNK3*, *CAV1*, *TBX4y*, *SMAD9*, *ALK1*, *EIF2AK4*, *ENG*, *BMPR1B*, *ACVRL1*, *GDF2*, *SMAD4*, *KCNA5*, *NOTCH3* y *TOPBP1*, entre otros de los descritos), será procedente, si es necesario, diferenciar esta entidad de la hipertensión pulmonar idiopática (HTPI) a través de paneles genéticos disponibles para ese fin, cuyas técnicas y resultados estén debidamente validados en el territorio colombiano para la población local, con demostrados atributos de rendimiento diagnóstico para la enfermedad, y cuya realización se justificará solamente en caso que esta diferenciación implique abordajes terapéuticos diferentes a los de la HTPI, lo que actualmente no aplica. La realización de estos paneles que detecten mutaciones en múltiples genes vinculados con la HTPH será pertinente en pacientes con historia familiar de HTP y alta probabilidad de que su origen sea heredable de acuerdo con la valoración del genetista, dado su valor dentro del pronóstico de los pacientes.



4.5. Algoritmo de diagnóstico HTP





5. Discusión

Se conoce en el momento que existen mutaciones genéticas asociadas a HTPH con diferente nivel de evidencia (*BMPR2*; *EIF2AK4*; *TBX4*; *ATP13A3*; *GDF2*; *SOX17*; *AQP1*; *ACVRL1*; *SMAD9*; *ENG*; *KCNK3*; *CAV1*, las cuales aportan el nivel de evidencia más alto (dado por estudios de mutación *de novo*, estudios de cosegregación, asociación con replicación y estudios funcionales). La menor evidencia es para los genes *SMAD4*; *SMAD1*; *KLF2*; *BMPR1B*; *KCNA5*)(22).

Las técnicas de secuenciación dirigida han permitido el desarrollo de paneles genéticos para examinar varios genes a la vez así como detectar delecciones o duplicaciones de uno o más exones (comunes en *BMPR2* y *TBX4*). En el caso de inicio pediátrico lo ideal es evaluar al niño y a ambos padres para permitir la identificación de mutaciones *de novo*, presentes en el 19% de las HTPI de inicio en la infancia. La secuenciación total del genoma (*Whole genome sequencing- WGS*) aún no se utiliza de forma rutinaria sobre una base clínica. El principal problema con estas pruebas es interpretar las consecuencias funcionales de la gran cantidad de variantes identificadas en cualquier individuo. Solo las variantes genéticas clasificadas como patógenas o probablemente patógenas se pueden usar para estratificar genéticamente a los familiares no afectados(22).

Considerando que el número de genes asociado con la HTPH sigue en aumento, puede tornarse difícil la evaluación para cada uno de ellos individualmente. La llegada de secuenciación de última generación ha permitido el desarrollo de paneles genéticos que exploran varios genes de forma simultánea, a través de diferentes tecnologías y plataformas. Varios de esos genes pueden ser analizados para cambios de dosis al detectar delecciones o duplicaciones de uno o más exones, como lo que ocurre en los genes *BMPR2* y *TBX4*. Una metodología apropiada para las mutaciones que no son detectadas por la secuenciación es la sonda de amplificación dependiente de la ligadura múltiple. Es fundamental revisar la composición de los genes incluidos en el panel al momento de la prueba teniendo en cuenta el avance de los descubrimientos genéticos(22).

6. Referencias

1. Orphanet. Prevalence of rare diseases: bibliographic data. Orphanet Rep Ser Rare Dis Collect. 2013;1(June):1–29.
2. Congreso de Colombia. Ley 1392. 2019.
3. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: Pathogenesis and clinical management [Internet]. BMJ (Online) BMJ Publishing Group; 2018. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29540357/>
4. Ciapponi A. QUADAS-2: instrumento para la evaluación de la calidad de estudios de precisión diagnóstica QUADAS-2: an instrument for the evaluation of the quality of diagnostic precision studies [Internet]. serrano.net.co. [cited 2020 Nov 14]. Available from: <http://www.bris.ac.uk/quadas>
5. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. Quadas-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies.



- Annals of Internal Medicine. 2011.
6. Griggs RC, Batshaw M, Dunkle M, Gopal-Srivastava R, Kaye E, Krischer J, et al. Clinical research for rare disease: Opportunities, challenges, and solutions. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2009 Jan [cited 2020 Aug 14];96(1):20–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19013090/>
 7. Baerheim A. The diagnostic process in general practice: Has it a two-phase structure? [Internet]. Vol. 18, Family Practice. Oxford University Press; 2001 [cited 2020 Aug 14]. p. 243–5. Available from: <https://academic-oup-com.proxy1.lib.uwo.ca/fampra/article/18/3/243/531614>
 8. Baynam G, Bowman F, Lister K, Walker CE, Pachter N, Goldblatt J, et al. Improved diagnosis and care for rare diseases through implementation of precision public health framework. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology* [Internet]. Springer New York LLC; 2017 [cited 2020 Aug 14]. p. 55–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29214566/>
 9. Abman SH. New guidelines for managing pulmonary hypertension: what the pediatrician needs to know. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2016 [cited 2020 Aug 14];28(5):597–606. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27583409>
 10. Ikehara S, Takatsuki S, Nakayama T, Naoi K, Matsuura H, Saji T. Clinical impact of main pulmonary artery dilatation on outcome in pediatric idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension. *Circ J*. 2018;82(2):541–5.
 11. Santos M, Gomes A, Cruz C, Rocha J, Ricardo M, Gonçalves F, et al. Long-term survival in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Insights from a referral center in Portugal. *Rev Port Cardiol (English Ed)* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2020 Aug 14];37(9):749–57. Available from: <http://www.revportcardiol.org/en-long-term-survival-in-pulmonary-arterial-articulo-S2174204918303167>
 12. Girerd D, B y M. Heritable pulmonary arterial hypertension. 2015.
 13. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, Elliott CG, Nichols WC, Soubrier F, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan 1;53(1).
 14. Instituto Nacional de Salud. Comportamiento epidemiológico de las enfermedades huérfanas. Colombia, 2016 hasta semana epidemiológica 05 de 2019. 2019.
 15. Eric D Austin JELJAP. Heritable Pulmonary Arterial Hypertension. 2015.
 16. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25, Supplement):D34–41.
 17. Tonelli AR, Yadav R, Gupta A, Arrossi A V., Heresi GA, Dweik RA. Spleen size in idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension. *Respiration*. 2013 Apr;85(5):391–9.
 18. Austin ED, Newman JH, Loyd JE, Phillips JA. Heritable and Idiopathic Forms of Pulmonary Arterial Hypertension. In: *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. 2013.
 19. Berteloot L, Proisy M, Jais JP, Lévy M, Boddaert N, Bonnet D, et al. Idiopathic,



- heritable and veno-occlusive pulmonary arterial hypertension in childhood: computed tomography angiography features in the initial assessment of the disease. *Pediatr Radiol*. 2019 May;49(5):575–85.
20. Song J, Eichstaedt CA, Viales RR, Benjamin N, Harutyunova S, Fischer C, et al. Identification of genetic defects in pulmonary arterial hypertension by a new gene panel diagnostic tool. *Clin Sci*. 2016 Nov;130(22):2043–52.
 21. Hinderhofer K, Fischer C, Pfarr N, Szamalek-Hoegel J, Lichtblau M, Nagel C, et al. Identification of a new intronic BMPR2-mutation and early diagnosis of heritable pulmonary arterial hypertension in a large family with mean clinical follow-up of 12 years. *PLoS One*. 2014 Mar;9(3).
 22. Navas P, Tenorio J, Quezada CA, Barrios E, Gordo G, Arias P, et al. Molecular Analysis of BMPR2 , TBX4 , and KCNK3 and Genotype-Phenotype Correlations in Spanish Patients and Families With Idiopathic and Hereditary Pulmonary Arterial Hypertension. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2016 Nov;69(11):1011–9.
 23. Yang H, Zeng Q, Ma Y, Liu B, Chen Q, Li W, et al. Genetic analyses in a cohort of 191 pulmonary arterial hypertension patients. *Respir Res*. 2018 Dec;19(1):87.
 24. RadiologyInfo.org. Rayos X del tórax (radiografía de tórax). 2020.
 25. Alfonso Valle Muñoz. ECOCARDIOGRAMA. Fundación Española del Corazón.
 26. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Updat Pulm Hypertens* [Internet]. 2013;62(25, Supplement):D92–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109713058671>
 27. Shangold L. Clinical polysomnography. In: Friedman M. Jacobowitz O, editor. *Sleep Apnea and Snoring*. Segunda. Filadelfia; 2020.
 28. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. 1977. *Biotechnology*. 1992;24:104–8.
 29. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016 Dec 5 [cited 2020 Aug 13];5(1):210. Available from: <http://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>
 30. Munn Z, Barker T, Moola S, ... CT-J evidence, 2020 undefined. Methodological quality of case series studies: An introduction to the JBI critical appraisal tool. *journals.lww.com* [Internet]. [cited 2020 Nov 14]; Available from: https://journals.lww.com/jbisrir/Fulltext/2020/10000/Methodological_quality_of_case_series_studies__an.5.aspx?context=FeaturedArticles&collectionId=2
 31. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies [Internet]. Vol. 9, *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*. BMJ; 2009 [cited 2020 Nov 14]. p. 503–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18483053/>
 32. Lewin S, Glenton C, Munthe-Kaas H, Carlsen B, Colvin CJ, Gülmezoglu M, et al. Using Qualitative Evidence in Decision Making for Health and Social Interventions: An Approach to Assess Confidence in Findings from Qualitative Evidence Syntheses



(GRADE-CERQual). PLOS Med [Internet]. 2015 Oct 27 [cited 2020 Nov 14];12(10):e1001895. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1001895>

7. Anexos

Anexo 1. Bitácoras de búsqueda

Tipo de búsqueda	Estudios de cohorte prospectivos o retrospectivos, estudios transversales y series de casos
Base de datos	MEDLINE
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	26-08-2020
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	((((("Familial adj1 Primary adj1 Pulmonary adj1 Hypertension"[Title/Abstract]) OR (HPAH[Title/Abstract])) OR ("Heritable adj1 pulmonary adj1 Arterial adj1 hypertension"[Title/Abstract])) OR ("Familial Primary Pulmonary Hypertension"[Title/Abstract])) OR ("Familial Primary Pulmonary Hypertension"[MeSH Terms]))) OR ("Heritable Hypertension, Pulmonary"[Title/Abstract]) AND (clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter])) AND (((((((((((((((("Sensitivity and Specificity"[MeSH Terms]) OR (Sensitivity[Title/Abstract]) OR (Specificity[Title/Abstract])) OR ("positive adj1 predictive"[Title/Abstract])) OR ("negative adj1 predictive"[Title/Abstract])) OR ("clinical adj1 diagnosis"[Title/Abstract])) OR ("diagnostic adj2 performance"[Title/Abstract])) OR ("diagnostic adj2 test"[Title/Abstract])) OR ("differential adj1 diagnosis"[Title/Abstract])) OR ("Diagnostic adj1 techniques"[Title/Abstract])) OR ("Molecular adj1 diagnostic"[Title/Abstract])) OR ("Diagnoses adj2 Examinations"[Title/Abstract])) OR ("Diagnostic adj1 Procedures"[Title/Abstract])) OR ("diagnostic adj1 imaging"[Title/Abstract])) OR ("false adj1 negative"[Title/Abstract])) OR ("false adj1 positive"[Title/Abstract])) OR ("predictive adj1 value"[Title/Abstract])) OR (Diagnosis[Title/Abstract])) OR (Diagnoses[Title/Abstract])) OR ("diagnostic testing"[Title/Abstract])) OR ("diagnostic performance"[Title/Abstract])) OR ("diagnostic utility"[Title/Abstract]))
Referencias identificadas	287

Tipo de búsqueda	Sin restricción en tipo de estudio
Base de datos	EMBASE



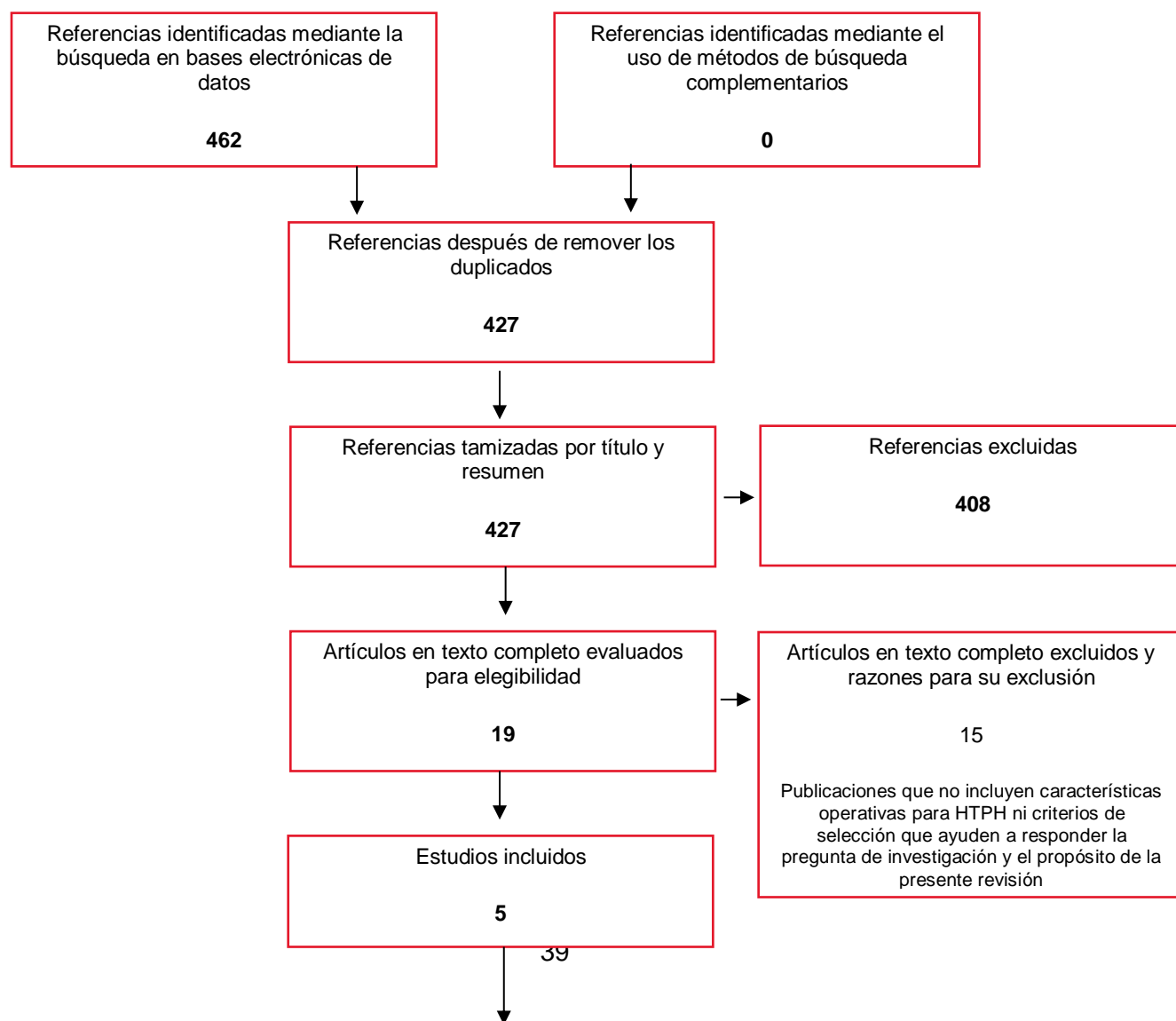
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	26-08-2020
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	#1 HPAH.ti,ab. #2 (Familial adj1 Primary adj1 Pulmonary adj1 Hypertension).ti,ab. #3 (Heritable adj1 pulmonary adj1 Arterial adj1 hypertension).ti,ab. #4 MeSH descriptor: [Familial Primary Pulmonary Hypertension] #5 #1 or #2 or #3 or #4 #6 MeSH descriptor: [Sensitivity and Specificity] #7 Sensitivity.ti,ab. #8 Specificity.ti,ab. #9 (positive adj1 predictive).ti,ab. #10 (negative adj1 predictive).ti,ab. #11 (clinical adj1 diagnosis).ti,ab. #12 (diagnostic adj2 performance).ti,ab. #13 (diagnostic adj2 test*).ti,ab. #14 (differential adj1 diagnosis).ti,ab. #15 (Diagnostic adj1 techniques).ti,ab. #16 (Molecular adj1 diagnostic).ti,ab. #17 (Diagnoses adj2 Examinations).ti,ab. #18 (Diagnostic adj1 Procedures).ti,ab. #19 (diagnostic adj1 imaging).ti,ab. #20 (false adj1 negative).ti,ab. #21 (false adj1 positive).ti,ab. #22 (predictive adj1 value).ti,ab. #23 #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 #24 #5 and #23
Referencias identificadas	40

Tipo de búsqueda	Sin restricción en tipo de estudio
Base de datos	Google Académico
Plataforma	Google
Fecha de búsqueda	26-08-2020
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Resultados identificados en las primeras 10 páginas presentadas por el recurso
Estrategia de búsqueda	(((Heritable Hypertension, Pulmonary) OR (Heritable Pulmonary Arterial Hypertension) OR (HPAH) OR (Familial Primary Pulmonary Hypertension)) AND ((Diagnosis)OR(Diagnoses)OR(Diagnostic techniques)OR(Molecular diagnostic techniques)OR(Molecular diagnostic techniques)OR(Diagnoses AND examinations)OR (examinations AND diagnoses)OR(Diagnostic Techniques AND procedures)OR(Diagnostic tests)OR(diagnostic imaging)OR(Diagnosis, Differential)OR(diagnostic



	testing)OR(diagnostic performance)OR(diagnostic utility) OR (Sensitivity and Specificity) OR (Sensitivity) OR (Specificity) OR (positive predictive) OR (negative predictive) OR (false negative) OR (false positive) OR (predictive value)))
Referencias identificadas	100

Anexo 2. Diagrama PRISMA





Anexo 3. Listado de estudios incluidos y excluidos

Listado de estudios incluidos

Berteloot, Laureline, et al. "Idiopathic, heritable and veno-occlusive pulmonary arterial hypertension in childhood: computed tomography angiography features in the initial assessment of the disease." *Pediatric Radiology* 49.5 (2019): 575-585.

Hinderhofer, Katrin, et al. "Identification of a new intronic BMPR2-mutation and early diagnosis of heritable pulmonary arterial hypertension in a large family with mean clinical follow-up of 12 years." *PLOS one* 9.3 (2014): e91374.

Navas 2016 - NAVAS, Paula, et al. Molecular analysis of BMPR2, TBX4, and KCNK3 and genotype-phenotype correlations in Spanish patients and families with idiopathic and hereditary pulmonary arterial hypertension. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 2016, vol. 69, no 11, p. 1011-1019.

Song, Jie, et al. "Identification of genetic defects in pulmonary arterial hypertension by a new gene panel diagnostic tool." *Clinical Science* 130.22 (2016): 2043-2052

Yang, Hang, et al. "Genetic analyses in a cohort of 191 pulmonary arterial hypertension patients." *Respiratory research* 19.1 (2018): 87.

Listado de estudios excluidos

Abman, Steven H., et al. "Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society." *Circulation* 132.21 (2015): 2037-2099. Razón para la exclusión: Guía de práctica no sistemática

Evans, Jonathan DW, et al. "BMPR2 mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: an individual participant data meta-analysis." *The lancet Respiratory medicine* 4.2 (2016): 129-137. Razón para la exclusión: No es de diagnóstico, es de pronóstico

Frost, Adaani, et al. "Diagnosis of pulmonary hypertension." *European Respiratory Journal* 53.1 (2019). Razón para la exclusión: es un artículo de revisión no sistemático



Listado de estudios excluidos

Galiè, Nazzareno, et al. "2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)." *European Respiratory Journal* 46.4 (2015): 903-975. Razón para la exclusión: Guías europeas

Girerd, Barbara, et al. "Genetics of pulmonary hypertension in the clinic." *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 23.5 (2017): 386-391. Razón para la exclusión: revisión no sistemática

Kovacs, Gabor, et al. "Definition, clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018." *International Journal of Cardiology* 272 (2018): 11-19. Razón para la exclusión: consenso

Lau, Kelvin C., et al. "Utility of electrocardiogram in the assessment and monitoring of pulmonary hypertension (idiopathic or secondary to pulmonary developmental abnormalities) in patients ≤ 18 years of age." *The American journal of cardiology* 114.2 (2014): 294-299. Razón para la exclusión: es un estudio para seguimiento de casos, no para diagnóstico.

Ley, Sebastian, et al. "Assessment of pulmonary hypertension by CT and MR imaging." *European radiology* 14.3 (2004): 359-368. Razón para la exclusión: revisión no sistemática

McLaughlin, Vallerie V., et al. "Contemporary trends in the diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: an initiative to close the care gap." *Chest* 143.2 (2013): 324-332. Razón para la exclusión: no es una serie de diagnóstico

Morrell, Nicholas W., et al. "Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension." *European Respiratory Journal* 53.1 (2019). Razón para la exclusión: revisión no sistemática

Pattathu, Joseph, et al. "Genetic testing and blood biomarkers in paediatric pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK." *Heart* 102.Suppl 2 (2016): ii36-ii41. Razón para la exclusión: consenso

Rosenzweig, Erika B., et al. "Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management." *European Respiratory Journal* 53.1 (2019). Razón para la exclusión: consenso

**Anexo 4. Calificación metodológica de los estudios incluidos****Herramienta QUADAS-2**

Referencia: Berteloot, Laureline, et al. "Idiopathic, heritable and veno-occlusive pulmonary arterial hypertension in childhood: computed tomography angiography features in the initial assessment of the disease." *Pediatric Radiology* 49.5 (2019): 575-585.

Dominio		Criterio	Berteloot 2019
Selección de pacientes	A. Riesgo de sesgo	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados? – Referidos como consecutivos	Si
		¿Se evitó un diseño de casos y controles? Grupo Control	No
		¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?	No Claro
		¿Podría la selección de los pacientes haber introducido un sesgo? No es claro cómo llegaron los pacientes al grupo control	Si
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos no correspondan a la pregunta de investigación?	No
Prueba índice	A. Riesgo de sesgo	¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?	No Claro
		Si se usó un umbral, ¿éste fue especificado previamente? Usando estándares de Sociedad Europea	Si
		¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?	No Claro
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación no correspondan con la pregunta de investigación?	No
Estándar de referencia	A. Riesgo de sesgo	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés? – Cateterismo es el estándar de referencia en la condición	Si
		¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice? - desconocido	No Claro
		¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?	No Claro
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia no corresponda a la pregunta de investigación? No hay información suficiente sobre el estándar de referencia	No Claro
Flujo de pacientes y tiempos	A. Riesgo de sesgos	¿Hubo un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba índice y el estándar de referencia? En HTP crónica no más de 3 meses de seguimiento parecen adecuados	Si
		¿Todos los pacientes recibieron el estándar de referencia?	Si
		¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	Si



Dominio		Criterio	Berteloot 2019
		¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis? Pudieron haberse excluido aquellos que quedaron fuera del tiempo por motivo no aleatorio	No claro
		¿Podría el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?	No claro

Riesgo de Sesgo

- Selección de Pacientes: Alto
- Prueba Índice : No Claro
- Estándar de referencia : No Claro
- Flujo de Pacientes y Tiempos : No Claro

Riesgo de Sesgo general: Alto.

Herramienta QUADAS-2

Referencia: Song, Jie, et al. "Identification of genetic defects in pulmonary arterial hypertension by a new gene panel diagnostic tool." Clinical Science 130.22 (2016): 2043-2052

Dominio		Criterio	Song. 2016
Selección de pacientes	A. Riesgo de sesgo	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	Poco Claro
		¿Se evitó un diseño de casos y controles?	No
		¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?	Si
		¿Podría la selección de los pacientes haber introducido un sesgo?	Poco claro
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos no correspondan a la pregunta de investigación?	Poco Claro
Prueba índice	A. Riesgo de sesgo	¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?	Poco Claro
		Si se usó un umbral, ¿éste fue especificado previamente?	NA
		¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?	Si
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación no correspondan con la pregunta de investigación?	Si



Dominio		Criterio	Song. 2016
Estándar de referencia	A. Riesgo de sesgo	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés?	NA
		¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	NA
		¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?	NA
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia no corresponda a la pregunta de investigación?	Poco Claro
Flujo de pacientes y tiempos	A. Riesgo de sesgos	¿Hubo un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba índice y el estándar de referencia?	Poco Claro
		¿Todos los pacientes recibieron el estándar de referencia?	Si?
		¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	Si
		¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	Si
		¿Podría el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?	Poco Claro

Riesgo de Sesgo

- Selección de Pacientes: Poco Claro
- Prueba Índice : Alto
- Estándar de referencia : No Claro
- Flujo de Pacientes y Tiempos : Bajo

Riesgo de Sesgo general: Alto.



Lista de Verificación de JBI para la apreciación crítica de Estudios de Series de Casos

Evaluador: Juan Vargas

Fecha: septiembre 3 de 2020

Referencia del estudio: Hinderhofer, Katrin, et al. "Identification of a new intronic BMP2-mutation and early diagnosis of heritable pulmonary arterial hypertension in a large family with mean clinical follow-up of 12 years." *PLOS one* 9.3 (2014): e91374.

	Sí	No	Poco claro	No aplica
1. ¿Los criterios de inclusión fueron claros para la serie de casos?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿La condición fue medida en una forma estandarizada y reproducible para todos los participantes incluidos en la serie de casos?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ¿Se usaron métodos válidos para la identificación de la condiciones en todos los participantes incluidos en la serie de casos?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ¿En la serie de casos los participantes se incluyeron de manera consecutiva?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
5. ¿Fueron incluidos todos los participantes en la serie de casos?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. ¿Se reportó claramente la información demográfica de los participantes?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. ¿Se reportó claramente la información clínica de los participantes?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. ¿Se reportaron claramente los resultados de desenlaces o seguimiento?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. ¿Se reportó claramente la información demográfica del sitio/clínica?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. ¿Fue adecuado el análisis estadístico?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Evaluación Global (En cuantos de los 10 ítems la respuesta fue sí):

Comentarios: 2 miembros del linaje genético se negaron a participar. La información clínica no es suficiente.



Lista de Verificación de JBI para la apreciación crítica de Estudios de Series de Casos

Evaluador: Juan Camilo Vargas
2020

Fecha: septiembre 6 de

Referencia del estudio: Navas 2016 - NAVAS, Paula, et al. Molecular analysis of BMP2, TBX4, and KCNK3 and genotype-phenotype correlations in Spanish patients and families with idiopathic and hereditary pulmonary arterial hypertension. Revista Española de Cardiología (English Edition), 2016, vol. 69, no 11, p. 1011-1019.

	Sí	No	Poco claro	No aplica
1. ¿Los criterios de inclusión fueron claros para la serie de casos?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿La condición fue medida en una forma estandarizada y reproducible para todos los participantes incluidos en la serie de casos?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ¿Se usaron métodos válidos para la identificación de la condiciones en todos los participantes incluidos en la serie de casos?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ¿En la serie de casos los participantes se incluyeron de manera consecutiva?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ¿Fueron incluidos todos los participantes en la serie de casos?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. ¿Se reportó claramente la información demográfica de los participantes?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. ¿Se reportó claramente la información clínica de los participantes?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. ¿Se reportaron claramente los resultados de desenlaces o seguimiento?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. ¿Se reportó claramente la información demográfica del sitio/clínica?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. ¿Fue adecuado el análisis estadístico?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Evaluación Global (En cuantos de los 10 ítem la respuesta fue sí):

Comentarios Para pacientes de Madrid inclusión fue consecutiva, no claro para los de Barcelona.



Lista de Verificación de JBI para la apreciación crítica de Estudios de Series de Casos

Evaluador: Juan Camilo Vargas

Fecha: Septiembre 6 de 2020

Referencia del estudio: Yang, Hang, et al. "Genetic analyses in a cohort of 191 pulmonary arterial hypertension patients." *Respiratory research* 19.1 (2018): 87.

	Sí	No	Poco claro	No aplica
1. ¿Los criterios de inclusión fueron claros para la serie de casos?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿La condición fue medida en una forma estandarizada y reproducible para todos los participantes incluidos en la serie de casos?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ¿Se usaron métodos válidos para la identificación de la condiciones en todos los participantes incluidos en la serie de casos?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ¿En la serie de casos los participantes se incluyeron de manera consecutiva?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ¿Fueron incluidos todos los participantes en la serie de casos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. ¿Se reportó claramente la información demográfica de los participantes?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. ¿Se reportó claramente la información clínica de los participantes?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. ¿Se reportaron claramente los resultados de desenlaces o seguimiento?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. ¿Se reportó claramente la información demográfica del sitio/clínica?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. ¿Fue adecuado el análisis estadístico?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Evaluación Global (En cuantos de los 10 ítems la respuesta fue sí): 7/10

Comentarios: Es un registro en el cual no es claro si todos los participantes fueron consecutivos, o si todos los pacientes atendidos en el centro de referencia fueron incluidos. Además, no hay suficiente información clínica.

Anexo 5. Matriz de Extracción de la Información

Tabla anexo 5

Autor	País	Fuente de financiación del estudio	Condición de salud a diagnosticar	Diseño del estudio	Prueba índice	Características de la prueba índice	Estándar de referencia	Características Participantes (llenar una línea por cada subgrupo)	Prevalencia de condición en estudio
Berteloot 2019	Francia	Ninguna	Hipertensión Pulmonar en niños	Precisión diagnóstica serie de casos	Angiografía por TC	Durante evaluación inicial, máximo 3 meses entre los estudios. Multidetector de 64 canales	Cateterismo pulmonar	Niños con diagnóstico de HTP heredable o idiopática	--
Hinderhofer 2013	Alemania	Ninguna financiación para el estudio, pero los autores tienen múltiples conflictos	Hipertensión Pulmonar Hereditaria	Serie de Casos Familiar con pedigree 4 generaciones	Caracterización Genética mediante secuenciación	Reacción en cadena de la polimerasa de ADN y ARN	Cateterismo Pulmonar	Familia con pedigree de 4 generaciones	21/46 (45,7%)
Navas 2016	España	Instituto San Carlos III, Asociación española de HTP y Actelion	Hipertensión Pulmonar Idiopática + familiar	Registro (serie de casos multicéntrica para genética), con seguimiento para algunos casos	Secuenciación Molecular		-	Diagnóstico de la condición previo en los centros de referencia	31(18,8%)

Song 2016	Alemania	No descrito	Hipertensión pulmonar hereditaria / idiopática	Serie de casos con análisis de corte transversal para exactitud diagnóstica	Panel de análisis con capacidad para evaluar 40 genes	Panel con capacidad para evaluar rápidamente 40 genes en 96 pacientes	Análisis individual de genes por PCR y Sanger	Evaluados en el centro de referencia	-
Yang 2018	China	CAMS Medical Science and Health Technology Innovation Project (2016-I2M-1-016) and Capital Health Development and Scientific Research Projects (2016-2-4036)	Hipertensión pulmonar hereditaria / idiopática	Serie de Casos	Secuenciación Genética con técnica de Sanger			Referidos a centro especializado Fuwai	-

Continuación Tabla Anexo 5

Autor	Punto de Corte (Llenar una línea por cada punto de corte)	No. de participantes (N)	N(%) Hombres	N(%) Mujeres	Edad (promedio o DS y mediana y rango)	Criterios de inclusión	tipo de análisis estadístico
Berteloot 2019	Razón diámetro arteria pulmonar / Aorta. Otros diagnósticos cualitativos	30	8 (26,7%)	22(73,3%)	mediana 6,5 años (rango: 11 meses a 15 años)	No tener otra causa definitiva de HTP	Correlaciones - - ROC
	Diámetro arteria pulmonar / aorta ascendente 1,2						
	Diámetro arteria pulmonar / aorta ascendente 1,3						
	Diámetro arteria pulmonar / aorta ascendente 1,1						
Hinderhofer 2013	---	46	21(45,7%)	25(54,3%)	25,4±13,6	Familiares que aceptaron participar	Test exacto de Fisher
Navas 2016	-	165	41(24,8%)	124(75,2%)	40.68 ± 16.13	Diagnóstico previo	
Song 2016	Precisión Global	42	7(16,7%)	35(83,3%)		Diagnóstico previo	ND
Yang 2018	-	191	49(25,6%)	142(74,4%)	HTPI: (30,7±10,6); HTPH: (24,8±7,2)	Diagnóstico previo y valoración en centro de referencia	t-test

Continuación Tabla Anexo 5

Autor	Sensibilidad (IC95)	Especificidad (IC95)	Área Bajo la Curva (IC95)	Conclusiones de los autores	Limitaciones descritas por los autores	Calidad Metodológica
Berteloot 2019	0,9	1	0,92 - 100	La Angiotomografía realizada en niños es precisa en detectar hipertensión pulmonar	Estudio retrospectivo, posible sesgo de selección y pequeño tamaño de la muestra.	QUADAS riesgo de sesgo Alto
	0,76	0,9	0,81 - 0,96			
	0,8	1	0,91 - 0,99			
Hinderhofer 2013	-	-	-	Se detecto una mutación específica con inserción ALU en el gen BMPR2		JB1 6/10
Navas 2016	-	-	-	Identificación de características de los pacientes con HTP en España con mutación en genes BMPR2, TBX4 y KCNK3	Riesgo de sesgo por inclusión de casos incidentes y prevalentes	JB1 9/10
Song 2016	1	1(0,5 si se tiene en cuenta no usar el Gold estándar para corregir)			El nuevo abordaje con el panel de análisis ha mostrado gran sensibilidad y especificidad si se usa en conjunto con Sanger (Patrón de referencia)	QUADAS riesgo de sesgo Alto
Yang 2018	-	-	-	El panel propuesto por los autores identifica pacientes con mutaciones causantes de HTP	ND	JB1 7/10