

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**FACTORES DETERMINANTES DE
LA RESPUESTA AL EJERCICIO EN PACIENTES CON
HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR SEVERA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Ángela Flox Camacho

Bajo la dirección de los doctores:

**Carlos Sáenz de la Calzada Campo
M^a Pilar Escribano Subias**

Madrid, 2010

ISBN: 978-84-693-3477-5

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**FACTORES DETERMINANTES DE
LA RESPUESTA AL EJERCICIO EN PACIENTES CON
HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR SEVERA**

ÁNGELA FLOX CAMACHO

2009

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

TÍTULO: FACTORES DETERMINANTES DE LA RESPUESTA AL
EJERCICIO EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN
ARTERIAL PULMONAR SEVERA

AUTOR: ÁNGELA FLOX CAMACHO

DIRECTORES DE TESIS:

PROF. CARLOS SÁENZ DE LA CALZADA CAMPO

DRA. M^a PILAR ESCRIBANO SUBIAS

Madrid, 2009

COMISIÓN DE DOCTORADO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA I
DE LA UCM

A la vista de la información existente sobre el trabajo realizado por

D^a. Ángela Flox Camacho

Titulado: **“FACTORES DETERMINANTES DE LA RESPUESTA AL EJERCICIO EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR SEVERA”**

La Comisión responsable del Doctorado en el Departamento de Medicina considera que se trata de un trabajo de investigación clínica original de su autor, que se ajusta a las NORMAS DE CALIDAD APROBADAS POR ESTE DEPARTAMENTO PARA LA ELABORACIÓN DE LAS TESIS DOCTORALES (cuya copia se adjunta) y cumple los requisitos metodológicos científicos necesarios para su admisión al trámite de lectura como tesis doctoral.

Lo que firmo en Madrid, a 5 de mayo de 2009



Director
Departamento de Medicina

Prof. Carlos Perezagua Clamagirand

Director Dpto. Medicina

AGRADECIMIENTOS:

- Al Profesor Sáenz de la Calzada, por enseñarme a ver el bosque cuando los árboles lo ocultaban y mostrarme siempre todo su apoyo.
- A la Dra. Pilar Escribano, por animarme a empezar este proyecto, creer en mí, tenderme la mano cuando me caía y, sobre todo, porque sin ella esto nunca hubiera sido posible.
- A Almudena, por hacer sencillo el complejo mundo de la ergoespirometría, por todas esas mañanas a mi lado y por ser mi amiga.
- A Carmen, por compartir tanto tiempo conmigo y estar siempre ahí cuando la necesitaba.
- A Asun, Fernando y Tina, por soportarme cada día.
- A mi FAMILIA, gracias por TODO.

*A mi marido, Pedro, y a mi hija, Carmen Anastasia:
por todos esos ratos que el estudio me impide estar con vosotros,*

y

*a los enfermos de hipertensión pulmonar:
nunca perdáis la esperanza.*

ABREVIATURAS MÁS FRECUENTES	15
1 INTRODUCCIÓN.....	17
1.1 DEFINICIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR.....	19
1.2 CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR	20
1.2.1 Clasificación de Evián (1998).....	20
1.2.2 Clasificación de Venecia (2003).....	21
1.2.3 Clasificación de Dana Point (2008).....	23
1.3 BIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR.....	25
1.3.1 SUSTRATO GENÉTICO	26
1.3.2 MECANISMOS MOLECULARES Y CELULARES.....	27
1.3.3 ANATOMÍA PATOLÓGICA	30
Lesiones de la íntima:	30
Remodelado de la media	31
Remodelado de la adventicia.....	31
Lesiones venosas.....	32
1.3.4 CONSECUENCIAS HEMODINÁMICAS	32
1.4 HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR IDIOPÁTICA.....	33
1.5 HAP ASOCIADA A ENFERMEDADES DEL COLÁGENO	34
1.6 HAP ASOCIADA AL SÍNDROME DE ACEITE TÓXICO.....	36
1.7 HAP ASOCIADA A INFECCIÓN POR VIH.....	37
1.8 DIAGNÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR	37
1.8.1 SOSPECHA CLÍNICA	38
1.8.2 DETECCIÓN	39
El papel del ecocardiograma.....	40
1.8.3 DETERMINACIÓN DE LA ETIOLOGÍA	43
1.8.4 EVALUACIÓN HEMODINÁMICA.....	45
Test vasodilatador agudo	45
1.9 EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD FUNCIONAL	46
1.9.1 BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA LIMITACIÓN AL EJERCICIO	46
1.9.2 LA CLASE FUNCIONAL.....	49
1.9.3 EL TEST DE CAMINAR 6 MINUTOS.....	50
Metodología del Test de 6 minutos	50
Limitaciones del Test de 6 minutos	50
1.9.4 LA ERGOESPIROMETRÍA	51
Parámetros ergoespirométricos	52
Parámetros ergométricos	59
Comportamiento durante el ejercicio de los pacientes con HAP	61
Comportamiento al ejercicio en pacientes con HAP vs disfunción ventricular izquierda avanzada	65
Comportamiento de los pacientes con HAP y foramen oval permeable.....	65
Implicaciones de la ergoespirometría en la HAP	67
1.10 TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR	69
1.10.1 MEDIDAS GENERALES Y TRATAMIENTO CONVENCIONAL.....	70
1.10.2 PROSTACICLINA Y SUS ANÁLOGOS	71
Prostaciclina intravenosa (Epoprostenol).....	71
Prostaciclina subcutánea (Treprostinil)	73
Prostaciclina inhalada (Iloprost)	73
1.10.3 INHIBIDORES DE LOS RECEPTORES DE ENDOTELINA-1.....	74
1.10.4 INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA-5	74
1.10.5 TRATAMIENTO COMBINADO.....	75
1.10.6 SEPTOSTOMÍA AURICULAR Y TRASPLANTE PULMONAR	76
1.10.7 ALGORITMO TERAPÉUTICO ACTUAL.....	77
1.11 PRONÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR	78
1.11.1 HISTORIA NATURAL. ETIOLOGÍA Y PARÁMETROS DEMOGRÁFICOS.....	78
1.11.2 CLASE FUNCIONAL	78
1.11.3 PARÁMETROS HEMODINÁMICOS	79
1.11.4 PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS.....	80
1.11.5 TEST DE 6 MINUTOS.....	81

1.11.6	ERGOESPIROMETRÍA	81
	Valor pronóstico en disfunción ventricular izquierda	81
	Valor pronóstico en la hipertensión arterial pulmonar severa	82
1.11.7	BIOMARCADORES	83
	Ácido úrico	83
	NTproBNP.....	84
1.11.8	RESPUESTA AL TRATAMIENTO	87
2	HIPÓTESIS Y OBJETIVO	89
2.1	OBJETIVOS PRINCIPALES	91
2.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS	91
3	MATERIAL Y MÉTODO	93
3.1	DISEÑO DEL ESTUDIO	95
3.2	POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	95
3.3	CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	96
3.4	PROTOCOLO DE ESTUDIO	96
3.5	MATERIAL Y METODOLOGÍA	97
3.5.1	EVALUACIÓN CLÍNICA. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	97
3.5.2	ANALÍTICA. EXTRACCIÓN Y ANÁLISIS DE BIOMARCADORES	97
3.5.3	ECOCARDIOGRAFÍA.....	98
3.5.4	TEST DE CAMINAR 6 MINUTOS	101
3.5.5	ERGOESPIROMETRÍA	101
	Material	102
	Protocolo de ejercicio	103
	Parámetros ergométricos	104
	Parámetros ergoespirométricos.....	105
	Metodología de determinación del umbral anaeróbico	106
3.6	VARIABLES.....	107
3.6.1	VARIABLES DEPENDIENTES O DE RESPUESTA	107
3.6.2	VARIABLES INDEPENDIENTES	107
	Resto de variables derivadas de la ergoespirometría	107
	Demográficas.....	108
	Epidemiológicas.....	108
	Clínicas	108
	Analíticas	109
	Test de 6 minutos	109
	Ecocardiográficas	109
3.7	CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS Y ASPECTOS ÉTICOS	111
3.8	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	111
4	RESULTADOS	113
4.1	RESULTADOS DEL ESTUDIO DESCRIPTIVO.....	115
4.1.1	DATOS DEMOGRÁFICOS AL DIAGNÓSTICO DE HAP.....	115
4.1.2	DATOS DEMOGRÁFICOS EN EL MOMENTO DE REALIZACIÓN DE LA ERGOESPIROMETRÍA.....	117
4.1.3	DATOS ANALÍTICOS Y BIOMARCADORES.....	118
4.1.4	VALORACIÓN DE LA CAPACIDAD DE EJERCICIO	119
	Según la CF.....	119
	Según el T6M.....	119
	Según la Ergoespirometría	120
4.1.5	DATOS DEL ESTUDIO ECOCARDIOGRÁFICO	123
4.1.6	CORTOCIRCUITO DERECHA – IZQUIERDA: IMPACTO SOBRE LA CAPACIDAD DE EJERCICIO, BIOMARCADORES Y EL ECOCARDIOGRAMA	124
4.1.7	RESPUESTA A LARGO PLAZO A LOS CALCIOANTAGONISTAS: IMPACTO SOBRE LA CAPACIDAD DE EJERCICIO, BIOMARCADORES Y ECOCARDIOGRAMA.....	129
4.2	RESULTADO DE LAS CORRELACIONES.....	133
4.2.1	ENTRE LOS METODOS DE VALORACIÓN DE LA CAPACIDAD DE EJERCICIO CF de la WHO con el T6M y la Ergoespirometría	133
	T6M y parámetros clínicos.....	135
	T6M y parámetros de la Ergoespirometría	135

VO ₂ pico y parámetros clínicos	136
% VO ₂ pred y parámetros clínicos	136
4.2.2 ENTRE LOS MÉTODOS DE VALORACIÓN DE LA CAPACIDAD DE EJERCICIO Y BIOMARCADORES (ÁCIDO ÚRICO Y NTproBNP).....	137
Consideraciones generales.....	137
CF de la WHO y biomarcadores	138
T6M y biomarcadores.....	139
Ergoespirometría y biomarcadores	139
4.2.3 ENTRE LOS MÉTODOS DE VALORACIÓN DE LA CAPACIDAD DE EJERCICIO Y EL ECOCARDIOGRAMA.....	139
CF de la WHO y Ecocardiograma	139
T6M y Ecocardiograma	141
Ergoespirometría y Ecocardiograma.....	142
4.2.4 ENTRE BIOMARCADORES Y EL ECOCARDIOGRAMA.....	144
4.3 DETERMINANTES DE LA CAPACIDAD DE EJERCICIO.....	145
4.3.1 ANÁLISIS UNIVARIADO	145
VO ₂ pico	145
% VO ₂ predicho	147
4.3.2 ANÁLISIS MULTIVARIADO	149
5 DISCUSIÓN.....	151
5.1 INTRODUCCIÓN.....	153
5.2 ANÁLISIS DEL COMPORTAMIENTO DE NUESTRA POBLACIÓN AL EJERCICIO Y COMPARACIÓN CON OTRAS SERIES	153
5.3 LA ERGOESPIROMETRÍA EN LA PRESENTE CASUÍSTICA: ¿CÓMO ES SU RELACIÓN CON LA CF Y EL T6M?.....	161
5.3.1 Ergoespirometría y CF	161
5.3.2 Ergoespirometría y T6M.....	163
5.3.3 Papel de la CF y del T6M en la evaluación de la capacidad de ejercicio de los pacientes con HAP	165
5.4 INFLUENCIA DE LOS HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS EN LA ERGOESPIROMETRÍA DE LOS PACIENTES CON HAP.....	169
5.5 LOS BIOMARCADORES COMO HERRAMIENTA EN LA VALORACIÓN DE LA CAPACIDAD DE EJERCICIO EN LOS PACIENTES CON HAP.....	175
5.5.1 NTproBNP	175
5.5.2 Ácido Úrico	180
5.6 ANÁLISIS DE LOS FACTORES DETERMINANTES DE LA CAPACIDAD DE EJERCICIO EN LOS PACIENTES CON HAP	182
5.7 LIMITACIONES	189
6 CONCLUSIONES	191
7 BIBLIOGRAFÍA.....	195
8 APÉNDICE.....	223
8.1 APÉNDICE 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	225

ABREVIATURAS MÁS FRECUENTES

HAP	Hipertensión arterial pulmonar
PAPm	Presión arterial pulmonar media
PCP	Presión capilar pulmonar
PSP	Presión sistólica pulmonar
RVP	Resistencia vascular pulmonar
GC	Gasto cardíaco
VS	Volumen sistólico
IC	Índice cardíaco
CCD	Cateterismo cardíaco derecho
VI	Ventrículo izquierdo
VD	Ventrículo derecho
AI	Aurícula izquierda
AD	Aurícula derecha
HAPI	Hipertension arterial pulmonar idiopática
ETC	Enfermedades del tejido conectivo
SAT	Síndrome de aceite tóxico
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
ICD	Insuficiencia cardíaca derecha
ECG	Electrocardiograma
AC	Antagonistas del calcio
FOP	Foramen oval permeable
CCDI	Cortocircuito derecha - izquierda
CF	Clase funcional
T6M	Test de caminar 6 minutos
FC	Frecuencia cardíaca
FCMT	Frecuencia cardíaca máxima teórica
TA	Tensión arterial
O ₂	Oxígeno
CO ₂	Dióxido de carbono
Sat O ₂	Saturación de oxígeno
VO ₂	Consumo de oxígeno
% VO ₂ pred	Valor porcentual respecto al consumo máximo de oxígeno predicho
VCO ₂	Producción de dióxido de carbono
RER	Cociente respiratorio
UA	Umbral anaeróbico

Abreviaturas más frecuentes

VO_2 en UA	Consumo de oxígeno en el umbral anaeróbico
% VO_2 en UA pred	Valor porcentual respecto al consumo de oxígeno predicho en el umbral anaeróbico
EqO_2	Equivalente ventilatorio de oxígeno
$EqCO_2$	Equivalente de dióxido de carbono
$PetO_2$	Presión parcial de oxígeno al final de la espiración
$PetCO_2$	Presión parcial de dióxido de carbono al final de la espiración
AU	Ácido úrico
NTproBNP	Fragmento N-terminal del proBNP (BNP: péptido natriurético cerebral)

1 INTRODUCCIÓN

1.1 DEFINICIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se define como un grupo de enfermedades caracterizadas por el incremento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP), que da lugar a insuficiencia ventricular derecha y muerte prematura. El diagnóstico es hemodinámico y se establece si existe una elevación de la presión media de la arteria pulmonar (PAPm) superior a 25 mm Hg (con presión capilar pulmonar, PCP, normal o inferior a 15 mm Hg) en reposo o 30 mm Hg en el ejercicio^{1,2}. La presión de la arteria pulmonar es directamente proporcional al flujo y a la resistencia vascular del árbol pulmonar.

La circulación pulmonar del adulto sano difiere de la sistémica en varios aspectos. En primer lugar, las arteriolas pulmonares carecen de la gran capa muscular lisa presente en las sistémicas. Por ello, presentan muy baja resistencia al flujo en reposo, que puede reducirse aún más si el flujo aumenta (ejercicio). Por otro lado, mientras que la hipoxia causa vasodilatación sistémica, en el lecho pulmonar produce un reflejo vasoconstrictor localizado e inicialmente reversible (reflejo de Euler-Lijstrand) que contribuye a adecuar la perfusión a la ventilación. Por último, la regulación de la presión arterial es diferente en los dos circuitos. Mientras que en el sistémico el tronco cerebral controla la respuesta vasodilatadora y vasoconstrictora mediante un sistema de retroalimentación a través de barorreceptores carotídeos y cardíacos, el circuito pulmonar carece de control a nivel central y sin embargo, la presión se mantiene estable ante estímulos como el aumento del flujo causado por el ejercicio. Ello se debe a una “vasodilatación activa”, que depende de mecanismos autonómicos, y cuyo objetivo es mantener el gasto sistémico y a una “vasodilatación pasiva”, dependiente de la gran distensibilidad de los vasos pulmonares.

Las cifras de presión sistólica pulmonar (PSP) en reposo dependen de la edad, sexo y superficie corporal³. En 3790 individuos sanos (rango de edad: 1 - 89 años, PSP: 28 (4) mm Hg), los factores independientes predictores del valor de PSP fueron: la edad mayor de 50 años (PSP: 31 (11) mm Hg), un índice de masa corporal mayor a 30 kg/m² (PSP: 30 (11) mm Hg) y el sexo

masculino. La edad fue el predictor independiente más importante de elevación de la PSP, con un incremento de 0.8 mmHg en cada década. Al aumentar la edad y la masa corporal, aumentan las resistencias vasculares y disminuye la distensibilidad de la arteria pulmonar y del ventrículo izquierdo (VI). Por otro lado, durante el ejercicio se produce un aumento fisiológico de la PSP, en un intento de adaptación al incremento de flujo⁴: en atletas puede alcanzar 56 (8) mm Hg a máxima carga de trabajo. La explicación sería, por una parte, el alto volumen sistólico, y, por otro, la elevación de la presión auricular izquierda. Hay otros grupos de población en los que se ha descrito una elevación anómala de la PSP durante el ejercicio: los familiares de pacientes con HAP idiopática y los pacientes con esclerodermia^{5,6}. El significado de esta respuesta alterada se desconoce y podría reflejar tanto una fase precoz del desarrollo de la enfermedad como la presencia de una limitación funcional crónica, pero estable, de la circulación pulmonar.

1.2 CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

1.2.1 *Clasificación de Evián (1998)*

En 1998, auspiciado por la Organización Mundial de la Salud, se llevó a cabo el 2º Simposio Internacional en Hipertensión Pulmonar en Evian (Francia)⁸. Se realizó una clasificación de la enfermedad en 5 categorías. Esta clasificación estandarizó el diagnóstico y el tratamiento y facilitó la realización de ensayos clínicos controlados en grupos de pacientes homogéneos:

1. **Hipertensión Arterial Pulmonar:** incluía la HAP primaria (sin causa identificable) y la familiar, así como un grupo de enfermedades que tienen como complicación común el desarrollo de HAP (con histopatología y clínica indistinguibles de la forma primaria o familiar y una respuesta terapéutica similar al epoprostenol)⁹: enfermedades del tejido conectivo, cardiopatías congénitas con cortocircuito izquierda-derecha, hipertensión portal, infección por VIH, fármacos o tóxicos como anorexígenos o el aceite de colza desnaturalizado.
2. **Hipertensión pulmonar venosa:** incluía la HAP asociada a cardiopatía izquierda, compresión extrínseca de las venas pulmonares y la enfermedad venooclusiva. En

estas entidades los vasos afectados son los postcapilares y la administración de epoprostenol es deletérea¹⁰.

3. **Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxemia:** con la hipoxemia como causa predominante en el contexto de enfermedad pulmonar, síndrome de apnea/hipopnea del sueño o hipoventilación alveolar y residencia a grandes alturas¹¹.
4. **Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica:** producida por embolismo previo o trombosis in situ, en arterias proximales o distales. Las arterias no afectadas sufren cambios estructurales similares a los observados en la HAP. Si los trombos se encuentran en ramas lobares o incluso en ramas subsegmentarias, es posible el tratamiento quirúrgico (endarterectomía pulmonar)¹².
5. **Hipertensión pulmonar debida a procesos que afectan directamente a la vasculatura pulmonar:** inflamatorios o neoplásicos (esquitosomiasis, sarcoidosis). La hemangiomatosis capilar pulmonar se incluyó en este grupo⁹.

1.2.2 Clasificación de Venecia (2003)

Con los nuevos avances en genética, biopatología y tratamiento, la Clasificación de Evian comenzó a presentar limitaciones. En 2003 se celebró en Venecia el 3^{er} Simposio sobre Hipertensión Pulmonar. Aunque se mantuvo la arquitectura y filosofía de Evian, se modificaron cinco aspectos esenciales y se realizó una nueva clasificación (tabla 1)¹³:

1. **Necesidad de una clasificación genética:** los avances en el estudio de la base genética de la HAP permitieron la inclusión del subgrupo denominado HAP familiar. Se demostraron mutaciones en el gen que codifica el receptor 2 de la proteína morfogenética ósea (BMP2) hasta en el 50% de las HAP familiares y en el 20% de la HAP esporádica^{14,15}.

2. **Abandono del término “Hipertensión Pulmonar Primaria”:** que es sustituido por “Hipertensión pulmonar idiopática”. La categoría “Hipertensión arterial pulmonar” de Evian se subdivide ahora en: 1) HAP idiopática (HAPI), 2) HAP familiar y 3) relacionada con factores de riesgo o condiciones asociadas.

1. Hipertensión arterial pulmonar

Idiopática

Familiar

Asociada con ETC, CC, HP, HIV, fármacos y toxinas, y otros (trastornos tiroideos, enfermedades del depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, esplenectomía, hemoglobinopatías, trastornos mieloproliferativos)

HAP con alteración significativa venosa o capilar (HCP, EVO)

HAP persistente del recién nacido

2. Hipertensión pulmonar con enfermedad del corazón izquierdo.

Enfermedad de la aurícula o ventrículo

Enfermedad valvular

3. Hipertensión pulmonar con enfermedad pulmonar y/o hipoxemia.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Enfermedad pulmonar intersticial

Trastornos del sueño, hipoventilación alveolar, exposición a grandes alturas

Anomalías del desarrollo

4. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad trombótica y/o embólica.

Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales

Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares distales

Embolismo pulmonar (tumor, parásitos, material extraño)

5. Miscelánea

Sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis, compresión de los vasos pulmonares (adenopatías y tumores, mediastinitis fibrosante)

Tabla 1. Clasificación de Venecia (2003). ETC: enfermedad del tejido conectivo. HP: hipertensión portal. HIV: virus de la inmunodeficiencia humana. CC: cardiopatías congénitas (con cortocircuito sistémico-pulmonar). HCP: hemangiomas capilares pulmonares. EVO: enfermedad venooclusiva.

3. **Reclasificación de la enfermedad venooclusiva pulmonar y de la hemangiomatosis capilar pulmonar:** estas dos raras entidades se solapan en cuanto a su etiopatogenia e histopatología entre sí y con la HAPI, por lo que se las agrupó en la misma categoría dentro del grupo “Hipertensión arterial pulmonar”⁹.
4. **Actualización de los factores de riesgo y condiciones asociadas:** se actualiza la relación de causalidad entre los “factores de riesgo” (causa o condición que puede jugar un papel predisponente o facilitante) y “condiciones asociadas” (si no es posible determinar si un factor predisponente estaba presente antes del desarrollo de HAP).
5. **Revisión de la clasificación de las cardiopatías congénitas asociadas a cortocircuito sistémico pulmonar:** la HAP puede aparecer en presencia de cardiopatías simples o complejas, dependiendo de la localización, tamaño del cortocircuito y tiempo de evolución¹⁶.

1.2.3 Clasificación de Dana Point (2008)

En febrero de 2008 se celebró en Dana Point (California)¹⁷ el 4º Simposio sobre Hipertensión Pulmonar, donde expertos de todo el mundo introdujeron nuevos cambios en la clasificación, aunque manteniendo el esquema de la reunión de Venecia (tabla 2).

En el grupo 1, se mantuvo el término HAP idiopática para los casos esporádicos sin causa conocida, pero se cambió el término “familiar” por el de “heredable”, dada la posibilidad de mutaciones espontáneas de novo y la variabilidad en la penetrancia de las alteraciones genéticas que hacen posible la presencia de este tipo de HAP asociada a trastornos genéticos aunque sin agregación familiar. Por otro lado, un cierto número de entidades poco frecuentes incluidas en este grupo en la clasificación de Venecia (HAP asociada a trastornos tiroideos, glucogenosis, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, síndromes mieloproliferativos, esplenectomía) se trasladaron al grupo 5 ante la ausencia de pruebas del componente “arterial” en estos cuadros. La importante implicación de este cambio es la retirada de

la indicación del tratamiento vasodilatador pulmonar en estas entidades. Por el contrario, la esquistosomiasis pasó a pertenecer a este grupo ante la evidencia de una fisiopatología y respuesta a fármacos similar a otras formas de HAP a pesar de originarse en una parasitosis.

1. Hipertensión arterial pulmonar

Idiopática

Heredable (BMP2, ALK1, endoglin con o sin THH)

Inducida por fármacos o tóxicos

Asociada con ETC, CC, HP, HIV, esquistosomiasis, anemia hemolítica crónica

HAP persistente del recién nacido

1'. Enfermedad venooclusiva y /o hemangiomatosis capilar pulmonar

2. Hipertensión pulmonar con enfermedad del corazón izquierdo.

Disfunción sistólica

Disfunción diastólica

Valvulopatía del lado izquierdo del corazón

3. Hipertensión pulmonar con enfermedad pulmonar y/o hipoxemia.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Enfermedad pulmonar intersticial

Otras neumopatías

Trastornos respiratorios durante el sueño

Exposición a grandes alturas

Anomalías del desarrollo

4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

5. Hipertensión pulmonar de mecanismo no aclarado o multifactorial

Enfermedades hematológicas: síndromes proliferativos, esplenectomía

Enfermedades sistémicas: vasculitis, sarcoidosis, linfangioleiomiomatosis, histiocitosis pulmonar

Enfermedades metabólicas: glucogenosis, enfermedad de Gaucher, enfermedades del tiroides

Cardiopatías congénitas sin cortocircuito sistémico-pulmonar

Otras: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica en diálisis, otras

Tabla 2. Clasificación de Dana Point (2008). THH: telangiectasia hemorrágica hereditaria. ETC: enfermedad del tejido conectivo. HP: hipertensión portal. HIV: virus de la inmunodeficiencia humana. CC: cardiopatías congénitas (con cortocircuito sistémico pulmonar).

De nuevo, la enfermedad venooclusiva y la hemangiomatosis capilar son reclasificadas: se creó un grupo diferente, el 1', puesto que sus características no encajan satisfactoriamente en ninguno de los grupos conocidos.

En el grupo 2, la HAP asociada a insuficiencia cardíaca, se introdujo una referencia explícita al tipo de disfunción ventricular izquierda: sistólica o diastólica.

En el grupo 3, no se introdujeron cambios significativos. En el grupo 4, la hipertensión pulmonar tromboembólica, se eliminó la diferenciación establecida en 2003 referente a la localización de los trombos (proximales, susceptibles de endarterectomía quirúrgica, frente a distales (susceptibles de tratamiento vasodilatador pulmonar selectivo) ya que parece claro que se trata de una sola entidad fisiopatológica y que los modos de tratamiento deben adaptarse al tipo anatómico de cada enfermedad en particular. De hecho, cada vez es más frecuente que estos pacientes reciban un tratamiento mixto en el que los vasodilatadores se administran antes, durante y/o después de la tromboendarterectomía.

El grupo 5, que recoge una miscelánea de entidades cuya relación con la HAP es poco clara o debida a múltiples causas, se incluyeron la lista de entidades que figuraban en el grupo 1 de la clasificación anterior.

1.3 BIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

La circulación pulmonar es un sistema de baja presión (sus resistencias son diez veces inferiores a las sistémicas), alto flujo y una gran capacidad para el reclutamiento de vasos no perfundidos en condiciones de reposo. Los vasos pulmonares tienen una pared delgada y distensible que permite una rápida adaptación a los cambios de flujo. En la HAP se produce un estrechamiento progresivo de las pequeñas arterias pulmonares que origina un incremento progresivo de la RVP¹⁸. El aumento progresivo de la postcarga del VD produce finalmente su fracaso, principal determinante del pronóstico de estos pacientes.

Los mecanismos íntimos del desarrollo y progresión de la vasculopatía pulmonar son comunes a las diversas formas de HAP, aunque algunos se asocian sólo a formas particulares. El origen parece hallarse en una predisposición individual (que asienta sobre un sustrato genético) sobre la que actúan uno o más estímulos desencadenantes, genéticos o ambientales (“multiple-hits hypothesis”)^{19,20}. Si la constelación de factores predisponentes y desencadenantes está presente, una serie de mecanismos que tienen su origen en el endotelio vascular pulmonar se ponen en marcha. El denominador común de la biopatología de la HAP es, por tanto, la **disfunción endotelial** que desencadenará a través de la vasoconstricción, proliferación celular y trombosis, el remodelado vascular final que engloba todas las capas de la pared del vaso: endotelio, media y adventicia.

1.3.1 SUSTRATO GENÉTICO

La primera descripción de HAP heredable la realizó Dresdale en 1954²¹. Treinta años más tarde se describió su patrón de transmisión: autosómico dominante, con expresión variable y penetrancia incompleta²². En la década de los 90 se localizó el locus de la HAP heredable en el cromosoma 2q 31-32²³. Posteriormente se identificó la primera mutación: en el gen del receptor tipo 2 de la proteína morfogenética ósea (BMP2), perteneciente a la superfamilia de los TGF- β ^{14,15}. Las mutaciones en este gen resultan en una disminución de la cantidad sintetizada de este receptor, cuya función se relaciona con la inhibición de fenómenos de apoptosis y antiproliferativos en las células vasculares pulmonares, lo que favorecería su proliferación monoclonal²⁴.

La incidencia de la HAP heredable es baja: 6,4 % en los casos del registro NHLBI¹⁴ y 3,9% en el registro francés²⁵, probablemente por su baja penetrancia (sólo se manifiesta en el 20% de los portadores). Las razones de este fenómeno no son bien conocidas. Se piensa que deben existir factores ambientales, genéticos o del propio fenotipo (interacciones genotipo-fenotipo) que permitan y modifiquen la expresión de la enfermedad^{20,26}. Hasta la fecha, sólo el sexo femenino parece influir en la expresión clínica de las mutaciones en el BMP2, con un predominio 2:1 sobre las mujeres. Por otro lado, también se ha observado anticipación genética: en cada generación, la

enfermedad se manifiesta en torno a 10 años antes que en la anterior. Los mecanismos tampoco son conocidos²⁷.

Hasta 2006, se había identificado la mutación del 70% de las familias afectadas, habiéndose descrito hasta 150 mutaciones distintas^{28,29}. Se han descrito mutaciones en el gen BMPR2 hasta en el 25 % de los pacientes con HAPI (sin otros casos en la familia)³⁰. Se considera que corresponderían a mutaciones de novo o con escasa penetrancia. También se han descrito mutaciones en el 6% de los pacientes con cardiopatía congénita e hipertensión pulmonar y en varias familias con enfermedad venooclusiva^{31,32}.

En el 2001, Trembath et al describieron un segundo gen, también de la superfamilia de los TGF- β , relacionado con la HAP: el gen Alk1 (cromosoma 12) y el de su cofactor, la endoglin (cromosoma 9)³³. Mutaciones en estos genes son responsables de la telangiectasia hemorrágica hereditaria o enfermedad de Rendu-Osler-Weber. Algunos pacientes con esta enfermedad desarrollan HAP, clínica e histológicamente similar a la forma idiopática y heredable, y algunas personas con HAP (menos del 5%) presentan mutaciones en este gen sin manifestaciones telangiectásicas, lo que sugiere algún tipo de relación molecular entre los productos de ambos tipos de genes³⁴.

Por último, se postula que polimorfismos en el gen del transportador de la serotonina (mitógeno y vasoconstrictor) podrían contribuir al desarrollo de HAP, en presencia o ausencia de mutaciones en el gen BMPR2, aunque aún hacen falta estudios que lo confirmen³⁵.

1.3.2 MECANISMOS MOLECULARES Y CELULARES

El denominador común de la biopatología de la HAP es la disfunción del endotelio³⁶. A este nivel, diversos mecanismos, que en condiciones normales se mantienen en equilibrio (vasodilatadores / vasoconstrictores, inhibidores de la proliferación celular / mitógenos y factores protrombóticos / antitrombóticos) están alterados (figura 1):

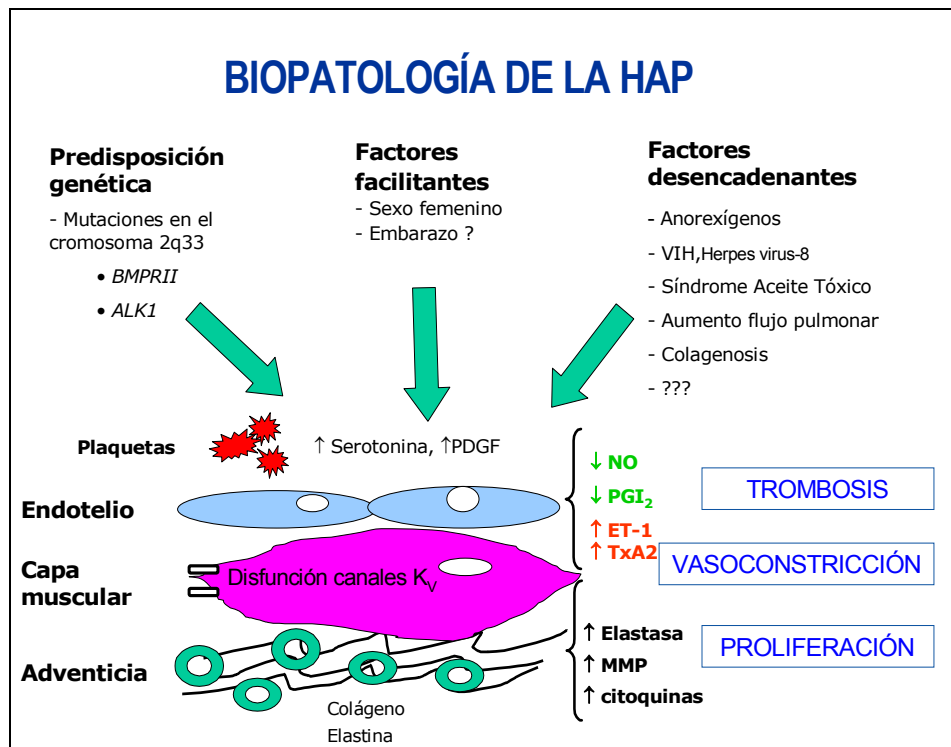


Figura 1. Biopatología de la HAP. BMPRII: receptor de la proteína morfogenética del hueso tipo II. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas. NO: óxido nítrico. PGI₂: prostaciclina. ET-1: endotelina 1. TxA₂: tromboxano A₂. MMP: mieloproteinasas. Kv: canales de K⁺ voltaje dependientes (Adaptada de Jiménez López-Guach⁴⁹)

1. **Prostaciclina (PGI₂):** vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria y proliferación de células musculares lisas. Sus niveles disminuyen en los pacientes con HAP^{37,38}.
2. **Endotelina-1 (ET-1):** péptido con potentes efectos vasoconstrictores y mitógenos. Sus niveles aumentan en la HAP correlacionándose con su gravedad^{39,40}.
3. **Óxido Nítrico (ON):** potente vasodilatador e inhibidor de la proliferación de células musculares lisas que actúa a través de la producción de cGMP. La fosfodiesterasa-5 (PDE-5) degrada el cGMP inhibiendo la vasodilatación. En la HAP, la expresión de ON-sintetasa está disminuida⁴¹.
4. **Serotonina:** sus niveles y los de su receptor 5-HT_B, que media vasoconstricción están elevados en pacientes con HAP⁴².

5. **Canales de potasio:** son voltaje-dependientes y se inhiben por hipoxia, favoreciendo la contracción de las células musculares lisas arteriolares. Están disminuidos en los pacientes con HAP. Los anorexígenos como la dexfenfloramina actúan inhibiendo este tipo de canales^{43,44}, mientras que el sildenafil aumenta su expresión y su función⁴⁵.
6. **Péptido intestinal vasoactivo (VIP):** neuropéptido con un potente efecto vasodilatador sistémico y pulmonar e inhibidor de la proliferación celular y agregación plaquetaria. Actúa a través del cGMP y cAMP y sus niveles están disminuidos en HAP⁴⁶.
7. **Factores de crecimiento:** el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y el derivado de plaquetas (PDGF) están elevados en la HAP. Aún no está claro si promueven o inhiben la proliferación celular^{37,34}.
8. **Inflamación y autoinmunidad:** es bien conocida la relación entre enfermedades autoinmunes, la infección por VIH y la HAP, de hecho en la lesión plexiforme se aprecian células inflamatorias. Por tanto, se sugiere un papel de la inflamación en la fisiopatología de la enfermedad^{34,47}.
9. **Coagulación:** en la HAP se han identificado múltiples trastornos a nivel de la cascada de la coagulación y función plaquetaria (niveles elevados de factor de von Willebrand, fibrinopéptido A, inhibidor del activador de plasminógeno 1, serotonina, tromboxano, así como disminución de activador tisular del plasminógeno, trombomodulina, ON y PGI₂)⁴⁸.

El resultado final de la disfunción endotelial ocasiona:

- **Vasoconstricción:** etapa más precoz. El 10 - 20% de los pacientes presenta, en las fases iniciales de la enfermedad, una respuesta vasodilatadora mantenida a la PGI₂ o al ON inhalado, relacionada con el grado de hipertrofia de la media.

- **Proliferación celular:** consiste en la hipertrofia de la capa media, proliferación intimal y formación de lesiones plexiformes a nivel de las arteriolas.
- **Trombosis:** es posible observar trombos tanto en la microcirculación como en las arterias pulmonares⁴⁸. No se ha determinado si este estado protrómbotico es consecuencia de la HAP o representar un factor de iniciación, aunque probablemente contribuye a la progresión de la enfermedad.

La consecuencia final de estos fenómenos es el **remodelado vascular** o conjunto de alteraciones anatómicas y funcionales de la microcirculación pulmonar que conducen a la obliteración de la luz: fibrosis de la íntima, hipertrofia de la media y “neomuscularización” de las arteriolas no musculares así como ausencia de respuesta vasodilatadora ante diversos estímulos.

1.3.3 ANATOMÍA PATOLÓGICA

La HAP engloba a un gran número de entidades clínicamente muy similares y con características patológicas comunes: hipertrofia de la media, proliferación de la íntima (a nivel de las arteriolas pulmonares) e hipertrofia de VD^{9,50}.

Lesiones de la íntima:

Principales responsables de la reducción de la luz y del aumento de resistencias a nivel de las pequeñas arterias pulmonares. Estas lesiones consisten en:

- Lesiones excéntricas: son inespecíficas y fruto de la organización de trombos.
- Lesiones concéntricas: organización de células endoteliales y miofibroblastos en “hojas de cebolla”, con importante reducción de la luz. Son características de la HAP severa (figura 2A, 2B).
- Lesiones plexiformes: proliferación de células endoteliales y musculares lisas a nivel de la bifurcación de las pequeñas arterias musculares preacinarias e intracinarias (< 100 μ m), con una red de canales revestidos por endotelio en su interior (figura 2C, 2D, 2E). Es el hallazgo histopatológico típico de la HAP severa,

pero no patognomónico. Recientemente se han asociado con infección por el herpes virus humano-8⁵¹, que ha demostrado una potencial capacidad angioproliferativa.

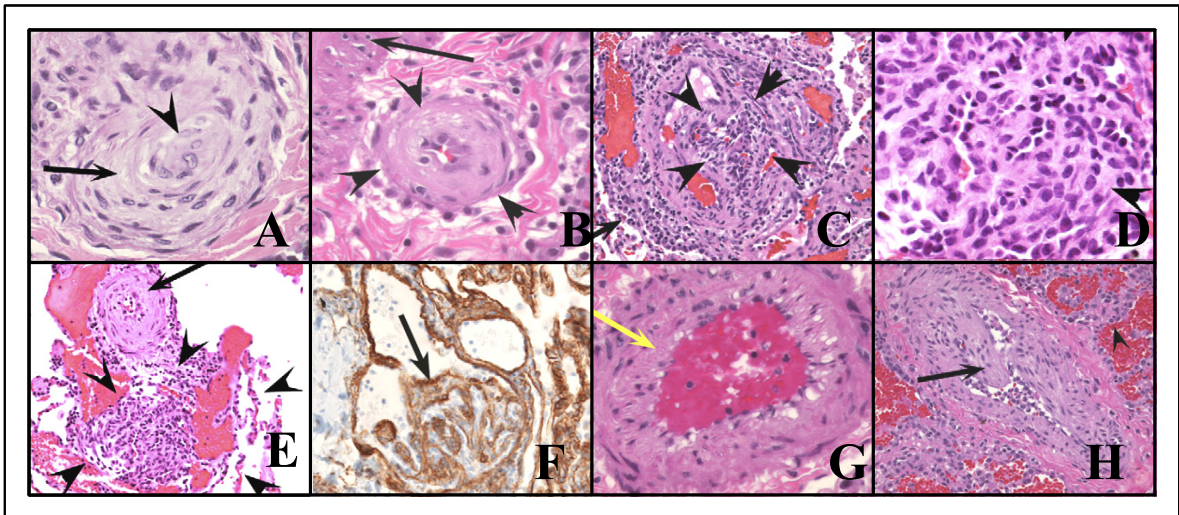


Figura 2. Anatomía patológica de la HAP. (A) Lesión concéntrica. (B) Engrosamiento fibrótico y acelular de la íntima. (C) Lesión plexiforme con infiltrado inflamatorio periférico. (D) Lesión plexiforme a mayor aumento: canales vasculares rodeados de células endoteliales. (E) Lesión plexiforme y arteria pulmonar con marcado engrosamiento intimal e hipertrofia de la media. (F) Lesión angiomatoide: tinción especial del colágeno tipo IV. (G): Hipertrofia de la media. (H): Enfermedad venooclusiva: engrosamiento de la íntima de la pared venosa a expensas de la íntima, correspondiendo probablemente a trombo organizado.

- Lesiones angiomatoides: rosario de canales endoteliales distales a las lesiones plexiformes. Contienen abundante colágeno IV (figura 2F)

Remodelado de la media

Se caracteriza por la hipertrofia e hiperplasia de las fibras musculares lisas de la media y a un incremento del tejido conectivo y matriz extracelular en las arterias pre e intracinares. También da lugar a una extensión del músculo liso en arterias no musculares (precapilares) o “neomuscularización” (figura 2E, 2G).

Remodelado de la adventicia

La adventicia aumenta debido al depósito de colágeno. Se ha visto también una extensión de *vasa vasorum* hacia la adventicia de las arterias musculares de mediano tamaño. Se postula que la adventicia contiene células inflamatorias que podrían modular el crecimiento o incluso diferenciarse hacia células musculares o endoteliales.

Lesiones venosas

Aparecen en la enfermedad venooclusiva y en la hemangiomatosis capilar pulmonar. En el primer caso se produce obstrucción de la luz por bandas intraluminares o tejido fibroso adherido a la íntima, que representan trombos organizados. Las venas septales interlobulares se muscularizan, mientras que los capilares se distienden (figura 2H). En la hemangiomatosis capilar pulmonar se produce una proliferación de células endoteliales formando capilares que infiltran los septos alveolares y las paredes arteriales y venosas.

1.3.4 CONSECUENCIAS HEMODINÁMICAS

La elevación de la presión pulmonar se asienta sobre cuatro pilares fisiopatológicos: 1) vasoconstricción, 2) pérdida de área del lecho vascular pulmonar secundaria a la oclusión y remodelado de las arteriolas, 3) pérdida de elasticidad vascular y 4) reducción de los mecanismos de vasodilatación activa.

En fases iniciales, la alteración de la vasodilatación dependiente de endotelio es reversible con la infusión de vasodilatadores⁵² y sólo se manifiesta por una reducción de la vasodilatación al ejercicio⁵³. En esta situación, **compensada o presintomática**, la PAPm es normal en reposo pero supera los 30 mm Hg al ejercicio. El gasto cardíaco (GC) se mantiene normal. Estos pacientes están asintomáticos en reposo pero presentan disnea con grandes esfuerzos y una limitación moderada de la capacidad aeróbica (figura 3).

En la fase **manifiesta**, la vasodilatación tanto dependiente como independiente del endotelio están abolida (fase de irreversibilidad). La respuesta vasodilatadora fisiológica durante el ejercicio no existe, de forma que cuando el GC se incrementa por la actividad física las presiones pulmonares se elevan de forma dramática. Conforme avanza la enfermedad, la severidad de las lesiones vasculares fijas como los efectos sobre el VD (hipertrofia, isquemia, dilatación y regurgitación tricúspide) hacen imposible el mantenimiento de un adecuado volumen minuto al esfuerzo, y en fases más avanzadas, también en reposo. Clínicamente, los pacientes refieren disnea con ejercicio suave y su capacidad aeróbica está considerablemente reducida.

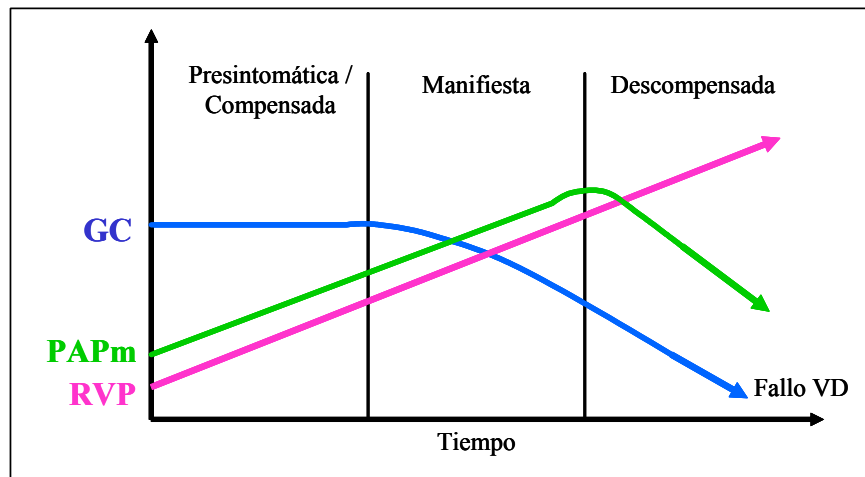


Figura 3. Cambios hemodinámicos en la progresión de la HAP. GC: gasto cardíaco. PAPm: presión pulmonar media. RVP: resistencias vasculares pulmonares. VD: ventrículo derecho. Adaptado de Friedman et al⁵⁴.

La última fase (HAP **descompensada**) se caracteriza por una disminución del GC en reposo, que prácticamente no puede elevarse al esfuerzo. Cuando el fallo del VD no es capaz de mantener el GC en reposo, la presión pulmonar cae. Estos pacientes presentan disnea con sus actividades habituales o incluso de reposo.

1.4 HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR IDIOPÁTICA

SU incidencia es baja: 1-2 casos / millón de habitantes en países desarrollados⁵⁵. Aparece a cualquier edad. En general, en mujeres se presenta en la 3ª década y en los hombres en la 4ª. En el 9% de los casos, la edad es superior a los 60 años. Es más frecuente en mujeres, con un ratio mujer / hombre de 1.7 / 1. La distribución por razas es homogénea⁵⁶. En una serie más reciente (registro francés: 674 pacientes, entre 2002-03) la prevalencia se estimó en 15 casos / millón. El ratio mujer / hombre fue de 1.9 / 1. La distribución de causas de HAP fue: 39,2% HAPI; 3,9% heredable; 15,3% asociada a ETC; 11,3% asociada a CC; 10,4% a hipertensión portal; 9,5% relacionada con anorexígenos; 6,2% asociada a VIH y 4,3% relacionada con otras causas²⁵.

Los factores de riesgo y condiciones asociadas se han categorizado en función de la probabilidad de su papel causal. Se resumen en la tabla 3⁵⁷.

	FÁRMACOS Y TOXINAS	CONDICIONES DEMOGRÁFICAS Y MÉDICAS	ENFERMEDADES
DEFINITIVO	- Aminorex - Fenfloramina - Dexfenfloramina - Aceite de colza desnaturalizado	- Sexo femenino	- Infección por VIH
MUY PROBABLE	- Anfetaminas - L- Triptófano		- Hipertensión portal - ETC - CC - Esplenectomía
POSIBLE	- Meta-anfetaminas - Cocaína - Quimioterápicos - Antidepresivos	- Embarazo - Hipertensión arterial	- Enfermedad tiroidea
IMPROBABLE	- Anticonceptivos orales - Terapia con estrógenos - Tabaco	- Obesidad	

Tabla 3. Factores de riesgo y condiciones asociadas a la HAP. Adaptado de Simonneau G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43 (12 Suppl S): 5S-12S. **“Definitivo”**: asociación basada en varios estudios observacionales concordantes, incluyendo un estudio controlado. **“Muy probable”**: varias observaciones concordantes (incluyendo estudio de series de casos) que no se pueden atribuir a bases identificadas. **“Posible”**: asociación basada en series de casos u opiniones de expertos. **“Improbable”**: existe sospecha pero estudios controlados han demostrado una falta de asociación. ETC: enfermedades del tejido conectivo. CC: cardiopatías congénitas con cortocircuito sistémico pulmonar.

La disnea es el síntoma de presentación más frecuente y el tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico en el registro NHLBI fue de 2 años. Se estima que el 80% de los pacientes con HAPI estaban en CF III-IV de la NYHA en el momento del diagnóstico²⁵.

1.5 HAP ASOCIADA A ENFERMEDADES DEL COLÁGENO

La HAP puede acompañar a todas las enfermedades del tejido conectivo (ETC), pero tiene una mayor prevalencia en la esclerodermia limitada o síndrome de CREST (calcinosis, Raynaud, hipomotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias). También se asocia con lupus eritematoso, enfermedad mixta del tejido conectivo y más raramente con la artritis reumatoide y la polimiositis^{57,36,58,59}. En la esclerodermia difusa, la HAP puede deberse a afectación exclusiva

vascular pulmonar (sin afectación parenquimatosa pulmonar) o ser secundaria a fibrosis pulmonar. En este caso la HAP es moderada. Ambos tipos pueden distinguirse fácilmente ya que la fibrosis pulmonar produce una alteración ventilatoria restrictiva y una disminución de la capacidad de difusión muy severas⁶⁰.

La prevalencia de HAP en estos pacientes no está bien establecida y los datos de diferentes series muestran resultados dispares (diferentes métodos y criterios diagnósticos, sesgos de selección). Aunque se ha descrito en todas las ETC, ocurre con más frecuencia en la **esclerosis sistémica**: en el registro francés²⁵, el 76% de los pacientes con ETC y HAP tenían esclerodermia, representando un 11,6% del total. La prevalencia de HAP definida por ecocardiograma (PSP superior a 40 mm Hg) en una población con esclerodermia o enfermedad mixta del tejido conectivo fue del 23%⁶¹. Cuando la presencia de HAP se estableció mediante cateterismo derecho, la prevalencia se encontró en torno al 16%⁶². En el síndrome de CREST la prevalencia y gravedad de la HAP son mayores, siendo causa directa de muerte en la mitad de los casos fallecidos por complicaciones relacionadas con la esclerodermia. En la forma difusa la HAP es menos frecuente.

La incidencia de HAP en los pacientes con **lupus eritematoso sistémico** oscila entre el 4-14%^{63,64}. La mortalidad global es del 25-50% a los dos años del diagnóstico de HAP⁶⁵. La HAP puede existir aislada o asociada a enfermedad pulmonar intersticial, hemorragia alveolar difusa o enfermedad tromboembólica crónica⁶⁶. La **enfermedad mixta del tejido conectivo** presenta hallazgos superpuestos de esclerodermia, lupus o artritis reumatoide. La incidencia de HAP varía del 23 al 75% según las series^{61,67}. La **artritis reumatoide** afecta a un 5% de la población mayor de 65 años. La incidencia de HAP aislada es desconocida, aunque recientemente se ha demostrado su presencia, al menos ligera, en un 21% de los pacientes⁶⁸.

La razón del desarrollo de HAP en la ETC se desconoce. La anatomía patológica de las arteriolas pulmonares de pacientes con HAP asociada a esclerodermia demuestra la presencia de proliferación intimal, hipertrofia de la media y trombos intraluminales que pueden ser obstructivos, en ausencia de fibrosis intersticial. Estos cambios son muy similares a los observados en las

arteriolas digitales de los pacientes con fenómeno de Raynaud severo y en las arteriolas interlobulares de los pacientes con crisis renales esclerodérmicas⁶⁹. El fenómeno biopatológico esencial es la disfunción endotelial: vasodilatación dependiente de endotelio deficiente que podría relacionarse con una disminución de la síntesis de ON y PGI₂^{70,71} y aumento de los niveles de endotelina-1⁷².

1.6 HAP ASOCIADA AL SÍNDROME DE ACEITE TÓXICO

El síndrome de aceite tóxico (SAT) es un claro ejemplo de la relación entre exposición a agentes químicos y desarrollo de HAP. El consumo de aceite desnaturalizado produjo en 1981 en España un brote de enfermedad multisistémica inicialmente conocida como neumonía atípica. El agente tóxico vehiculizado en el aceite no ha sido identificado (los últimos estudios apuntan a varios ésteres de ácidos grasos) y el síndrome no ha podido ser reproducido en animales⁷³.

Se registraron oficialmente 20688 casos, de los que 835 murieron inicialmente. La **fase inicial** (1º - 2º mes) se caracterizaba en el 70% de los casos por un cuadro de distrés respiratorio agudo acompañado de eosinofilia, rash y mialgias. Se detectó HAP en el 20%⁷⁴. En un 2%, mayoritariamente mujeres, la HAP era severa. En la **fase intermedia** (3º y 4º mes), los hallazgos predominantes eran la neuropatía sensitiva, mialgias intensas, induración cutánea, HAP y fenómenos tromboticos. En la **fase tardía** (> 4º mes) eran característicos la neuropatía motora, esclerodermia, síndrome seco y la HAP. En la mayoría de los casos, la HAP desapareció espontáneamente en los dos años siguientes. En un grupo reducido evolucionó a una forma severa y maligna, clínica y anatomopatológicamente indistinguible de la HAPI. A mediados de los 90, la prevalencia de HAP en la población con SAT era del 1,59%, la mayoría de grado ligero, salvo un pequeño grupo con formas severas. En un grupo de 42 casos con HAP severa, la supervivencia fue del 66%, 31% y 16% a los 2, 5 y 10 años respectivamente⁷⁵. Recientemente se ha observado la aparición de casos aislados de HAP severa en pacientes con SAT tras un período de latencia de 15-20 años⁷⁶.

1.7 HAP ASOCIADA A INFECCIÓN POR VIH

La infección por el VIH incrementa el riesgo de desarrollar HAP por mecanismos no totalmente aclarados. Aunque todos los grupos de contagio la pueden desarrollar, ésta parece predominar en el grupo de contagio por vía parenteral (consumidores de drogas). La incidencia acumulada estimada es del 0,5%. La incidencia anual parece estar disminuyendo: se alcanzó un pico en 1993 del 0,24%, que cayó al 0,02% en el 2001^{57,77}.

Los cambios histopatológicos incluyen la vasculopatía pulmonar, indistinguible de la HAPI, y la enfermedad venooclusiva^{78,79}. Se sospecha que, dada la baja incidencia de HAP, ha de existir una predisposición individual, probablemente genética, sobre la que el VIH juegue un papel indirecto induciendo la producción y liberación de mediadores como citoquinas y factores de crecimiento por los macrófagos y linfocitos activados⁸⁰.

El perfil clínico y hemodinámico y el pronóstico es similar al de los pacientes con HAPI⁷⁹. El papel del tratamiento antirretroviral aún no está claro: el mejor control de la infección podría disminuir el riesgo de desarrollo de HAP, o, en pacientes con HAP ya establecida, podría alterar el curso del daño vascular pulmonar⁵⁷. Como ocurre con la HAPI, el pronóstico es peor en estadios avanzados de la enfermedad (clase funcional III-IV) y si el recuento de linfocitos CD4 es inferior a 212/mm³. La mortalidad de estos pacientes se asocia más frecuentemente con la HAP que con la infección VIH, de tal forma que en más del 75% la HAP es la causa directa de la muerte^{79,81}.

1.8 DIAGNÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

El proceso diagnóstico de la HAP es complejo y requiere un alto índice de sospecha. Los pasos que han de seguirse permiten, partiendo de la sospecha clínica, confirmar su presencia, determinar la etiología y realizar una evaluación hemodinámica y funcional del paciente para determinar su pronóstico y elegir la mejor modalidad terapéutica en cada caso (figura 4)⁸²⁻⁸⁵.

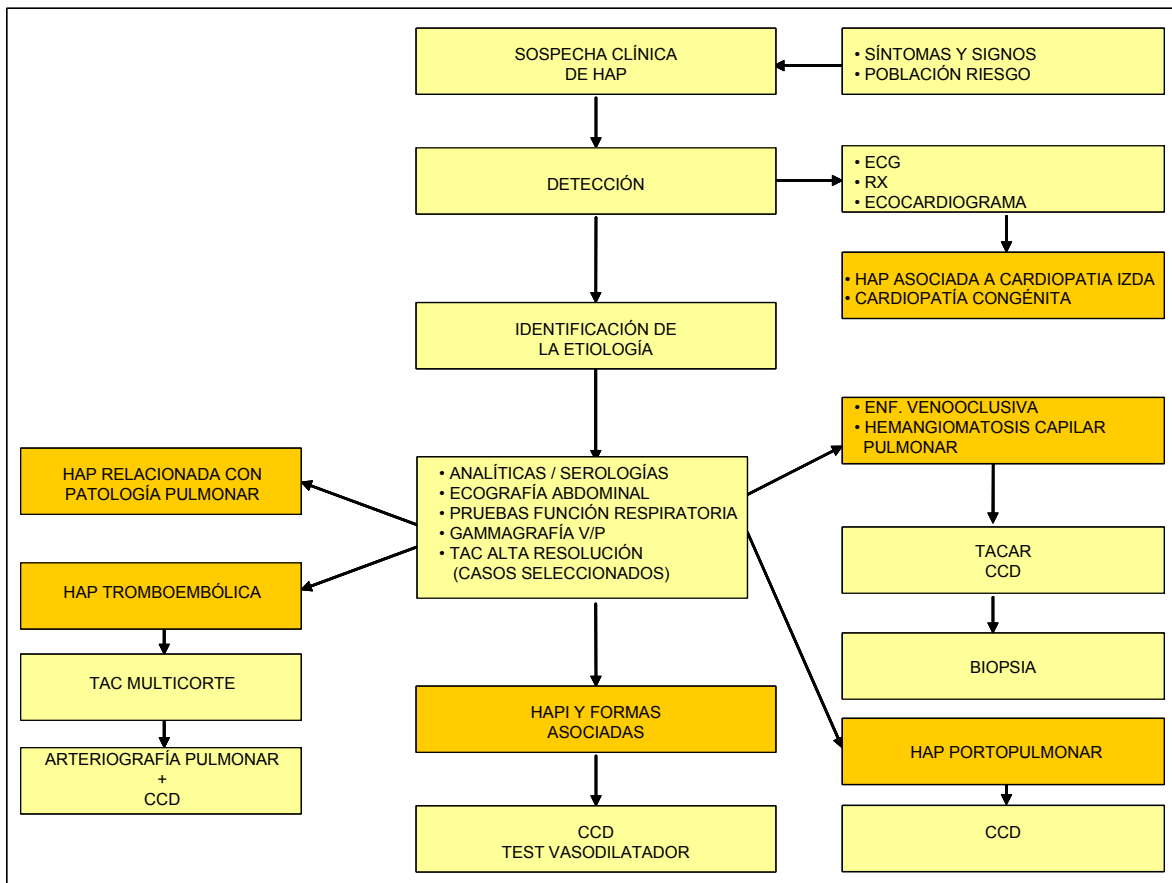


Figura 4. Algoritmo diagnóstico de la HAP. ECG: electrocardiografía. RX: radiografía. TAC: tomografía axial computerizada. V/P: ventilación/perfusión. CCD: cateterismo cardíaco derecho.

1.8.1 SOSPECHA CLÍNICA

La enfermedad puede sospecharse a través de los **síntomas**. La disnea es el más frecuente (60%). Cuando aparece disfunción del VD, comienzan a manifestarse la fatiga (19%), el angor (7%), el síncope y presíncope de esfuerzo (8-5% respectivamente) y por último los edemas (3%). Debido a la inespecificidad de la clínica, no es de extrañar que sin un alto grado de sospecha, el diagnóstico se retrase varios años (hasta una media de 2). Los **signos** se derivan de la sobrecarga y fallo del VD y del desarrollo de insuficiencia cardíaca derecha⁸⁶ (tabla 4)

Debido a la baja prevalencia de la HAP en la población general, realizar *screening* en la población global no es recomendable. Sin embargo, sí lo es realizar evaluaciones periódicas mediante ecocardiografía en ciertas poblaciones de riesgo³⁶: familiares de pacientes con HAP heredable, portadores de una alteración genética asociada a la HAP, familiares de primer grado de

un paciente con HAPI, casos expuestos a anorexígenos y aceite de colza, pacientes con ETC, VIH, cardiopatías congénitas con cortocircuitos sistémico-pulmonares y pacientes con hepatopatía con hipertensión portal o antecedentes de tromboembolismo pulmonar.

Síntomas	Signos
<ul style="list-style-type: none"> - Disnea - Fatiga - Presíncope y síncope - Angina - Palpitaciones - Distensión abdominal - Edemas - Hemoptisis - Fenómeno de Raynaud 	<ul style="list-style-type: none"> - S2 pulmonar reforzado - Soplo de insuficiencia tricúspide - Soplo de insuficiencia pulmonar - Impulso del borde esternal izquierdo - S4 / S3 derecho* - Ascitis y edemas periféricos* - Hepatomegalia* - Presión venosa yugular derecha elevada*

Tabla 4. Síntomas y signos de la HAP. * Relacionados con disfunción de VD. S2: 2º tono. S3: 3º tono. S4: 4º tono.

1.8.2 DETECCIÓN

El electrocardiograma y la radiografía de tórax son las herramientas básicas sobre las que se apoya la sospecha clínica. El ecocardiograma confirma dicha sospecha.

El **electrocardiograma** (ECG) puede mostrar signos de hipertrofia ventricular derecha (87%) y eje derecho (79%), sin embargo su ausencia no descarta la existencia de HAP. Aunque el ECG presenta escasa sensibilidad (55%) y especificidad (70%) como herramienta de *screening*⁸⁷ si ha demostrado ser útil en el pronóstico: la presencia de dilatación de aurícula derecha (AD) o hipertrofia del VD se asocian con un incremento de 2.8 y 4.3 veces respectivamente del riesgo de mortalidad a los 6 años⁸⁸. La **radiografía de tórax** puede mostrar un aumento de tamaño de VD, AD y de las arterias pulmonares proximales con signos de oligohemia periférica. En el 6% de los pacientes puede ser normal. Su sensibilidad y especificidad también son bajas y no existe correlación entre la magnitud de los hallazgos y el grado de HAP⁸⁴.

El papel del ecocardiograma

El **ecocardiograma** (ECO) permite confirmar la sospecha (estima el valor de PSP) y descarta la presencia de cardiopatías congénitas y del corazón izquierdo. Además, evalúa la función del VD, del que depende el pronóstico y evolución de la enfermedad.

La **presencia de insuficiencia tricúspide** (IT) es frecuente (su prevalencia aumenta conforme se incrementa la PSP⁸⁹) y se debe a la dilatación del anillo valvular y/o tracción de las cuerdas, secundaria a las alteraciones de la geometría del VD. Aunque su severidad no se correlaciona con el grado de HAP, la mejoría de la misma sí produce una disminución de la regurgitación, sobre todo si ésta se debe a dilatación del anillo⁹⁰. La **estimación de la PSP** se realiza mediante el método de Bernouilli ($4 \cdot IT^2 + \text{presión en AD}$). Su sensibilidad oscila entre el 79-100% y la especificidad entre el 68-98% (figura 5A). Las principales limitaciones provienen de: 1) su detección sólo es posible en el 39-86% de los casos⁹¹ aunque la señal Doppler se puede incrementar con la administración de suero salino agitado⁹²; 2) el error en la estimación de la presión en AD, a la que se suele dar el valor arbitrario de 10 mm Hg sin tener en cuenta el grado de colapso de la cava; 3) los valores normales de PSP se incrementan con la edad, el sexo y el índice de masa corporal: el 6% de individuos normales mayores de 50 años y el 5% con índice de masa corporal superior a 30 kg/m² tienen PSP > 40 mm Hg³. La correlación con los valores de la PSP estimados mediante cateterismo derecho varían entre 0,57 y 0,93 según las series. Las mayores discrepancias ocurren con valores de PSP en torno a 100 mm Hg o superiores y las mejores correlaciones con cifras entre 50-100 mm Hg⁸⁴.

Es característico de la HAP el patrón alterado del flujo eyectivo del VD, encontrándose un período pre-eyección prolongado, un pico sistólico precoz y un tiempo de aceleración inferior a 60 milisegundos. Si existe insuficiencia de la válvula pulmonar, es posible determinar la presión telediastólica del VD y la PAPm⁹³. Otros datos que sugieren la presencia de HAP significativa son la dilatación de cavidades derechas (figura 5B), del tronco de la arteria pulmonar y vena cava inferior (VCI). La **dilatación de AD** (cuantificada mediante la medida de su área y volumen)⁸⁹ y VCI denotan la elevación de la presión en AD, secundaria al aumento de la presión telediastólica

del VD y/o la IT. También se puede apreciar una desviación del septo interauricular hacia la izquierda que puede llegar a distorsionar incluso al anillo mitral provocando un pseudoprolapso de la válvula. Conforme avanza la enfermedad, se hace patente la **hipertrofia parietal del VD** (grosor superior a 5 mm en plano subcostal), su **dilatación** y disminución de **fracción de eyección**⁹⁰. El ECO permite también determinar la presencia de foramen oval permeable.

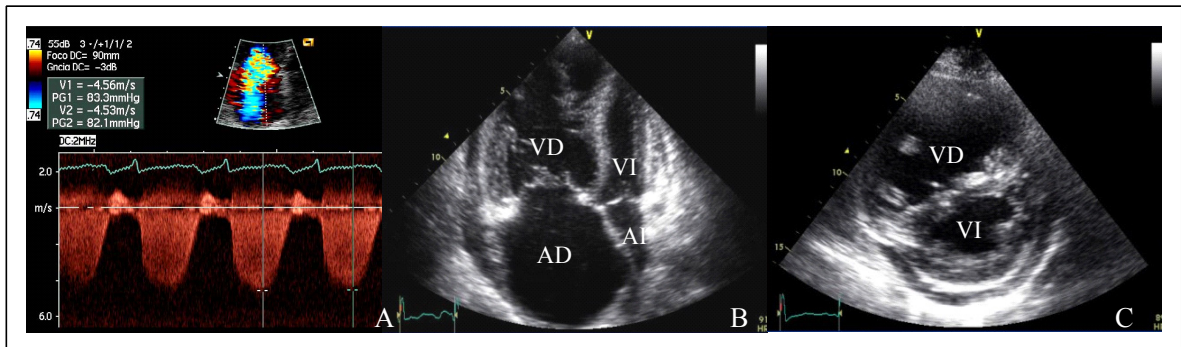


Figura 5. Ecocardiograma en la HAP. (A) Insuficiencia tricúspide (Doppler continuo) y estimación de la PSP a través de la ecuación de Bernoulli. (B) Plano apical 4 cámaras. VD: ventrículo derecho. AD: aurícula derecha. VI: ventrículo izquierdo. AI: aurícula izquierda. (C) Plano paraesternal eje corto.

En la HAP severa se produce una disminución del llenado diastólico que se debe, por una parte, a la disminución del flujo pulmonar que drena en la aurícula izquierda (AI), y por otra, al fenómeno denominado **interdependencia ventricular**, en el que el VD comprime y abomba el septo interventricular (figura 5C) debido al gradiente de presión interventricular y a la dilatación del VD en un espacio pericárdico no distensible. De hecho, el ratio de las ondas E y A del flujo transmitral se correlaciona directamente con el GC e inversamente con la PAP⁹⁴. Esta situación se acrecentaría durante el ejercicio, el que existe un mayor abombamiento telediastólico del VD, impidiendo el incremento necesario del GC sistémico⁹⁵. El fenómeno de interdependencia ventricular se cuantifica mediante el **Índice de excentricidad diastólica del VI** (figura 6A).

Valorar la función del VD es de gran importancia por sus implicaciones pronósticas. Sin embargo, el estudio cuantitativo de su morfología, volúmenes y función es difícil, dada su compleja estructura tridimensional y a la facilidad con la que ésta se modifica en el contexto de sobrecarga de volumen y/o presión. De hecho, la correlación entre el valor de la fracción de eyección del VD (FEVD) estimada mediante ECO y ventriculografía isotópica es pobre⁸⁹. Por ello se han

desarrollados parámetros que de forma indirecta la cuantifican (TAPSE, Índice Tei). Basándose en experimentos animales en los que se comprobó que la contracción del VD se realiza mediante un acortamiento de su eje longitudinal mientras que en el VI se produce mayoritariamente una disminución de su diámetro, se desarrolló el índice **TAPSE**⁹⁶, que evalúa la función sistólica del VD midiendo la excursión sistólica del plano del anillo tricúspide hacia el ápex. Existe una excelente correlación⁹⁷ entre el valor del TAPSE y la FEVD obtenida con isótopos (r 0,79 p < 0,001) y la PAPm estimada con ECO (r -0,61 p < 0,004)

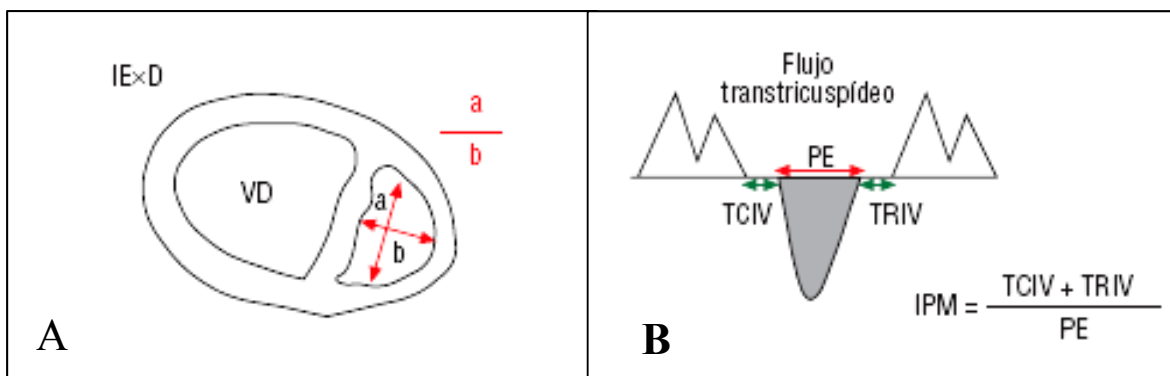


Figura 6. Índice de excentricidad e índice Tei. Adaptado de Escribano P et al². A: Índice de excentricidad. B: Índice Tei. IExD: Índice de excentricidad diastólico. a: menor diámetro paralelo al septo. b: menor diámetro perpendicular al septo. IPM: índice de *performance* miocárdico o índice Tei. TCIV: tiempo de contracción isovolumétrica. TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica. PE: período eyectivo.

En 1996 se define el **Índice de *performance* miocárdico** o **ÍndiceTei**⁹⁸⁻⁹⁹ (figura 6B), derivado del Doppler, que es la suma de los tiempos de contracción y relajación isovolumétricos divididos por el tiempo de eyección. Evalúa globalmente la función sistólica y diastólica del VD. Al estimarse con parámetros derivados del Doppler, puede calcularse en pacientes con mala ventana o con VD severamente deformado. Es independiente de la frecuencia cardíaca, grado de dilatación del VD y PSP y de la severidad de la IT. Conforme progresa la disfunción del VD, su valor aumenta debido tanto a un aumento de la contracción y relajación isovolumétrica como a un descenso en el tiempo de eyección. En la serie de Tei et al⁹⁸, con 26 pacientes con HAPI, en los que se describió por primera vez el índice, se obtuvo un valor del mismo de 0,93 (0,34) vs 0,28 (0,04) en pacientes normales.

Un significativo número de pacientes con HAP presenta **derrame pericárdico**, que está relacionado con un aumento de la presión en AD y causado probablemente por una alteración de drenaje venoso y linfático¹⁰⁰. En este contexto, es también frecuente observar una dilatación del seno coronario¹⁰¹.

1.8.3 DETERMINACIÓN DE LA ETIOLOGÍA

Tras detectar la presencia de HAP, es necesario buscar si existen enfermedades subyacentes:

- **Determinaciones analíticas:** bioquímica sanguínea, hematología y función tiroidea, serología de virus hepatotropos (hepatitis B y C) y VIH. Se descartarán ETC mediante un panel de pruebas de autoinmunidad. Si se sospecha enfermedad pulmonar tromboembólica hay que descartar coagulopatías, determinando: anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina), factores de coagulación, proteína C y S.
- **Ecografía abdominal y doppler de vena porta:** diferencia el hígado de estasis por fallo ventricular derecho de la HAP asociada a cirrosis por hipertensión portal (hipertensión portopulmonar) en la cual existe un gradiente venoso transhepático elevado.
- **Pruebas de función respiratoria:** excluyen la presencia de enfermedad pulmonar de la vía aérea o parenquimatosa, aislada o asociada a ETC (fibrosis intersticial). Los pacientes con HAPI suelen tener una DL_{CO} disminuida (40-80% del predicho) y un descenso leve-moderado de la capacidad vital y capacidad pulmonar total. La alteración de la DL_{CO} es mayor en los casos de HAP asociada a esclerosis sistémica. Se recomienda un TAC de alta resolución (TACAR) en los pacientes con una capacidad pulmonar total inferior al 70% o una DL_{CO} menor del 50%, con el fin de excluir fibrosis intersticial. La **gasometría arterial** demuestra grados leves de hipoxemia con hipocapnia asociada¹⁰². Una hipoxemia desproporcionada, sin una patología pulmonar que lo justifique, obliga a descartar enfermedad venoclusiva o hemangiomatosis capilar pulmonar. Por último, si existe

sospecha, la monitorización oximétrica y la **polisomnografía** permitirán excluir apnea/hipopnea del sueño y desaturación nocturna.

- **Gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión (V/P)**: ha de realizarse a todos los pacientes para descartar HAP asociada a enfermedad tromboembólica dadas las importantes implicaciones que este diagnóstico tiene (tratamiento quirúrgico). Su sensibilidad y especificidad son muy altas (90-100% y 94-100% respectivamente)^{84, 103}: gammagrafía normal excluye el embolismo pulmonar crónico. En la HAPI esta prueba es normal o presenta defectos de perfusión pequeños, no segmentarios y periféricos. En la enfermedad tromboembólica, los defectos de perfusión son grandes, lobares o segmentarios y no se corresponden con defectos ventilatorios. En la enfermedad pulmonar parenquimatosa, los defectos de perfusión son parejos a los de la ventilación.

- **TAC torácico de alta resolución (TACAR)**: valora la presencia y severidad de la fibrosis intersticial en los pacientes con HAP asociada a ETC. Si se sospecha enfermedad venooclusiva o hemangiomatosis capilar también debe realizarse.

- **TAC torácico multicorte con contraste intravenoso**: debe realizarse cuando la gammagrafía de V/P sea sugerente de enfermedad tromboembólica. Demostrará oclusiones completas de arterias pulmonares, defectos de contrastación intraluminal, imágenes de recanalización así como la presencia de estenosis y redes vasculares¹⁰⁴. Su sensibilidad es inferior a la de la arteriografía⁸⁴.

- **Arteriografía pulmonar**: debe realizarse a todos los pacientes con sospecha de HAP tromboembólica crónica, pues confirma la presencia y localización de los trombos¹⁰⁴.

- **Biopsia pulmonar**: no forma parte de la evaluación diagnóstica habitual por su alto riesgo. Sólo se justifica ante alta sospecha de vasculitis, enfermedad venooclusiva o hemangiomatosis capilar pulmonar que no hayan podido diagnosticarse por técnicas no invasivas. Debe realizarse siempre biopsia pulmonar abierta con toracoscopia⁸³.

1.8.4 EVALUACIÓN HEMODINÁMICA

El diagnóstico definitivo de la HAP requiere realizar un cateterismo cardíaco derecho (CCD)⁸²⁻⁸⁵: PAPm en reposo superior a 25 mm Hg acompañada de PCP inferior a 15 mm Hg y RVP superior a 3 unidades Wood. En el 4º Simposio sobre Hipertensión Pulmonar (Dana Point)¹⁷, se definieron 3 categorías basadas en la PAPm: ≤ 20 mm Hg, normal; 21-24 mm Hg, HAP límite (*borderline*); y ≥ 25 mm Hg, HAP manifiesta. Dentro de esta última categoría se mantuvieron los rangos establecidos anteriormente: PAPm 25-35 mm Hg, HAP leve; 36-45 mm Hg, HAP moderada, y PAPm ≥ 45 mm Hg, HAP severa.

El CCD también permite excluir cortocircuitos y, al medir la PCP, falsos positivos en el ECO por hipertensión pulmonar venosa. Obtiene también datos de gran valor pronóstico como son el IC, la presión AD y la saturación venosa de oxígeno (SatO_{2v})¹⁰⁶. Aunque la PCP es, por definición, normal o baja, en fases avanzadas de la enfermedad puede estar elevada como consecuencia de la disfunción diastólica del VI. En caso de existir una PCP claramente elevada hay que realizar un cateterismo izquierdo para medir la presión de llenado de VI, así como descartar estenosis mitral o disfunción ventricular izquierda. En la enfermedad venooclusiva es típico la PCP esta elevada y varía según sea tomada en lugares distintos de un mismo pulmón¹.

Test vasodilatador agudo

Debe realizarse a todos los pacientes ya que identifica a aquellos que pueden beneficiarse de tratamiento crónico con antagonistas del calcio (AC). Consiste en la administración durante el estudio hemodinámico, de fármacos vasodilatadores selectivos de acción corta (epoprostenol intravenoso, adenosina intravenosa, ON inhalado). Estudios no controlados sugieren que una respuesta vasodilatadora aguda predice la respuesta a largo plazo a los AC¹⁰⁷. Estos pacientes presentan mejor pronóstico a largo plazo¹⁰⁸. El tratamiento empírico con AC sin la realización previa de un test vasodilatador no debe realizarse.

La respuesta vasodilatadora aguda se define como una reducción de la PAPm ≥ 10 mm Hg para alcanzar un valor absoluto ≤ 40 mm Hg con un GC aumentado o sin cambios⁸³. Desgraciadamente, los respondedores agudos son pocos: en torno al 12% de los casos con HAPI.

Además, la identificación definitiva de los pacientes que se benefician del tratamiento con AC requiere tanto la demostración de una respuesta vasodilatadora aguda como la confirmación de dicha respuesta a largo plazo: han de encontrarse en clase funcional (CF) I - II con parámetros hemodinámicos prácticamente normales al año de tratamiento. Esto sólo ocurre en aproximadamente el 54% de los inicialmente respondedores¹⁰⁹. El papel del test vasodilatador en las otras formas de HAP es controvertido por el escaso porcentaje de respondedores. De todas formas, los expertos sugieren que también en estos casos se realice^{83,105}.

1.9 EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD FUNCIONAL

La valoración de la capacidad funcional es una herramienta clave en el estudio de los pacientes con HAP. El grado de intolerancia al ejercicio tiene importantes implicaciones pronósticas, tanto basales (determina en gran medida la modalidad terapéutica) como a lo largo del seguimiento (permite evaluar la respuesta al tratamiento). El estudio de la capacidad de ejercicio de los pacientes con HAP se realiza mediante la estimación de la clase funcional (CF), el test de caminar 6 minutos (T6M) y la prueba de esfuerzo cardiopulmonar o ergoespirometría.

1.9.1 BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA LIMITACIÓN AL EJERCICIO

La fisiopatología de la HAP reside en la disfunción del VD y la inadecuada redistribución del flujo sanguíneo pulmonar, debido al remodelado vascular pulmonar¹¹⁰. El VD está adaptado a trabajar en un circuito de altos flujo y capacitancia y baja presión: las RVP son 10 veces menores a las sistémicas en condiciones normales. El lecho pulmonar puede soportar incrementos de 3 - 4 veces el GC sin incrementos en su presiones. De hecho, en individuos sanos, las RVP disminuyen cuando el GC aumenta durante el ejercicio.

En la HAP, cuando la presión pulmonar se eleva como consecuencia de los cambios anatómicos producidos en las arteriolas, las paredes del VD sufren una hipertrofia concéntrica, con mantenimiento de los diámetros intracavitarios, con el fin de disminuir la tensión parietal (Ley de Laplace). Durante esta fase (**fase compensada**) el VD es capaz de mantener el GC sin elevación de la presión en la AD y los pacientes permanecen asintomáticos (figura 7).

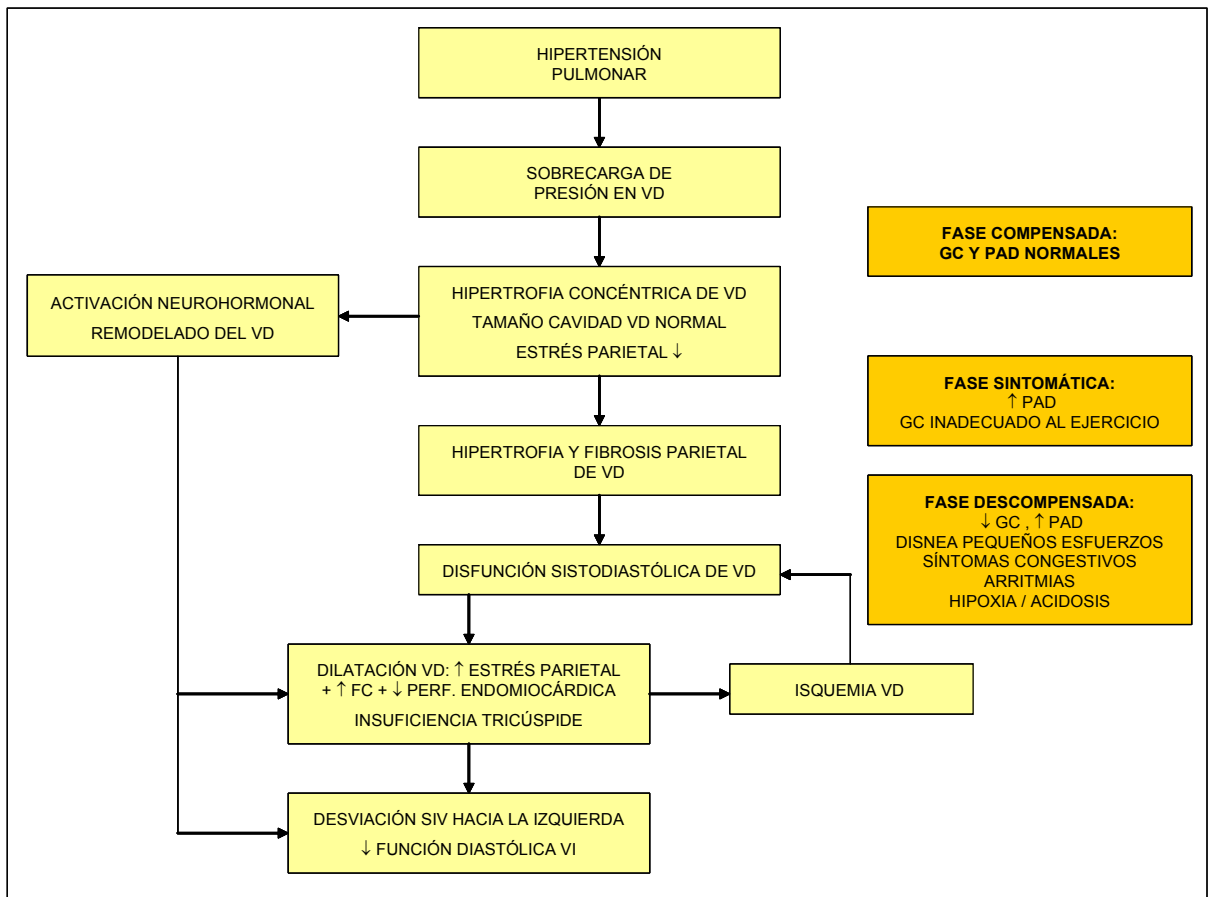


Figura 7. Mecanismos adaptativos del VD en la HAP. PAD: presión en aurícula derecha. GC: gasto cardíaco. FC: frecuencia cardíaca. VI: ventrículo izquierdo.

Conforme las presiones pulmonares aumentan, estos mecanismos adaptativos fracasan. Se inicia entonces la **fase sintomática**. Al principio, la progresiva hipertrofia y fibrosis miocárdica del VD provocan el fallo de su función diastólica. Más tarde, comienza a dilatarse, lo que ocasiona un incremento de la tensión parietal y disfunción sistólica. El incremento de la frecuencia cardíaca (FC), de la masa y tensión parietal aumentan las demandas de oxígeno (O₂) del VD que en combinación con una disminución de la perfusión endomiocárdica acaban produciendo isquemia, que se manifiesta como dolor torácico, lo que contribuye al empeoramiento de su función sistodiastólica¹¹¹. En los pacientes con HAP el flujo en la coronaria derecha presenta un patrón bifásico con una importante reducción del flujo durante la sístole (mayor cuanto mayor presión y masa del VD) y un aumento durante la diástole. En los casos con severa hipertrofia del VD el flujo medio de la coronaria derecha por gramo miocardio está marcadamente disminuido¹¹². Por otro lado, la dilatación VD ocasiona IT por dilatación del anillo. Ello contribuye a la disminución del GC

y al aumento de la presión en AD, que se manifiestan como intolerancia al esfuerzo y síntomas congestivos. En este contexto se activan mecanismos neurohormonales (BNP) que hoy sabemos son marcadores pronósticos de la enfermedad^{113,114}.

Paralelamente al remodelado del VD y sus consecuencias, el remodelado vascular pulmonar causa un incremento del espacio muerto fisiológico, es decir, aumenta el número de alvéolos que estando sanos y bien ventilados no están perfundidos en reposo. Con el avance de la enfermedad y la progresión del remodelado, el número de alvéolos perfundidos es cada vez menor, como también lo es el reclutamiento de los mismos durante el esfuerzo. Esta alteración de la relación V/P provoca una progresiva ineficiencia ventilatoria que es responsable de la disnea de esfuerzo de estos pacientes: precisan ventilar más para captar O₂ y eliminar dióxido de carbono (CO₂)¹¹⁵. Por otro lado, tanto la progresiva disminución del GC así como la disminución del lecho capilar ocasionan que el tiempo de tránsito de los hematíes a lo largo de la membrana alvéolo capilar sea menor, con lo cual el tiempo disponible para la oxigenación de la hemoglobina disminuye, provocando distintos grados de hipoxemia durante el ejercicio¹¹⁶.

La progresiva dilatación y aumento de la presión telediastólica del VD desvía el septo interventricular hacia la izquierda, comprometiendo el llenado del VI. Además, conforme aumenta la presión en AD, la presión en el seno coronario también aumenta ocasionando un estado congestivo del miocardio del VI que contribuye a disminuir su complianza. De esta forma, la disminución de la precarga del VI también contribuye a disminuir el GC.

En la **fase descompensada**, la disnea es evidente en reposo y los síntomas congestivos son marcados. El bajo GC ocasiona fatiga y cuadros presincoales o sincopales con esfuerzos pequeños¹¹⁷. En los pacientes con foramen oval permeable (FOP) cuando la presión en AD sobrepasa la de AI se produce un cortocircuito derecha-izquierda. Este cortocircuito, que puede estar presente basalmente, se incrementa con el ejercicio (al aumentar la presión en AD) contribuyendo a aumentar la hipoxemia y la acidosis y limitando aún más la capacidad funcional.

1.9.2 LA CLASE FUNCIONAL

La CF de la NYHA es una variable ampliamente utilizada como marcador de severidad en las enfermedades cardiovasculares. La versión modificada para la HAP por la Organización Mundial de la Salud (Clasificación de la WHO) (tabla 5) incluye síntomas cardíacos específicos de esta enfermedad como la angina, síncope o signos de insuficiencia cardíaca derecha.

Clase I	Sin limitación (disnea, fatiga, angina o presíncope) durante la actividad física normal
Clase II	Limitación leve de la actividad física. Ausencia de síntomas en reposo. La actividad ordinaria provoca disnea, fatiga, angina o presíncope
Clase III	Limitación marcada de la actividad física. Ausencia de síntomas en reposo. Mínimos esfuerzos provocan disnea, fatiga, angina o presíncope.
Clase IV	Síntomas en reposo que aumentan con la mínima actividad física. Presencia de síncope. Presencia de signos de insuficiencia cardíaca derecha.

Tabla 5. Clasificación funcional de la HAP en base a la World Health Organization.

La estimación de la CF permite realizar una valoración subjetiva sobre la que tradicionalmente, y apoyada en el T6M, se ha estratificado la evolución clínica y la respuesta al tratamiento. Es simple y barata: únicamente requiere interrogar al paciente sobre sus limitaciones. Diversos estudios han mostrado resultados discrepantes respecto a su correlación con variables hemodinámicas. Sun et al¹¹⁸, hallaron una correlación positiva, pero débil con el GC ($r -0,31$, $p < 0,05$) y las RVP ($r 0,27$, $p < 0,05$). Aunque la CF es un importante factor predictor pronóstico independiente tanto al diagnóstico e inicio del tratamiento como a lo largo del mismo^{119,120}, está sujeta tanto a la subjetividad del paciente, que puede tanto supra como infravalorar sus síntomas como a la del médico que los interpreta y es poco reproducible. A pesar de que se han diseñado cuestionarios con el fin de incrementar su reproducibilidad y concordancia entre profesionales¹²¹, se considera que hasta la fecha no existe un método consistente para clasificar a los pacientes, sobre todo a aquellos que se encuentra en CF II-III¹²².

1.9.3 EL TEST DE CAMINAR 6 MINUTOS

El T6M evalúa la distancia recorrida en metros durante ese tiempo así como el comportamiento de la tensión arterial (TA), saturación arterial de O₂ (SatO₂) y frecuencia cardíaca (FC). Es una prueba submáxima que refleja la capacidad del paciente para desarrollar las actividades de la vida cotidiana. Sin embargo, no determina los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la limitación funcional. Es sencilla, segura, barata y reproducible y hasta la fecha se ha considerado un *end point* primario clásico en los ensayos clínicos. Ha demostrado sus implicaciones pronósticas al predecir la supervivencia de pacientes en CF avanzada y valora la respuesta al tratamiento^{115,123,124}.

Metodología del Test de 6 minutos

La realización del T6M es sencilla^{125,126} y no requiere equipos ni entrenamiento avanzados. El paciente ha de caminar a lo largo de un pasillo, poco transitado, de una longitud mínima de 30 metros, lo más rápido que pueda. Es conveniente llevarlo a cabo en un medio hospitalario y puede realizarlo personal de enfermería entrenado. Se recomienda que el paciente vista ropa cómoda, haya ingerido una comida ligera y su medicación habitual previamente. Si emplea O₂, ha de llevarlo durante la prueba y transportar él mismo la bombona o mochila. Antes de comenzar la prueba se toman medidas basales de TA, FC y Sat O₂. Durante la prueba, el paciente impone su propio ritmo, siempre sin correr, y puede pararse o sentarse cuando lo desee. Es importante no animar al paciente, tan sólo se le puede informar del tiempo transcurrido o que le reste. Tampoco se debe caminar a su lado. Al finalizar la prueba se determinará de nuevo la TA, FC, Sat O₂ y el síntoma limitante. Las contraindicaciones para realizar la prueba incluyen inestabilidad clínica, FC basal \geq 120 lpm, TA sistólica \geq 180 mm Hg y/o diastólica \geq 100 mm Hg. La prueba se detendrá precozmente ante síntomas limitantes o aspecto de gravedad del paciente.

Limitaciones del Test de 6 minutos

A pesar de que el T6M es el único método aprobado por la FDA y el *end point* primario en los ensayos clínicos para la valoración de la capacidad de ejercicio en la HAP^{123,127} cuenta con muchas limitaciones. En primer lugar, depende enormemente de **variables antropométricas**¹²⁵, siendo difícil establecer valores normales. Diversos trabajos han creado fórmulas, realizando el

T6M a sanos, donde se tuviesen en cuenta dichas variables: edad, sexo, peso y altura. Hasta la fecha, ninguna de estas fórmulas ha sido validada¹²⁸⁻¹³⁰. Al ser una variable submáxima, depende tanto de la **motivación** del enfermo como del técnico que la realiza: se han comprobado diferencias en torno al 30% en la distancia recorrida dependiendo de si el paciente es animado o no durante la misma^{123,126}. Por otro lado, se ha demostrado la existencia de un **efecto “aprendizaje”**: las múltiples repeticiones de la prueba a lo largo del seguimiento del paciente provocan su familiarización con la misma y el desarrollo de “habilidades” para su realización que sobreestiman sus resultados¹³⁰. Datos recientes han confirmado la existencia de un **efecto “techo”**^{124, 131} que limita su capacidad para demostrar empeoramientos o mejorías en pacientes que caminan más de 450 metros. Por otro lado, aún no ha sido validado en las CF menos comprometidas (CF I y II)¹²⁷. Se ha demostrado una fuerte correlación con la CF, sin embargo la correlación con variables hemodinámicas es menos importante: con GC, r 0,48 $p < 0,005$; con RVP, r -0,49 $p < 0,05$ e inexistente con la PAPm¹³². Trabajos posteriores confirman estos resultados¹³³ (CF: r -0,86 $p < 0,001$; RVP: r -0,48 $p < 0,05$; IC: r 0,41 $p < 0,05$; presión AD: r -0,68, $p < 0,001$). Por todas estas limitaciones se postula que han de comenzar a utilizarse nuevas formas de estimar la capacidad de ejercicio en los pacientes con HAP¹³⁴.

1.9.4 LA ERGOESPIROMETRÍA

La ergoespirometría estudia de forma no invasiva la fisiopatología de los sistemas respiratorio y cardiovascular, reflejando la compleja interacción entre corazón, pulmón, sangre, circulación periférica y músculo esquelético. Evalúa objetivamente la capacidad funcional (lo que tiene implicaciones pronósticas), analiza los mecanismos que la limitan y valora la respuesta al tratamiento. Aunque sus resultados son reproducibles, su realización es muy compleja y requiere un elevado grado de entrenamiento y experiencia para interpretarla.

La ergoespirometría está plenamente validada en los pacientes con disfunción sistólica del VI donde además se considera una prueba clave en el estudio de su capacidad de ejercicio, en la estratificación pronóstica y en la toma de decisiones respecto al trasplante. En la HAP, se está introduciendo poco a poco como una nueva herramienta en el estudio de la capacidad funcional ya

que permite valorar ésta de forma objetiva y profundizar en el estudio de la fisiopatología de la enfermedad. Sin embargo, requiere gran experiencia para interpretarla. De hecho, un ensayo multicéntrico reciente que empleó la ergoespirometría junto con el T6M para valorar la respuesta a un fármaco objetivó mejoría tan sólo del T6M mientras que los resultados de la ergoespirometría fueron inconsistentes. En un análisis posterior se demostró como conforme mejoraba la experiencia en ergoespirometría y se tenían en cuenta parámetros antropométricos la correlación entre ambas pruebas mejoraba^{135,136}. Actualmente, la complejidad en su interpretación, la necesidad de realizar un análisis centralizado y una validación de los centros participantes son las razones por las que, hasta la fecha, el T6M es el único método aprobado por la FDA para la valoración de la CF y el *end point* primario para la valoración de la capacidad de esfuerzo en los ensayos clínicos en HAP, pese a sus múltiples limitaciones¹²⁷.

Parámetros ergoespirométricos

Durante el ejercicio físico se produce un gran incremento de la tasa metabólica de los músculos, que precisan un importante aumento del aporte de O₂. Al mismo tiempo, la elevada cantidad de CO₂ producido ha de eliminarse para evitar acidosis tisular. Para satisfacer este aumento de intercambio gaseoso generado en la célula muscular, es necesario un estrecho acoplamiento de los pulmones, circulación pulmonar, corazón y circulación sistémica. Este engranaje debe ajustarse perfectamente a la demanda metabólica para mantener el aporte de O₂, la eliminación de CO₂ y la homeostasis de los gases en sangre arterial¹³⁷ (figura 8).

La ergoespirometría estudia la fisiología de los sistemas respiratorio y cardiovascular de forma simultánea y en condiciones de estrés físico, con el fin de cuantificar su potencial capacidad funcional y su respuesta al ejercicio, máximo y submáximo. Valora con exactitud la carga de esfuerzo realizada, el comportamiento del sistema cardiovascular y extrae los siguientes parámetros a través de la medida de las fracciones de O₂ y CO₂ del aire espirado¹³⁷⁻¹⁴³ (tabla 6).

- **Consumo de oxígeno (VO₂):** expresa la cantidad de O₂ que consume o utiliza el organismo. Permite cuantificar el metabolismo energético ya que el O₂ se utiliza en las combustiones que tienen lugar a nivel celular y que permiten la transformación de energía química

(hidratos de carbono, lípidos y proteínas) en energía mecánica (contracción muscular). El VO_2 depende de todos los factores implicados en el recorrido que sigue el O_2 desde el aire atmosférico hasta la mitocondria (figura 8) y que se expresan en la Ley de Fick: $VO_2 = GC \cdot D(a-v) O_2$ donde GC es el gasto cardíaco y $D(a-v) O_2$ es la diferencia arteriovenosa de O_2 . El GC es el producto del volumen sistólico (VS) por la frecuencia cardíaca (FC). La $D(a-v)$ de O_2 depende de los factores que condicionan el contenido de O_2 en la sangre arterial (ventilación, difusión, transporte de O_2) y en la venosa (extracción de O_2 por los tejidos). Por tanto, el VO_2 depende tanto de factores centrales como periféricos: transporte de oxígeno (GC, capacidad de la sangre para transportar oxígeno), función pulmonar (ventilación, intercambio de gases), extracción de O_2 por los tejidos (perfusión y difusión tisular), limitaciones neuromusculares y musculoesqueléticas y por supuesto, del grado de esfuerzo realizado^{137,143}.

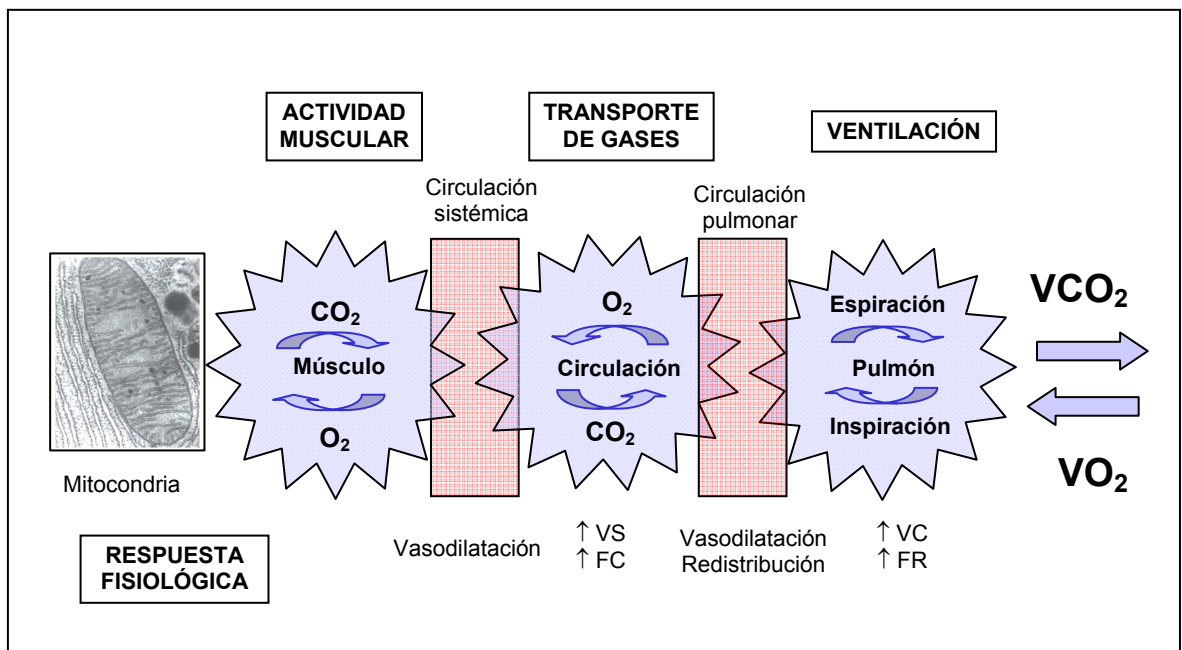


Figura 8. Acoplamiento entre la ventilación pulmonar, el transporte de gases y la respiración celular.

Durante el ejercicio se produce una vasodilatación arterial periférica, un aumento del gasto cardíaco y un aumento del flujo sanguíneo a los pulmones (vasodilatación y redistribución del flujo mediante reclutamiento de unidades alvéolo-capilares) y por último un aumento de la ventilación pulmonar. VS: volumen sistólico. FC: frecuencia cardíaca. VC: volumen corriente. FR: frecuencia respiratoria. VCO_2 : producción de CO_2 . VO_2 : producción de O_2 . Modificado de Wasserman¹³⁷.

Parámetros ergoespirométricos	Parámetros ergométricos
<ul style="list-style-type: none"> - Consumo de oxígeno (VO_2) - Producción de dióxido de carbono (VCO_2) - Pulso de oxígeno (PO_2) - Umbral anaeróbico (UA) - Cociente respiratorio o RER (VCO_2 / VO_2) - Ventilación (V_e) - Equivalentes ventilatorios para el O_2 y CO_2 (Eq O_2, Eq CO_2) - Presión parcial de O_2 y CO_2 al final de la espiración (Pet O_2 y Pet CO_2) - Relación espacio muerto fisiológico / volumen corriente (V_d/V_t) - Frecuencia respiratoria (FR) 	<ul style="list-style-type: none"> - Frecuencia cardíaca (FC) - Frecuencia cardíaca máxima teórica (FCMT) - % FCMT - Tensión arterial basal y al esfuerzo - Carga total alcanzada (W) - Tiempo de esfuerzo - Motivo de detención - Saturación de O_2 (Sat O_2)

Tabla 6. Parámetros que se determinan durante la realización de la ergoespirometría.

VO₂ máximo: máxima cantidad de O₂ que el organismo puede absorber, transportar y consumir por unidad de tiempo. Se expresa en ml/min, ml/kg/min o % del valor predicho para la edad, sexo, peso y altura del paciente¹³⁷. La dotación genética puede condicionar hasta el 70% del VO₂ máximo, dependiendo sólo el 30% del entrenamiento. También depende de la edad (alcanza un máximo entre los 18 y 25 años de edad y luego disminuye en torno a un 10% por década), de la cantidad de masa muscular, del sexo (mayor en los varones) y del grado de entrenamiento. Es un parámetro reproducible que en un ejercicio incremental mantiene una relación lineal con la intensidad de trabajo: a mayor intensidad de trabajo, mayor VO₂, de tal forma que si se estresan al máximo los sistemas de extracción, transporte y utilización de O₂ (respiratorio, cardiovascular y metabólico), es decir, si se llega a una situación de esfuerzo máximo se puede llegar a medir el VO₂ máximo. En este momento se cumplen unos criterios de maximalidad: 1) el VO₂ no aumenta aunque lo haga la intensidad de ejercicio (alcanza una meseta), 2) se alcanza la FC máxima teórica (FCMT), 3) se supera un cociente respiratorio (RER) de 1.1 y 4) la concentración sanguínea de lactato es > 8 mmol/l. Las personas enfermas, por diversos factores limitantes, no pueden llegar a reproducir esta situación. Los valores normales de VO₂ máximo oscilan entre 35-

45 ml/kg/min y 30-40 ml/kg/min en varones y mujeres sedentarios, respectivamente, de entre 20 y 40 años¹⁴². Su valor se encuentra reducido si es inferior al 80% del predicho¹⁴³.

VO₂ pico: cantidad máxima de O₂ que el organismo extrae del aire inspirado por unidad de tiempo en un esfuerzo realizado hasta la máxima intensidad tolerada. Su valor ha de ser el mayor posible y se expresa igual que el VO₂ máximo. En líneas generales, el VO₂ pico se considera un parámetro reproducible: en condiciones ideales, los coeficientes de variabilidad oscilan entre 4.1 y 6%¹⁴⁴.

En la práctica, los términos VO₂ pico y VO₂ máximo se emplean indistintamente. Sin embargo, desde el punto de vista fisiológico, expresan, como hemos visto, conceptos muy diferentes. De hecho es imprescindible determinar el valor porcentual del VO₂ pico respecto al VO₂ máximo predicho (% VO₂ pred) (según edad y parámetros antropométricos) del paciente: si es inferior al 80% de éste, decimos que existe una disminución de la capacidad funcional. Sin embargo, el VO₂ pico depende no sólo de los factores que condicionan la limitación funcional del paciente sino también de su motivación y de la decisión del médico de interrumpir el ejercicio prematuramente por posibles riesgos. Es por esto indispensable, a la hora de determinar el origen y el grado de la limitación funcional, analizar el conjunto de parámetros ergoespirométricos.

- **Producción de dióxido de carbono (VCO₂):** cantidad de CO₂ eliminada por el organismo por unidad de tiempo. Se mide en las mismas unidades que el VO₂.

- **Umbral anaeróbico (UA):** valor de VO₂ por encima del cual comienza el metabolismo anaeróbico como fuente adicional de energía. El metabolismo anaeróbico genera ácido láctico que al ser tamponado por el bicarbonato libera ácido carbónico. Éste es catalizado por la anhidrasa carbónica liberando agua y CO₂. En este momento, como al CO₂ formado por esta vía hay que añadirle el formado en el metabolismo aeróbico, su producción total es desproporcionada en relación al VO₂. La consecuencia fisiológica será una estimulación del centro respiratorio y el consiguiente aumento, desproporcionado al VO₂ y la carga de trabajo, de la ventilación pulmonar con la finalidad de eliminar el exceso de CO₂ del organismo.

El VO_2 en el UA se expresa como porcentaje del VO_2 pico o como valor porcentual respecto a su valor predicho (% VO_2 en UA pred), que se sitúa en el 50-60% del VO_2 máximo predicho para un individuo sedentario sano no entrenado (con un amplio rango que oscila entre el 35-80%) o del VO_2 pico si el máximo teórico no se alcanza. Valores inferiores al 40% del VO_2 máximo predicho se consideran disminuidos. Por otro lado, cuanto más se separe el VO_2 pico del VO_2 en el UA, mayor anaerobiosis se produce y mejor relación habrá con el VO_2 máximo.

El VO_2 en el UA es un parámetro submáximo y reproducible. Está reconocido como un índice objetivo de la capacidad funcional¹⁴⁵: no depende de factores subjetivos por parte del paciente (falta de motivación) ni del personal que realiza la prueba (detención prematura). En personas sanas la mayoría de las actividades cotidianas se realizan bajo el nivel del UA. Trabajos realizados por encima implican una progresiva disminución de la tolerancia al ejercicio. El entrenamiento incrementa el UA, mejorando la capacidad de realizar actividades submáximas y por tanto la calidad de vida de los pacientes¹⁴³.

Su determinación es compleja. Existen dos formas de calcularlo: invasiva y no invasiva. La forma invasiva implica medir la concentración de lactato en sangre y el momento en el que éste comienza a aumentar desde su valor de reposo. Es de escasa aplicabilidad en la práctica clínica. La forma no invasiva implica dos métodos^{137,143}:

1. Método de los equivalentes: el UA se sitúa en el momento en el que, partiendo de su nivel más bajo, comienza a aumentar el equivalente de O_2 (Eq O_2 : ventilación / VO_2) sin aumento concomitante del equivalente de CO_2 (Eq CO_2 : ventilación / VCO_2) (figura 9A). En este momento, la presión parcial al final de la espiración de O_2 (Pet O_2) alcanza su mínimo y también comienza a elevarse (figura 9B). Mientras, la Pet CO_2 y el equivalente de CO_2 (Eq CO_2 : ventilación/ VCO_2) han de permanecer sin cambios: la Pet CO_2 alcanza una meseta y desciende posteriormente y el Eq CO_2 comenzará a elevarse más tarde (figura 9A).

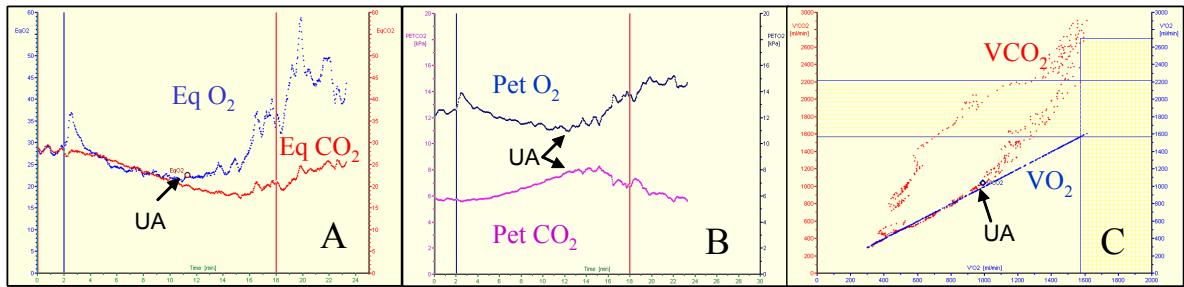


Figura 9. Determinación del UA por el método de los equivalentes y "V-slope". (A): método de los equivalentes. (B): Pet CO₂ y Pet O₂. (C): Método del "V-slope".

2. Método del "V-slope": por debajo de UA el VCO₂ aumenta linealmente con el VO₂. Por encima del UA la pendiente comienza a incrementarse debido al exceso de CO₂ (Figura 9C). Se ha de comprobar que el aumento de VCO₂ no es secundario a hiperventilación observando el comportamiento de los equivalentes y de las Pet.

El valor del VO₂ en el UA es próximo por los dos métodos y se recomienda usarlos conjuntamente. Patrones respiratorios inusuales o alterados (ansiedad o ventilación oscilante, propia de algunos pacientes con disfunción ventricular izquierda avanzada) invalidan la determinación no invasiva del UA. Debido a la complejidad de su determinación, el VO₂ en el UA nunca ha sustituido al VO₂ pico como marcador de la capacidad funcional o pronóstica

- **Cociente respiratorio (RER):** relación entre VCO₂ / VO₂. Es un índice metabólico de sustrato energético (glucosa o ácidos grasos) empleado por la mitocondria. El valor de reposo está entre 0,7-0,8. Dado que el CO₂ es más soluble en sangre y en tejidos que el O₂, su valor es mucho más dependiente de la ventilación. Por ello, si antes de comenzar el ejercicio existe hiperventilación (ansiedad), el valor de VCO₂ es superior al de VO₂. Durante el ejercicio, por debajo del UA, el RER se mantiene en un valor próximo al de reposo. A partir del la intensidad del UA, comienza a elevarse de forma no lineal debido a la producción de CO₂ por el tamponamiento de los hidrogeniones¹⁴⁶. Se puede considerar también un indicador del nivel de ejercicio alcanzado, de tal forma que si al final del mismo su valor es inferior a 1,1, el ejercicio puede considerarse insuficiente¹⁴³.

- **Pulso de O₂ (PO₂):** cociente VO₂ / FC. Representa el volumen de O₂ extraído por los tejidos por latido cardíaco. Se emplea como un parámetro estimador del GC^{137,143}. Depende por tanto del volumen sistólico y de la diferencia arteriovenosa de O₂. Según la Ley de Fick:

$$VO_2 = GC \cdot D(a-v) O_2 = FC \cdot VS \cdot D(a-v) O_2. \text{ De donde } \boxed{VO_2 / FC = VS \cdot D(a-v) O_2}$$

A medida que la carga de trabajo aumenta, también lo hace el PO₂. En el ejercicio máximo, se asume que la D(a-v) O₂ es máxima y constante, por tanto el aumento del PO₂ dependerá del VS. En individuos normales el PO₂ aumenta rápidamente entre el 50-60% del VO₂ pico, haciéndolo más lentamente a partir de esa intensidad, ya que el VS tiende a estabilizarse. Cualquier circunstancia que reduzca el VS, provocará que el PO₂ alcance sus máximos valores a cargas de trabajo bajas, adquiriendo después un comportamiento asintótico.

Hasta ahora, los parámetros que hemos visto dependen directamente del **gasto cardíaco**. Los que veremos a continuación son parámetros relacionados con la **eficiencia ventilatoria** o capacidad para extraer o eliminar la mayor cantidad de O₂ y CO₂ del aire inspirado o espirado respectivamente. Dicha eficiencia depende directamente de la capacidad para aumentar el lecho vascular pulmonar efectivo mediante la vasodilatación y el reclutamiento de capilares, es decir, incrementando y optimizando al máximo la relación ventilación/perfusión. Estos parámetros son:

- **Equivalente ventilatorio para el O₂ (Eq O₂) y para el CO₂ (Eq CO₂):** cociente entre la ventilación y VO₂ y VCO₂ respectivamente. Representan los ml de aire que deben ventilarse para extraer o eliminar 1 ml de O₂ o CO₂. Cuanto menor sea su valor, menor cantidad de aire es necesario ventilar para captar o eliminar una unidad de O₂ o CO₂, lo que indica una mayor eficiencia ventilatoria. El Eq O₂ disminuye desde el inicio del ejercicio, alcanzando un mínimo en el UA y comenzando a subir después. Lo mismo ocurre con el Eq CO₂, aunque éste alcanza su mínimo y comienza a aumentar con una intensidad de ejercicio mayor (figura 9A). El valor mínimo de la curva del Eq O₂ y Eq CO₂ puede utilizarse como parámetro estimativo del grado de ineficiencia ventilatoria.

- **Presión parcial de O₂ y CO₂ al final de la espiración (Pet O₂ y Pet CO₂):** a menores valores de Pet O₂ y mayores de Pet CO₂, mayor eficiencia ventilatoria. En personas sanas, la Pet O₂ disminuye con el ejercicio, conforme aumenta la eficiencia ventilatoria. A partir del UA, comienza a aumentar. La Pet CO₂ aumenta desde el inicio del ejercicio hasta el UA y, poco después de éste, comienza a disminuir (figura 9B).

El valor normal del EqO₂ en el UA es de aproximadamente 25 (rango: 22-27) y el de EqCO₂ de 28 (rango 23-30): aumentan con la edad y con el sexo femenino. El valor de Pet CO₂ basal oscila entre 36-42 mm Hg, aumentando de 3-8 mm Hg con el ejercicio (hasta el UA) con una posterior disminución. El valor basal normal de Pet O₂ está en torno a 90 mm Hg. Aumenta a partir del UA^{137,147}.

- **Cociente espacio muerto fisiológico / volumen corriente (Vd/Vt):** tiende a disminuir con el ejercicio de forma proporcional a la uniformidad de la relación ventilación / perfusión. Por tanto, a menor valor, mayor eficiencia ventilatoria.

Parámetros ergométricos

La ergoespirometría permite estudiar simultáneamente la fisiología de los sistemas respiratorio y cardiovascular al ejercicio, que debe movilizar al menos el 50% de la masa muscular. Si este porcentaje es inferior se infraestima el VO₂ ya que los músculos que realizan el ejercicio se agotan y limitan el esfuerzo sin alcanzar el máximo de sobrecarga del sistema de transporte de O₂. No van a ser factores limitantes ni el metabolismo muscular ni la ventilación por minuto (por supuesto en ausencia de miopatías o bronconeumopatía moderada o severa).

La ergoespirometría puede llevarse a cabo en tapiz rodante o en cicloergómetro. Las ventajas del **cicloergómetro** son una mejor estabilidad de los trazados electrocardiográficos y de los parámetros ergoespirométricos y que no presenta problemas de equilibrio. Con los que tienen freno electromagnético se puede realizar una estimación precisa de la carga de esfuerzo. Tiene como principal limitación la falta de adaptación del cuádriceps en la mayoría de la población, lo que condiciona que las pruebas se limiten por fatiga de las miembros inferiores (mientras que en el

tapiz rodante lo hacen por disnea) y que se obtengan valores de VO_2 pico 5% - 10% inferiores. El **tapiz rodante** es más fisiológico y en él se ponen en movimiento un mayor número de músculos. Su inconveniente es el mantenimiento del equilibrio, que obliga a que el paciente tenga que apoyarse en una barra de seguridad, lo que altera el valor del VO_2 al desconocerse la cuantía del apoyo del paciente^{137,138}. En cardiópatas es conveniente realizar las pruebas en cicloergómetro, teniendo presente que se van a obtener valores de VO_2 pico inferiores a los del tapiz y que el motivo de detención fundamental será la fatiga muscular. Los requerimientos básicos de los cicloergómetros incluyen: posibilidad de regular la potencia de trabajo, de ajuste de la altura del sillín y poseer freno electromagnético que permite que la potencia desarrollada sea independiente de la frecuencia de pedaleo.

Los protocolos de esfuerzo más empleados son los **incrementales** que consisten en un aumento gradual y progresivo de la carga de trabajo hasta conseguir el agotamiento del paciente. En función de cómo se hagan los aumentos de carga pueden ser **escalonados**, en los que la duración de los escalones o estadios es de 1 a 5 minutos o **en rampa**, donde el incremento de la carga es lineal respecto al tiempo de manera constante. Cualquier protocolo es válido si se consigue sobrecargar el sistema de transporte de O_2 sin un agotamiento prematuro de los músculos. Por este motivo, se ha de elegir el grado de incremento de carga más apropiado a la situación funcional de cada paciente, con el fin de que la duración óptima de la prueba se encuentre entre 6 y 12 minutos. Protocolos más cortos ocasionan una pérdida de la relación lineal entre VO_2 y la carga de esfuerzo y más prolongados provocan que el paciente se detenga por fatiga de grupos musculares o motivos ortopédicos¹⁴⁸.

Además de las variables ergoespirométricas se han de recoger las variables derivadas del ejercicio o **variables ergométricas**. Éstas se enumeran en la tabla 6. Consideramos frecuencia máxima teórica (FCMT) al resultado de restarle a 220 la edad del paciente.

Los riesgos de la ergometría son escasos¹⁴⁸ (riesgo de muerte en 2-5 / 100.000 personas), aunque se deben tomar precauciones. Un médico experto debe supervisar la prueba y es

recomendable canalizar una vía periférica. En la tabla 7 se enumeran las **contraindicaciones** absolutas y relativas¹³⁸.

Absolutas	Relativas
<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome coronario agudo (infarto, angina) - Arritmias cardíacas graves - Pericarditis, endocarditis, miocarditis. - Inestabilidad clínica (insuficiencia cardíaca, síncope de repetición) - Embolia de pulmón aguda. - Estenosis aórtica severa - Patología extracardíaca no controlada (disección aórtica, hipertiroidismo, infección, trombosis venosa profunda...) 	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad coronaria severa no revascularizada - Estenosis valvulares moderadas - Desequilibrios hidroelectrolíticos - TA sistólica > 200 y/o diastólica > 100 mm Hg. - Taquiarritmias, bradiarritmias - Bloqueo auriculoventricular - Embarazo

Tabla 7. Contraindicaciones absolutas y relativas de la ergometría.

Los **criterios para la detención de la prueba** incluyen: dolor torácico, cambios en el ECG sugerentes de isquemia severa, disnea severa desproporcionada al esfuerzo, taquiarritmias o bloqueos avanzados, caída > 20 mm Hg de la TA, caída de la TA por debajo del valor basal, TA sistólica > 250 mm Hg y /o diastólica > 120 mm Hg, desaturación > 80% acompañada de síntomas, presíncope, síntomas del sistema nervioso central (ataxia, temblores), datos de mala perfusión periférica y siempre que lo desee el paciente. Tras finalizar el esfuerzo se debe vigilar el trazado electrocardiográfico durante al menos 5-6 minutos antes de permitir que el paciente abandone el ergómetro. El laboratorio de ergometría debe estar abastecido de material de urgencia y el personal ha de estar entrenado en técnicas de reanimación cardiopulmonar.

Comportamiento durante el ejercicio de los pacientes con HAP

La fisiopatología de los pacientes con HAP, que se pone de manifiesto durante la ergoespirometría^{115,118} (figura 10), ha sido descrita en diversos trabajos desde principios de esta década^{118,149-153} que incluyen entre 9¹⁴⁹ y 53¹¹⁸ pacientes (la mayoría con HAPI y el resto con HAP asociada a ETC o anorexígenos). Todos ellos estaban en CF II-III. Se empleó cicloergómetro con incrementos de carga entre 5-10 watos/minuto. En ningún trabajo se describieron complicaciones.

Cuando el paciente con HAP comienza a hacer ejercicio, el VD no puede incrementar su GC de forma proporcional al incremento de las demandas musculares de O₂. Ello provoca una caída del VO₂ pico, del pulso de O₂ (VO₂ /FC) y la W total alcanzada (figuras 10 y 11A, B). Al disminuir el aporte de O₂ a los músculos, se inicia antes el metabolismo anaeróbico (glucólisis anaerobia), por lo que el VO₂ en UA es también más bajo respecto al teórico. Se ha visto que en los pacientes con HAP, el valor porcentual del UA respecto al VO₂ pico es mayor que en personas sanas probablemente por una menor rendimiento energético del metabolismo anaeróbico. En relación con este fenómeno, cuando se valora el incremento del VO₂ con respecto al incremento de la W se aprecia que por debajo del UA éste es lineal y parecido al de sanos. En cambio, por encima del UA y hasta el pico de ejercicio, dicho incremento cae¹⁴⁹. La disminución del GC y del lecho capilar pulmonar (que disminuyen el tiempo de permanencia de los hematíes en contacto con la membrana alveolo-capilar y por tanto de oxigenación de la hemoglobina) ocasiona hipoxemia¹¹⁶. La serie más larga descrita hasta el momento es la de Sun et al¹¹⁸: 53 pacientes con HAPI, la mayoría en CF III y con valor de PAPm de 64 (18) mm Hg. La edad media era de 42 (12) años y el 89% eran mujeres. El valor medio de VO₂ pico fue de 780 ml/min (44% del predicho); el VO₂ en el UA fue de 600 ml/min (59% del predicho) y el pulso de O₂, 5,82 ml (58% del predicho).

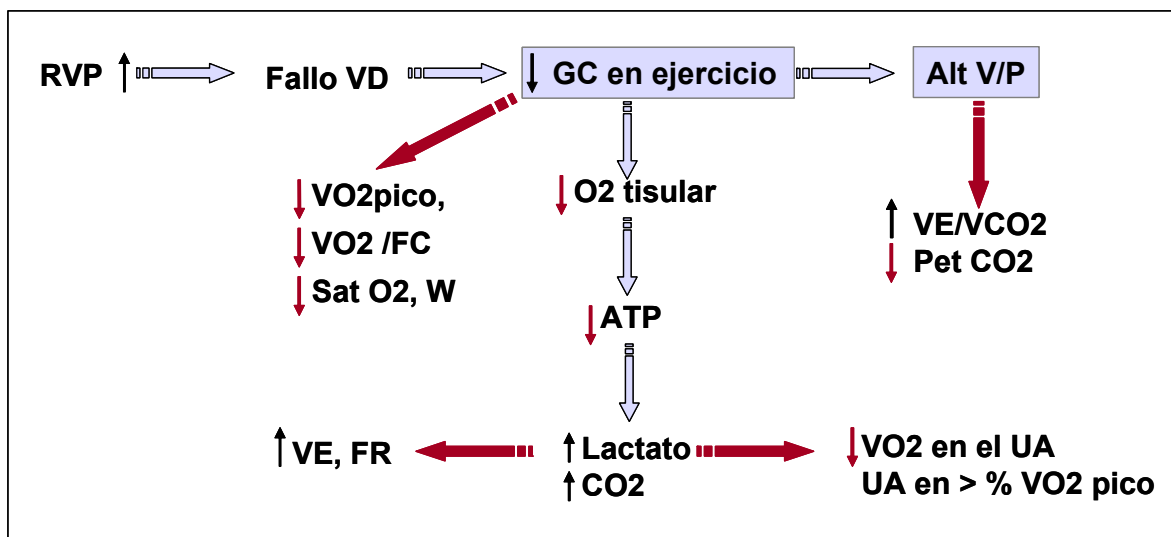


Figura 10. Comportamiento al ejercicio del paciente con HAP. Abreviaturas explicadas en el texto.

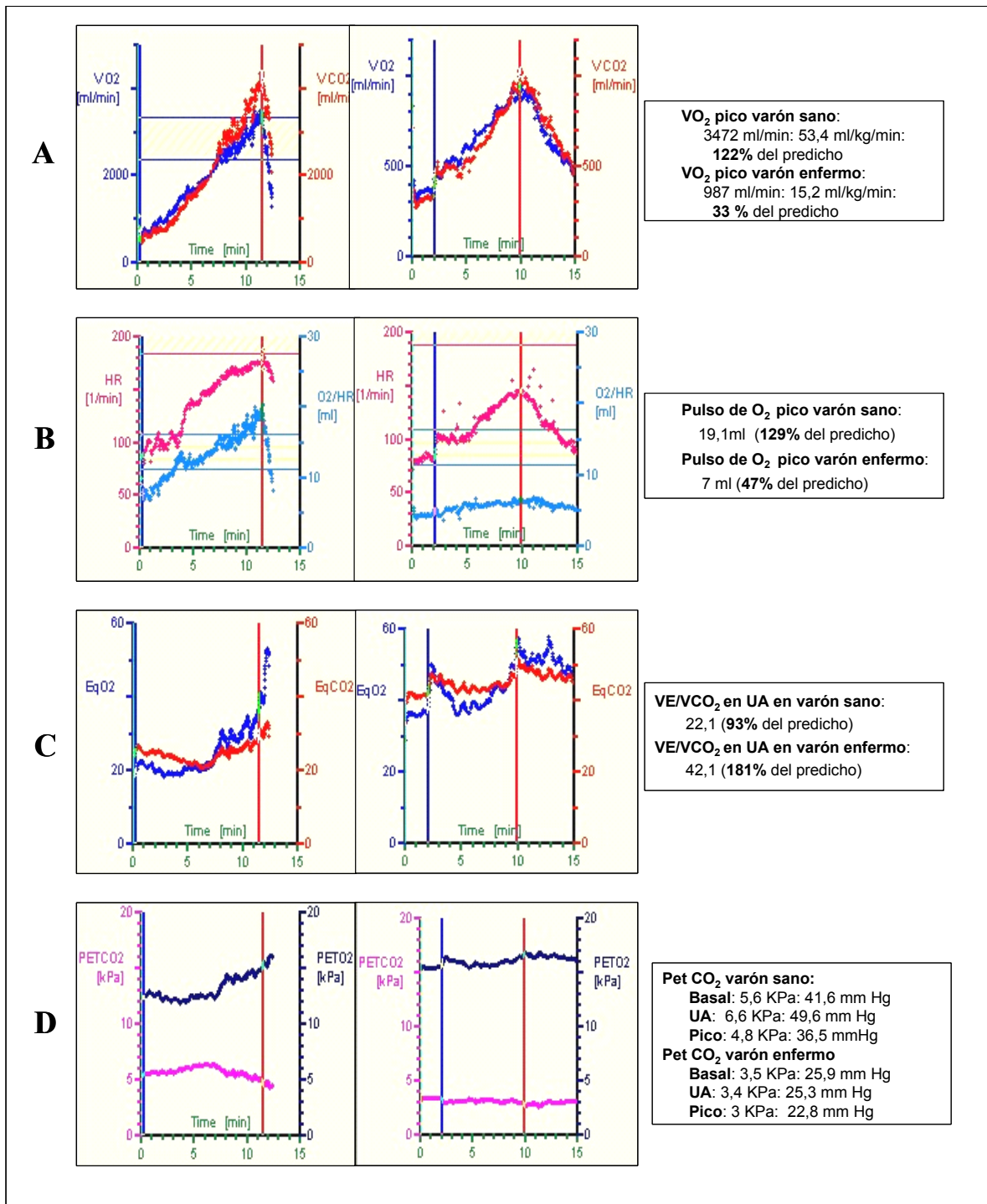


Figura 11. Parámetros espirométricos en un varón sano de 26 años (derecha) y un varón de 22 con HAPI en CF III. Abreviaturas en texto.

El comienzo del metabolismo anaeróbico ocasiona un aumento en la producción de lactato que secundariamente ocasiona una disminución del pH y un aumento extra de CO₂ (producto del tamponamiento del lactato) que estimulan la ventilación. Por otro lado, a causa del remodelado vascular pulmonar, estos pacientes presentan una marcada alteración de la relación ventilación/perfusión, es decir, durante el ejercicio no son capaces ni de vasodilatar ni de reclutar unidades alvéolo capilares que en condiciones basales no son funcionales. La ineficiencia ventilatoria o necesidad de ventilar más para obtener O₂ y eliminar CO₂ es responsable del aumento del Eq O₂ y CO₂ (Figura 11C). En la serie de Sun et al¹¹⁸, el valor del Eq CO₂ en el UA fue de 50 (172 % del teórico). La ineficiencia ventilatoria, la llegada precoz al UA y la hipoxemia son los responsables del incremento desproporcionado de la ventilación con respecto al grado de esfuerzo realizado y a las necesidades metabólicas, que se manifiesta en el síntoma predominante en estos pacientes: la disnea. Otra consecuencia de la ineficiencia ventilatoria es el aumento de la Pet O₂ y la disminución de la Pet CO₂ fruto de la hiperventilación desproporcionada que sufre el paciente (al hiperventilar disminuye la presión parcial de CO₂ y aumenta la de O₂ en el aire espirado al disminuir el tiempo de contacto del aire inspirado con la membrana alvéolo capilar y por tanto el intercambio gaseoso eficaz)^{152,153} y los cambios en su cinética (Figura 11D). En la serie de Yasunobu et al¹⁵² (52 pacientes con HAPI) los valores de Pet CO₂ basales, en el UA y en el pico disminuyeron proporcionalmente al grado de reducción del VO₂ pico. Además, el valor de Pet CO₂, en lugar de aumentar desde el valor basal hasta el UA, disminuye, siendo el grado de descenso proporcional a la severidad clínica y hemodinámica así como a la magnitud del descenso del % del UA respecto al predicho.

A la hora de evaluar el grado de limitación de la capacidad funcional debemos tener siempre presentes los valores predichos (según el sexo y parámetros antropométricos)^{137,147}. El porcentaje del valor predicho alcanzado nos va a permitir comparar grupos de población y estimar la evolución con el tratamiento. Sun et al¹¹⁸ realizaron una clasificación, según la severidad de la reducción del % VO₂ pred, con cuatro grupos: reducción ligera (65-80 %), moderada (50-64 %), severa (35-49 %) y muy severa (< 35 %). Posteriormente Yasunobu et al¹⁵² describieron, sobre la misma serie el comportamiento de la PetCO₂ y Sat O₂ (tabla 8).

Reducción %VO ₂ pred	Ligera (65 - 80 %)	Moderada (50 - 64 %)	Severa (35 - 49 %)	Muy severa (< 35 %)
Sun et al				
VO ₂ pico (ml/kg/min)	14,5 (3,3)	12,5 (2,2)	11,2 (2,6)	8,1 (1,7)
% VO ₂ pred	70 (4)	58 (4)	42 (5)	27 (4)
UA (ml/kg/min)	10,4 (2,3)	9,7 (1,3)	8,7 (2,2)	6,8 (1,3)
% UA pred	85 (7)	75 (10)	57 (9)	41 (7)
% PulsoO ₂ pred	86 (11)	73 (8)	56 (11)	39(5)
% FCMT	83 (12)	80 (8)	77 (12)	70 (13)
EqCO ₂ UA	43 (6)	45 (7)	46 (8)	62 (20)
% Eq CO ₂ UA pred	142 (22)	149 (21)	161 (25)	219 (76)
CF NYHA	2 (0,4)	2,5 (0,5)	2,8 (0,6)	3,3 (0,4)
Yasunobu et al				
Pet CO ₂ Basal (mm Hg)	33	29	27	22
Pet CO ₂ UA (mm Hg)	33	28	26	18
Pet CO ₂ Pico (mm Hg)	29	26	24	15
Sat O ₂ Basal – Pico (%)	96 - 95	95-91	94-90	94-85

Tabla 8. Clasificación de pacientes con HAP según el % VO₂ predicho. Modificado de Sun et al¹¹⁸ y Yasunobu et al¹⁵². Los valores se expresan como media (DE).

Comportamiento al ejercicio en pacientes con HAP vs disfunción ventricular izquierda avanzada

Comparando los resultados de la ergoespirometría en pacientes con HAP y pacientes con disfunción ventricular izquierda severas, para un mismo grado de limitación funcional valorada por CF y T6M, los pacientes con HAP presentan valores más elevados del EqCO₂ en UA: 58 (3) vs 44 (3), ($p < 0,001$) y más bajos del pulso de O₂ pico: 5,9 (0,4) vs 8,7 (0,5) ml, ($p < 0,001$) ó 53 (4) vs 64 (4) % de los valores predichos, ($p < 0,05$), así cómo índices subjetivos de disnea más elevados¹⁵¹. El comportamiento de las Pet CO₂ también se ha descrito como distinto: aunque basalmente sus valores son bajos en ambas patologías, la cinética durante el ejercicio en la disfunción ventricular izquierda remeda la de individuos normales: aumenta hasta el UA y luego disminuye. En cambio, en la HAP, disminuye desde el valor basal hasta el pico, siendo el grado de disminución tanto mayor cuanto mayor sea el deterioro funcional¹⁵².

Comportamiento de los pacientes con HAP y foramen oval permeable

Se estima que entre el 20 y 34% de la población presenta foramen oval permeable (FOP)¹⁵⁴. El FOP se detecta mediante ecocardiograma con suero salino agitado, donde se

comprueba el paso de burbujas de derecha a izquierda basalmente o con maniobra de Valsalva. Los pacientes con HAP y FOP se caracterizan por la presencia de hipoxia y una mayor intolerancia al ejercicio así como por un patrón característico en la ergoespirometría, secundario al cortocircuito derecha-izquierda a través del FOP que puede estar presente basalmente o iniciarse con el esfuerzo, momento en el que las presiones en la AD superan a las de la izquierda. La magnitud del cortocircuito varía de unos pacientes a otros. Sun et al describieron en una serie de 71 pacientes con HAPI la fisiopatología de la respuesta al ejercicio en los pacientes con HAP severa y FOP¹⁵⁵. En el momento en el que comienza el cortocircuito, sangre venosa cargada de CO₂ y protones comienza a pasar a la circulación arterial, estimulando los quimiorreceptores carotídeos y desencadenando un aumento brusco en la ventilación (figura 12A). Los **criterios** para definir la presencia de este cortocircuito son un incremento brusco y mantenido, en el momento de apertura del FOP (que suele ocurrir al comienzo del esfuerzo), de: 1) los valores de Pet O₂, asociado a una disminución en los de Pet CO₂ (figura 12B); 2) el valor del RER (figura 12C); 3) del Eq O₂ y algo más moderado del Eq CO₂ (figura 12D) debido a que con la hiperventilación la sangre que llega a los alvéolos es capaz de liberar más CO₂ pero es incapaz de cargar más O₂ al estar la hemoglobina saturada. En los pacientes sin FOP los Eq CO₂ y O₂ no aumentan de esta forma o tienden a disminuir. Frecuentemente, puede asociarse a un descenso en la Sat O₂. La magnitud de estas alteraciones depende del tamaño del cortocircuito. Basalmente, debido a un cierto grado de hiperventilación crónica, es frecuente observar ya estas alteraciones, que se acentúan en cuanto comienza el esfuerzo. El resto de parámetros ergoespirométricos no presentan diferencias significativas con respecto a los de los pacientes sin FOP en similar situación funcional. Según el trabajo de Sun, la sensibilidad y especificidad de la ergoespirometría para la detección de FOP son de 90% y 96% respectivamente¹⁵⁵. Por tanto, la ergoespirometría se perfila como un excelente método para la detección no sólo de la presencia del FOP sino también de la magnitud e implicaciones fisiopatológicas del cortocircuito, que repercuten sobre todo en los parámetros de eficiencia ventilatoria.

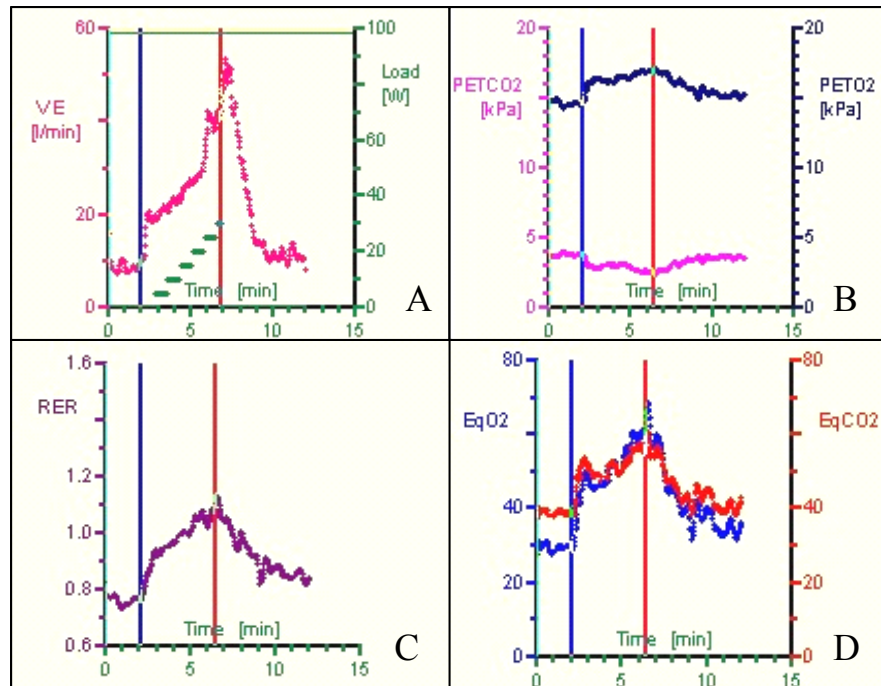


Figura 12. Morfología de parámetros ergoespirométricos en una paciente de 31 años con HAP y FOP. Se aprecia el incremento brusco al comienzo del ejercicio de la Ve (A), Pet O₂ (B), RER (C) y Eq CO₂ y O₂ (D) así como descenso de las Pet CO₂ (B). El VO₂ pico fue de 16,4 ml/kg/min (49% del predicho) y la Sat O₂ descendió del 95% al 71%.

Implicaciones de la ergoespirometría en la HAP

Como hemos visto, los complejos mecanismos fisiopatológicos que explican la intolerancia al ejercicio de los pacientes con HAP se han podido entender gracias a la ergoespirometría. Sin embargo, aunque es una herramienta ampliamente empleada en otras patologías, como la disfunción sistólica severa del VI, su complejidad limita su utilización en la HAP, no sólo en la práctica clínica sino también a nivel de los grandes ensayos multicéntricos¹⁵⁶, pese a las no pocas limitaciones del T6M¹³⁴. No obstante y aunque los trabajos son escasos, ha demostrado ser segura, fiable y reproducible en HAP tanto en niños¹⁵⁷ como en adultos, incluyendo pacientes con severa intolerancia al ejercicio¹⁵⁸.

Analizando la correlación entre las variables ergoespirométricas y el T6M encontramos resultados discordantes en distintos trabajos. Miyamoto et al¹³² en una serie de 27 pacientes con HAPI severa hallaron una fuerte correlación entre el T6M y el VO₂ pico (r 0,7 p < 0,001) y pulso de O₂ (r 0,57 p < 0,01) así como con variables relacionadas con la eficiencia ventilatoria (VE-VCO₂ slope, parámetro equivalente al Eq CO₂¹³⁷, r -0,66 p < 0,001). En un estudio multicéntrico posterior

que pretendía demostrar la eficacia de un fármaco, diversas discrepancias se pusieron de manifiesto entre ambas pruebas¹³⁵. Cuando mejoró la experiencia de los centros en la realización de la prueba y, sobre todo, cuando se ajustó el T6M al peso del paciente ($T6M \cdot \text{peso}$), la correlación entre la distancia caminada y los parámetros derivados de GC mejoró. La correlación entre el T6M, tanto en valor absoluto como corregido con el peso y las variables de eficiencia ventilatoria (Eq CO_2), fue sin embargo, muy débil (tabla 9)¹³⁶.

	VO_2 (ml/min)	% VO_2 pred	VO_2 en UA (ml/min)	% VO_2 en UA pred	Eq CO_2 en UA
T6M (m)	0,483	0,302	0,409	0,226	-0,242
T6M · peso (m · kg)	0,764	0,373	0,702	0,326	- 0,299

Tabla 9. Correlación entre T6M y parámetros ergoespirométricos. Se expresa el valor de r (coeficiente de correlación de Pearson), $p < 0,05$. Adaptado de Oudiz et al¹³⁶.

Respecto a los parámetros hemodinámicos, Miyamoto et al¹³² demostraron en 43 pacientes con HAPI severa que el T6M tenía correlación, aunque modesta, con el GC ($r 0,48 p < 0,05$) y las RVP ($r -0,49 p < 0,05$) no así con la PAPm. Posteriormente, Yasunobu et al¹⁵², con número inferior de pacientes (29) hallaron que a mayor valor de PAPm menor VO_2 pico ($r -0,59 p < 0,001$) y mayor ineficiencia ventilatoria (Eq CO_2 en UA: $r 0,45 p < 0,05$ y Pet CO_2 basal, en UA y pico de $r -0,51$ a $-0,53$ con $p < 0,005$).

Los parámetros ergoespirométricos, tanto los relacionados con GC como con eficiencia ventilatoria, también guardan correlación con la CF estimada por los clínicos. Esta correlación mejora si se consideran los % alcanzados con respecto a los valores predichos: VO_2 pico, $r -0,49 p < 0,001$; % VO_2 pred, $r -0,54 p < 0,001$; VO_2 en UA, $r -0,44 p < 0,001$; % VO_2 en UA pred $r -0,45 p < 0,001$; Eq CO_2 en UA, $r 0,44 p < 0,001$ ¹¹⁸.

El VO_2 en el UA presenta una excelente correlación con el % VO_2 pred ($r 0,92 p < 0,001$) y el pulso de O_2 ($r 0,82 p < 0,0001$) lo que demuestra su dependencia del volumen sistólico y que pueda ser reconocido como un índice objetivo de capacidad funcional^{145,118}. Por otro lado, los parámetros derivados del VO_2 y los de eficiencia ventilatoria no son independientes entre sí. Yasunobu et al¹⁵² en su serie de 52 pacientes con HAPI demostraron la correlación entre el % VO_2

pred y el valor de la Pet CO₂ basal (r 0,72), en el UA (r 0,70) y en el pico (r 0,66, todas con p < 0,001): es decir, a mayor ineficiencia ventilatoria, menor VO₂. Además, la magnitud del descenso de la Pet CO₂ desde el valor basal al UA es tanto mayor cuando menor sea el % VO₂ en el UA respecto a su valor predicho.

Se ha descrito en varios trabajos con ergospirometría^{149,151} y también con T6M¹⁵⁹, que en los pacientes con HAP se produce escasa taquicardización al esfuerzo. En condiciones normales, el GC aumenta proporcionalmente a la intensidad del ejercicio hasta un 70% del esfuerzo máximo, y luego se estabiliza. En esta fase, el GC depende tanto del aumento del VS como del de la FC. Cuando se alcanza el 70% del esfuerzo máximo, el VS se estabiliza y el GC sólo aumenta si lo hace la FC. Aunque desde el punto de vista cuantitativo la FC es el factor que más aumenta el GC, la capacidad de aumentar el VS es la que va a establecer las diferencias en la capacidad funcional. Por eso, en los pacientes con HAP, el aumento del GC al esfuerzo va a depender de la FC, ante la imposibilidad de aumentar el VS y la incapacidad de taquicardizar va a tener importantes implicaciones. La escasa taquicardización al esfuerzo se ha puesto en relación con distintos mecanismos: disminución de los receptores β-adrenérgicos en respuesta a una hiperactividad simpática, tal como ocurre en los pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo¹⁵¹, disminución de los niveles de adenilato ciclasa, enzima que se activa a través de los receptores β-adrenérgicos, y que mediaría en el aumento de la FC, decondicionamiento físico secundario a la enfermedad¹⁵⁹ y el tratamiento con digoxina.

Las implicaciones pronósticas de la ergoespirometría se detallarán más adelante.

1.10 TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

A pesar del continuo desarrollo en el conocimiento de esta devastadora enfermedad, en el momento actual no existe tratamiento curativo. Su pronóstico antes del desarrollo de las recientes opciones terapéuticas era ominoso, con una mediana de supervivencia de 2.8 años tras el diagnóstico⁸. El tratamiento se basa en: medidas generales, incluyendo modificaciones del estilo

de vida, tratamiento médico convencional y específico. Sus objetivos son mejorar los síntomas y aumentar la supervivencia^{36,83,160}.

1.10.1 MEDIDAS GENERALES Y TRATAMIENTO CONVENCIONAL

Los pacientes con HAP deben evitar ciertas **situaciones agravantes**, como el ejercicio intenso, sobre todo isotónico, por el riesgo de provocar síncope, aunque es muy recomendable caminar. Han de evitar las grandes alturas (riesgo de hipoxia), la ingesta de sal si hay datos de fallo derecho y fármacos con efecto vasoconstrictor (ergotamínicos, α -adrenérgicos en inhaladores nasales) o inhibidores de la prostaglandinas (AINEs) que pueden precipitar insuficiencia cardíaca. El embarazo suele ser muy mal tolerado, con una elevada mortalidad (30-50%) sobre todo en el postparto inmediato. Se cuestiona la seguridad de los anticonceptivos hormonales por su efecto protrombótico, siendo de elección la esterilización quirúrgica, los métodos de barrera y los anticonceptivos libres de estrógenos. Los procedimientos invasivos son de alto riesgo en estos pacientes dada su predisposición a reacciones vagales (que pueden ser fatales) y fluctuaciones hemodinámicas. Es recomendable la vacunación antigripal y antineumococo^{36,162}.

La **oxigenoterapia** domiciliaria debe prescribirse si existe hipoxemia en reposo (Sat O₂ < 90%) o desaturación arterial con ejercicios habituales. El tratamiento con O₂ en pacientes con síndrome de Eisenmenger es controvertido¹⁶³. Los **diuréticos** son de gran utilidad en la insuficiencia cardíaca derecha, especialmente la espironolactona¹⁶³. La eficacia de la digital en la HAP no ha sido estudiada. Se recomienda utilizarla en casos de fracaso derecho clínicamente evidente o para controlar la frecuencia cardíaca en el contexto de fibrilación auricular.

La base racional para el uso de **anticoagulantes orales** radica en la presencia de factores de riesgo para el desarrollo de tromboembolismo (insuficiencia cardíaca, sedentarismo), y la presencia de un estado protrombótico. En 1984, Fuster et al¹⁶⁴, pusieron por primera vez de manifiesto los potenciales efectos beneficiosos del tratamiento anticoagulante en la HAPI. Posteriormente Rich et al¹⁰⁷ demostraron su efecto beneficioso en la supervivencia en todos los grupos, pero especialmente en aquellos sin respuesta vasodilatadora a la administración de

calcioantagonistas. No existe ningún estudio que evalúe específicamente el efecto del tratamiento anticoagulante en los pacientes tratados con prostaciclina. Actualmente se recomienda la anticoagulación en HAPI, con un INR entre 2-2,5. Su empleo en otras formas de HAP es más controvertido aunque puede ser extrapolado teniendo en cuenta siempre el riesgo/beneficio⁸³.

La administración crónica de altas dosis de **antagonistas del calcio** (AC) prolonga la supervivencia en los pacientes respondedores en el test agudo vasodilatador. Alrededor de un 10-15% de pacientes con HAPI son respondedores, pero sólo la mitad de ellos mantendrá una respuesta clínica y hemodinámica positiva al año de inicio del tratamiento (CF I-II con PAPm próxima a la normalidad)¹⁰⁹. Sólo en estos casos está indicado su mantenimiento como tratamiento único. Los AC más utilizados son diltiazem y nifedipino (el verapamilo ha de evitarse por su efecto inotrope negativo). Se recomienda comenzar con dosis bajas e ir aumentando progresivamente. Las dosis que han demostrado ser eficaces son elevadas (120-240 mg/día y 240-720 mg/día respectivamente). Los edemas y la hipotensión limitan el incremento de dosis. La utilidad del test vasodilatador agudo y de los AC en pacientes con HAP asociada a ETC o HIV es menos clara, aunque la tendencia general es realizar test vasodilatador a todos los casos y seleccionar los pacientes según la respuesta^{83,160,161,163}.

1.10.2 PROSTACICLINA Y SUS ANÁLOGOS

Aunque son potentes vasodilatadores, su efecto a largo plazo parece depender de otros mecanismos (antiproliferativos, antiinflamatorios y antitrombóticos) que explican las razones por las que en los pacientes con test agudo vasodilatador negativo existe un beneficio a largo plazo. Sus efectos son: 1) relaja la célula muscular lisa; 2) previene o revierte los cambios estructurales en la pared del vaso (efecto antirremodelado); 3) inhibe la trombosis intravascular por su efecto antiagregante plaquetario; 4) suprime la inflamación perivascular¹⁶⁵.

Prostaciclina intravenosa (Epoprostenol)

El poprostenol (EP) intravenoso (i.v.) mejora la CF, el T6M, los parámetros hemodinámicos y la supervivencia en los pacientes con HAPI^{119,166-167}. También ha demostrado

ser eficaz en pacientes con esclerodermia¹⁶⁸ y HAP asociada a cardiopatías congénitas¹⁶⁹, VIH⁸¹ e hipertensión portal¹⁷⁰.

El EP es inestable a temperatura ambiente por lo que requiere ser preparado antes de la infusión i.v. mediante la disolución en una sustancia tampón alcalina. Los efectos hemodinámicos empiezan pocos minutos tras iniciar la infusión y son dosis dependientes. Su vida media es de sólo 3 minutos y la duración de sus efectos, una vez suspendida la infusión, inferior a 30. Por este motivo ha de ser administrado con bombas de infusión continua por vía central (catéter permanente tipo Hickman, tunelizado subcutáneamente e insertado en vena subclavia). Las dosis iniciales son bajas (2 ng/kg/min), con aumento lento de 2 en 2 ng/kg/min según tolerancia, hasta llegar a un *plateau* de 20 a 30 ng/kg/min. La dosis óptima varía individualmente y aún no está bien definida. El descenso de dosis ha de ser muy lento: la interrupción brusca puede poner en peligro la vida del paciente (inestabilización hemodinámica)¹⁶⁵. Las **contraindicaciones** para la administración de EP son: hipersensibilidad al fármaco o sus excipientes (glicina, manitol, hidróxido sódico), hipotensión arterial (TA sistólica < 80 mm Hg), sospecha de hemangiomatosis capilar o enfermedad venooclusiva e insuficiencia cardíaca izquierda secundaria a enfermedades del corazón izquierdo. Si durante la infusión del fármaco se produjese desaturación sistémica de O₂ o edema agudo de pulmón hay que valorar la posibilidad de enfermedad venooclusiva o hemangiomatosis capilar pulmonar.

Los **efectos secundarios** más frecuentes son hipotensión, cefalea, rubor facial, dolor de mandíbula, diarrea, náuseas y mialgias en miembros inferiores. Son dosis dependientes y responden a la disminución lenta de dosis. La sobredosificación del fármaco puede crear un estado hiperdinámico con alto GC, que desencadena una descompensación hemodinámica e insuficiencia cardíaca¹⁷¹. Las **complicaciones** más serias se derivan del sistema de infusión: desde pequeñas infecciones del orificio de salida y tunelitis subcutánea hasta la bacteriemia y la sepsis. Se ha de retirar el catéter lo antes posible y administrar antibioterapia. Otras complicaciones son la trombosis de la vena subclavia y el neumotórax yatrógeno durante el implante del catéter.

Prostaciclina subcutánea (Treprostinil)

El Treprostinil (TP) es un análogo estable de la PC, de mayor vida media (2-4 horas), que presenta efectos vasodilatadores y antiagregantes similares al EP. Mejora la CF, la capacidad de ejercicio y los parámetros hemodinámicos^{172,173}. Los datos sobre su eficacia a largo plazo son escasos: se ha descrito una respuesta favorable sostenida a los 12 y 24 meses con supervivencia a los 12 y 21 meses del 89 y 72% respectivamente.

Su mayor vida media permite la infusión subcutánea a través de una aguja alojada en el tejido celular subcutáneo conectada a una bomba portátil. Se recomienda comenzar con dosis de 2 ng/kg/min, con incrementos de 2 en 2 en los siguientes días o semanas según tolerancia hasta una dosis objetivo de 20-30 ng/kg/min. Los **efectos secundarios** son similares a los del EP, aunque con menor frecuencia e intensidad. El efecto secundario específico y limitante del TP es el dolor en el punto de infusión que puede impedir una óptima escalada de dosis. Las medidas para el control del dolor son escalonadas e incluyen desde AINEs y anestésicos tópicos hasta gabapentina, paracetamol y en casos extremos corticoides tópicos. Al igual que con el EP, el fármaco debe ser retirado lentamente (semanas): una suspensión brusca puede ocasionar una situación de inestabilidad hemodinámica en horas¹⁶⁵. También se puede administrar por vía i.v. (catéter central), con un efecto similar al del EP, aunque la experiencia es escasa¹⁶¹.

Prostaciclina inhalada (Iloprost)

El iloprost es un análogo estable de la PC que puede administrarse por vía i.v. o inhalada mediante aerosolización. Por vía inhalada produce un efecto vasodilatador selectivo pulmonar. Mejora la capacidad de ejercicio y los parámetros hemodinámicos¹⁷⁵⁻¹⁷⁷. Sus ventajas son la ausencia de complicaciones del dispositivo de administración y la selectividad pulmonar, con mínimos efectos secundarios sistémicos. Sin embargo, su efecto dura 60-90 minutos por lo que deben realizarse entre 6 y 9 inhalaciones diarias, requiriendo cada una de 10 a 15 min. Se comienza con dosis de 2,5 mg para valorar la tolerancia clínica y hemodinámica. Los efectos secundarios que presenta son los comunes al resto de los prostanoides (hipotensión, rubor facial, cefalea y dolor mandibular), así como efectos locales como la tos¹⁶⁵.

1.10.3 INHIBIDORES DE LOS RECEPTORES DE ENDOTELINA-1

Bosentán es un fármaco oral que bloquea los receptores ET_A y ET_B de la endotelina. Mejora la capacidad de ejercicio, el perfil hemodinámico y las variables ecocardiográficas en pacientes con HAPI, HAP asociada a ETC^{178,179}, VIH¹⁸⁰, niños¹⁸¹, CC en situación de Eisenmenger¹⁸², HAP tromboembólica y portopulmonar^{183,184}. En los pacientes con HAPI se ha observado un impacto favorable en su supervivencia¹⁸⁵.

Se elimina por excreción biliar tras metabolismo hepático por el citocromo P450 y las isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4. Los niveles estables se alcanzan en sangre tras 4-5 días de tratamiento. Puede producir un incremento asintomático y reversible de hasta 3 veces el valor normal de las transaminasas en el 11% de los pacientes, tanto en fases precoces como tardías del tratamiento. Por este motivo se debe monitorizar el perfil hepático antes de iniciar el tratamiento y después de forma mensual. Está contraindicado en el embarazo. Dado que los anticonceptivos orales son parcialmente metabolizados por el citocromo P450, el bosentán puede disminuir su eficacia siendo aconsejable utilizar métodos anticonceptivos alternativos. Se ha observado el desarrollo de anemia, en un número reducido de pacientes, reversible y de origen desconocido (no hay toxicidad medular ni hemólisis). Otros efectos son los edemas en miembros inferiores, cefaleas y sofocos. En los varones puede causar atrofia testicular e infertilidad como efecto de clase. Los fármacos que se metabolizan por el citocromo P450 interaccionan con bosentán: antidiabéticos orales del grupo glibenclamida y la ciclosporina A, por lo que no deben administrarse conjuntamente¹⁶².

En la actualidad se están evaluando otros dos fármacos que actúan selectivamente sobre el receptor ET-A: sitaxsentán y ambrisentán³⁶.

1.10.4 INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA-5

El citrato de sildenafil es un potente inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa-5, incrementando los niveles de GMPc que es el segundo mensajero a través del que actúa el óxido nítrico (ON), potente vasodilatador e inhibidor de la proliferación celular. El sildenafil ha

demostrado mejorar la capacidad de ejercicio y el perfil hemodinámico en pacientes con HAPI, HAP asociada a ETC o CC^{186,187}.

Ha sido aprobado por la FDA y la Agencia Europea del Medicamento a dosis de 20 mg/8 horas. Los efectos adversos más frecuentes son diarrea, dispepsia y enrojecimiento, que se presentan en las 4 primeras semanas de tratamiento y son de ligera-moderada intensidad. Interacciona con algunos fármacos antirretrovirales y no debe administrarse conjuntamente con nitratos por riesgo de hipotensión grave. Requiere ajuste de dosis.

1.10.5 TRATAMIENTO COMBINADO

El tratamiento combinado con fármacos de distintas categorías está indicado si con un régimen de monoterapia no se logra situar al paciente en un perfil de bajo riesgo y aceptable control de la HAP. Consiste en utilizar simultáneamente 2 ó 3 grupos de fármacos: prostanoides con bosentán^{165,188-191}, bosentán con sildenafil¹⁹², prostanoides con sildenafil¹⁹³⁻¹⁹⁶, prostanoides con bosentán y sildenafil. Hoepfer et al¹⁹⁷ comunicaron una estrategia terapéutica escalonada con el fin de alcanzar la estabilidad clínica y la ausencia de datos de mal pronóstico (T6M>380 m, VO₂>10,4 ml/kg/min, TAS pico al esfuerzo>120 mm Hg) en 123 pacientes con HAP severa en CF III-IV. El tratamiento se iniciaba con bosentán y si los objetivos previos no se lograban se añadían progresivamente sildenafil, iloprost inhalado y posteriormente i.v. Se observó un impacto favorable en la supervivencia a 1, 2 y 3 años comparada con la de un grupo histórico de 84 pacientes: 93, 83 y 79% respectivamente comparada con 89, 75 y 63%. El 43% requirió 2 fármacos; el 16%, requirió 3 y en el 4% fue preciso utilizar PC i.v.

En este momento no existe información suficiente sobre la combinación más eficaz, su dosificación, ni los efectos secundarios que pueden producirse. Por ello se recomienda extremar la vigilancia y realizarlo sólo en las unidades de referencia en HAP. En la actualidad hay varios ensayos clínicos en marcha para valorar la eficacia y seguridad de diferentes combinaciones de tratamientos.

1.10.6 SEPTOSTOMÍA AURICULAR Y TRASPLANTE PULMONAR

La **septostomía auricular con balón** consiste en realizar un cortocircuito derecha-izquierda a nivel de la fosa oval. Este cortocircuito descomprime el VD e incrementa la precarga izquierda, mejorando el GC aunque provocando desaturación de O₂ que se compensa con el desarrollo de policitemia. Su eficacia se conoce sólo a través de pequeñas series y casos comunicados que suman en torno a 120 pacientes. La mortalidad inmediata del procedimiento es del 13%, habiéndose reducido al 5% en comunicaciones más recientes. Es muy importante llevarlo a cabo en centros con experiencia así como la preparación previa del paciente: intentar la máxima estabilidad clínica y una optimización del transporte de O₂ (puede ser preciso la transfusión o el tratamiento con eritropoyetina previamente). Sus **indicaciones** son: 1) CF III-IV con síncope recurrentes o insuficiencia cardíaca derecha refractarios a tratamiento médico incluyendo PC o análogos a máximas dosis y tratamiento combinado con algún fármaco oral, 2) pacientes considerados para trasplante pulmonar, como puente o terapia paliativa. Las **contraindicaciones** por la alta mortalidad asociada son: situación de muerte inminente, Sat O₂ sistémica < 90% y hemoglobina < 12 g/dl^{198,199}.

La indicación de **trasplante** se establece ante el fracaso del tratamiento médico máximo. El momento de su indicación es controvertido, ya que el tiempo medio en lista de espera electiva es prolongado (de 17 a 36 meses, dependiendo del país). De hecho, iniciar la evaluación del paciente para trasplante en situación de insuficiencia cardíaca refractaria o CF IV puede llevar a su muerte en lista de espera. Las **contraindicaciones** son: edad > 55 años para trasplante bipulmonar o > 65 años para cardiopulmonar o unipulmonar, disfunción de otros órganos vitales, infección crónica por VHC con enfermedad hepática confirmada con biopsia, serología para AgHBs positiva, infección por VIH, neoplasia maligna activa en los últimos 2-5 años, tabaquismo activo u otras drogodependencias.

La mayoría de los centros realizan trasplante bipulmonar. El trasplante cardiopulmonar se reserva para aquellos pacientes con cardiopatías congénitas complejas o no reparables. Según el Registro Internacional de Trasplante²⁰⁰, la mortalidad es mayor para los pacientes con HAP que

para aquellos con otras indicaciones de trasplante, con una supervivencia de 73, 57 y 45% a uno, 3 y 5 años respectivamente, debido a la mayor complejidad quirúrgica, el mayor riesgo de sangrado por la necesidad constante de circulación extracorpórea y EP y la inestabilidad hemodinámica precoz como consecuencia de la disfunción transitoria del VD.

1.10.7 ALGORITMO TERAPÉUTICO ACTUAL

En base a la evidencia descrita, la Sociedad Europea de Cardiología en sus guías de práctica clínica^{83,161}, seguidas por la Sociedad Española de Cardiología, ha establecido la utilidad o eficacia de los distintos tratamientos. Las últimas recomendaciones se resumen en la figura 13.

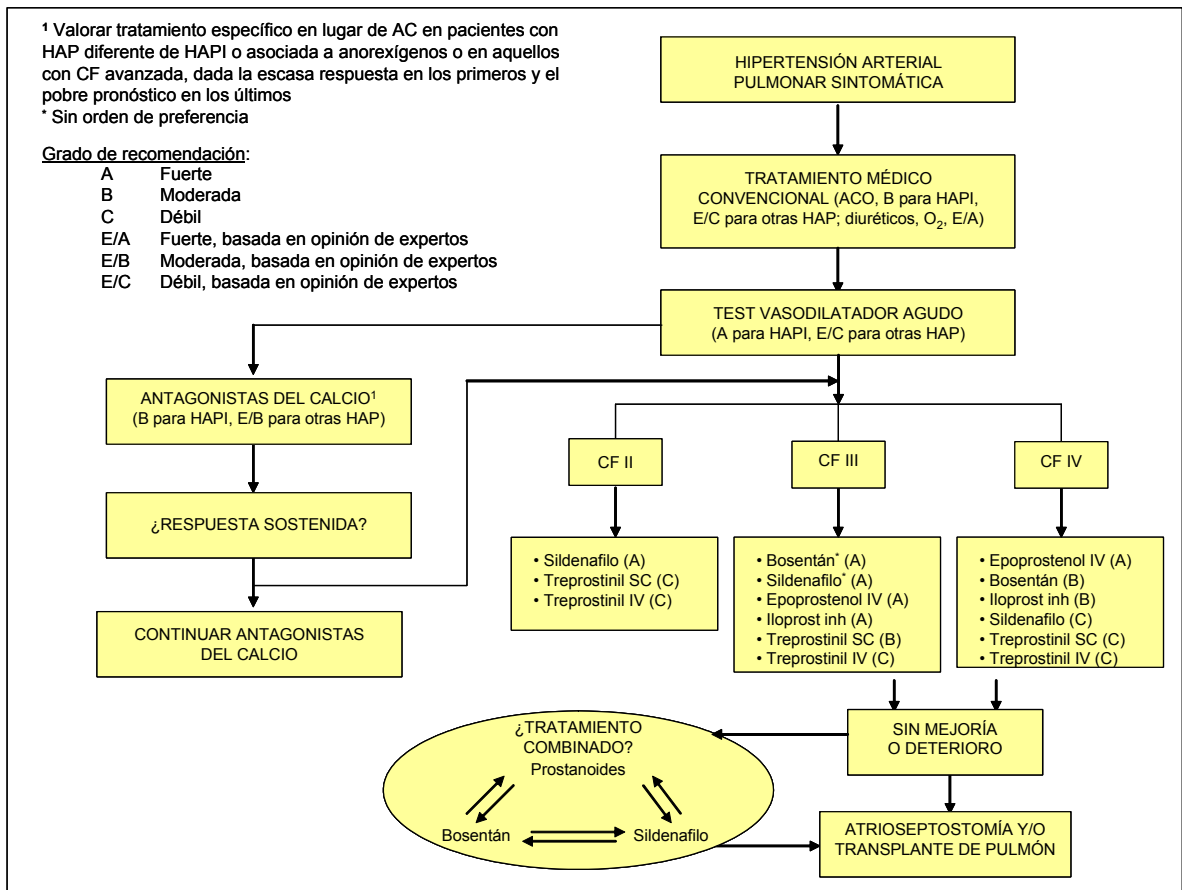


Figura 13. Algoritmo terapéutico actual¹⁶¹. ACO: anticoagulantes orales.

1.11 PRONÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

1.11.1 HISTORIA NATURAL. ETIOLOGÍA Y PARÁMETROS DEMOGRÁFICOS

La historia natural de la HAPI fue descrita en los años 90 en los pacientes del registro NHLBI²⁰¹. La mediana estimada de supervivencia fue de 2.8 años, con tasas de supervivencia al año, 2 y 5 años de 68%, 48% y 34% respectivamente. Otras series han demostrado una historia natural similar^{202,203}. El pronóstico de la HAP asociada a otras enfermedades es menos conocido y difiere en algunos aspectos al de los pacientes con HAPI (figura 14)¹⁰⁸.

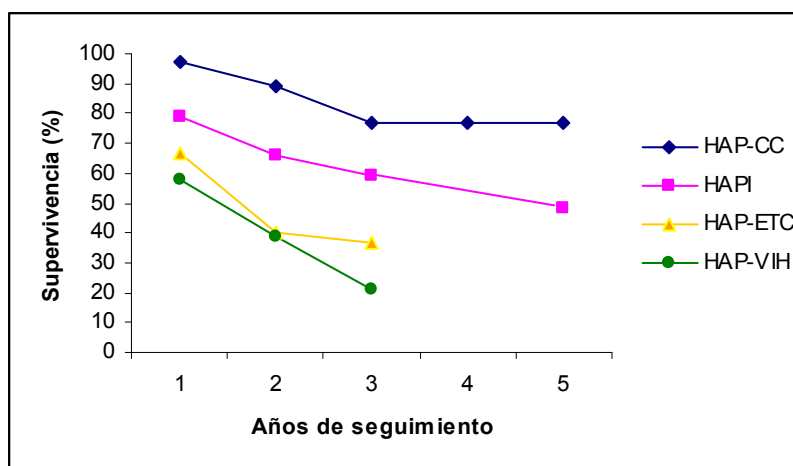


Figura 14. Supervivencia observada en función de la etiología. Adaptado de McLaughlin et al¹⁰⁸. CC: cardiopatías congénitas. HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática. ETC: enfermedades del tejido conectivo. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

En el registro NHLBI²⁰¹ ni la edad, ni el sexo ni el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fueron predictores de supervivencia. Los datos obtenidos de otras series arrojan resultados inconsistentes¹⁰⁸. Un estudio reciente ha identificado la raza asiática y afroamericana como un factor de riesgo de incremento de mortalidad, relacionado con factores biológicos o socioeconómicos²⁰⁴.

1.11.2 CLASE FUNCIONAL

Varios estudios han demostrado que la existencia de CF III-IV en el momento del diagnóstico o del inicio del tratamiento es un predictor independiente de mortalidad. En el registro

NHLBI²⁰¹, la supervivencia media para los pacientes en CF I-II era de 58,6 meses, en CF III de 31,5 meses y en CF IV de sólo 6. Por otro lado, la respuesta de la CF tras el inicio de epoprostenol también ha demostrado ser un predictor de supervivencia^{119,120}: los pacientes que persistían en CF III-IV tras 3 meses de tratamiento, presentaban una supervivencia a los 3 años del 33% que pasaba a ser del 88% si evolucionaban a CF I-II¹¹⁹.

1.11.3 PARÁMETROS HEMODINÁMICOS

El pronóstico de la HAP depende principalmente del estado del VD. Diversos **parámetros hemodinámicos basales** han demostrado ser los mejores predictores de mortalidad en la HAPI. En el registro NHLBI²⁰¹ la presión media de aurícula derecha (PADm), el índice cardíaco (IC) y la PAPm se asociaron significativamente a un incremento de mortalidad en el análisis multivariado: un valor de PADm > 20 mm Hg se asoció con una supervivencia media de un mes mientras que fue de 48 meses si la PADm era menor de 10 mm Hg. Un valor de IC < 2 l/min/m² se correspondió con una supervivencia media de 17 meses, que llegaba a 43 si el IC era de 4 l/min/m². Otros indicadores hemodinámicos de mal pronóstico son el grado de elevación de la RVP, así como el nivel de desaturación de oxígeno en la arteria pulmonar (< 63%)^{108,164,202,204}.

La PAPm es un indicador de mal pronóstico cuando se comparan pacientes con elevaciones ligeras con aquellos que tienen elevaciones más acusadas: en el registro NHLBI la supervivencia media de los pacientes con PAPm < 55 mm Hg fue de 48 meses y tan sólo de 12 para aquellos con valor > 85²⁰¹. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con HAP severa, el significado pronóstico de la PAPm es modesto^{127,204,205}. De hecho, en estadios avanzados de la enfermedad, un valor de PAPm inferior a 65 se asocia a un incremento de la mortalidad. El descenso de PAPm en estos casos se debe a la severa disfunción sistólica del VD¹¹⁹.

En base a los datos derivados del registro NHLBI se construyó una fórmula matemática que permite estimar la supervivencia de cada paciente a partir de los valores de la PAPm, PAD e IC, obtenidos en el momento del diagnóstico, que ha sido validada en la práctica clínica²⁰². Los parámetros hemodinámicos basales parecen tener menor valor pronóstico en pacientes con HAPI

tratados con epoprostenol. De todos ellos, la PADm parece ser el único predictor de mortalidad^{119,120}.

La **respuesta vasodilatadora positiva** es un elemento predictor de buen pronóstico en numerosos trabajos^{202,206}. Los pacientes con HAPI respondedores tienen un excelente pronóstico, con una supervivencia del 95% a los 5 años, bajo tratamiento calcioantagonista¹⁰⁷. Siempre hay que verificar la respuesta sostenida tanto clínica como hemodinámica en estos pacientes¹⁰⁹. La significación pronóstica de la respuesta vasodilatadora positiva en pacientes con otras formas de HAP no ha sido bien evaluada hasta el momento.

1.11.4 PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS

El ecocardiograma es un elemento imprescindible en la evaluación pronóstica de los pacientes con HAP. Varios estudios han correlacionado diversos hallazgos ecocardiográficos con el pronóstico de estos pacientes. Es interesante destacar que las variables que han demostrado tener valor pronóstico no son las que directamente se correlacionan con el valor de la presión pulmonar. La presencia de **derrame pericárdico** se asocia a menor capacidad de ejercicio, mayor dilatación de AD, mayor IT y desplazamiento del septo, así como mayor mortalidad¹⁰⁰. La **dilatación de AD**, el **grado de insuficiencia tricúspide** y el **índice de excentricidad** también han demostrado ser predictores de mortalidad o necesidad de trasplante^{205,207}. La presencia de un elevado valor de **índice Tei** (> 0,83) también es un marcador pronóstico de supervivencia⁹⁹. El índice **TAPSE** se correlaciona con el grado de disfunción y remodelado del VD pero también con la mortalidad: se ha demostrado que valores superiores a 1,8 cm implican una supervivencia a uno y dos años del 94 y 88% respectivamente, mientras que con valores inferiores ésta es del 60 y 50%²⁰⁸.

La mejoría de estos parámetros son un indicador de la respuesta al tratamiento, y paralelamente, de la mejoría en la capacidad de ejercicio. En un subgrupo de pacientes del ensayo BREATHE-1¹⁷⁹, en los que se realizó estudio ecocardiográfico basalmente y tras 16 semanas de tratamiento con bosentán vs placebo²⁰⁹, la distancia recorrida en el T6M aumentó y

se observó una mejoría en diversos parámetros ecocardiográficos relacionados con la geometría y función del VD.

1.11.5 TEST DE 6 MINUTOS

Diversos trabajos han puesto de manifiesto la utilidad del T6M en la valoración pronóstica basal y tras iniciar tratamiento en los pacientes con HAP. Miyamoto et al¹³², en un grupo de 43 pacientes con HAP, comprobaron como el T6M fue el único predictor independiente de supervivencia, mediante análisis multivariado, entre un grupo de variables no invasivas que incluían la presencia de derrame pericárdico (razón de riesgo 0,986, IC 95% 0,973-0,999 p 0,0381). Además los pacientes que caminaban < 332 m presentaron una mortalidad mucho mayor que los que caminaban más. Sitbon et al¹¹⁹ analizaron la supervivencia en 178 pacientes con HAPI en CF III-IV y determinaron, mediante análisis univariado, que una distancia basal < 250 m era un fuerte predictor de mortalidad (razón de riesgo de 2,2, IC 95% 1,31-3,69, p 0,003). Al cabo de 3 meses con epoprostenol, si la distancia era < 380 metros la supervivencia era también inferior (86%, 64% y 56% comparada con 99%, 88% y 81% a 1, 2 y 3 años respectivamente si la distancia era mayor, p 0,0005; razón de riesgo 2,62, IC 95% 1,45-4,74, p 0,001). Otro trabajo interesante es el de Paciocco et al²¹⁰ realizado en 34 pacientes con HAPI: una distancia basal \leq 300 m incrementaba 2,4 veces el riesgo de mortalidad mientras que una desaturación \leq 10% lo hacía en un 2,9 (con un incremento del 26% del riesgo de muerte por cada 1% de descenso en la saturación, p 0,02). El seguimiento medio fue de 26 meses.

1.11.6 ERGOESPIROMETRÍA

Valor pronóstico en disfunción ventricular izquierda

Desde los años 90 la ergoespirometría es empleada como una potente herramienta en la selección de pacientes con disfunción severa de VI para trasplante cardíaco, basándose en el reconocido valor pronóstico de sus variables: un valor de VO₂ pico inferior a 14/ml/kg/min bajo tratamiento médico se consideró de mal pronóstico e indicación del trasplante²¹¹. Posteriormente, un VO₂ pico inferior al 50% del VO₂ predicho se consideró más potente que el valor de 14 ml/kg/min para predecir la necesidad de trasplante²¹².

Hoy día, la mayoría de los trabajos realizados remarcan un valor pronóstico superior de las variables relacionadas con la eficiencia ventilatoria: un valor del EqCO_2 en el UA > 34 o $> 130\%$ del predicho, respectivamente, se relacionan con peor pronóstico, sobre todo en pacientes con riesgo intermedio (VO_2 pico: 10-18 ml/kg/min)²¹³⁻²¹⁷. Este fenómeno puede explicarse porque mientras que el VO_2 pico depende del esfuerzo del paciente, las variables de eficiencia ventilatoria son totalmente independientes del mismo y mantendrían su valor pronóstico en situaciones de esfuerzo submáximo y en pacientes betabloqueados. Además, se ha demostrado que la existencia un patrón ventilatorio oscilante en reposo (descrito hasta en el 12% de estos pacientes) y persistente durante más del 60% del ejercicio tiene valor pronóstico independiente y adicional al resto de las variables²¹⁵.

Valor pronóstico en la hipertensión arterial pulmonar severa

La ergoespirometría también ha demostrado tener implicaciones pronósticas en la HAP. Sin embargo, debido a la complejidad de su interpretación y al escaso número de pacientes, los estudios publicados hasta la fecha son muy escasos^{218,219}. Wensel et al²¹⁸ describieron en 86 pacientes con HAPI como la ausencia de incremento de la TA sistólica (TAS) por encima de 120 mmHg o la presencia de un VO_2 pico $< 10,4$ ml/kg/min se relacionaron, en análisis multivariado, con un incremento de la mortalidad (TAS: razón de riesgo 0,955, p 0,004; VO_2 pico: razón de riesgo 0,814, p 0,002). Así, la supervivencia al año de los pacientes con TAS > 120 mm Hg es del 93% (IC 95% 86-100) comparada con un 34% (IC 95% 15-53) de los pacientes con TAS menor ($p < 0,001$), mientras que para los pacientes con un VO_2 pico > 10.4 ml/kg/min es del 91% (IC 95% 82-97) siendo del 50% (IC 95% 40-67) para los que tienen menos ($p < 0,001$). La ausencia de TAS ≤ 120 mmHg y de un $\text{VO}_2 \leq 10,4$ ml/kg/min predice una supervivencia al año del 97% (IC 95% 90-100) mientras que la presencia de ambos factores de riesgo, tan sólo del 23% (IC 95% 3-42). En este trabajo, no hubo diferencias significativas en cuanto al valor del VO_2 en los pacientes con o sin FOP. En cuanto a los parámetros de eficiencia ventilatoria (sólo se tuvieron en cuenta en los casos sin FOP), el Ve-VCO_2 slope (parámetro, como ya se ha dicho, equiparable al Eq CO_2 en el UA) sólo demostró valor pronóstico en el análisis univariado (razón de riesgo 1,027, IC 95% 1.010-1.044 p 0,003). En el trabajo de Andreassen et al²¹⁹ realizado con 60 pacientes con diversas formas de HAP sometidos a estudio hemodinámico, ergoespirometría y determinación de

NTproBNP, sólo éste y el VO₂ pico tuvieron valor pronóstico en cuanto a supervivencia en el análisis multivariado (VO₂: razón de riesgo 0,43, IC 95% 0,19-0,95, p 0,037).

Sin embargo, el resultado de estos estudios deber ser interpretado con cautela ya que se consideraron valores de VO₂ absolutos (y no valores porcentuales respecto a valores predichos según el sexo y parámetros antropométricos¹³⁷). Por ejemplo, las implicaciones pronósticas no son las mismas para una mujer de 56 años, 62 kg y altura de 152 cm con un VO₂ pico de 1035 ml/min (16,7 ml/kg/min) que para un hombre de 44 años, 70 kg y 160 cm, con un VO₂ pico de 1172 ml/min (16,7 ml/kg/min). Aunque aparentemente ambos tienen el mismo VO₂ por kg de peso, para la mujer representa un 76% del su VO₂ predicho, mientras que para el hombre es sólo de un 48%.

1.11.7 BIOMARCADORES

Recientemente varios biomarcadores han comenzado a ser utilizados en el manejo de los pacientes con HAP, habiendo demostrado su utilidad como marcadores pronósticos. Se caracterizan por su facilidad de medida, que permite el seguimiento de sus niveles y su reproducibilidad. Entre ellos tenemos el ácido úrico (AU) y el fragmento N-terminal del péptido natriurético cerebral (BNP), más conocido como NTproBNP^{220,221}.

Ácido úrico

La elevación de los niveles de **ácido úrico** es frecuente en los pacientes con HAP. Sin embargo, no es un marcador de origen cardíaco. Se especula que su origen se encuentre en la hipoxia tisular (muscular, cardíaca y pulmonar) secundaria a bajo GC que sufren estos pacientes: la hipoxia disminuye los niveles de ATP y estimula a la xantina oxidasa, que interviene en la síntesis del AU²²²⁻²²⁵. En una serie de 90 pacientes²²² con HAPI su nivel fue de 7,5 (2,5) mg/ml comparado con 4,9 (1,2) en el grupo control (p < 0.001). Diversos trabajos han arrojado resultados contradictorios respecto a la correlación de los niveles de AU y los parámetros hemodinámicos. Mientras Nagaya et al²²² demostraron como el AU aumentaba con la disminución de GC (r -0.52, p<0.001), Sat O₂ en arteria pulmonar (r -0.48 p<0.001) y con el aumento de las RPT (r 0.57 p < 0.001), sin correlación con los valores de PAPm, otros autores no encontraron correlación alguna con estos parámetros²²⁴. Voelkel et al²²³ hallaron una correlación significativa positiva con la

PADm (sin hallar relación entre el AU y la PAPm y el GC) que sugiere una relación entre el fallo del VD y el aumento de AU. Por otro lado, los niveles de AU se incrementan conforme lo hace la CF²²² y disminuyen cuando aumenta el T6M, tal como lo demostró el trabajo de Bendayan²²⁴: con la CF, $r = 0.66$ $p < 0.001$ y con el T6M $r = -0.35$ $p = 0.03$.

El AU también ha sido estudiado como marcador de respuesta al tratamiento (disminución de sus niveles^{222,223}) y también ha demostrado su papel como marcador pronóstico independiente en diferentes estudios^{218,222,224} tanto en pacientes con HAPI como con HAP asociada a ETC²²⁵, aunque un análisis con curvas ROC no ha podido asignarle un poder predictivo satisfactorio¹⁰⁸. No debemos olvidar que los niveles de AU dependen de diversas variables: fármacos (diuréticos), edad, ingesta, función renal, hipoxia y poliglobulia, entre otros, lo que provoca una disminución de su rendimiento como marcador de respuesta a fármacos en ensayos y en la práctica clínica^{127,220}.

NTproBNP

El péptido natriurético cerebral (BNP) se sintetiza en los miocitos ventriculares. Inicialmente, se libera como una prohormona (proBNP) de 108 aminoácidos. Posteriormente, una endoproteasa lo escinde en dos fragmentos: BNP, forma activa, de 32 aminoácidos, que representa el fragmento C-terminal, y, el NT-proBNP, de 76 aminoácidos, biológicamente inactivo, y que representa el fragmento N-terminal. Los estímulos para su síntesis y liberación son la sobrecarga de volumen y presión, pero también la isquemia, la endotelina-1, angiotensina II y la interleukina-1 β así como agonistas α - β adrenérgicos²²⁶⁻²²⁸. El BNP actúa sobre tres tipos de receptores (NPR-A, NPR-B y NPR-C) y, a través de la producción intracelular de GMPc como segundo mensajero, disminuye el volumen intravascular, estimula la diuresis e inhibe los sistemas renina-angiotensina-aldosterona y simpático^{220, 226}.

La eliminación del BNP se realiza por varios mecanismos: aclaramiento a través de receptores (NPR-C), degradación por endopeptidasas y excreción pasiva a través de múltiples órganos incluyendo el riñón. El NTproBNP carece de mecanismos de aclaramiento activos, siendo eliminado de forma pasiva a través de diferentes órganos (músculo, hígado, riñón). La eliminación renal de BNP y NTproBNP es similar (15%-20% respectivamente)²²⁸. La vida media del BNP es

tan sólo de 20 minutos. Sin embargo, la del NTproBNP es mucho mayor llegando a alcanzar los 120²²⁷. Este hecho y su estabilidad a temperatura ambiente (de 7 a 10 días a 4 °C y meses a -20 °C) facilita el manejo de las muestras y su uso en la práctica clínica diaria. Los niveles de NTproBNP aumentan con la edad (mayores de 65 años, valor 1.5 veces > que los menores de 65), con el sexo femenino (mujeres 1.5 veces > que hombres), aunque se recomienda tener en cuenta sólo la edad, y, con la insuficiencia renal, mientras que son menores en los obesos²²⁰. Los valores normales oscilan entre 68 y 112 pg/ml y son 6 veces superiores a los de BNP, aunque ambos se liberan de forma equimolecular. A la hora de hacer la determinación es recomendable que el paciente no haya realizado ejercicio y que haya estado tumbado o sentado durante al menos 15 minutos, ya que tanto el ejercicio como la bipedestación aumentan sus valores^{226,229}.

Un nivel de NTproBNP > 395 pg/ml ha demostrado ser un marcador de HAP en pacientes con esclerodermia asintomáticos con una sensibilidad entre 56-69% y una especificidad entre 95-100%^{230, 231}. Por otro lado, se ha demostrado su correlación con variables hemodinámicas y ecocardiográficas que denotan fallo de VD: aumenta conforme lo hace la PADm, RVP y disminuye el IC, la TA sistémica y la SatO₂ en arteria pulmonar, tanto en pacientes con HAPI como con otras formas de HAP^{219,221,231-234}. Sin embargo, con la PAPm no siempre se ha encontrado una correlación significativa²²¹. En una serie de 55 pacientes, 35 con HAPI, se encontraron correlaciones positivas entre NTproBNP y parámetros como el ratio del área VD/VI (r 0,6 p < 0,001), la presencia de derrame pericárdico (r 0,51 p 0,002), el índice Tei (r 0,44 p 0,001), el diámetro de la vena cava inferior en la inspiración (r 0.47 p < 0.001) y negativas con el tiempo de aceleración del flujo pulmonar (r -0,61 p 0,001). No se encontró correlación entre NTproBNP y la velocidad de la insuficiencia tricúspide ni el gradiente transtricuspídeo²²¹. Un trabajo reciente ha descrito un valor de NTproBNP > 1685 pg/ml como marcador de disfunción sistólica del VD (FEVD < 42%, estimada mediante RNM) con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 94%^{235,236}.

Los niveles de NTproBNP aumentan conforme se deteriora la CF de los pacientes con HAP²¹⁹. En una serie de 68 pacientes con HAP asociada a esclerodermia, el nivel de NTproBNP en pacientes en CF III-IV era de 1677 (2835) vs 325 (388) pg/ml en los casos en CF II (p 0,02)²³¹. Con respecto al T6M el NTproBNP también ha demostrado correlación, aunque variable, en

diversos trabajos. Fijalkowska et al²²¹ hallaron un valor de $r -0,6$ ($p < 0,001$) en 55 pacientes con diversas formas de HAP, y de $-0,67$ ($p < 0,001$) en el subgrupo de 36 pacientes con HAPI. Otros autores, tan sólo encontraron una tendencia en la disminución de la distancia recorrida conforme aumentaban los niveles de NTproBNP ($r -0,31$ $p 0,052$)²³³. Williams et al²³¹ distinguieron, en pacientes con HAP asociada a esclerodermia, un valor de NTproBNP de 1478 (2691) pg/ml para los pacientes que caminaban menos de 350 m y de 325 (989) para los que caminaban más ($p < 0,001$). Sin embargo, son muy escasos los trabajos que correlacionan el nivel de NTproBNP con la ergoespirometría en la HAP. De entre todos sus parámetros, sólo lo hacen con el VO_2 pico: $r -0,42$ $p 0,003$ ²¹⁹.

Este biomarcador también ha demostrado ser un marcador de respuesta positiva al tratamiento, tanto médico^{219,237} como quirúrgico (tromboendarterectomía)²²⁰, con descensos en sus niveles y reascenso de los mismos cuando hay empeoramiento²³¹. Sin embargo, no podemos olvidar que las determinaciones seriadas del NTproBNP pueden verse influidas por empeoramientos de la función del VD no relacionadas con la progresión de la enfermedad pero sí con infecciones o crisis de hipertiroidismo²²⁰.

Diversos trabajos han evaluado al NTproBNP como marcador de supervivencia. En la serie de Andreassen et al²¹⁹, sólo el VO_2 pico: 12.6 (4.4) vs 8.9 (2.8) ml/kg/min, ($p < 0.01$), en supervivientes vs no supervivientes, y el nivel de NTproBNP: 1780 (1940) vs 3703 (2830) pg/ml, ($p < 0.01$) se consideraron predictores independientes de mortalidad en el análisis multivariado (VO_2 pico: razón de riesgo 0,43, IC 95% 0,19-0,95, $p 0,037$; NTproBNP: razón de riesgo 6,18 IC 95% 2,36-16,22, $p < 0,001$). Los pacientes con cifras de NTproBNP > 1423 pg/ml, presentaron una supervivencia mucho menor (60% a los 20 meses vs 90%, $p 0,01$) que aquellos que tenían cifras menores. Este resultado es similar al hallado por Fijalkowska et al²²¹: un valor basal > 1400 pg/ml presentó una sensibilidad del 88%, una especificidad del 53% y un valor predictivo negativo de mortalidad del 91% para el grupo completo (55 pacientes). En el caso de los pacientes con HAPI (17 pacientes) la sensibilidad fue del 100%, la especificidad del 56% y el valor predictivo negativo del 100%. Durante un seguimiento de 3 años, la mortalidad en el grupo con nivel < 1400 pg/ml fue del 8%, comparada con 44% en el grupo con mayor nivel. En el subgrupo con HAPI los

porcentajes fueron 0 y 41% respectivamente. Estos resultados han sido discutidos y actualmente se considera que son precisos más estudios que los avalen²³⁸.

1.11.8 RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Es importante identificar a aquellos pacientes que no presentan una respuesta favorable a los 3 meses de iniciado un tratamiento o estando previamente estables empeoran, ya que este comportamiento se relaciona con menor supervivencia^{119,120}. En estos casos debemos intensificar el tratamiento (utilizar epoprostenol, combinar fármacos) e incluso iniciar valoración pretrasplante.

En la práctica clínica diaria de nuestra unidad²³⁹, se reevalúa la situación cada 3-6 meses, estableciendo como objetivo que el paciente se encuentre en perfil de bajo riesgo. Si la respuesta al tratamiento es buena y el paciente permanece estable en bajo riesgo se continúa con el mismo tratamiento. Si por el contrario, se encuentra en situación de alto riesgo, se inicia un manejo terapéutico más agresivo. Los criterios de alto y bajo riesgo se especifican en la tabla 10.

Bajo	Determinante de riesgo	Alto
No	Evidencia clínica de insuficiencia cardíaca	Sí
Estabilidad CF II	Progresión	Rápida CF III persistente o CF IV
> 400 m	T6M	< 350 m
< 600 pg/ml y ↓	NTproBNP*	> 1400 pg/ml y ↑
Disfunción leve del VD	Ecocardiograma	Derrame pericárdico Disfunción grave del VD
Disfunción leve del VD	Hemodinámica	↑ PADm ↓ IC < 2 l/min/m ³ ↓ Sat O ₂ en AP < 63%

Tabla 10. Factores que definen el perfil de riesgo de la enfermedad. * Los niveles de corte de NTproBNP aún no están claramente definidos.

2 HIPÓTESIS Y OBJETIVO

Esta Tesis Doctoral ha recogido toda la casuística y experiencia de la Unidad de Pruebas Funcionales del Hospital Doce de Octubre en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, procedentes de la Unidad de Hipertensión Pulmonar del mismo hospital, unidad pionera y de referencia en nuestro país en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, con los siguientes objetivos:

2.1 OBJETIVOS PRINCIPALES

- Describir el comportamiento durante el ejercicio mediante ergoespirometría en pacientes con hipertensión arterial pulmonar severa.
- Definir qué parámetros clínicos, ecocardiográficos y biomarcadores actúan como factores determinantes de la respuesta al ejercicio evaluada por ergoespirometría.

2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Analizar el papel de la CF en la valoración de la capacidad de ejercicio en los pacientes con HAP.
- Analizar el papel del T6M en la valoración de la capacidad de ejercicio en los pacientes con HAP
- Analizar el papel del NTproBNP y del estudio ecocardiográfico en la valoración de la capacidad de ejercicio de los pacientes con HAP.

3 MATERIAL Y MÉTODO

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio transversal con recogida de datos entre Diciembre de 2006 y Diciembre de 2007.

3.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio estuvo formada por el conjunto de pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) procedente de la Unidad de Hipertensión Pulmonar del Hospital 12 de Octubre de Madrid, centro de referencia nacional en esta patología, que contaba con un total de 222 pacientes vivos en el momento de la realización de este estudio.

- **Criterios de inclusión:** pacientes con HAP severa en CF I-III de la WHO pertenecientes a los subgrupos de HAPI, SAT, VIH y colagenosis. Todos ellos habían sido diagnosticados mediante cateterismo cardíaco derecho: PAPm en reposo ≥ 25 mm Hg con PCP ≤ 16 mm Hg y RVP > 3 unidades Wood
- **Criterios de no inclusión:** pacientes con PCP > 16 mm Hg, HAP asociada a hipertensión portal, cardiopatías congénitas, síndrome de Eisenmenger, HAP tromboembólica, enfermedad venooclusiva o hemangiomas capilar pulmonar.
- **Criterios de exclusión:** rechazar participación (negativa a firmar consentimiento informado). Enfermedad pulmonar grave: FEV1 (volumen máximo espirado en el primer segundo de espiración forzada) / CVF (capacidad vital forzada) < 0.5 y/o CPT (capacidad pulmonar total) $< 70\%$ del teórico y/o coeficiente de difusión del CO (monóxido de carbono) $< 50\%$ del teórico. Limitación aguda o crónica (excluida la disnea) que limite la capacidad de llevar a cabo las determinaciones del estudio (T6M y ergoespirometría).

3.3 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

- **Muestreo:** consecutivo, es decir, todos los pacientes que acudieron a la unidad de HAP entre diciembre de 2006 y diciembre de 2007, cumplían criterios de inclusión y no presentaban criterios de no inclusión o exclusión. La muestra total estuvo formada por 85 pacientes.

3.4 PROTOCOLO DE ESTUDIO

El protocolo general del estudio aparece esquematizado en la figura 15.

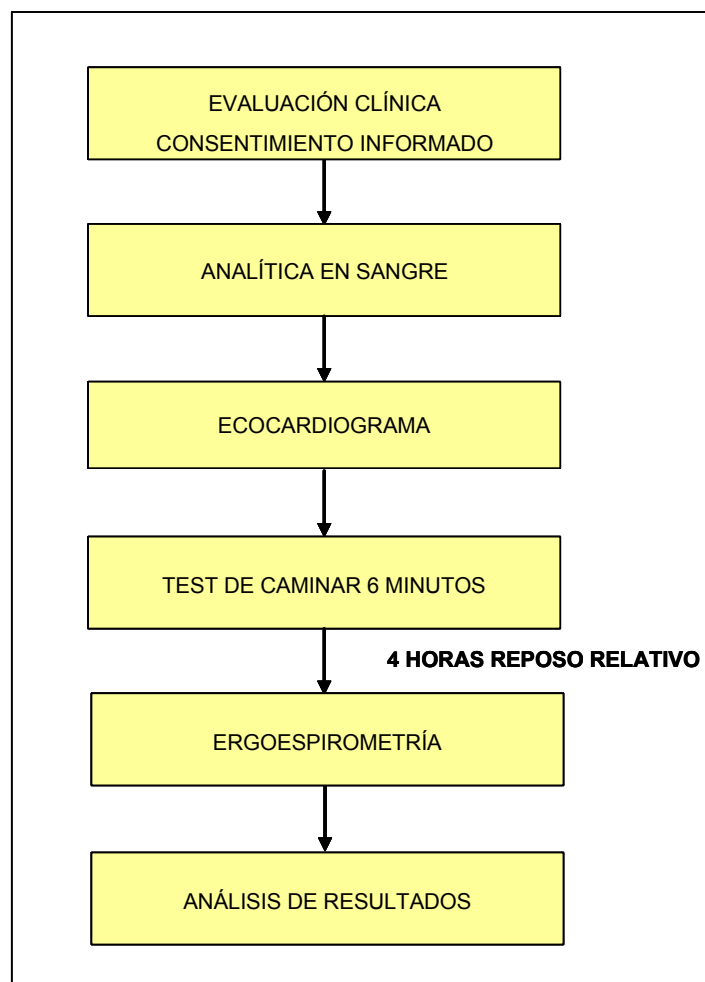


Figura 15. Protocolo del estudio

3.5 MATERIAL Y METODOLOGÍA

3.5.1 EVALUACIÓN CLÍNICA. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Tras la llegada a la consulta de la Unidad de HAP se expuso al paciente la metodología del estudio, explicándole el proceso de realización de las pruebas, tras lo cual se solicitó que firmara el consentimiento informado que autorizaba al equipo médico a la realización de las mismas. Posteriormente se recogieron las variables demográficas, epidemiológicas y clínicas (incluyendo cateterismo derecho y espirometría) de la historia clínica del paciente así como su peso y talla. Se estimó la CF (WHO), se realizó la exploración física y los ajustes de tratamiento que fueron precisos.

Se consideró aparte el cateterismo derecho de los pacientes respondedores en el test agudo vasodilatador realizado, como mínimo, un año tras iniciar tratamiento con calcioantagonistas.

3.5.2 ANALÍTICA. EXTRACCIÓN Y ANÁLISIS DE BIOMARCADORES

Seguidamente, mediante punción venosa, se extrajeron las muestras sanguíneas para la medida de biomarcadores (ácido úrico, NTproBNP), cifras de hemoglobina (g/dl), hematocrito (%), creatinina (mg/dl) y ácido úrico (mg/dl). Se dejó canalizada vía periférica.

Las muestras de sangre destinadas a la determinación de **NTproBNP** fueron congeladas a -20 °C (un estuche de reactivo sirve para múltiples determinaciones). Para medir su concentración se utilizó el test Elecsys proBNP II que se encuentra incorporado en el módulo Elecsys Modular Analytics E170. El procedimiento se basa en un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia que emplea anticuerpos monoclonales que reconocen dos epítomos situados en la región N-terminal del proBNP. La emisión de luz producida por la reacción quimioluminiscente se mide directamente con un fotomultiplicador.

Para la determinación de **ácido úrico** en suero/plasma se utilizó el procedimiento de Roche Ácido Úrico Plus que se encuentra incorporado en el analizador Modular P. El

procedimiento se basa en una reacción colorimétrica y la participación de la enzima uricasa que desdobra el ácido úrico a alantoína y peróxido de hidrógeno. El peróxido reacciona en presencia de la peroxidasa, TODSS (N-etil-N-(2-hidroxi-3-sulfopropil)-3-metilanilina) y la 4-aminofenazona para formar el colorante quinonaimina. La intensidad cromática del colorante rojo formado es directamente proporcional a la concentración del ácido úrico y se mide fotométricamente

3.5.3 ECOCARDIOGRAFÍA

En todos los pacientes se realizó una ecocardiografía bidimensional según las recomendaciones estandarizadas²⁴⁰, mediante un ecocardiógrafo Vingmed Vivid-7 (General Electric Vingmed, Horten, Noruega). Las imágenes se obtuvieron con un transductor de 3-3,5 MHz y se almacenaron en formato *cineloop* de tres latidos consecutivos para el posterior análisis. Los estudios fueron realizados por un único ecocardiografista experto en HAP. Para cada variable, el resultado final se obtuvo de la media de tres ciclos. El análisis *offline* se realizó mediante el *software* comercializado EchoPAC (General Electric Vingmed, Horten, Noruega).

Las variables obtenidas fueron:

1. Variables relacionadas con el VI:

- Área diastólica (AreaDiaVI): en plano apical 4-cámaras, en telediástole (cm²)
- Área sistólica (AreaSisVI): en plano apical 4-cámaras, en telesístole (cm²)
- Función sistólica: fracción de eyección (FEVI) por el método de Simpson monopiano (volúmenes sistólico y diastólico) en plano apical 4-cámaras (%).
- Función diastólica:
 - o Onda E protodiastólica del flujo transmitral (Emit): en Doppler convencional (m/seg).
 - o Onda A telediastólica de contracción auricular del flujo transmitral (Amit) en Doppler convencional (m/seg).

- Tiempo de deceleración de la onda E (TDE) del flujo transmitral en Doppler convencional (ms).

2. Variables relacionadas con el VD:

- Diámetro diastólico del VD (VDd) en plano apical 4-cámaras, en el tracto de entrada, a nivel de la unión del tercio proximal con los dos tercios distales del VD (cm)
- Área diastólica de VD (AreaDiaVD) en plano apical 4-cámaras, en telediástole (cm²)
- Área sistólica de VD (AreaSisVD) en plano apical 4-cámaras, en telesístole (cm²)
- % fracción de acortamiento del VD (Fracco), como el resultado de (Área diastólica – Área sistólica) x 100 / Área diastólica, en plano apical 4-cámaras (%).
- TAPSE (*tricuspid annular plane systolic excursion*): modo M en plano apical 4-cámaras (mm).
- Índice de Tei de VD (Tei VD): calculado según refieren Tei et al⁹⁸ [(TRIV + TCIV) / período eyectivo VD] mediante Doppler-pulsado convencional a nivel de los velos de la válvula tricúspide y de la válvula pulmonar. TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica. TCIV: tiempo de contracción isovolumétrica (figura 16).

3. Otras variables relacionadas con las cámaras cardíacas derechas:

- Área de la aurícula derecha (AreaAD): en plano apical 4-cámaras, en telesístole (cm²).
- Grado de insuficiencia tricúspide (IT): semicuantitativo por Doppler color: ligera / moderada / severa.

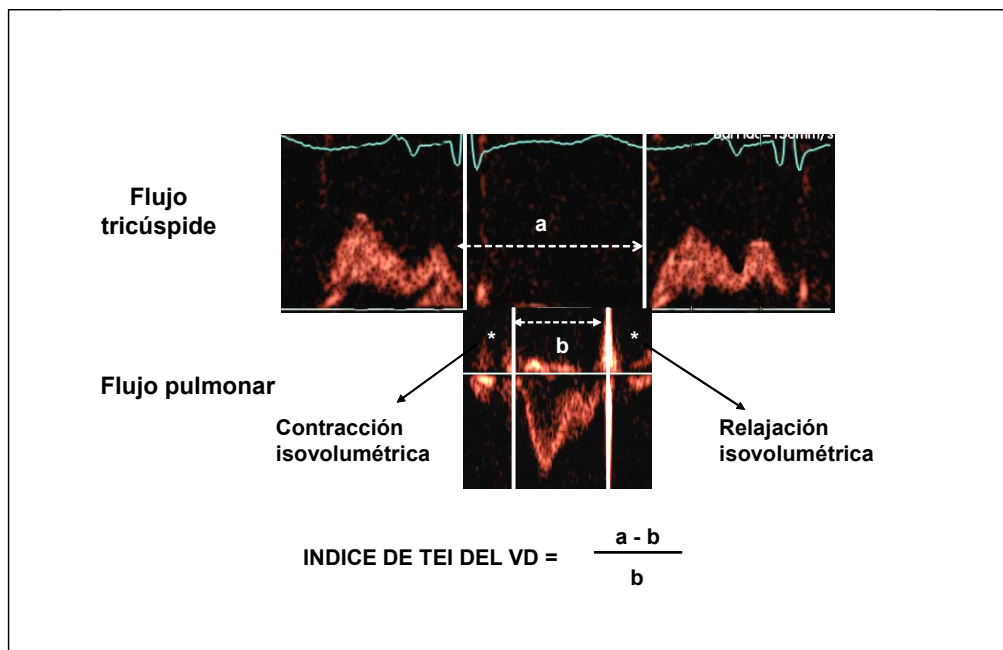


Figura 16. Cálculo del Índice Tei del VD.

4. Variables de interdependencia ventricular:

- Índice de excentricidad diastólico del VI (IndExdDias): en plano paraesternal, eje corto, a nivel de los músculos papilares, como el ratio del diámetro mayor de VI (paralelo al septo interventricular) y el diámetro menor del VI (perpendicular al anterior), durante la telediástole.
- Índice de excentricidad sistólico del VI (IndExcSis): en plano paraesternal, eje corto, a nivel de los músculos papilares, como el ratio del diámetro mayor de VI (paralelo al septo interventricular) y el diámetro menor del VI (perpendicular al anterior), durante la telesístole.
- Ratio de áreas VD / VI (Ratio VD/VI): obtenido en plano apical 4-cámaras, como el ratio entre el área telediastólica del VD / área telediastólica del VI.

5. Variables hemodinámicas:

- Volumen sistólico (VS): estimado mediante la fórmula $2\pi D^2 \times \text{VTI}_{\text{TSVI}}$, donde D es el diámetro del tracto de salida del VI a nivel de la inserción de los velos aórticos y el

VT_{TSVI} es la integral bajo la curva del doppler pulsado a nivel del TSVI en plano apical 5 cámaras (ml).

- Gasto cardíaco (GCeco) obtenido al multiplicar el volumen sistólico por la FC (l/min).
- Gradiente VD-AD (grad VD/Ad): calculado por el método descrito por Yock et al²⁴¹, obteniendo la máxima velocidad de regurgitación de la IT y aplicando la fórmula de Bernouilli ($P = 4V^2$) mediante la velocidad de máxima regurgitación tricúspidea (mm Hg).
- Presión en aurícula derecha media (PADm): estimada mediante el método de colapsabilidad de la vena cava inferior (mm Hg)²⁴².

3.5.4 TEST DE CAMINAR 6 MINUTOS

El T6M se realizó según el método descrito en la literatura^{125,126}, bajo supervisión de un enfermero adscrito a la Unidad de HAP. Se llevó a cabo en un pasillo recto de 25 metros de longitud, entre las 10:00 - 11:00 de la mañana. A lo largo del mismo se colocó una silla, a disposición del enfermo. Se utilizó un cronómetro para contabilizar los 6 minutos así como un tensiómetro automático y pulsioxímetro. Antes de comenzar la prueba se indicaba al paciente que debía caminar la mayor distancia posible durante los 6 minutos marcados. No se realizó *encouragement* (expresiones de ánimo por parte de la persona que supervisa la prueba). Se permitieron las paradas de descanso, advirtiéndole al paciente que debía reanudar la marcha tan pronto como se sintiese capaz de ello. Los criterios para detener la prueba fueron: mareo, confusión, disnea severa, angina, fatiga o claudicación muscular. Se estimaron la TA, FC y SatO₂ antes y después de la prueba así como los metros totales caminados.

3.5.5 ERGOESPIROMETRÍA

La totalidad de las ergoespirometrías se realizó en el laboratorio de la Unidad de Pruebas Funcionales del Servicio de Cardiología del Hospital 12 de Octubre de Madrid, a la misma hora del día (14:00 – 15:00) y con unas condiciones de temperatura ambiental en un rango de 20-25 °C.

Fueron llevadas a cabo por un cardiólogo, que realizó las pruebas, y un médico especialista en Medicina de la Educación Física y el Deporte, que colaboró en su interpretación, ambos con amplia experiencia en la realización de esta prueba. Tras el T6M, se dejaban transcurrir 4 horas de reposo relativo. Al principio de este período de tiempo el paciente podía ingerir una comida ligera. Básicamente, la ergoespirometría consistió en una prueba de esfuerzo precedida de una fase de obtención de datos en reposo (datos basales) seguida de un período de recuperación controlada.

Material

Cicloergómetro

Cicloergómetro ERGOMETRICS®, modelo Ergoselect 100 P (figura 17). Se trata de un cicloergómetro de freno electromagnético cuyo intervalo de carga comprende de 5 a 990 W para un intervalo rotacional de de 30 a 130 rpm. Exactitud de la carga de acuerdo con norma DIN-VDE 0750-238. Permite introducir una carga mínima de 5 W en cada estadio cuando se utiliza manualmente. La altura del sillín puede ajustarse de forma mecánica para individuos entre 120 y 200 cm de altura. Presenta dos pantallas: para el investigador (LCD) con teclado de membrana, para ajuste de protocolos, y para el paciente (LED) donde se especifica el número de revoluciones por minuto.

Monitor de electrocardiografía e impresora

Se empleó el monitor y la impresora de ECG del ergómetro Quinton 4500 (3303 Monte Villa Parkway Bothell, WA 98021, USA) programado en modo manual.

Analizador de gases y neumotacógrafo

Modelo Oxycom (Erich Jaeger GmbH & CO, Leibnizstrasse 7, D-97204, Hoechberg, Alemania). Se trata de un sistema integrado en el que existe una cámara de análisis de gases, donde se analizan continuamente la fracción espirada de CO₂ (por infrarrojos) y de O₂ (mediante sistema paramagnético) y un neumotacógrafo que mide los flujos espiratorios. Calculando el retraso en el tiempo entre estas dos informaciones, el aparato ofrece toda la serie de parámetros ergoespirométricos en cada respiración (“breath by breath”). Las muestras de aire de cada

espiración para analizar las concentraciones de O₂ y CO₂ son recogidas mediante un capilar de plástico conectado a una boquilla “Triple V” a través de la cual respira el paciente. La boquilla se sustenta sobre una mascarilla de látex que ocluye herméticamente boca y nariz y lleva una pieza de plástico (Neumotac) que a través de un transductor de presión envía información a la unidad de flujo o neumotacógrafo de la cantidad de aire que pasa a su través. El sistema es capaz, al mismo tiempo, de procesar la señal analógica procedente del registro electrocardiográfico para el cálculo de la frecuencia cardíaca. El software del programa (LabManager) permite el análisis de estos datos, ofreciendo resultados mediante el promedio de respiraciones en intervalos de tiempo de 15 segundos, así como la conversión de los parámetros analizados a condiciones STPD, ATPS y/o BTPS. También permite la representación gráfica de cualquiera de los parámetros analizados durante la realización de la ergoespirometría a tiempo real.

Protocolo de ejercicio

Antes de la prueba, se ajustó adecuadamente la altura del sillín del cicloergómetro, se obtuvo un ECG en reposo (12 derivaciones) y se recogieron los siguientes parámetros: TA, FC y Sat O₂. Al mismo tiempo se explicó al paciente en que consistía el procedimiento. Tras colocar la mascarilla que soporta la boquilla Triple V se esperó a obtener un valor de RER lo más próximo a 0,85. Posteriormente se recogieron los parámetros espirométricos basales durante los dos minutos inmediatamente anteriores al inicio del ejercicio. Los pacientes no realizaron calentamiento antes del desarrollo de la prueba (figura 17).

El protocolo utilizado (figura 18) fue incremental en rampa, con una carga inicial teórica de 0 watos e incrementos de 5 watos / 45 segundos (6,67 watos·min⁻¹). El paciente debía mantener una cadencia de pedaleo de 40-60 rpm, previamente ajustada en el cicloergómetro, que asegura que se está realizando la carga prefijada. La prueba finalizó cuando el paciente no era capaz de mantener una frecuencia de pedaleo igual o superior a 40 rpm o bien cuando aparecía cualquiera de los signos o síntomas indicativos de interrumpir una ergometría. En ese momento, se redujo la carga del cicloergómetro a 0 watos y se pedía al paciente que continuase pedaleando durante 1 minuto y posteriormente en reposo durante 4 minutos más (período de recuperación).

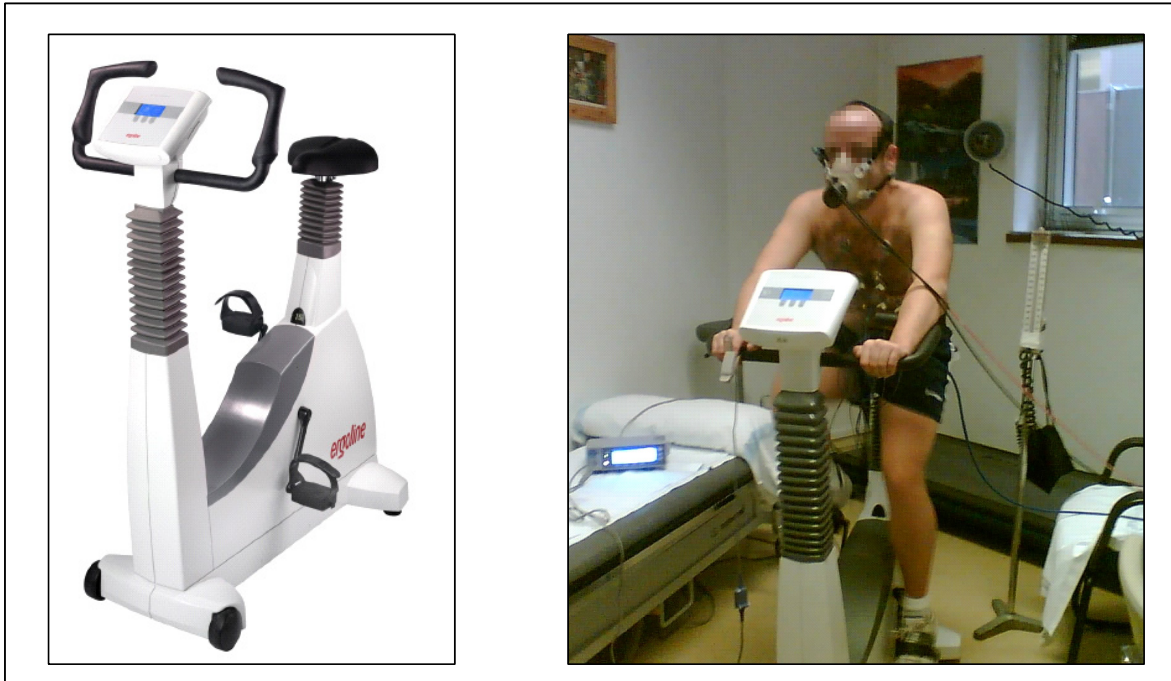


Figura 17. Derecha: cicloergómetro empleado en la realización de las ergoespirometrías. Izquierda: paciente realizando la ergoespirometría.

Parámetros ergométricos

Durante la realización del esfuerzo, se mantuvo el registro ECG continuo en el monitor, obteniéndose registros de 12 derivaciones en papel cada 2 minutos (durante los 10 últimos segundos antes de cada minuto par) y en el momento de la detención. Durante la fase de recuperación se obtuvieron registros en papel en los últimos 10 segundos antes del minuto 3 y 5. La monitorización ECG se mantuvo de forma continua durante la recuperación (figura 18).

La TA se midió en la arteria braquial con un esfigmomanómetro de mercurio, antes de iniciarse la prueba (en reposo) y durante los últimos 30 segundos de cada dos minutos de ejercicio. Además se medía en el máximo esfuerzo y en los últimos 30 segundos de los minutos 1, 3 y 5 de recuperación. Las medidas de la TA se registraron en papel.

La Sat O₂ se monitorizó mediante pulsioximetría de forma continua tanto durante el ejercicio como durante la recuperación, registrándose en papel al mismo tiempo que la TA y el ECG.

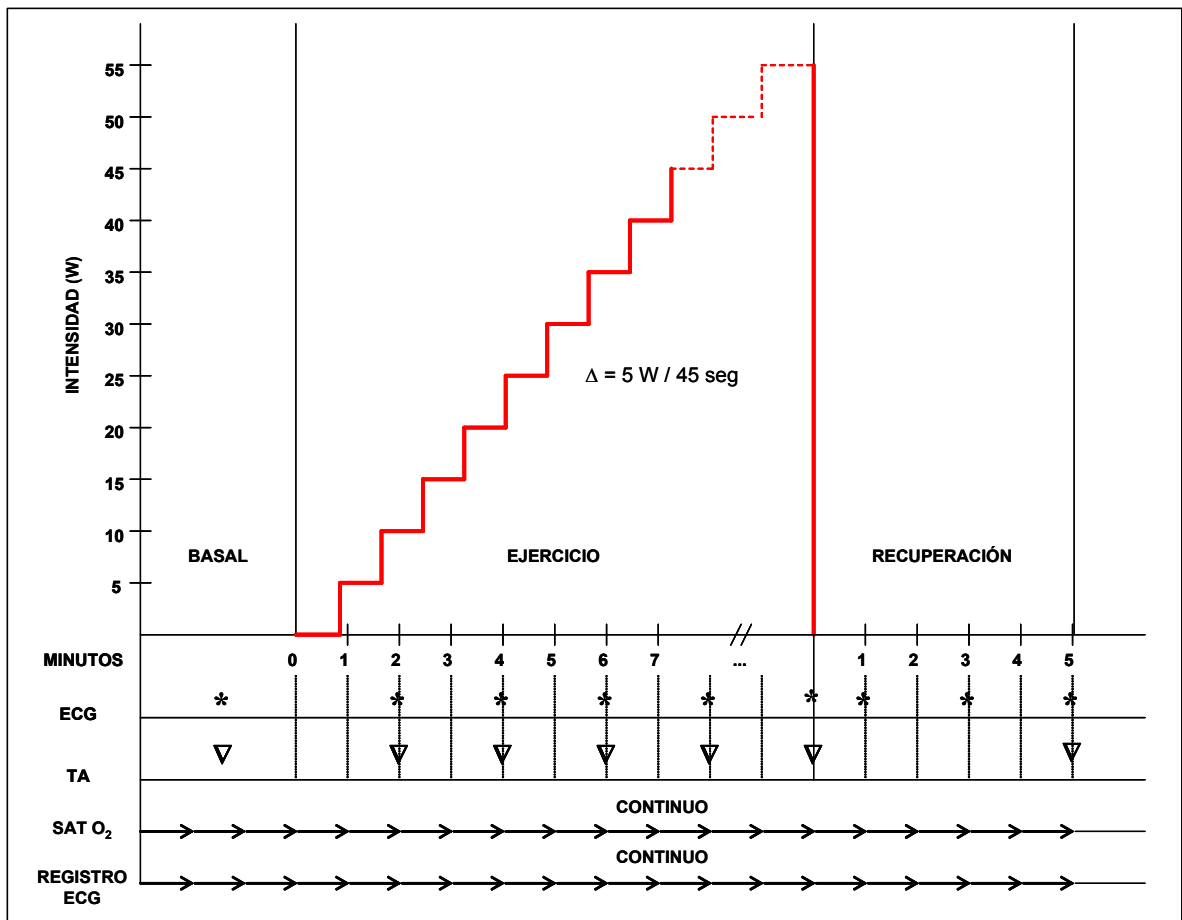


Figura 18. Esquema que representa los parámetros determinados durante la ergoespirometría así como el momento de la prueba en que se registra cada uno de ellos.

El monitor presenta una salida que permite la entrada de la FC en el “software” del analizador de gases, de forma que este parámetro se recogió continuamente.

Los parámetros ergométricos se describen en tabla 11.

Parámetros ergoespirométricos

El equipo integrado de analizador de gases y neumotacógrafo permite la obtención de registros respiración a respiración (“breath by breath”) para la medición del VO_2 , VCO_2 , en el aire espirado y V_e . Las medidas comenzaron a registrarse en reposo 2 minutos antes de iniciar la prueba y se registraron continuamente durante la realización del ejercicio y 5 minutos de recuperación a partir del momento de haber finalizado el esfuerzo. Los parámetros que se

registraron son el promedio de los valores obtenidos de cada respiración durante intervalos de tiempo de 15 segundos¹³⁷. Se detallan en tabla 11.

Parámetros ergoespirométricos	Parámetros ergométricos
<ul style="list-style-type: none"> - Consumo de oxígeno (VO_2) - Producción de dióxido de carbono (VCO_2) - Pulso de oxígeno (PO_2) - Umbral anaeróbico (UA) - Cociente respiratorio o RER (VCO_2 / VO_2) - Ventilación (V_e) - Equivalente ventilatorio para O_2 y CO_2 (Eq O_2, Eq CO_2) - Presión parcial de O_2 y CO_2 al final de la espiración (Pet O_2 y Pet CO_2) - Frecuencia respiratoria (FR) 	<ul style="list-style-type: none"> - Frecuencia cardíaca (FC) - Frecuencia cardíaca máxima teórica (FCMT: $220 - \text{edad}$) - % FCMT - Tensión arterial (TA) basal y al esfuerzo - Carga total alcanzada (W) - Tiempo de esfuerzo - Motivo de detención - Saturación de O_2 (Sat O_2)

Tabla 11. Parámetros ergoespirométricos y ergométricos.

Metodología de determinación del umbral anaeróbico

El UA se definió según los criterios del método de los equivalentes ventilatorios¹³⁷. El UA se situó en el momento en el que comenzaba a aumentar el equivalente de O_2 (Eq O_2 : V_e / VO_2) sin aumento concomitante del equivalente de CO_2 (Eq CO_2 : V_e / VCO_2) (figura 19).

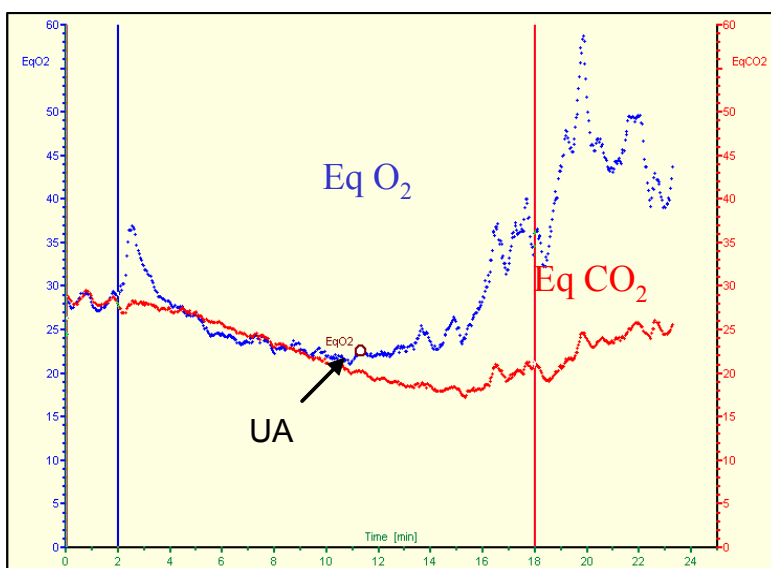


Figura 19. Determinación del UA según la metodología de los equivalentes.

3.6 VARIABLES

3.6.1 VARIABLES DEPENDIENTES O DE RESPUESTA

Se derivan de la ergoespirometría, y de ellas, la más importante y que mejor cuantifica la capacidad de ejercicio es el VO_2 pico o cantidad máxima de O_2 que el organismo extrae del aire inspirado por unidad de tiempo en un esfuerzo realizado hasta la máxima intensidad tolerada. Es muy importante determinar el valor porcentual respecto al VO_2 máximo predicho (% VO_2 pred) según el sexo, la edad y parámetros antropométricos del paciente. Se definen como:

- **Consumo pico de oxígeno (VO_2):** valor de VO_2 más alto alcanzado durante la prueba (ml/min y ml/kg/min).
- **Valor porcentual del VO_2 pico (% VO_2 pred) con respecto al VO_2 máximo predicho para una determinada edad, sexo, peso y altura:** se estima según las fórmulas desarrolladas por Wasserman¹³⁷.

3.6.2 VARIABLES INDEPENDIENTES

Resto de variables derivadas de la ergoespirometría¹³⁷

1. Ergométricas:

- Intensidad de trabajo: W
- FC inicial y máxima: l/min
- Valor porcentual de la FC máxima alcanzada respecto a la FCMT (frecuencia cardíaca máxima teórica): % FCMT. FCMT: 220- edad
- TA sistólica y diastólica inicial y final: mm Hg
- Incremento de la TA sistólica (TA sistólica inicial – TA sistólica final) (mm Hg)
- Saturación de O_2 inicial y final: %
- Tiempo de ejercicio: min
- Motivo de detención

2. Ergoespirométricas¹³⁷

- Producción de dióxido de carbono (VCO_2): ml/min, ml/kg/min.

- Consumo de oxígeno en el umbral anaeróbico (VO_2 en UA): ml/min, ml/kg/min
- Valor porcentual del VO_2 en UA respecto al VO_2 pico (UA % VO_2 pico): %
- Valor porcentual del VO_2 en UA respecto al VO_2 en UA predicho (% VO_2 UA pred, considerado al 60% del VO_2 máximo predicho): %
- Pulso de oxígeno (PO_2), basal, en UA y pico definido como VO_2 / FC : ml
- Valor porcentual del PO_2 respecto al PO_2 predicho (que se estima mediante el cociente VO_2 predicho / FCMT): %
- Cociente respiratorio o RER ($\text{VCO}_2 / \text{VO}_2$)
- Equivalente ventilatorio para el O_2 y CO_2 (Eq O_2 : V_e / VO_2 , Eq CO_2 : V_e / VCO_2) basales, en el UA y en el pico
- Valor predicho del Eq CO_2 en el UA según edad y sexo (% Eq CO_2 pred). Se consideran los valores predichos descritos en la literatura¹⁴⁷
- Presión parcial de O_2 y CO_2 basal, en UA y en el pico (Pet O_2 y Pet CO_2): mm Hg
- Ventilación (V_e): l
- Frecuencia respiratoria (FR): rpm

Demográficas

Incluyen: edad, sexo, peso y altura.

Epidemiológicas

Incluyen: etiología de la HAP, año de inicio de síntomas, año del diagnóstico (realización del CCD), año de inicio del tratamiento específico, meses de tratamiento específico, tipo de tratamiento inicial, tratamiento actual, tratamiento combinado (sí / no).

Clínicas

Incluyen: CF de la WHO (I-IV) al diagnóstico y el día de la realización del estudio y datos del CCD al diagnóstico. Los parámetros hemodinámicos que se valoraron son:

- Presión media de la aurícula derecha (PADm): mm Hg

- Presión capilar pulmonar media (PCP): mm Hg
- Presión arterial pulmonar sistólica (PAPs), diastólica (PAPd), media (PAPm): mm Hg
- Gasto cardíaco (GC): l/min
- Índice cardíaco (IC): estimado como GC/superficie corporal (l/min/m²)
- Resistencia vascular pulmonar arteriolar (RVP): estimada como (PAPm-PCP) / GC (uW)
- Saturación de O₂ en arteria pulmonar (Sat O₂ en AP): %
- Respuesta al test vasodilatador: sí / no

Analíticas

Hemoglobina (g/dl), hematocrito (%), creatinina (mg/dl), ácido úrico (mg/dl) y NTproBNP (pg/ml).

Test de 6 minutos

- Metros recorridos en el T6M al diagnóstico de la HAP: m
- Metros recorridos en el T6M el día del estudio: m
- Saturación de O₂ inicial y final: %
- TA sistólica y diastólica inicial y final: mm Hg
- FC inicial y final: lpm

Ecocardiográficas

1. Variables relacionadas con el VI:

- Área diastólica (AreaDiaVI): cm²
- Área sistólica (AreaSisVI): cm²
- Función sistólica: fracción de eyección (FEVI): %
- Función diastólica:

- Onda E protodiastólica del flujo transmitral (EMit): m/seg
- Onda A telediastólica del flujo transmitral (Amit): m/seg
- Tiempo de deceleración de la onda E (Emit): ms

2. Variables relacionadas con el VD:

- Diámetro diastólico del VD (VDd): cm
- Área diastólica de VD (AreaDiaVD): cm²
- Área sistólica de VD (AreaSisVD): cm²
- Fracción de acortamiento del VD (Fracco): %
- TAPSE (*tricúspid annular plane systolic excursión*): mm.
- Índice de Tei de VD (Tei VD).

3. Otras variables relacionadas con las cámaras cardíacas derechas:

- Área de la aurícula derecha (AreaAD): cm²
- Grado de insuficiencia tricúspide (semicuantitativo por Doppler color: ligera / moderada / severa)

4. Variables de interdependencia ventricular:

- Índice de excentricidad diastólico del VI (IndExdDias)
- Índice de excentricidad sistólico del VI (IndExcSis)
- Ratio de áreas VD / VI (Ratio VD/VI)

5. Variables hemodinámicas:

- Volumen sistólico del VI (VS): ml
- Gasto cardíaco (GCeco): l/min
- Gradiente VD-AD (grad VD/Ad): mm Hg
- Presión en aurícula derecha media (PADm): mm Hg

3.7 CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS Y ASPECTOS ÉTICOS

Se tuvieron en cuenta todas las medidas establecidas en la Ley Orgánica de Regulación de Tratamiento Automatizado de los Datos (LOTARD) 15/1999 del 13 de Septiembre (RCL 1999,2058) así como las consideraciones éticas para la experimentación en humanos (tanto la declaración de Helsinki con sus revisiones, el informe Belmont y otros documentos afines).

El Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Doce de Octubre, emitió la aprobación del proyecto de investigación el día 27 de Junio de 2006. Todos los pacientes otorgaron su consentimiento informado por escrito (Apéndice 1) antes de ser incluidos. Se entregó una copia de dicho consentimiento a cada paciente.

3.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos se introdujeron en una base de datos realizada en Access 2000 (Microsoft Office) para su adecuado procesamiento. El tratamiento estadístico se realizó mediante programa SPSS 14.00. El nivel de significación en todos los contrastes de hipótesis fue 0,05.

Variables cualitativas

Las variables cualitativas se resumieron con su distribución de frecuencias e intervalo de confianza al 95%. La asociación entre variables cualitativas se evaluó con el test de χ^2 o prueba exacta de Fisher en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor de 0,05

Variables cuantitativas

Se resumieron con medidas de posición (media) y de dispersión (desviación estándar, DE). Se comprobó la normalidad de todas las variables. Para la comparación de variables cuantitativas de distribución normal en dos grupos se empleó la prueba t de Student. En caso de distribuciones no normales, el equivalente no paramétrico U de Mann-Whitney y el ANOVA para

comparar variables cuantitativas en más de dos grupos o el equivalente no paramétrico Kruskal-Wallis.

Dado que la variable dependiente es cuantitativa se estudió la linealidad de las variables para estudiar la asociación estadística mediante regresión lineal simple. A su vez, y para controlar por los posibles factores de confusión, se ajustó mediante modelos de Regresión Lineal Múltiple. Se procedió a estudiar las correlaciones entre dos variables cuantitativas mediante el coeficiente de correlación. Se estudiaron posibles puntos de corte de las variables dependientes en relación con el cambio de riesgo en los factores determinantes.

4 RESULTADOS

La descripción de los resultados se estructura en los siguientes apartados:

4.1. Resultados del estudio descriptivo

4.2 Resultados de las correlaciones entre las distintas formas de valoración de la capacidad de ejercicio, ecocardiograma y biomarcadores.

4.3 Resultados de los análisis uni y multivariado.

4.1 RESULTADOS DEL ESTUDIO DESCRIPTIVO

4.1.1 DATOS DEMOGRÁFICOS AL DIAGNÓSTICO DE HAP

Nuestra muestra estuvo constituida por un grupo de 85 pacientes con HAP severa por enfermedad vascular pulmonar. El diagnóstico de la enfermedad se llevó a cabo entre enero de 1990 y septiembre de 2007 (figura 20). 62 (73%) eran mujeres; relación mujer / varón: 2,7.

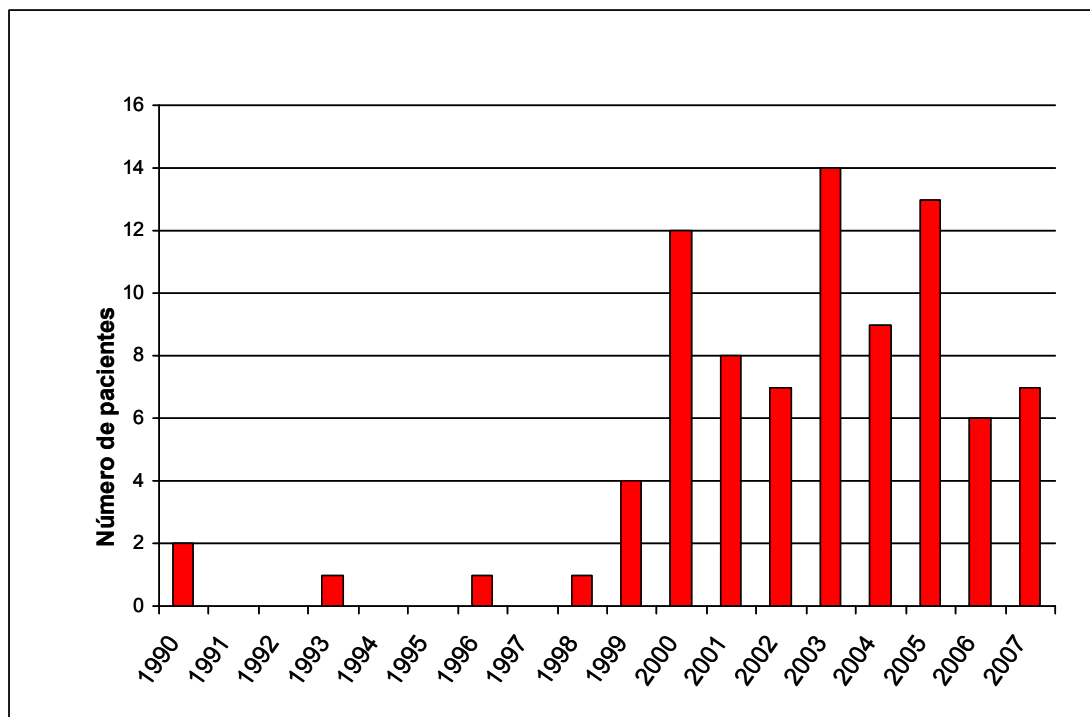


Figura 20. Número de pacientes diagnosticado en cada año entre 1990 y 2007.

La edad en el momento del diagnóstico era de 41 (14) años (rango 10-73) (figura 21).

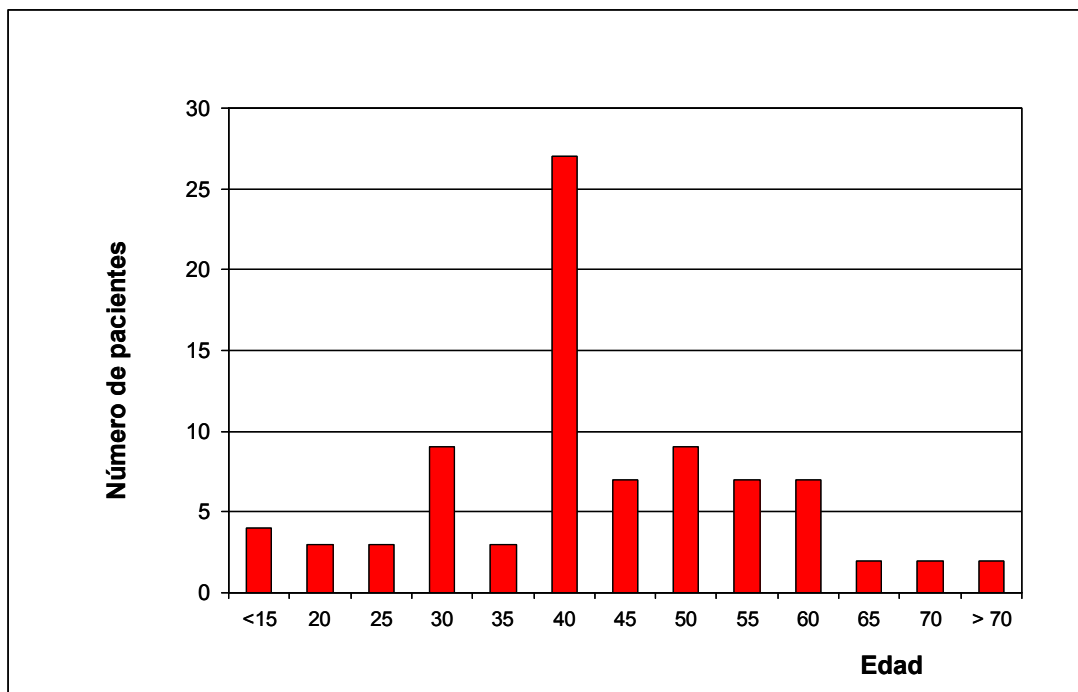


Figura 21. Número de pacientes en cada intervalo de 5 años de edad.

La etiología fue idiopática en 51 pacientes (60%), enfermedades del colágeno en 15 (17,6%), SAT en 14 (16,5%) y relacionada con infección por VIH en 5 (5,9%). En todos los pacientes se confirmó el diagnóstico mediante cateterismo derecho y en 67 (78,8%) se llevó a cabo un test agudo vasodilatador: 10 pacientes (11,8 %) fueron respondedores según los criterios descritos en la Introducción. Todos ellos presentaban HAPI, excepto un caso con colagenosis. Los valores de los parámetros hemodinámicos en el momento del diagnóstico se detallan en la tabla 12 y caracterizan a un grupo de pacientes con HAP de grado severo. El tiempo transcurrido desde la realización del cateterismo hasta la realización de la tesis fue de 50 (34) meses.

Todos los pacientes estaban sintomáticos en el momento del diagnóstico. La clase funcional de la WHO fue 2,86 (0,52): II en 18 pacientes (21,2%), III en 61 (71,8%) y IV en 6 (7,1%). Todos los pacientes, salvo los 6 en CF IV, fueron capaces de realizar T6M. La distancia recorrida fue de 404 (88) metros (rango 202-600).

	Media (DE)
PADm (mm Hg)	9 (6)
PSP (mm Hg)	97 (23)
PDP (mm Hg)	39 (13)
PAPm (mm Hg)	61 (15)
PCP (mm Hg)	10 (5)
GC (l/min)	4,1 (1,5)
IC (l/min/m ²)	2,4 (0,8)
RVP (UWood)	15 (8)
%Sat O ₂ AP	62 (11)

Tabla 12. Parámetros hemodinámicos en el cateterismo basal. PADm: presión aurícula derecha media. PSP: presión arteria pulmonar sistólica. PDP: presión arteria pulmonar diastólica. PAPm: presión arteria pulmonar media. PCP: presión capilar pulmonar. GC: gasto cardíaco. IC: índice cardíaco. RVP: resistencias vasculares pulmonares. % Sat O₂ AP: saturación de O₂ en la arteria pulmonar.

Todos los pacientes comenzaron tratamiento específico tras la confirmación del diagnóstico y según los resultados del test agudo vasodilatador. El intervalo medio de tiempo hasta el inicio del tratamiento fue de 2,3 meses. El 52% comenzó el tratamiento antes de transcurrido un mes tras el diagnóstico. El 38,8% (n = 33) inició bosentán; el 21,2% (n = 18) treprostín subcutáneo; el 10,6% (n = 9) iloprost inhalado y un porcentaje igual sildenafil. El 5,2 % (n = 6) precisó epoprostenol intravenoso continuo a través de catéter Hickman. Los 10 pacientes respondedores en el test agudo vasodilatador iniciaron tratamiento con amlodipino. Todos fueron dados de alta con tratamiento convencional asociado. 66 pacientes (56,9%) fueron anticoagulados con acenocumarol. Los 19 restantes presentaban contraindicaciones o habían sido diagnosticados antes de 1992, cuando aún no se conocía su efecto beneficioso. Se indicó oxigenoterapia continua a 15 pacientes (17,6%), 23 (27,1%) recibieron digoxina y 42 (49,4%) diuréticos.

4.1.2 DATOS DEMOGRÁFICOS EN EL MOMENTO DE REALIZACIÓN DE LA ERGOESPIROMETRÍA

El tiempo de evolución bajo tratamiento hasta la realización de la ergoespirometría fue de 49 (33) meses, rango (4-191). La edad de los pacientes en este momento era 45 (14) años, rango (16-78). 27 pacientes (31,8%) se encontraban en CF I de la WHO, 41 (48,2 %) en CF II y 17

(20%) en CF III. Ninguno se encontraba en CF IV (figura 22). La CF había mejorado respecto a la del diagnóstico: 1,88 (0,71) vs 2,86 (0,52), (p 0,004).

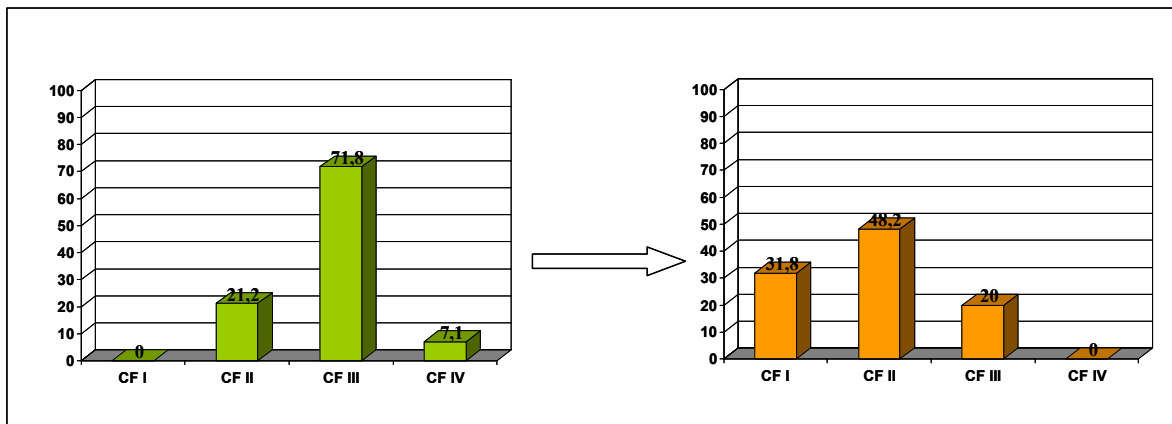


Figura 22. Evolución de la CF de la WHO. Izquierda, en el momento en el diagnóstico. Derecha, en el momento de la realización de la ergoespirometría.

Realizaban tratamiento combinado 44 pacientes (51,8%). Considerándolos globalmente: 48 (56,4%) recibía sildenafilo; 40 (47,1%), bosentán; 10 (11,8%), epoprostenol por vía intravenosa continua, 17 (20%) inhalaban iloprost y 15 (17,6%) recibían treprostinil por vía subcutánea. Tomaban digoxina 16 pacientes (18,8%), 23 (27%) oxigenoterapia domiciliar y 53 (62,3%) diuréticos. Todos recibían anticoagulación oral salvo 16 casos (18,8%), que presentaban contraindicaciones.

4.1.3 DATOS ANALÍTICOS Y BIOMARCADORES

El día de la realización del estudio se extrajo sangre a todos los pacientes para la determinación de sistemático de sangre y función renal así como la obtención de biomarcadores (ácido úrico y NTproBNP). Los datos se describen en la tabla 13.

	Media (DE)	Rango
Hemoglobina (g/dl)	15 (1,8)	10,1 – 19,8
Hematocrito (%)	44 (5,3)	28,4 – 57,6
Creatinina (mg/dl)	0,84 (0,23)	0,48 – 1,52
Ácido úrico (mg/dl)	5,8 (1,7)	3,3 - 11
NTproBNP (pg/ml)	697 (808)	10 - 3648

Tabla 13. Datos analíticos y biomarcadores. Mediana NTproBNP: 357 pg/ml

4.1.4 VALORACIÓN DE LA CAPACIDAD DE EJERCICIO

Según la CF

En el momento de la realización del estudio la CF era 1,88 (0,71): 27 pacientes (31,8 %) se encontraban en CF I de la WHO, 41 (48,2 %) en CF II y 17 (20 %) en CF III. No se hallaron diferencias en la CF entre varones y mujeres, ni en los distintos grupos etiológicos de la HAP ni en el grupo con cortocircuito derecha izquierda (CCDI). En la distribución por edades, se apreciaron diferencias significativas entre los pacientes en CF II, más jóvenes, y III: 42,5 (13,5) vs 53,1 (14,8) (p 0,018). Los pacientes en CF I y II, y, I y III presentaban edades similares: 43,4 (10,9) vs 42,5 (13,5), (p 0,1) y 43,4 (10,9) vs 53,1 (14,8), (p 0,055), respectivamente.

No se demostró asociación entre los meses de tratamiento y la CF, pero sí entre ésta y la necesidad de tratamiento combinado: mientras que sólo el 19% de los pacientes en CF I (n = 5) lo precisaban, lo hacía el 66% (n = 27) de los de CF II y el 76% (n = 13) de los de CF III (p < 0,001).

Según el T6M

Todos los pacientes fueron capaces de realizar el T6M (tabla 14). La distancia recorrida en el T6M fue significativamente mejor que la caminata al diagnóstico de la enfermedad: 469 (89) vs 404 (88), (p < 0,001), aunque en el cálculo de ésta se habían excluido a los 6 pacientes que por estar en CF IV no fueron capaces de caminar.

	Media (DE)	Rango
T6M (m)	469 (89)	235 - 720
TA sistólica basal (mm Hg)	116 (14)	82 - 159
TA sistólica final (mm Hg)	134 (18)	103 - 180
Δ TAS (mm Hg)	17,5 (16)	(-15) - 67
TA diastólica basal (mm Hg)	73 (10)	48 - 100
TA diastólica final (mm Hg)	81 (12)	60 - 120
Sat O₂ Basal (%)	95 (3)	82 - 100
Sat O₂ Final (%)	94 (5)	62 - 100
FC basal (lpm)	81 (13)	54 - 116
FC final (lpm)	99 (20)	52 - 160

Tabla 14. Resultados del T6M. Δ TAS: incremento de la Tensión arterial sistólica.

Según la Ergoespirometría

De los 85 pacientes, 5 no pudieron realizar la ergoespirometría. Todas eran mujeres, edad 52 (13,1) años, (rango 40-69): 4 no sabían pedalear y una no soportó la mascarilla por ansiedad. La etiología era HAPI en 3 (una en tratamiento con sildenafil, otra con bosentán y otra con sildenafil y epoprostenol) y en 2 asociada a ETC (ambas bajo sildenafil más iloprost). El tiempo de tratamiento era de 46,8 (18,8) meses (rango 21-71). Las dos pacientes en tratamiento único estaban en CF II, el resto, bajo tratamiento combinado, en CF III. El nivel de ácido úrico era de 5,44 (1,8) mg/dl y el NTproBNP de 737 (867) pg/ml (rango 106-1995). La distancia recorrida en el T6M al diagnóstico fue de 301 (71) metros. El día del estudio fue de 360 (57) metros.

Los resultados de la ergoespirometría incluyen: 1) valores de reposo; 2) en el umbral anaeróbico (UA) y 3) en el máximo esfuerzo.

Valores de reposo

Obtenidos durante los 2 minutos previos al inicio del ejercicio. Se presentan en la tabla 15.

	Media (DE)	Rango
FC (lpm)	84 (14)	80 - 170
TA sistólica (mm Hg)	116 (16)	80 - 170
TA diastólica (mm Hg)	75 (10)	50 - 100
Saturación O₂ (%)	96 (3)	82 - 100
Ve (l)	11,1 (2,8)	5 - 18
FR (rpm)	17 (4)	8 - 26
RER	0,84 (0,06)	0,7 - 1,07
VO₂ (ml / kg / min)	5,2 (1,1)	2,9 - 8,3
Eq O₂	29 (5,9)	18,4 - 47
Eq CO₂	34,4 (6,7)	23,2 - 55,7
Pet O₂ (mm Hg)	106 (8)	87 - 121
Pet CO₂ (mm Hg)	34 (6)	22 - 49

Tabla 15. Parámetros ergoespirométricos en reposo. FC: frecuencia cardíaca, TA: tensión arterial, Ve: ventilación, FR: frecuencia respiratoria, RER: cociente respiratorio (V_{CO_2} / V_{O_2}), VO_2 : consumo de oxígeno, Eq O₂: equivalente ventilatorio para el oxígeno (V_e / V_{O_2}), Eq CO₂: equivalente ventilatorio para el CO₂ (V_e / V_{CO_2}), Pet O₂ / CO₂: presión parcial al final de la espiración de oxígeno / dióxido de carbono.

Valores en el umbral anaeróbico

El UA se definió según el método de los equivalentes ventilatorios, descrito en Material y Métodos (figura 23). Pudo determinarse en 77 de los 80 pacientes (96%). En la tabla 16 se describen los parámetros ergoespirométricos en el UA.

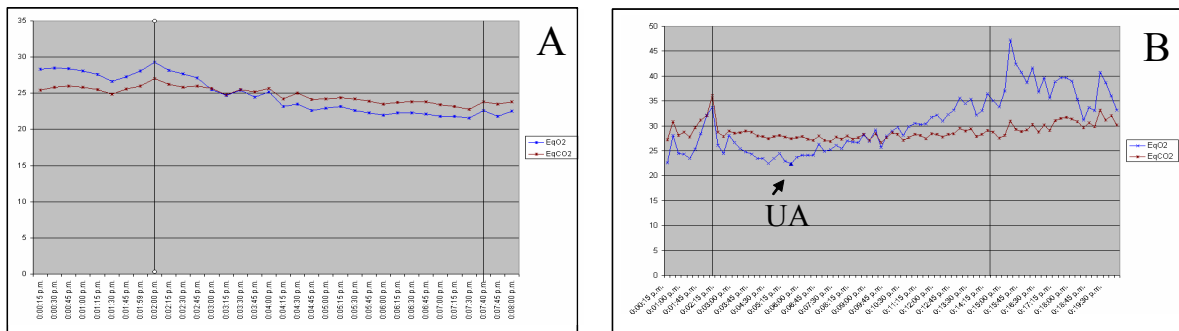


Figura 23. Ejemplos de la determinación del UA mediante el método de los equivalentes. Figura A: ejemplo en el que no fue posible la determinación del UA. Figura B: ejemplo en el que sí fue posible. El tiempo de ejercicio se encuentra comprendido entre las dos líneas verticales.

	Media (DE)	Rango
W (w)	25,6 (12,2)	5 - 65
Tiempo (min)	4,4 (1,8)	1 - 10,5
VO₂ en UA (ml / min)	794 (226)	480 - 1638
VO₂ en UA (ml / kg / min)	12,1 (2,5)	6,5 - 17,9
% VO₂ en UA pred (%)	73,9 (19,4)	35 - 130
RER	0,92 (0,08)	0,73 - 1,15
Eq O₂ en UA	30,4 (8,8)	18,8 - 64
Eq CO₂ en UA	33,2 (8,6)	18,8 - 62
% Eq CO₂ pred (%)	122,4 (32,2)	73 - 220
Pet O₂ (mm Hg) en UA	106 (10)	81 - 130
Pet CO₂ (mm Hg) en UA	35 (8)	17 - 59

Tabla 16. Parámetros ergoespirométricos en elUA. El VO₂ en el UA se expresa como el VO₂ en ese momento y % respecto al VO₂ en el UA predicho (estimado como un 60% del VO₂ máximo predicho).

Valores máximos

Se describen en la tabla 17. Todas las pruebas excepto una finalizaron por decisión del paciente. Sólo una fue interrumpida a criterio del investigador por Sat O₂ del 71%, con marcada cianosis, si bien la paciente, que cumplía criterios de CCDI, había superado el UA y el RER era de

1,00. La mayoría de los pacientes, 39 (48,8 %), se detuvieron por disnea, 38 (47,5 %) por fatiga muscular (claudicación del cuádriceps) y 2 (2,5%) por sensación de mareo, aunque sin hipotensión arterial y con adecuada taquicardización y saturación (TA 190/95 mm Hg, 145 lpm / 94% de la FCMT, Sat O₂ 93% y TA 170/80 mm Hg, 132 lpm / 73% FCMT y Sat O₂ 94%, respectivamente).

	Media (DE)	Rango
W (w)	55,1 (18,5)	25 - 105
Tiempo (min)	8,7 (2,8)	4 - 17
FC (lpm)	138 (21)	90 - 190
% FCMT	79 (10)	51 - 99
TA sistólica (mm Hg)	154 (26)	110 - 230
TA diastólica (mm Hg)	86 (14)	60 - 120
Δ TA sistólica (mm Hg)	38 (20)	(-5) - 100
Sat O₂ (%)	92 (7)	67 - 100
Ve (l)	51 (15,7)	28 - 99
FR (rpm)	34 (7)	21 - 60
VO₂ pico (ml / min)	1177 (344)	680 - 2470
VO₂ pico (ml / kg / min)	17,8 (4,1)	8,8 - 27,4
% VO₂ predicho (%)	65,4 (17,4)	29 - 105
UA % VO₂ pico	68,3 (8,1)	51 - 85
Pulso pico (ml)	8,8 (2,5)	4,5 - 17,1
% Pulso predicho (%)	84,9 (21,7)	36 - 159
RER	1,13 (0,1)	0,9 - 1,66
Eq O₂ pico(mm Hg)	43,5 (14,6)	22,6 - 90,2
Eq CO₂ pico(mm Hg)	38,6 (12,5)	20,2 - 76,4
Pet O₂ pico(mm Hg)	117 (12)	93 - 185
Pet CO₂pico (mm Hg)	31 (9)	14 - 51

Tabla 17. Parámetros ergoespirométricos en máximo esfuerzo. UA%VO₂ pico: % del VO₂ en UA respecto al pico.

No se detectaron arritmias ni eventos importantes durante la realización de las pruebas. Cinco pacientes (6,25 %) mostraron hipotensión arterial en máximo esfuerzo. Uno de ellos mantuvo TA en meseta, partiendo de 115/70, con descenso a 110/70 en máximo esfuerzo. En el resto, la TA subió con el esfuerzo inicialmente y luego descendió en máximo esfuerzo entre 10 y 20 mm Hg, siendo siempre superior a la cifra basal. En ningún caso el descenso fue sintomático. Los cinco pacientes alegaron disnea como causa de detención.

Ningún paciente mostró un comportamiento en meseta de la curva de VO_2 compatible con un valor máximo, por lo que consideramos VO_2 pico al máximo alcanzado. Siguiendo el criterio de maximalidad definido por un valor de RER > 1,1, 23 pacientes (28,75%) no lo cumplieron. El valor de RER representado en la tabla 17 corresponde al momento de finalización del ejercicio.

4.1.5 DATOS DEL ESTUDIO ECOCARDIOGRÁFICO

Se describen en la tabla 18.

Variables	Media (DE)	Rango
Relacionadas con el VI		
ÁreaDiaVI (cm ²)	18,8 (4,9)	10,8 - 33,4
ÁreaSisVI (cm ²)	9 (3,5)	4 - 18,5
FEVI (%)	73,4 (7,9)	56 - 88
Emit (m / s)	0,67 (0,19)	0,3 - 1,1
Amit (m / s)	0,67 (0,19)	0,02 - 1,28
TDEmit (ms)	226,8 (53,3)	157 - 372
Relacionadas con el VD y AD		
VDd (mm)	43,4 (8,4)	26 - 64
ÁreaDiaVD (cm ²)	24,3 (7,2)	10,6 - 41,3
ÁreaSisVD (cm ²)	17,5 (6,2)	7 - 32,6
Fracco (%)	28,5 (9,3)	6,9 - 54,5
TAPSE (mm)	17,1 (4,8)	9 - 31
TeiVD	0,62 (0,27)	0,14 - 1,37
AreaAD (cm ²)	21,1 (8,1)	8,7 - 46, 8
Interdependencia ventricular		
IndExcDia	1,47 (0,32)	1 - 2,5
IndExcSis	1,96 (0,74)	1,01 - 4,8
Ratio VD /VI	1,4 (0,6)	0,6 - 3,3
VS (ml)	54,6 (15,8)	24 - 105
Hemodinámicas		
GCeco (l/min)	4,08 (1,06)	1,86 - 6,67
GradVD/AD (mm Hg)	77 (19)	35 - 124
PADm (mm Hg)	7 (3,5)	1 - 15

Tabla 18. Parámetros ecocardiográficos. ÁreaDiaVI / ÁreaSisVI: área diastólica / sistólica de VI. FEVI: fracción de eyección del VI. Emit / Amit: onda E / A del flujo transmitral. TDEmit: tiempo de deceleración de la onda E. VDd: diámetro diastólico de VD. ÁreaDiaVD / ÁreaSisVD: área diastólica / sistólica del VD. Fracco: % de la fracción de acortamiento del VD. TAPSE: *tricuspid annular plane systolic excursion*. TeiVD: Índice Tei del VD. AreaAD: área de AD. IndExcDia/Sis: índice de excentricidad diastólico/sistólico del VI. Ratio VD/VI: ratio de áreas VD/VI. VS: volumen sistólico. GCeco: gasto cardíaco. Grad VD/AD: gradiente de presión entre VD y AD. PAD-m: presión en AD media.

En cuanto a la presencia de insuficiencia tricúspide, 11 (14,9%) pacientes no la presentaban, era ligera en 39 (52,7%), moderada en 15 (20,3%) y severa en 9 (12,2%).

4.1.6 CORTOCIRCUITO DERECHA – IZQUIERDA: IMPACTO SOBRE LA CAPACIDAD DE EJERCICIO, BIOMARCADORES Y EL ECOCARDIOGRAMA

Analizando los criterios de cortocircuito derecha-izquierda (CCDI) descritos en la literatura¹⁵⁵, 20 pacientes (25%) los cumplían. En 11 de ellos, se pudo demostrar FOP en el ECO mediante suero salino agitado, en 9 no. De los 60 pacientes sin CCDI, 59 no tenían FOP en el ECO, uno sí (aunque no funcionante). Por tanto, 12 pacientes (15%) presentaron FOP en ECO (en uno de ellos no funcionante).

El análisis de las principales variables demográficas, biomarcadores así como la CF y T6M en valor absoluto entre ambos grupos no demostró diferencias significativas. Los datos se describen en la tabla 19.

	CCDI (n = 20)	No CCDI (n = 60)	p
Edad	42,2 (9)	45,2 (14,7)	0,39
Meses de Tto	34,4 (27,4)	54,2 (34,9)	0,024
CF WHO	2,1 (0,6)	1,75 (0,7)	0,05
Hemoglobina (g/dl)	15,4 (2,1)	14,8 (1,7)	0,24
NTproBNP (pg/ml)	812 (854)	656 (800)	0,45
A. úrico (mg/dl)	5,9 (1,3)	5,7 (1,8)	0,7
T6M al diagnóstico (m)	403 (83)	413 (87)	0,7
T6M (m)	458 (69)	482 (91)	0,3

Tabla 19. Datos demográficos, biomarcadores, CF y T6M entre pacientes con y sin CCDI.

No se demostró asociación entre la presencia de CCDI y la distribución por sexos, etiología, CF de la WHO, motivo de la detención, ni la necesidad de epoprostenol ni de tratamiento combinado: 14 pacientes con CCDI (70%) realizaban tratamiento combinado mientras que lo hacían 27 (45%) del grupo sin cortocircuito (p 0,053). Sin embargo, la presencia de CCDI se asoció con una mayor necesidad de oxigenoterapia: 10 pacientes (50%) con CCDI realizaban tratamiento con oxígeno mientras que sólo lo hacían 10 pacientes del grupo sin él (17%) (p 0,003)

y a una menor necesidad de diurético: 8 pacientes con CCDI (40%) los recibían frente a 40 (67%) del grupo sin CCDI (p 0,03). No se demostró asociación entre la presencia de CCDI y el tratamiento con digoxina (p 0,6).

El comportamiento de ambos grupos durante la ergoespirometría y sus diferencias a nivel basal, en el UA y en el pico se representan en las tablas 20, 21 y 22 respectivamente.

	CCDI (n = 20)	No CCDI (n = 60)	p
FC (lpm)	83 (15)	84 (14)	0,7
TA sistólica (mm Hg)	113 (14)	116 (17)	0,5
TA diastólica (mm Hg)	77 (11)	74 (9)	0,2
Saturación O ₂ (%)	95 (4)	97 (2)	0,003
Ve (l)	12,2 (2,3)	10,8 (2,8)	0,04
FR (rpm)	17(4)	16 (4)	0,4
VO ₂ (ml / kg / min)	5,3 (1,1)	5,2 (1,1)	0,8
Eq O ₂	32,6 (4,5)	27,8 (5,8)	0,001
Eq CO ₂	38,7 (4,9)	32,9 (6,6)	0,001
Pet O ₂ (mm Hg)	111 (4)	104 (8)	< 0,001
Pet CO ₂ (mm Hg)	29 (3)	35 (6)	< 0,001

Tabla 20. Parámetros ergoespirométricos basales en pacientes con y sin CCDI.

	CCDI (n = 20)	No CCDI (n = 60)	p
W (w)	24,7 (14)	25,9 (11,6)	0,7
Tiempo (min)	4,2 (2,1)	4,4 (1,8)	0,6
VO ₂ (ml / kg / min)	11,6 (2,6)	12,3 (2,5)	0,3
UA% VO ₂ pico (%)	69,8 (7,9)	67,8 (8,1)	0,3
% VO ₂ en UA predicho (%)	65,9 (20)	76,4 (18,6)	0,04
RER	0,97 (0,06)	0,9 (0,07)	< 0,001
Eq O ₂	40 (9)	27,3 (6,1)	< 0,001
Eq CO ₂	41,2 (8,6)	30,6 (6,9)	< 0,001
% Eq CO ₂ predicho (%)	153,6 (31,8)	112,1 (25)	< 0,001
Pet O ₂ (mm Hg)	116 (6)	103 (8)	< 0,001
Pet CO ₂ (mm Hg)	27 (5)	37 (7)	< 0,001

Tabla 21. Parámetros ergoespirométricos en el UA en pacientes con y sin CCDI.

	CCDI (n = 20)	No CCDI (n = 60)	p
W (w)	50,2 (20,9)	56,8 (14,5)	0,17
Tiempo (min)	8 (3)	9 (2,7)	0,17
FC (lpm)	130 (21)	141 (20)	0,03
% FCMT	73 (10)	81 (9)	0,02
TA sistólica (mm Hg)	150 (28)	155 (25)	0,4
TA diastólica (mm Hg)	87 (15)	85 (13)	0,56
Δ TA sistólica (mm Hg)	36,5 (20,6)	38,9 (20,3)	0,64
Sat O₂ (%)	87 (9)	94 (5)	< 0,001
Ve (l)	60,7 (15,6)	47,7 (14,4)	0,001
FR (rpm)	36 (8)	33 (6)	0,1
VO₂ pico (ml / kg / min)	16,4 (3,9)	18,3 (4,1)	0,07
% VO₂ pred (%)	55,7 (16,4)	68,6 (16,6)	0,003
Pulso pico (ml)	8,6 (3)	8,8 (2,3)	0,69
% Pulso pred (%)	78,6 (22,8)	87,1 (21,1)	0,13
RER	1,14 (0,07)	1,13 (0,11)	0,81
Eq O₂	57,3 (15,2)	38,9 (11,2)	< 0,001
Eq CO₂	50,1 (12,5)	34,7 (10)	< 0,001
% Eq CO₂ pred	153,6 (31,8)	112,2 (25,1)	< 0,001
Pet O₂	124 (6)	114 (13)	0,02
Pet CO₂	23 (6)	34 (9)	< 0,001

Tabla 22. Parámetros ergoespirométricos en máximo esfuerzo en pacientes con y sin CCDI.

Como vemos, el empeoramiento de los parámetros dependientes de eficiencia ventilatoria, conforme avanza el ejercicio, era cada vez más evidente en el grupo con CCDI: mayor valor de los Eq O₂ y CO₂ (figuras 24 y 25) y alteración de la cinética de las Pet (mayores valores de Pet O₂ y menores de Pet CO₂) (figuras 24 y 26).

No se demostró asociación entre la causa de detención y la presencia de CCDI. El único paciente detenido a criterio del investigador (Sat O₂ 71%) pertenecía al grupo con CCDI. Aunque los pacientes con CCDI taquicardizaron menos, no se demostró asociación entre el CCDI y el tratamiento con digoxina.

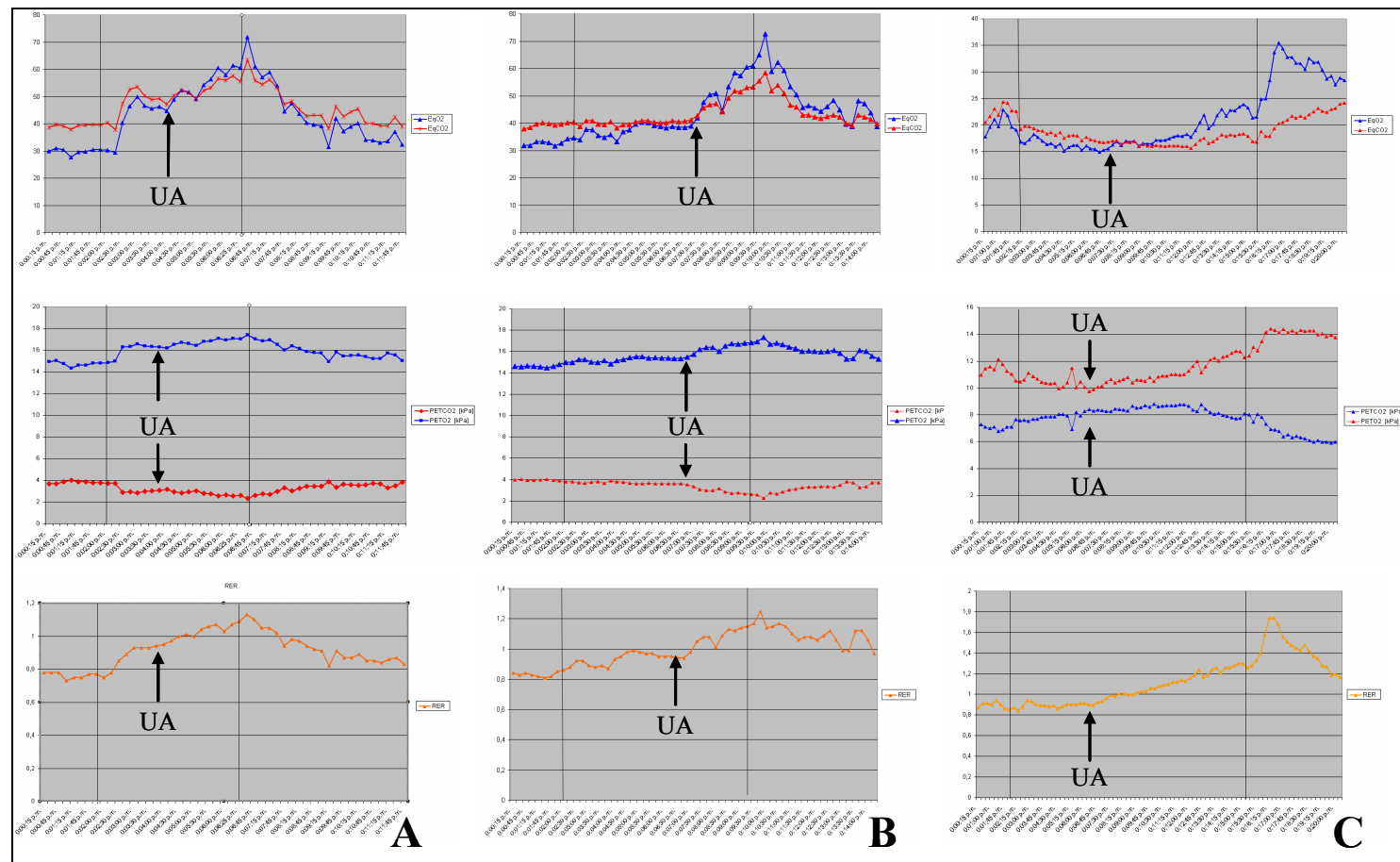


Figura 24. Comportamiento de los parámetros ergoespirométricos en paciente con HAP y CCDI (A), HAP sin CCDI (B) y sano. La primera fila corresponde al Eq O₂ / CO₂, la segunda a las Pet y la tercera al RER. En el paciente con CCD tras comenzar el ejercicio se produjo un brusco incremento del Eq O₂ / CO₂, RER y Pet O₂ asociado a un descenso brusco de la Pet CO₂. Nótese también el valor más alto del Eq O₂ / CO₂ en el UA, Pet O₂ y Pet CO₂ respecto al paciente sin CCDI y de éste con respecto a un sujeto sano.

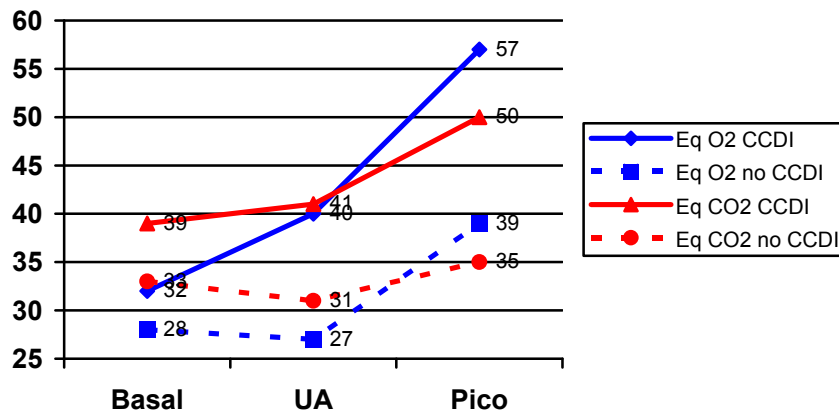


Figura 25. Comportamiento del Eq O₂ y CO₂ en pacientes con y sin CCDI. Eq O₂ CCDI y no CCDI: p<0,001 (UA y pico), p 0,001 (basal). Eq CO₂ CCDI y no CCDI: p<0,001 (UA y pico), p 0,001 (basal).

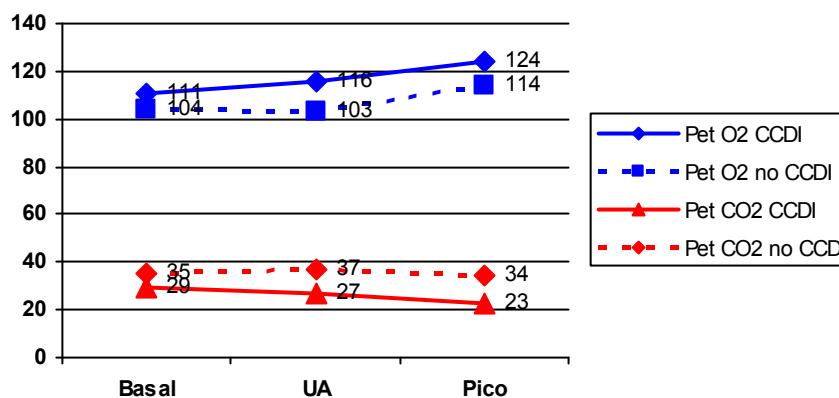


Figura 26. Comportamiento de la Pet O₂ y CO₂ (mm Hg) en pacientes con y sin CCDI. Pet O₂ CCDI y no CCDI: p<0,001 (basal y UA), p 0,02 (pico). Pet CO₂ CCDI y no CCDI: p<0,001 (basal, UA y pico).

La tabla 23 describe los parámetros ecocardiográficos en ambos grupos.

Variables	CCDI (n = 20)	No CCDI (n = 60)	p
Relacionadas con el VI			
ÁreaDiaVI (cm ²)	17,9 (5,4)	19,2 (4,7)	0,3
ÁreaSisVI (cm ²)	8,7 (3,7)	9,2 (3,5)	0,5
FEVI (%)	74 (8)	73 (8)	0,6
Emit (m / s)	0,6 (0,14)	0,7 (0,2)	0,04
Amit (m / s)	0,66 (0,17)	0,67 (0,2)	0,8
TDEmit (ms)	234 (52)	224 (54)	0,47

Variables	CCDI (n = 20)	No CCDI (n = 60)	p
Relacionadas con el VD y AD			
VDd (mm)	46,4 (8)	42,4 (8)	0,07
ÁreaDiaVD (cm ²)	25,6 (6,5)	23,8 (7,4)	0,36
ÁreaSisVD (cm ²)	19,3 (5,9)	16,9 (6,2)	0,16
Fracco (%)	24,9 (10,5)	29,8 (8,6)	0,049
TAPSE (mm)	16,8 (4,5)	17,2 (4,9)	0,7
TeiVD	0,64 (0,24)	0,61 (0,28)	0,7
AreaAD (cm ²)	24,3 (9,7)	19,9 (7,2)	0,047
Interdependencia ventricular			
IndExcDias	1,56 (0,33)	1,44 (0,31)	0,2
IndExcSis	2,22 (0,77)	1,88 (0,71)	0,09
Ratio VD /VI	1,56 (0,63)	1,34 (0,6)	0,18
Hemodinámicas			
VS (ml)	59,3 (18,1)	53 (14,7)	0,14
GCeco (l/min)	4,3 (0,9)	4 (1,1)	0,3
GradVD/AD (mm Hg)	85(17)	74 (19)	0,03
PAD-m (mm Hg)	8,4 (4,1)	6,5 (3,1)	0,04

Tabla 23. Parámetros ecocardiográficos y sus diferencias en pacientes con y sin CCDI.

No se demostró asociación entre la presencia de CCDI y el grado de insuficiencia tricúspide.

4.1.7 RESPUESTA A LARGO PLAZO A LOS CALCIOANTAGONISTAS: IMPACTO SOBRE LA CAPACIDAD DE EJERCICIO, BIOMARCADORES Y ECOCARDIOGRAMA

De los 80 pacientes, 10 (12,5%) fueron respondedores en el test agudo vasodilatador. De ellos, 6 (60%, 7,5% del total) presentaron una respuesta mantenida más de un año tras el inicio de tratamiento (según los criterios expuestos en la introducción): 5 (mujeres) con HAPI, uno (varón) con ETC.

En la tabla 24 se describen los datos demográficos y hemodinámicos al diagnóstico de estos 6 pacientes (respondedores a largo plazo, Resp largo plazo) y de los 74 restantes (no respondedores, No Resp).

	Resp largo plazo (n = 6)	No Resp (n = 74)	p
Edad (años)	41 (12)	40 (14)	0,85
CF WHO	3 (0,6)	2,8 (0,5)	0,47
T6M (m)	435 (128)	408 (82)	0,45
PAPs (mm Hg)	81 (16)	97 (22)	0,08
PAPd (mm Hg)	35 (10)	39 (13)	0,43
PAPm (mm Hg)	54 (11)	61 (15)	0,24
PCPm (mm Hg)	9 (5)	10 (5)	0,43
PADm (mm Hg)	7 (5)	9 (6)	0,35
GC (l/min)	4,5 (1,4)	4,1 (1,5)	0,53
IC (l/min/m ²)	2,7 (0,7)	2,4 (0,8)	0,27
RVP (uWood)	11 (4)	15 (8)	0,13
Sat O ₂ AP (%)	67 (11)	62 (11)	0,3

Tabla 24. Datos demográficos y hemodinámicos basales al diagnóstico de HAP en pacientes respondedores a largo plazo vs no respondedores.

En la tabla 25 se exponen los resultados del CCD tras un año (mínimo) con amlodipino.

	Media (DE)
PADm (mm Hg)	3 (2)
PAPs (mm Hg)	43 (13)
PAPd (mm Hg)	16 (9)
PAPm (mm Hg)	28 (8)
PCPm (mm Hg)	6 (4)
GC (l/min)	5,6 (1,4)
IC (l/min/m ²)	3,1 (0,9)
RVP (UWood)	4 (3)
%Sat O ₂ AP	67 (12)

Tabla 25. Resultados del estudio hemodinámico, al año de tratamiento con amlodipino, en los pacientes respondedores a largo plazo.

En la tabla 26 se describen la CF, T6M y biomarcadores en el momento del estudio y en la 27, los parámetros ergoespirométricos en ambos grupos de pacientes.

	Resp largo plazo (n = 6)	No Resp (n = 74)	p
Tiempo tto (m)	43 (31)	50 (33)	0,54
Edad (años)	44 (14)	45 (14)	0,83
CF WHO	1,3 (0,5)	1,9 (0,7)	0,07
T6M (m)	566 (84)	469 (83)	0,03
NTproBNP(pg/ml)	58 (37)	747 (822)	0,002
Ácido úrico(mg/dl)	4,5 (0,6)	5,9 (1,7)	0,04

Tabla 26. CF, T6M y biomarcadores en el momento del estudio en pacientes respondedores a largo plazo vs no respondedores. Tto: tratamiento. m: meses. * rango de tto en Resp: 12-105 meses.

	Resp largo plazo (n=6)	No Resp (n = 74)	p
W	73 (18)	54 (18)	0,01
Tiempo (min)	11,7 (2,8)	8,5 (2,7)	0,01
FC máxima (lpm)	148 (27)	137 (20)	0,25
% FCMT (%)	84 (12)	78 (10)	0,16
TAS final (mm Hg)	165 (19)	153 (26)	0,19
Δ TAS (mm Hg)	53 (18)	37 (20)	0,05
Sat O ₂ final (%)	97 (2)	92 (7)	0,03
VO ₂ pico (ml/kg/min)	20,6 (3,6)	17,6 (4,1)	0,09
% VO ₂ pred (%)	80,3 (10,8)	64,2 (17,3)	0,02
VO ₂ en UA (ml/kg/min)	13,4 (3,5)	12 (2,4)	0,16
UA % VO ₂ pico (%)	64,7 (7,9)	68,6 (8,1)	0,4
% VO ₂ en UA pred (%)	87 (19,2)	72,7 (19,1)	0,09
Pulso O ₂ pico (ml)	9,9 (2,2)	8,7 (2,5)	0,2
% Pulso O ₂ pred	98,8 (12,7)	83,8 (22)	0,07
Eq O ₂ UA	22,2 (2,1)	31,1 (8,8)	0,002
Eq CO ₂ UA	24,1 (2,9)	34 (8,5)	0,002
% Eq O ₂ UA pred	89,8 (8,6)	125,1 (32)	0,002
Pet O ₂ UA (mm Hg)	93 (6)	107 (9)	0,001
Pet CO ₂ UA (mm Hg)	47 (6)	34 (8)	0,001

Tabla 27. Parámetros ergoespirométricos en pacientes respondedores a largo plazo vs no respondedores.

Ningún respondedor presentó criterios de CCDI en la ergoespirometría ni FOP en el ecocardiograma. En la tabla 28 se exponen los resultados del ecocardiograma de ambos grupos.

Variables	Resp largo plazo (n = 6)	No Resp (n = 74)	p
Relacionadas con el VI			
ÁreaDiaVI (cm ²)	23,7 (4,6)	18,4 (4,7)	0,01
ÁreaSisVI (cm ²)	13,5 (2,6)	8,7 (3,3)	0,003
FEVI (%)	63 (5)	74 (7)	0,001
Emit (m / s)	0,84 (0,15)	0,65 (0,19)	0,02
Amit (m / s)	0,69 (0,19)	0,66 (0,19)	0,47
TDEmit (ms)	203 (29)	228 (55)	0,33
Relacionadas con el VD y AD			
VDd (mm)	34,2 (2,6)	44,1 (8,2)	0,002
ÁreaDiaVD (cm ²)	17,7 (2,9)	24,8 (7,2)	0,009
ÁreaSisVD (cm ²)	11,2 (2,3)	18,1 (6,1)	0,006
Fracco (%)	36,3 (8,5)	27,9 (9,1)	0,03
TAPSE (mm)	23,8 (6,2)	16,5 (4,2)	0,005
TeiVD	0,32 (0,12)	0,65 (0,26)	0,005
AreaAD (cm ²)	15,4 (4,2)	21,6 (8,1)	0,04
Interdependencia ventricular			
IndExcDias	1,32 (0,19)	1,48 (0,32)	0,23
IndExcSis	1,3 (0,16)	2 (0,74)	0,006
Ratio VD /VI	0,77 (0,23)	1,45 (0,61)	0,002
Hemodinámicas			
VS (ml)	64,7 (19,4)	53,7 (15,2)	0,13
GCeco (l/min)	4,4 (1,2)	4 (1,1)	0,62
GradVD/AD (mm Hg)	46 (12)	78 (18)	0,002
PAD-m (mm Hg)	5 (0)	7,2 (3,6)	0,2

Tabla 28. Principales parámetros ecocardiográficos en los pacientes respondedores a largo plazo vs no respondedores.

4.2 RESULTADO DE LAS CORRELACIONES

4.2.1 ENTRE LOS METODOS DE VALORACIÓN DE LA CAPACIDAD DE EJERCICIO

CF de la WHO con el T6M y la Ergoespirometría

La distancia recorrida en el T6M disminuía de forma significativa conforme se deterioraba la CF. No se hallaron diferencias entre el resto de parámetros del T6M (TA, FC, Sat O₂) entre las distintas CF. También se observó una progresiva y significativa disminución del VO₂ pico. No se detectaron diferencias significativas entre los parámetros ergométricos ni entre los derivados de la eficiencia ventilatoria, aunque si observamos una tendencia al empeoramiento de los mismos conforme evolucionaba a peor la CF (tabla 29, figura 27).

	CF I	CF II	CF III	p
T6M (m)	542 (63)	467 (60)	359 (63)	< 0,001
VO₂ pico (ml/kg/min)	20,3 (4,2)	17,6 (3,1)	13,8(2,9)	<0,001
% VO₂ pred (%)	75,1 (2,6)	60,6 (14,4)	60,1(19,3)	0,001¹
VO₂ en UA (ml/kg/min)	13,3 (2,6)	12 (2,2)	10,1(2,2)	0,001²
% de VO₂ en UA pred (%)	82,5 (17,8)	68,7 (18,6)	68,8(20,5)	0,019³
Pulso O₂ pico (ml)	9,5 (2,4)	8,8 (2,7)	7,4 (1,6)	0,045⁴
% pulso O₂ pred (%)	95,5 (21,4)	80,4 (20,2)	77,2(19,9)	0,006⁵
W	65 (17)	55 (17)	38 (12)	< 0,001
Eq O₂ en UA	27,2 (7,1)	31,9 (9,9)	32,8 (6,6)	0,06
Eq CO₂ en UA	30,1 (7,7)	34,4 (9,4)	36 (5,9)	0,06
% Eq CO₂ en UA pred (%)	111,8 (28,6)	126,6 (34,9)	131,5 (25,8)	0,1
Pet O₂ en UA (mm Hg)	102 (10)	108 (10)	109 (8)	0,05
Pet CO₂ en UA (mm Hg)	38 (9)	34 (8)	31 (6)	0,05

Tabla 29. Comportamiento de los principales parámetros ergoespirométricos y T6M entre las distintas CF. Los valores se expresan como media (DE). ¹ No se observaron diferencias significativas entre la CF II y III. ² No se observaron diferencias significativas entre la CF I y II. ³ No se observaron diferencias significativas entre CF I y III y CF II y III. ⁴ No se observaron diferencias significativas entre CF I y II y CF II y III. ⁵ No se observaron diferencias significativas entre CF II y III.

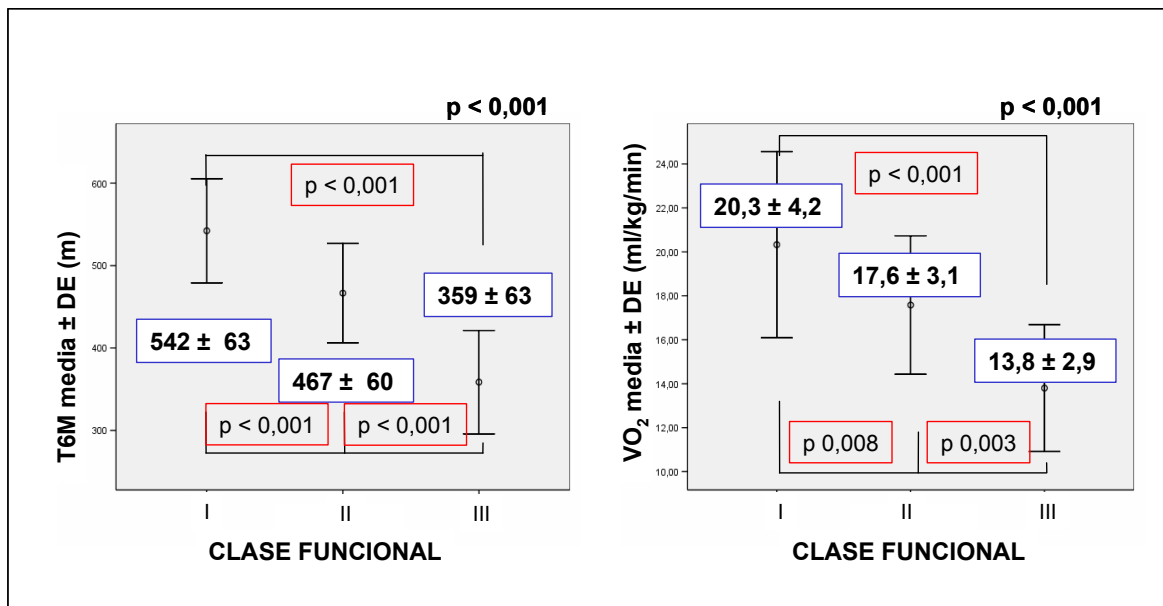


Figura 27. Valores de T6M y VO₂ según la CF

Las correlaciones entre la CF, como variable cuantitativa, con el T6M y las principales variables ergoespirométricas se detallan en la tabla 30.

	r	p
T6M	-0,72	<0,001
W	-0,49	<0,001
ΔTA sistólica	-0,26	0,02
Sat O ₂ pico	-0,29	0,008
VO ₂ pico (ml/kg/min)	-0,56	<0,001
% VO ₂ pred	-0,35	<0,001
VO ₂ en UA	-0,42	<0,001
% VO ₂ en UA pred	-0,28	<0,001
Pulso O ₂ pico	-0,27	0,015
% Pulso O ₂ pred	-0,33	0,003
Eq O ₂ UA	0,25	0,03
Eq CO ₂ UA	0,26	0,025
% Eq CO ₂ UA pred	0,23	0,04
Pet O ₂ UA	0,26	0,02
Pet CO ₂ UA	-0,27	0,02

Tabla 30. Correlaciones entre la CF WHO con T6M y variables ergoespirométricas.

T6M y parámetros clínicos

No se demostró correlación entre el T6M con el peso, altura, meses de tratamiento y cifras de hemoglobina. La correlación con la edad, aunque significativa, era débil ($r = -0,34$, $p = 0,002$).

No hubo asociación entre el T6M y la etiología de la HAP. La distancia recorrida en el T6M por los grupos con y sin tratamiento combinado fue diferente: 436 (81) vs 506 (84) m, ($p < 0,001$).

T6M y parámetros de la Ergoespirometría

Las correlaciones entre el T6M y los principales parámetros de la ergoespirometría se detallan en la tabla 31.

La recta de regresión entre el T6M y el VO_2 pico (ml/kg/min) se representa en la figura 28.

	r	p
W	0,63	< 0,001
ΔTA sistólica	0,29	0,008
Sat O₂ pico	0,27	0,02
FC máxima	0,22	0,04
% FCMT	0,03	0,7
RER	0,33	0,03
VO₂ pico (ml/kg/min)	0,66	< 0,001
% VO₂ pred	0,24	0,026
VO₂ en UA (ml/kg/min)	0,47	< 0,001
% VO₂ en UA pred	0,12	0,3
Pulso O₂ pico	0,32	0,04
% Pulso O₂ pred	0,26	0,02
Eq O₂ UA	-0,28	0,012
Eq CO₂ UA	-0,32	0,004
% Eq CO₂ UA	-0,27	0,018
Pet O₂ UA	-0,29	0,01
Pet CO₂ UA	0,34	0,003

Tabla 31. Correlaciones entre el T6M y variables ergoespirométricas.

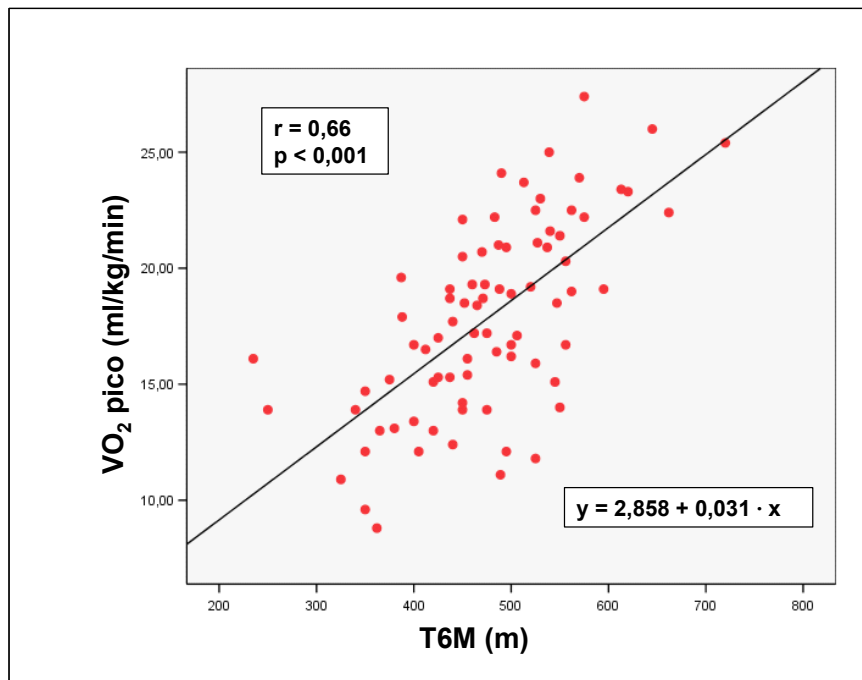


Figura 28. Recta de regresión entre T6M y VO₂ pico (ml/kg/min).

VO₂ pico y parámetros clínicos

No se demostró correlación entre el VO₂ pico y variables antropométricas (peso, altura, edad) ni asociación significativa con el sexo: mujeres, 17,6 (4) vs varones, 18,5 (4,4) ml/kg/min, (p 0,3) o etiología de la HAP. Tampoco se demostró correlación con los meses de tratamiento y cifras de hemoglobina, hematocrito y creatinina. Sí que existían diferencias entre los pacientes con y sin tratamiento combinado: 16,9 (3,5) ml/kg/min vs 18,8 (4,5), (p 0,046).

% VO₂ pred y parámetros clínicos

No se demostró asociación el % VO₂ pred con la etiología de la HAP. Los pacientes en tratamiento combinado presentaban cifras de % VO₂ pred inferiores: 61,5 (16,5) vs 69,5 (17,5) %. Las mujeres presentaban cifras superiores a la de los varones: 69 (16,6) vs 58,4 (16) %. No se demostró correlación con las cifras de hemoglobina y hematocrito. Sí se halló correlación significativa con las cifras de creatinina y los meses de tratamiento, pero con r inferior a 0,3 (p 0,01 en ambas).

4.2.2 ENTRE LOS MÉTODOS DE VALORACIÓN DE LA CAPACIDAD DE EJERCICIO Y BIOMARCADORES (ÁCIDO ÚRICO Y NTproBNP).

Consideraciones generales

No se demostró asociación entre NTproBNP y sexo: varones 954 (984) vs mujeres 599 (715) pg/ml, (p 0,07). En cambio, los varones mostraron niveles de ácido úrico significativamente más elevados: varones 6,9 (1,7) vs 5,3 (1,5) mg/dl, (p < 0,001). No se observó correlación entre los niveles de NTproBNP y el peso, edad y altura de los pacientes. Con respecto al ácido úrico, existía correlación significativa, aunque débil con el peso y la altura (r 0,24 p 0,03 en ambas), pero no con la edad.

No se observaron diferencias significativas entre los niveles de ambos biomarcadores y las diversas etiologías de la HAP. Tampoco se observaron diferencias significativas entre los pacientes con o sin CCDI.

El nivel de creatinina de nuestros pacientes fue 0,84 (0,23) mg /dl (rango 0,48-;52). No se apreciaron diferencias significativas entre las cifras de creatinina de pacientes con y sin tratamiento diurético: 0,87 (0,24) vs 0,78 (0,19), (p 0,06). Existía correlación significativa entre las cifras de creatinina y el NTproBNP: r 0,44, (p < 0,001) así como con los de ácido úrico: r 0,38, (p 0,001). 16 pacientes tenían creatinina igual o superior a 1,1 mg/dl (límite superior de la normalidad). El nivel de NTproBNP de estos pacientes fue 1175 (895) pg/ml, significativamente superior (p 0,008) que el de los pacientes con creatinina inferiores: 583 (749). Con respecto al ácido úrico se produjo un fenómeno similar: pacientes con creatinina \geq 1,1 mg/dl: 6,9 (1,6) vs los que tenían una cifra inferior: 5,5 (1,6) mg /dl (p 0,005).

En cuanto al tipo de tratamiento, los pacientes con tratamiento combinado presentaron cifras de NTproBNP superiores a los que no lo tenían: 961 (910) vs 385 (527) pg/ml, (p 0,001). Lo mismo ocurrió con respecto al ácido úrico: 6,1 (1,7) vs 5,3 (1,5) mg/dl, (p 0,025). No se observaron diferencias significativas entre los distintos grupos de tratamiento específico. Los casos tratados con digoxina presentaron cifras de NTproBNP superiores: 1127 (984) vs 603 (740) pg/ml, (p 0,02). Lo mismo ocurrió entre los pacientes con y sin tratamiento diurético: 840 (917) vs 470 (535) pg/ml,

(p 0,04). Curiosamente, no se observaron diferencias significativas respecto a los niveles de ácido úrico entre los pacientes con y sin necesidad de diurético: 5,3 (1,5) vs 6,1 (1,7) mg/dl, (p 0,057).

Existía correlación significativa, aunque débil, entre ambos biomarcadores (r 0,31, p 0,006)

CF de la WHO y biomarcadores

Con respecto a la CF y el ácido úrico, los niveles tendían a aumentar ligeramente conforme empeoraba la CF, aunque de forma no significativa, ni globalmente (p 0,14) ni entre las distintas CF: CF I: 5,3 (1,6); CF II: 5,8 (1,8); CF III: 6,4 (1,4). Considerando la CF como variable cuantitativa, no se demostró correlación con el ácido úrico (r 0,22, p 0,05). Lo mismo ocurrió al eliminar los pacientes con creatinina igual o superior a 1,1 mg/dl (r 0,22 p 0,09).

Los niveles de NTproBNP, aunque con una importante dispersión, mostraron asociación significativa con la CF de la WHO (figura 29). Si consideramos la CF como una variable cuantitativa, la correlación con el NTproBNP presentaba un valor de r de 0,36 (p <0,001).

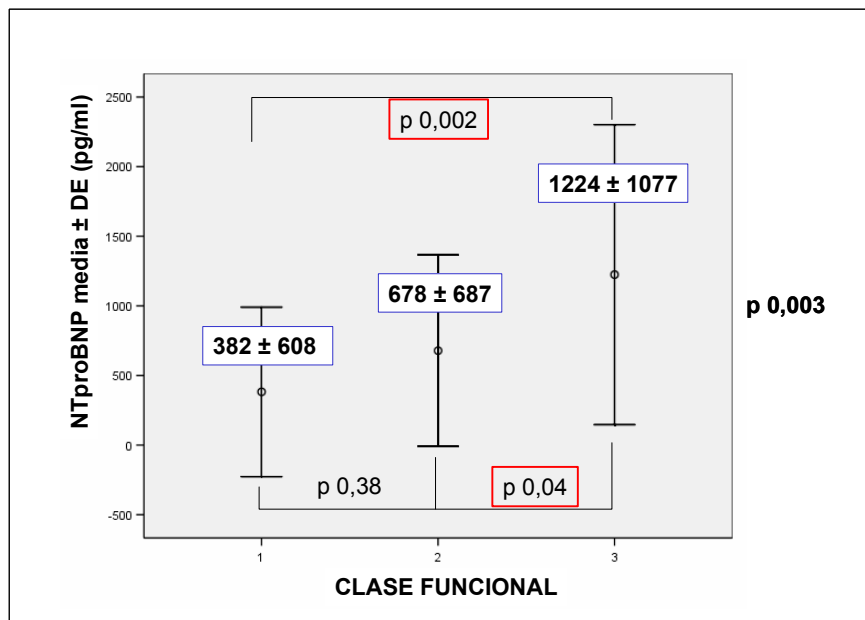


Figura 29. Valor de NTproBNP según la CF.

T6M y biomarcadores

Los niveles de ácido úrico no mostraron correlación significativa con el T6M. Similares resultados se obtuvieron al no tener en cuenta a los pacientes con creatinina $\geq 1,1$ mg/dl.

La correlación entre el T6M y el NTproBNP era negativa ($r -0,44$ $p < 0,001$).

Ergoespirometría y biomarcadores

El nivel de ácido úrico no mostró correlación con ningún parámetro, ni ergométrico ni ergoespirométrico. Lo mismo ocurrió al no tener en cuenta a los pacientes con cifras de creatinina igual o superior a 1,1. Con respecto al NTproBNP, las correlaciones se detallan en la tabla 32.

	r	p
W	-0,39	<0,001
TA sistólica final	-0,33	0,003
Δ TAS	-0,46	<0,001
VO ₂ pico (ml/kg/min)	-0,4	<0,001
%VO ₂ pred	-0,41	<0,001
VO ₂ en UA	-0,36	0,001
% VO ₂ en UA pred	-0,38	0,001
Pulso O ₂ pico	-0,32	0,004
% Pulso O ₂ pred	-0,43	<0,001
Eq O ₂ UA	0,36	0,001
Eq CO ₂ UA	0,38	0,001
% Eq CO ₂ UA pred	0,35	0,002
Pet O ₂ UA	0,41	<0,001
Pet CO ₂ UA	-0,39	0,001

Tabla 32. Correlaciones entre NTproBNP y variables ergoespirométricas.

4.2.3 ENTRE LOS MÉTODOS DE VALORACIÓN DE LA CAPACIDAD DE EJERCICIO Y EL ECOCARDIOGRAMA

CF de la WHO y Ecocardiograma

En cuanto a los parámetros ecocardiográficos, son pocas las variables que mostraron un comportamiento distinto según evoluciona la CF (tabla 33).

	CF I	CF II	CF III	p
Relacionadas con el VI				
AreaDiaVI (cm ²)	19,8 (4,7)	18,7 (5,4)	16,9 (2,8)	0,24
AreaSisVI (cm ²)	9,6 (3,4)	9,2 (3,9)	7,1 (1,5)	0,13
FEVI (%)	72,4 (7,5)	72,9 (8,1)	76,6 (8,3)	0,32
Emit (m/s)	0,7 (0,18)	0,65 (0,2)	0,67 (0,19)	0,51
Amit (m/s)	0,63 (0,14)	0,65 (0,2)	0,8 (0,21)	0,03¹
TDEmit (ms)	225,4(56,3)	224,2 (50,5)	238,5 (58,4)	0,71
Relacionadas con el VD y AD				
VDd (mm)	40,2 (7,9)	44,8 (8,4)	45,6 (7,7)	0,058
ÁreaDiaVD	21,5 (6,3)	25,1 (7)	27,6 (7,9)	0,036²
ÁreaSisVD	15,2 (5,8)	18,4 (5,9)	19,8 (6,9)	0,048²
Fracco (%)	30,6 (8,6)	27,2 (9,1)	28,3 (11,2)	0,36
TAPSE (mm)	17,6 (5,6)	17,2 (4,5)	15,5 (3,7)	0,45
TeiVD	0,52 (0,23)	0,67 (0,29)	0,69 (0,22)	0,062
Área AD	17,5 (5,9)	23,2 (9,3)	22,4 (5,1)	0,019³
Interdependencia ventricular				
IndExcDia	1,4 (0,28)	1,5 (0,34)	1,57 (0,31)	0,24
IndExcSis	1,77 (0,62)	2,01 (0,71)	2,2 (1,01)	0,22
Ratio VD/VI	1,18 (0,59)	1,46 (0,61)	1,67 (0,56)	0,055
Hemodinámicas				
VS (ml)	55,6 (13)	55,3 (18,2)	56 (12,4)	0,57
GCeco (l/min)	4,1 (1,2)	4 (1,1)	4,2 (0,54)	0,84
Grad VD/AD (mmHg)	71,9 (18,7)	77,8 (19,1)	87 (17,6)	0,12
PADm (mmHg)	6,1 (2,9)	7,4 (3,7)	7,7 (4,1)	0,27

Tabla 33. Comportamiento de las variables ecocardiográficas según CF. ¹ No se observaron diferencias significativas entre CF I y II, ni entre CF II y III. ² No se observaron diferencias significativas al comparar los grupos entre sí. ³ No se observaron diferencias significativas entre CF I y III y CF II y III.

Se encontró asociación significativa ($p < 0,001$) entre la CF y el grado de IT (figura 30).

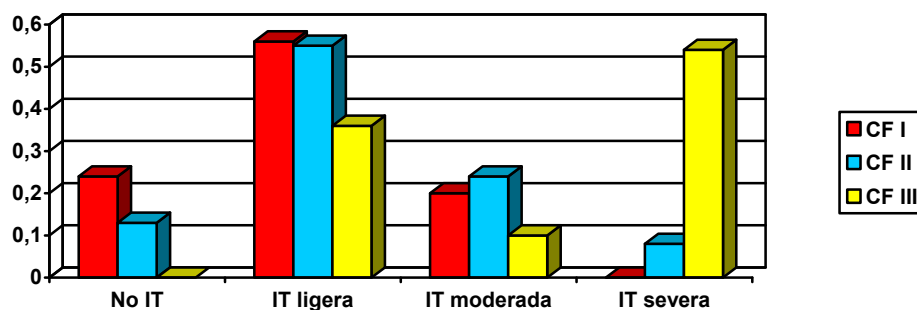


Figura 30. Porcentaje de pacientes en cada CF según grado de IT.

Considerando la CF como variable cuantitativa, las correlaciones significativas con las variables ecocardiográficas se exponen en la tabla 34.

Variabes ECO	r	p
Relacionadas con el VI		
Amit (m / s)	0,27	0,02
Relacionadas con el VD y AD		
VDd (mm)	0,25	0,03
ÁreaDiaVD (cm ²)	0,3	0,01
ÁreaSisVD (cm ²)	0,28	0,01
TeiVD	0,25	0,03
AreaAD (cm ²)	0,27	0,02
Interdependencia ventricular		
Ratio VD /VI	0,28	0,03
Hemodinámicas		
GradVD/AD (mm Hg)	0,26	0,04

Tabla 34. Correlaciones significativas entre las variables ecocardiográficas y la CF.

T6M y Ecocardiograma

Las correlaciones significativas se exponen en la tabla 35.

Variabes	r	p
Relacionadas con el VI		
ÁreaDiaVI (cm ²)	0,35	0,002
ÁreaSisVI (cm ²)	0,34	0,002
Amit (m / s)	-0,33	0,005
Relacionadas con el VD y AD		
VDd (mm)	-0,25	0,003
AreaAD (cm ²)	-0,29	0,02
Interdependencia ventricular		
IndExcDia	-0,24	0,04
IndExcSis	-0,25	0,03
Ratio VD /VI	-0,32	0,005
Hemodinámicas		
GradVD/AD (mm Hg)	-0,41	0,001

Tabla 35. Correlaciones significativas entre las variables ecocardiográficas y el T6M.

Con respecto a la presencia de insuficiencia tricúspide (ausencia, ligera, moderada, severa) sólo se observaron diferencias significativas en el T6M entre los pacientes sin insuficiencia: 507 (72) metros y aquellos con IT severa: 409 (62), (p 0,03).

Ergoespirometría y Ecocardiograma

Las correlaciones entre las variables ecocardiográficas y las ergoespirométricas derivadas del VO_2 se exponen en la tabla 36. Con respecto al grado de IT y estas variables, sólo se observaron diferencias significativas en el valor del VO_2 pico y % VO_2 pred entre los pacientes sin insuficiencia y aquellos con IT severa: 20,5 (3,1) vs 14,7 (3) ml/kg/min, (p 0,009) y 78 (14) vs 54 (13) %, (p 0,006).

	VO_2	% VO_2 pred	VO_2 en UA	% VO_2 UA pred
Variables ECO	r (p)	r (p)	r (p)	r (p)
Relacionadas con el VI				
ÁreaDiaVI (cm ²)	0,44(<0,001)	0,4 (<0,001)	0,43 (<0,001)	0,39(0,001)
ÁreaSisVI (cm ²)	0,4 (<0,001)	0,3 (0,004)	0,4 (<0,001)	0,33 (0,005)
FEVI (%)	-0,23 (0,06)	-0,25 (0,03)	-0,24 (0,04)	-0,26 (0,03)
Emit (m / s)	0,17 (0,13)	0,39 (0,001)	0,23 (0,049)	0,43 (<0,001)
Amit (m / s)	-0,28 (0,02)	0,08 (0,5)	-0,19 (0,1)	0,16 (0,1)
TDE (ms)	0,01 (0,93)	-0,03 (0,7)	0,08 (0,1)	-0,02 (0,8)
Relacionadas con VD-AD				
VDd (mm)	-0,32(0,06)	-0,67(<0,001)	-0,31 (0,07)	-0,61 (<0,001)
ÁreaDiaVD (cm ²)	-0,23 (0,04)	-0,52(<0,001)	-0,29 (0,013)	-0,52 (<0,001)
ÁreaSisVD (cm ²)	-0,23 (0,04)	-0,56(<0,001)	-0,3 (0,01)	-0,55 (<0,001)
Fracco (%)	0,18 (0,13)	0,36 (0,02)	0,19 (0,1)	0,31 (0,07)
TAPSE (mm)	0,11 (0,3)	0,33 (0,005)	0,04 (0,7)	0,27 (0,02)
TeiVD	-0,29 (0,01)	-0,51(<0,001)	-0,35 (0,003)	-0,49 (<0,001)
AreaAD (cm ²)	-0,3 (0,01)	-0,4 (0,001)	-0,25 (0,04)	-0,34 (0,04)
Interdependencia ventricular				
IndExcDias	-0,29 (0,01)	-0,46(<0,001)	-0,22 (0,07)	-0,41 (<0,001)
IndExcSis	-0,32(0,005)	-0,55(<0,001)	-0,33 (0,005)	-0,53 (<0,001)
Ratio VD /VI	-0,4 (<0,001)	-0,58(<0,001)	-0,41(<0,001)	-0,56 (<0,001)
Hemodinámicas				
VS (ml)	0,28 (0,015)	0,33 (0,004)	0,31 (0,008)	0,32 (0,005)
GCeco (l/min)	0,14 (0,2)	0,28 (0,015)	0,2 (0,08)	0,31 (0,008)
GradVD/AD (mm Hg)	-0,41 (0,001)	-0,36 (0,003)	-0,4 (0,001)	-0,35 (0,005)
PAD-m (mm Hg)	-0,16 (0,17)	-0,4 (<0,001)	-0,11 (0,4)	-0,41 (<0,001)

Tabla 36. Correlaciones entre las variables ecocardiográficas y ergoespirométricas derivadas del VO_2 .

En la tabla 37 se exponen las correlaciones con las variables derivadas de la eficiencia ventilatoria. No hubo asociación entre el grado de IT y estas variables.

	EqCO₂UA	%EqCO₂ UA pred	PetCO₂ UA
Variables ECO	r (p)	r (p)	r (p)
Relacionadas con el VI			
ÁreaDiaVI (cm ²)	-0,43 (<0,001)	-0,41 (<0,001)	0,45 (<0,001)
ÁreaSisVI (cm ²)	-0,42 (<0,001)	-0,4 (<0,001)	0,47 (<0,001)
FEVI (%)	0,31 (0,009)	0,3 (0,01)	-0,39 (0,001)
Emit (m / s)	-0,59 (<0,001)	-0,59 (<0,001)	0,56 (<0,001)
Amit (m / s)	-0,03 (0,8)	-0,09 (0,46)	-0,044 (0,71)
TDEmit (ms)	0,22 (0,07)	0,19 (0,1)	-0,24 (0,04)
Relacionadas con el VD y AD			
VDd (mm)	0,46 (<0,001)	0,49 (<0,001)	-0,47 (<0,001)
ÁreaDiaVD (cm ²)	0,33 (0,005)	0,35 (0,02)	-0,37 (0,001)
ÁreaSisVD (cm ²)	0,42 (<0,001)	0,46 (<0,001)	-0,46 (<0,001)
Fracco (%)	-0,47 (<0,001)	-0,49 (<0,001)	0,49 (<0,001)
TAPSE (mm)	-0,4 (0,001)	-0,4 (<0,001)	0,42 (<0,001)
TeiVD	0,47 (<0,001)	0,5 (<0,001)	-0,46 (<0,001)
AreaAD (cm ²)	0,4 (0,001)	0,37 (0,002)	-0,4 (0,001)
Interdependencia ventricular			
IndExcDias	0,56 (<0,001)	0,54 (<0,001)	-0,54 (<0,001)
IndExcSis	0,62 (<0,001)	0,63 (<0,001)	-0,62 (<0,001)
Ratio VD /VI	0,42 (<0,001)	0,43 (<0,001)	-0,46 (<0,001)
Hemodinámicas			
VS (ml)	-0,18 (0,12)	-0,2 (0,08)	0,23 (0,05)
GCeco (l/min)	-0,25 (0,04)	-0,25 (0,035)	0,28 (0,017)
GradVD/AD (mm Hg)	0,46 (<0,001)	0,45 (<0,001)	-0,48 (<0,001)
PAD-m (mm Hg)	0,39 (0,001)	0,43 (<0,001)	-0,39 (0,001)

Tabla 37. Correlaciones entre las variables ecocardiográficas y las principales variables de eficiencia ventilatoria.

4.2.4 ENTRE BIOMARCADORES Y EL ECOCARDIOGRAMA

Las correlaciones significativas entre el NTproBNP y el ácido úrico con las variables ecocardiográficas se exponen en la tabla 38. Cuando se estimaron las correlaciones entre los niveles de ácido úrico y las variables ecocardiográficas eliminando los pacientes con creatinina igual o superior a 1,1 mg/dl, las correlaciones no mejoraron.

	NTproBNP	Ácido Úrico
Variables ECO	r (p)	r (p)
Relacionadas con el VI		
ÁreaDiaVI (cm ²)	-0,5 (<0,001)	-0,054 (0,7)
ÁreaSisVI (cm ²)	-0,43 (<0,001)	-0,006 (0,9)
FEVI (%)	0,33 (0,004)	0,011 (0,9)
Emit (m / s)	-0,37 (0,001)	-0,3 (0,01)
TDEmit (ms)	0,33 (0,005)	0,1 (0,4)
Relacionadas con el VD y AD		
VDd (mm)	0,55 (<0,001)	0,32 (0,008)
ÁreaDiaVD (cm ²)	0,59 (<0,001)	0,34 (0,005)
ÁreaSisVD (cm ²)	0,59 (<0,001)	0,36 (0,003)
Fracco (%)	-0,27 (0,02)	-0,23 (0,06)
TAPSE (mm)	-0,33 (0,04)	-0,22 (0,07)
TeiVD	0,38 (0,001)	0,25 (0,04)
AreaAD (cm ²)	0,58 (<0,001)	0,5 (<0,001)
Interdependencia ventricular		
IndExcDias	0,43 (<0,001)	0,06 (0,6)
IndExcSis	0,6 (<0,001)	0,09 (0,4)
Ratio VD /VI	0,71 (<0,001)	0,23 (0,06)
Hemodinámicas		
GradVD/AD (mm Hg)	0,48 (<0,001)	0,22 (0,09)
PAD-m (mm Hg)	0,32 (0,005)	0,09 (0,5)

Tabla 38. Correlaciones entre las variables ecocardiográficas y biomarcadores.

Con respecto a la severidad de la IT, se apreciaron diferencias significativas respecto a las cifras de NTproBNP: entre los pacientes sin IT, 146 (132) pg/ml, e IT severa, 1440 (1299) pg/ml (p 0,001) y entre los pacientes con IT ligera, 540 (628) vs severa, 1440 (1299) pg/ml, (p 0,009).

4.3 DETERMINANTES DE LA CAPACIDAD DE EJERCICIO

4.3.1 ANÁLISIS UNIVARIADO

VO₂ pico

Los resultados del análisis univariado entre el VO₂ pico (ml/kg/min) y las principales variables clínicas, ergoespirométricas, ecocardiográficas y biomarcadores se expresan en las tablas 39-42. Las variables que se asociaron con un incremento significativo en el VO₂ pico fueron la edad, el NTproBNP, la necesidad de tratamiento combinado y la mayoría de las variables de eficiencia ventilatoria y ecocardiográficas.

	β	[IC 95%]	p
Edad	-0,075	[-0,14 - -0,008]	0,029
Meses tratamiento	0,023	[-0,003 – 0,05]	0,086
NTproBNP	-0,002	[-0,003 - -0,001]	<0,001
Ácido úrico	-0,345	[-0,907 – 0,218]	0,23

Tabla 39. Parámetros clínicos y biomarcadores predictores del VO₂ pico en análisis univariado.

		Media	DE	Diferencia medias	[IC 95%]	p
Sexo	Hombre	18,5	4,4	0,98	[-1,05 – 3,02]	0,34
	Mujer	17,6	4,02			
Respondedor largo plazo	Si	20,6	3,6	2,96	[-0,49 – 6,41]	0,09
	No	17,6	4,1			
CCDI	Si	16,4	3,9	1,91	[-0,18 – 4,0]	0,07
	No	18,3	4,1			
Tratamiento con Sildenafil	Si	17,6	4,2	0,62	[-1,24 – 2,48]	0,5
	No	18,2	4,1			
Tratamiento combinado	Si	16,9	3,5	1,87	[0,37 – 3,71]	0,046
	No	18,8	4,5			
Etiología	HAPI	17,1	3,9			0,17
	SAT	18,7	3,7			
	ETC	18,6	4,9			
	VIH	20,7	4,4			

Tabla 40. Parámetros clínicos predictores del VO₂ pico en análisis univariado.

	β	[IC 95%]	p
W	0,157	[0,121 – 0,193]	<0,001
Δ TAS	0,074	[0,031 – 0,117]	0,001
Δ Sat O ₂	0,155	[-0,012 – 0,322]	0,069
Eq O ₂ UA	-0,195	[-0,29 - -0,1]	<0,001
Eq O ₂ pico	-0,102	[-0,161 - -0,42]	0,001
Eq CO ₂ UA	-0,211	[-0,307 - -0,115]	<0,001
Eq CO ₂ pico	-0,122	[-0,191 - -0,053]	0,001
PetO ₂ UA	-0,152	[-0,239 - -0,064]	0,001
PetO ₂ pico	-0,062	[-0,137 – 0,013]	0,103
Pet CO ₂ UA	0,207	[0,104 – 0,31]	<0,001
Pet CO ₂ pico	0,145	[0,052 – 0,238]	0,003

Tabla 41. Parámetros ergoespirométricos predictores del VO₂ pico en análisis univariado.

	β	[IC 95%]	p
ÁreaDiaVI	0,363	[0,189 – 0,536]	<0,001
ÁreaDiaVD	-0,134	[-0,265 - -0,003]	0,04
ÍndExcDias	-3,683	[-6,55 - -0,816]	0,013
ÍndExcSis	-1,832	[3,087 - -0,577]	0,005
VS	0,073	[0,015 – 0,132]	0,015
GC	0,544	[-0,354 – 1,442]	0,2
Grad VD-AD	-0,109	[-0,156 - -0,062]	<0,001
Area AD	-0,156	[-0,275 - -0,036]	0,011
VDd	-0,154	[-0,263 - -0,046]	0,006
TAPSE	0,099	[-0,105 – 0,302]	0,337
Tei VD	-4,418	[-7,941 - -0,895]	0,015
Ratio VD/VI	-2,611	[-4,045 - -1,177]	0,001
Fracco	0,079	[-0,024 – 0,181]	0,131

Tabla 42. Parámetros ecocardiográficos predictores del VO₂ pico en análisis univariado.

% VO₂ predicho

Los resultados del análisis univariado entre el % VO₂ pred y las principales variables clínicas, ergoespirométricas, ecocardiográficas y biomarcadores se expresan en las tablas 43-46. La edad, los meses de tratamiento, el NTproBNP, el sexo, ser respondedor a largo plazo, tener cortocircuito derecha-izquierda, precisar tratamiento combinado y todas las variables de eficiencia ventilatoria y ecocardiográficas se asociaron con un incremento significativo del % VO₂ pred.

VARIABLES CLÍNICAS Y BIOMARCADORES	β	[IC 95%]	p
Edad	0,39	[0,11 – 0,66]	0,006
Meses tratamiento	0,13	[0,02 – 0,24]	0,018
NTproBNP	-0,009	[-0,13 - -0,004]	<0,001
Ácido úrico	-1,81	[-4,1 – 0,55]	0,13

Tabla 43. Parámetros clínicos y biomarcadores predictores del % VO₂ pred en análisis univariado.

VARIABLES CLÍNICAS		Media	DE	Diferencia Medias	[IC 95%]	p
Sexo	Hombre	58,4	16,0	12,5	[4,4 – 20,6]	0,003
	Mujer	69,0	16,6			
Respondedor largo plazo	Si	80,3	10,8	16,1	[1,8 - 30,4]	0,02
	No	64,1	17,3			
CCDI	Si	55,7	16,4	12,8	[4,3 – 21,3]	0,003
	No	68,6	16,5			
Tratamiento con Sildenafil	Si	64,3	15,8	2,4	[-5,3 – 10,2]	0,53
	No	66,7	19,2			
Tratamiento combinado	Si	61,5	16,5	7,9	[0,41 – 15,5]	0,03
	No	69,5	17,5			
Etiología	HAPI	63,2	18,7			0,5
	SAT	67,4	12,6			
	ETC	70,5	18,6			
	VIH	67,2	15,9			

Tabla 44. Parámetros clínicos predictores del % VO₂ pred en análisis univariado.

VARIABLES ERGOESPIROMÉTRICAS	β	[IC 95%]	p
W	0,35	[0,16 – 0,55]	<0,001
Δ TAS	0,34	[0,16 – 0,51]	<0,001
Δ Sat O ₂	1,04	[0,37 – 1,72]	0,003
Eq O ₂ UA	-1,17	[-1,54 - -0,79]	<0,001
Eq O ₂ pico	-0,68	[-0,89 - -0,46]	<0,001
Eq CO ₂ UA	-1,20	[-1,5 - -0,82]	<0,001
Eq CO ₂ pico	-0,78	[-1,0 - -0,52]	<0,001
PetO ₂ UA	-1,03	[-1,37 – -0,70]	<0,001
PetO ₂ pico	-0,66	[-0,95 - -0,34]	<0,001
Pet CO ₂ UA	1,24	[0,83 – 1,65]	<0,001
Pet CO ₂ pico	1,0	[0,65 – 1,35]	<0,001
Pulso pico	3,42	[2,07 – 4,78]	<0,001

Tabla 45. Parámetros ergoespirométricos predictores del % VO₂ pred en análisis univariado.

VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS	β	[IC 95%]	p
ÁreaDiaVI	1.40	[0.65 – 2.1]	<0.001
ÁreaDiaVD	-1.24	[-1.70 – -0.76]	<0.001
ÍndExcDias	-24.0	[-35.2 – -13.3]	<0.001
ÍndExcSis	-12.7	[-17.3 – -8.2]	<0.001
VS	0,34	[0,11 – 0,57]	0,004
GC	4.31	[0.84 – 7.78]	0.01
Grad VD-AD	-0.38	[-0.58 – -0.18]	<0.001
Area AD	-0.83	[-1.3 – -0.37]	0.001
VDd	-1.35	[-1.7 – -0.99]	<0.001
TAPSE	1.17	[0.37 – 1.97]	0.005
Tei VD	-32.3	[-45.4 – -19.2]	<0.001
Ratio VD/VI	-16.15	[-21.5 – -10.7]	<0.0001
Fracco	0.65	[0.25 – 1.06]	0.002

Tabla 46. Parámetros ecocardiográficos predictores del % VO₂ pred en análisis univariado.

4.3.2 ANÁLISIS MULTIVARIADO

Se aplicaron varios modelos de regresión lineal para determinar los efectos de las variables clínicas, ecocardiográficas y bioquímicas que en el análisis univariado habían presentado mayor asociación significativa con los principales parámetros ergoespirométricos (VO_2 pico en valor absoluto y en % respecto al valor predicho): el Eq CO_2 UA, el sexo y el NTproBNP fueron las únicas variables que se asociaron de forma independiente y significativa con los niveles de **VO_2 pico** (ml/kg/min) mientras que con el % **VO_2 pred** lo hicieron el diámetro diastólico del VD, los meses de tratamiento y, una vez más, el Eq CO_2 UA.

Las ecuaciones de la recta de los modelos resultantes son las siguientes:

$$- \text{VO}_2 \text{ (ml/kg/min)} = 28,505 - 2,592 \cdot \text{sexo} - 0,224 \cdot \text{EqCO}_2\text{UA} - 0,001 \cdot \text{NTproBNP (pg/ml)}$$

$$- \% \text{VO}_2 \text{ pred} = 125,362 - 1,014 \cdot \text{VDd (mm)} - 0,63 \cdot \text{EqCO}_2\text{UA} + 0,095 \cdot \text{meses de tratamiento}$$

donde “sexo” es igual a 0 si el paciente es hombre y 1 si es mujer.

5 DISCUSIÓN

5.1 INTRODUCCIÓN

La valoración de la capacidad de ejercicio en los pacientes con HAP forma parte del protocolo diagnóstico inicial y del seguimiento. El grado de intolerancia al ejercicio tiene importantes implicaciones pronósticas y determina la elección del tratamiento en estos pacientes.

Esta Tesis cuenta con la serie más larga de pacientes con HAP en los que se ha estudiado la capacidad de ejercicio y en la que más profundamente se ha realizado el análisis de sus determinantes debido al número de variables estudiadas.

La Discusión se va a estructurar en los siguientes puntos:

1. - Análisis del comportamiento al ejercicio mediante ergoespirometría de nuestra población y comparación con otras series.
2. - Análisis del papel que juega la CF de la WHO y el T6M en la evaluación de la capacidad de ejercicio de los pacientes con HAP.
3. - Análisis de las correlaciones entre la ergoespirometría y el resto de variables estudiadas: el ecocardiograma y los biomarcadores.
- 4.- Análisis de los factores determinantes de la capacidad de ejercicio en los pacientes con HAP cuantificada mediante ergoespirometría.

5.2 ANÁLISIS DEL COMPORTAMIENTO DE NUESTRA POBLACIÓN AL EJERCICIO Y COMPARACIÓN CON OTRAS SERIES

La respuesta al ejercicio, valorada mediante ergoespirometría, de nuestra casuística se caracterizó por una reducción ligera-moderada de la capacidad aeróbica asociada con un deterioro significativo de los parámetros de eficiencia ventilatoria.

Clásicamente, el estudio de la capacidad de ejercicio en los pacientes con HAP se ha realizado mediante la estimación de la CF de la WHO y el T6M. La ergoespirometría, ampliamente utilizada en la disfunción ventricular izquierda, se está introduciendo como una nueva herramienta en la valoración funcional en la HAP. Aparte de realizar una valoración no invasiva y objetiva de la capacidad de ejercicio, describe cuáles son los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a dicha limitación, identifica a los pacientes con cortocircuito derecha-izquierda, tiene implicaciones pronósticas y puede emplearse para analizar la respuesta al tratamiento. Debido a la riqueza de información que aporta y a nuestra experiencia en su realización, la ergoespirometría es la prueba clave empleada en esta Tesis para valorar la limitación funcional de nuestros pacientes.

Analizaremos los resultados globales de la ergoespirometría de nuestra serie y los compararemos con los hallados en las series más largas publicadas hasta la fecha (53¹¹⁸ y 178¹³⁵ pacientes). Como vemos, existen muy pocos trabajos donde se la compare con otras formas de evaluar la capacidad de ejercicio en la HAP debido a su complejidad y a la necesidad de una gran experiencia para realizarla e interpretar sus resultados. Los pacientes de nuestra serie presentaron el comportamiento típico de los pacientes con HAP: reducción de la capacidad aeróbica (disminución del VO_2 pico, del VO_2 en UA y del pulso de O_2 pico) y alteración de los parámetros de eficiencia ventilatoria (incremento, en el UA, del Eq CO_2 y O_2 , de la Pet O_2 y descenso de la Pet CO_2 que además presenta la típica distorsión de su cinética descrita en la HAP¹⁵²).

Cuando comparamos los resultados de nuestra serie con los de las series ya publicadas^{118,132,135,151,219} (tabla 47), observamos que nuestros pacientes, pese a presentar datos hemodinámicos de HAP severa al diagnóstico, con datos de mal pronóstico en muchos casos, presentaron mejor comportamiento al ejercicio, que se plasmó en: mejor CF, mayor carga de trabajo (W) alcanzada, aumento de los parámetros de capacidad aeróbica (VO_2 pico, VO_2 en UA, y pulso de O_2) y mejor eficiencia ventilatoria (Eq CO_2 en el UA), mayor distancia caminada en T6M y menores cifras de NTproBNP. Además, como ocurre en estas series, la mayoría de nuestros pacientes (80 de los 85: 94%) pudieron realizar la prueba, ninguno sufrió complicaciones y fuimos capaces de hallar el UA en casi todos ellos (77 de 80: 96%).

	Tesis (n =80)	Barst et al ¹³⁵ (STRIDE1) (n = 178)	Sun et al ¹¹⁸ (n=53)	Andreassen et al ²¹⁹ (n = 61)	Miyamoto et al ¹³² (n = 27)	Deboeck et al ¹⁵¹ (n = 19)
Edad	45 (14)	46 (13)	42 (12)	48 (16)	37 (14)	49
Mujer/varón	2,7	3,8	8,1	2,2	2,3	1,4
CF NYHA	1,9 (0,7)	2,7	2,8(0,6)	3	3,1	2,7 (0,1)
Etiología HAP	HAPI:60% ETC:17% SAT:6,5% VIH: 5,9%	HAPI:53% ETC: 24% CC: 24%	HAPI: 100%	HAPI: 65% Otras: 35%	HAPI: 100%	HAPI: 80% Anorexíg: 10% ETC:10%
Tratamiento	Sí	No	No	No	No	Sí
W	55 (18)		46 (25)			53 (5)
FC máxima	138 (21)		135(23)			131 (5)
% FCMT	79 (10)		76 (12)			76
RER pico	1,13(0,1)		1,23(0,1)			1,15
VO₂ pico (l/min)	1,18(0,34)		0,78(0,27)			
VO₂ pico (ml/kg/min)	17,8 (4,1)			10,8 (3,6)	13,4 (4,3)	10,1 (0,6)
% VO₂ pred	65 (17)	46 (14)	44 (14)			40 (3)
VO₂ en UA (l/min)	0,79(0,23)		0,6(0,19)			
VO₂ en UA (ml/kg/min)	12,1 (2,5)				8 (2,1)	7,9 (0,5)
%VO₂ UA pred	74 (19)	34 (11)	59 (16)			57 (4)
UA%VO₂pico	68,3 (8,1)		79 (0,09)			74 (3)
Pulso O₂ pico	8,8 (2,5)		5,82(1,95)			5,9 (0,4)
%PulsoO₂pred	85 (22)		58 (17)			53 (4)
Eq CO₂ UA	33 (9)	53 (26)	50 (14)		42,5 (8,6)	58 (3)
%EqCO₂ UA pred	122 (32)		172 (52)			
T6M	469 (89)	398 (110)			297 (188)	395 (30)
NTproBNP (pg/ml)	697 (808)			2741(2385)		

Tabla 47. Principales resultados de la ergoespirometría, T6M y NTproBNP de nuestra serie y las más importantes descritas en la literatura. Anorexíg: anorexígenos. Las casillas en blanco indican parámetros no descritos.

Las razones del mejor comportamiento al ejercicio y menores cifras de NTproBNP de nuestros pacientes pueden ser las siguientes:

1) En esta Tesis se realizó un estudio de corte transversal de pacientes con HAP que, pese a su mala situación funcional y a los datos de severidad hemodinámica al diagnóstico, lograron estabilizarse (mejoraron su CF y T6M) tras un largo tiempo, 49 (33) meses, bajo tratamiento específico. Hasta la fecha no hay ninguna serie descrita en la literatura de pacientes con HAP sometidos a ergoespirometría con un tiempo de evolución bajo tratamiento tan largo. De hecho, las series descritas, salvo en el caso de Deboeck et al¹⁵¹, estaban formadas por casos recién diagnosticados, en CF avanzada e inestables.

En este sentido, nuestros pacientes son equiparables a los que el Registro Francés²⁵ denomina “casos prevalentes”, mientras que los casos recién diagnosticados de las series de la literatura lo serían con los “casos incidentes”. En el Registro Francés, la diferencia entre estos dos tipos de pacientes se encuentra no sólo en una tendencia a una mejor CF y T6M por parte de los “casos prevalentes” vs “casos incidentes”: 73% vs 81% de los pacientes en CF III-IV, (p 0,08), y 333 (108) vs 312 (114) metros caminados, (p 0,09) respectivamente, como ocurre entre nuestra serie y las descritas, sino también, y sobre todo, a que los “casos prevalentes” corresponden a supervivientes, es decir, a pacientes que pese a su severidad hemodinámica en el momento del diagnóstico, e independientemente del tratamiento, tienen una buena respuesta, se encuentran estables y viven más tiempo por causas aún desconocidas. Siguiendo este razonamiento, debido al largo tiempo de evolución, en nuestra muestra faltaban los pacientes que evolucionaron mal, aún con tratamiento, y terminaron en trasplante o falleciendo. Por tanto, los que quedaron y formaron nuestra serie, respondían mejor al ejercicio, tenían mejores CF y parámetros ecocardiográficos y menores cifras de NTproBNP que los de las series publicadas.

2) Hay que tener también en cuenta el efecto del tratamiento. Mientras que la CF y el T6M son *end points* clásicos en los ensayos clínicos, las referencias bibliográficas respecto al efecto de los fármacos sobre los parámetros ergoespirométricos, fiel reflejo de la fisiopatología de la enfermedad son escasas y con pocos pacientes (debido fundamentalmente a la dificultad técnica

de esta prueba). Analizando las más importantes, todas ellas apuntan hacia una mejoría de los mismos:

- Barst et al¹³⁵ fueron los primeros en emplear el % VO₂ predicho, como *end point* primario, y el VO₂ en el UA y el Eq CO₂ en el UA, como secundarios, en un ensayo clínico (con sitaxsentán). Los resultados no fueron como esperaban, ya que aunque tras 12 semanas de tratamiento mejoraron parámetros como el T6M y la CF, con las dosis de 100 y 300 mg, no lo hicieron ni el Eq CO₂ ni el VO₂ en UA y la mejoría obtenida por el % VO₂ pico predicho fue sólo del 3% en el grupo de dosis de 300 mg. Más tarde analizaremos el porqué de esta discrepancia.

- En el trabajo de Andreassen et al²¹⁹, se demostró como en un subgrupo de pacientes tratados con epoprostenol durante 12 meses, se produjo una mejoría del VO₂ pico del 56 (15)%, asociado a un descenso del NTproBNP.

- Hoeper et al¹⁹² demostraron una mejoría del VO₂ pico en 9 pacientes con HAPI tratados con bosentán durante 3 meses: de 9,9 (1,9) a 12,3 (1,9) ml/kg/min, (p < 0,05), con posterior caída tras 11 (5) meses a 10,4 (1,9) ml/kg/min. Tres meses tras introducir sildenafil el VO₂ ascendió de nuevo hasta cifras de 13,8 ml/kg/min.

- Wensel R et al²⁴³ hallaron una mejoría en el VO₂ pico (12,8 vs 14,2 ml/kg/min, p < 0,05) y del Eq CO₂ en el UA (58 vs 51, p < 0,05) en 10 pacientes con HAPI 15 minutos tras la inhalación de iloprost.

- El trabajo que mejor ilustra el efecto terapéutico de un fármaco sobre las variables ergoespirométricas es el Oudiz et al²⁴⁴, donde se demostró como en 14 pacientes con HAP, estables y ya en tratamiento con prostanoides o bosentán, tratados además con sildenafil durante 4 (2) meses se produjo una mejoría del VO₂: de 11,41 (1,15) a 12,38 (0,94) ml/kg/min, Δ 8,8 %, (p 0,05); del pulso de O₂: 6,1 (0,7) a 6,8 (0,8) ml, Δ 10%, (p 0,014); del Eq CO₂: de 49 (2,3) a 43 (2,2), Δ - 14,9 %, (p 0,009) y un aumento de la Pet CO₂ en el UA: 26 (1,5) a 30 (1,9) mm Hg, Δ 10,4%, (p 0,006). Los autores concluyeron que el mecanismo primario de acción del sildenafil consistía

en mejorar la perfusión pulmonar, disminuyendo la alteración de la ventilación / perfusión y eventualmente la ineficiencia ventilatoria. Posteriormente, mejoraría el GC y por tanto los parámetros derivados de la capacidad aeróbica (VO_2 , UA y pulso de O_2).

En el momento de iniciar el tratamiento (poco después del estudio hemodinámico, que presentaba hallazgos propios de HAP severa: PAPm 61 (15) mm Hg; IC 2,4 (0,8) l/min/m², Sat O_2 en AP 62 (11) %, la mayoría de nuestros pacientes (71,8 %) se encontraba en CF III, siendo la CF global 2,86 (0,52). A lo largo del tiempo de seguimiento hasta la realización de la ergoespirometría, 49 (33) meses, 41 pacientes (48,2%) pudieron continuar en monoterapia: 3 (7,3%) con iloprost, 1 (2,4%) con treprostnil, 16 (39%) con bosentán, 15 (36,6%) con sildenafil y 6 (14,6%) con amlodipino (de los 10 inicialmente respondedores). El 51,2% (44 pacientes) precisaron tratamiento combinado, de ellos, 7 (15,6%) triple terapia asociando sildenafil, bosentán y prostanoïdes (3 con epoprostenol, 3 con iloprost y uno con treprostnil). De los 37 restantes, 26 (59%) recibían sildenafil (6 con bosentán, 7 con epoprostenol, 5 con treprostnil y 8 con iloprost) y 11 (25%) bosentán (8 con treprostnil y 3 con iloprost). En total, 48 pacientes (56,4%) realizaban tratamiento con sildenafil. Pese a que este fármaco es el que mejor ha demostrado el efecto terapéutico sobre las variables de la ergoespirometría, no se observaron diferencias significativas en el VO_2 pico entre nuestros pacientes con y sin él (tabla 40).

El largo tiempo bajo tratamiento produjo en nuestros pacientes una mejoría de la CF: de 2,86 (0,52) en el momento del diagnóstico a 1,88 (0,71), ($p < 0,004$), encontrándose el 80% de los pacientes en CF I o II. Paradójicamente, pese a la mala CF al diagnóstico, la distancia recorrida en el T6M fue de 404 (88) metros. Ello se explica porque los 6 pacientes en CF IV no fueron capaces de realizarlo, y, por tanto, fueron excluidos del cálculo de la distancia media recorrida. No obstante, esta distancia también mejoró, ascendiendo a 469 (89) metros, ($p < 0,001$). Además, la mejoría tanto de la CF como del T6M se mantuvo de forma prolongada.

Mención especial merecen los pacientes que, siendo respondedores en el test agudo vasodilatador realizado en el momento del diagnóstico, mantienen una respuesta sostenida al tratamiento con amlodipino (respondedores a largo plazo) según la definición de Sitbon et al¹⁰⁹:

continuar en CF I-II con práctica normalización de los parámetros hemodinámicos al año de tratamiento. En nuestra serie se cumplían los porcentajes de respondedores agudos (10 pacientes, 12,5% del total) y a largo plazo (6 pacientes, 60% de los respondedores agudos, 7,5% del total) descritos por estos autores. En el momento del diagnóstico de la enfermedad, cuando los comparamos con el resto de pacientes de nuestra serie (tabla 24) observamos que presentaban una enfermedad menos severa (mejores parámetros hemodinámicos en el cateterismo basal) y tendencia a caminar más en el T6M: 435 (128) vs 408 (82) metros, (p 0,45), pese a presentar también tendencia a peor CF WHO: 3 (0,6) vs 2,8 (0,5), (p 0,47) (tenemos en cuenta que el hecho de que no hallásemos diferencias significativas puede deberse al escaso número de pacientes en el grupo de respondedores a largo plazo). Este fenómeno ya fue descrito por Sitbon¹¹⁹: al presentar menor severidad de la enfermedad podían realizar una actividad física más vigorosa que desencadenaba síncope con facilidad, por ello su CF WHO era peor (de hecho, de estos 6 pacientes, uno, 16,7%, presentaba CF IV mientras que del resto sólo 5, 6,7%, lo hacían). El efecto del tratamiento con amlodipino se manifestó un año después con una práctica normalización de sus parámetros hemodinámicos (tabla 25) que se ha mantenido de forma prolongada. Aunque no se ha demostrado que el tratamiento con calcioantagonistas produzca un remodelado inverso sobre las lesiones presentes en la arteriola pulmonar, sí observamos en el momento de realizar este estudio, una clara mejoría respecto al resto de los pacientes de los parámetros ecocardiográficos de geometría y función del VD, interdependencia ventricular y hemodinámicos (tabla 28), que se plasmó en una cifras de NTproBNP mucho menores: 58 (37) pg/ml vs 747 (822) pg/ml, (p 0,002) y una mejor capacidad de ejercicio: CF WHO 1,3 (0,5) vs 1,9 (0,7), (p 0,07); T6M: 566 (84) vs 469 (83) m, (p 0,03); VO₂ pico: 20,6 (3,6) vs 17,6 (4,1) ml/kg/min, (p 0,09) y % VO₂ pred 80,3 (10,8) vs 64,2 (17,3) % (p 0,02), (tablas 26 y 27). La ausencia de diferencias significativas entre las cifras de CF WHO y VO₂ pico puede explicarse por el escaso número de pacientes en el grupo de respondedores. De hecho, la diferencia en los valores del % VO₂ pred apoya la idea de que los respondedores presentan una mayor capacidad de ejercicio. La mejor situación del VD se evidencia también en una mejoría de los parámetros de eficiencia ventilatoria: Eq CO₂ UA: 24,6 (2,9), equivalente al 89,8 (8,6) % del predicho vs 34 (8,5), equivalente al 125,1 (32) % del predicho, (p 0,002 para ambas).

Por tanto, el largo tiempo de tratamiento es una de las razones que podría explicar la mejor situación funcional de nuestros pacientes, puesta de manifiesto por la ergoespirometría, aunque por supuesto, se precisan aún muchos trabajos que arrojen luz sobre el efecto por separado y en combinación de los fármacos sobre las variables derivadas de esta prueba.

Por otro lado, en nuestra Unidad seguimos la idea propuesta por Hoepfer¹⁹⁷ de tal forma que si en el seguimiento aparecen datos de mal pronóstico (síncopes, insuficiencia cardíaca derecha o datos ecocardiográficos o hemodinámicos de disfunción progresiva del VD), que no se controlen con tratamiento combinado con tres fármacos los pacientes se derivan a trasplante. Por esta razón, ninguno de los casos de la muestra presentaba severa limitación funcional (T6M inferior a 380 m, VO₂ pico inferior a 10,4 ml/kg/min o TAS inferior a 120 mm Hg al esfuerzo).

3) Realización de ejercicio aeróbico regular: en nuestra consulta monográfica de HAP se instruye a los pacientes estables, sin síncopes, a que caminen al menos 5 días a la semana comenzando con un tiempo de 10 minutos que se va incrementando progresivamente, según tolerancia, hasta llegar a una hora diaria, con muy buen cumplimiento terapéutico. Este hecho sería otro de los motivos por los cuales su capacidad funcional fue mejor. De hecho, aunque los trabajos publicados hasta la fecha son todavía escasos²⁴⁵, se ha visto como programas de entrenamiento aeróbico (caminar en llano, pedalear a cargas de trabajo bajas, constantes o interválicas) y ejercicios respiratorios en pacientes con HAP severa mejoran a corto plazo (16 semanas) la CF WHO: de 2,8 (0,4) a 2,3 (0,4), ($p < 0,001$), del T6M: incremento de 96 (61) m, ($p < 0,0001$) y de parámetros ergoespirométricos, como la W: de 45 (14) a 65 (19) W, VO₂ pico: 13,2 (3,1) a 15,4 (3,7) ml/kg/min, % VO₂ pico predicho: del 51,6 (16,3) a 60,3 (19,6) %, VO₂ en el UA: de 737 (210) a 865 (264) ml/min y del Eq CO₂ en el UA: de 44 (12) a 43 (10), (todas con $p < 0,05$). Esta mejoría no se produce a través de una reducción de las presiones pulmonares y/o de los parámetros hemodinámicos (de hecho en este estudio no se apreció mejoría de ningún parámetro ecocardiográfico) sino que se postulan otros mecanismos como el incremento del intercambio gaseoso a nivel muscular, mejoría de la eficiencia ventilatoria, reversión de la atrofia muscular así como una atenuación de la disfunción endotelial. Se desconoce el efecto de estos programas a largo plazo y su efecto sobre la supervivencia en estos pacientes.

Por otro lado, es típico que en pacientes con HAP aumente el % sobre el VO_2 pico que supone el VO_2 en el UA ($\text{UA}\%\text{VO}_2\text{pico}$) debido a: 1) la detención precoz de la prueba por miedo del paciente o del médico que la realizan, con la consiguiente disminución del VO_2 pico y mantenimiento del UA (que no depende de factores subjetivos) y por tanto aumento de este porcentaje; 2) la escasa capacidad de incrementar el VO_2 por encima del UA en HAP debido a un escaso rendimiento del metabolismo anaeróbico¹⁴⁹. En nuestra serie, al compararla con las otras, observamos una disminución del $\text{UA}\%\text{VO}_2\text{pico}$ (tabla 47) debido al aumento del VO_2 en el UA que nuestros pacientes experimentaron gracias al entrenamiento físico moderado que realizaron animados desde la consulta (aunque sin seguir ningún programa de entrenamiento protocolizado). Además, como por debajo del UA se realizan la mayoría de las actividades cotidianas, al aumentar éste progresivamente mejora la capacidad de realizar estas actividades. Ello repercute no sólo en la percepción que el paciente tiene sobre su calidad de vida, que mejora, sino también en el médico a la hora de valorar su CF, que también lo hace¹⁴³.

5.3 LA ERGOESPIROMETRÍA EN LA PRESENTE CASUÍSTICA: ¿CÓMO ES SU RELACIÓN CON LA CF Y EL T6M?

Como hemos visto, nuestros pacientes presentaron mejores resultados en la ergoespirometría que las series descritas en la literatura, lo que traduce una mejor capacidad de ejercicio. Sus parámetros ecocardiográficos son también mejores, así como la distancia caminada en el T6M, su CF y cifras de NTproBNP. A continuación analizaremos como son las correlaciones entre estas variables.

5.3.1 Ergoespirometría y CF

El deterioro de la CF en nuestros pacientes coincidió con un empeoramiento de las variables de capacidad aeróbica (VO_2 , VO_2 en UA, pulso de O_2), sin embargo este comportamiento no fue tan evidente en el caso de las variables derivadas de la eficiencia ventilatoria (tablas 29 y 30).

Hasta la fecha, el único trabajo que ha descrito las correlaciones entre la CF WHO y los parámetros de la ergoespirometría es el de Sun et al¹¹⁸. En la tabla 48 se exponen los coeficientes de correlación y su significación estadística entre la CF y los parámetros ergoespirométricos de nuestra serie y la de estos autores.

	Tesis (n = 80)		Sun et al ¹¹⁸ (n = 53)	
	r	p	r	p
W	-0,49	<0,001	-0,42	<0,001
Tiempo	-0,49	<0,001		
ΔTA sistólica	-0,26	0,02		
Sat O₂ pico	-0,29	0,008		
Borg fin	0,23	0,04		
Ve pico	-0,25	0,025		
VO₂ pico (ml/g/min)	-0,56	<0,001	- 0,49	< 0,001
% VO₂ pred	-0,35	<0,001	-0,54	<0,0001
VO₂ en UA	-0,42	<0,001	-0,44	<0,001
% VO₂ en UA pred	-0,28	<0,001	-0,45	<0,0001
Pulso O₂ pico	-0,27	0,015	-0,43	<0,001
% Pulso O₂ pred	-0,33	0,003		
Eq O₂ UA	0,25	0,03		
Eq CO₂ UA	0,26	0,025	0,49	<0,0001
% Eq CO₂ UA pred	0,23	0,04		
Pet O₂ UA	0,26	0,02		
Pet CO₂ UA	-0,27	0,02		

Tabla 48. Correlaciones entre la CF y los principales parámetros ergoespirométricos en nuestra serie y en la de Sun et al¹¹⁸. Las celdas en blanco en la columna “Sun et al” indican parámetros no descritos.

Comparando ambos trabajos vemos como la CF guarda una aceptable correlación con los parámetros de función aeróbica en ambas series. Mientras que en la de Sun dicha correlación mejoraba ligeramente con los valores porcentuales respecto a los predichos, en nuestra serie fue mejor con los valores absolutos. Ello podría deberse a que la población de Sun era más uniforme: la mayoría (89%) eran mujeres de edad media, 42 (12) años, mientras que en la nuestra la proporción de sexo femenino era menor (71%) y la edad de los pacientes, aunque similar a la de Sun, 45 (14) vs 42 (12) años, presentaba un rango muy amplio (16-78 años).

Por otro lado, Sun encontró un valor del coeficiente de correlación entre la CF y el Eq CO₂ en el UA mejor que el nuestro. Además, en nuestros pacientes no encontramos diferencias significativas en el valor de este parámetro en los distintos grupos de CF (tabla 29), cuando consideramos ésta como una variable cualitativa (CF I, II, III).

5.3.2 Ergoespirometría y T6M

Al igual que ocurría con la CF, son muy pocos los trabajos publicados que describen la correlación entre el T6M y los parámetros ergoespirométricos, dada la complejidad en la realización y posterior interpretación de los resultados de la ergoespirometría. En un reciente trabajo se comparó la capacidad de ejercicio mediante T6M y ergoespirometría en pacientes antes y después de ser sometidos a tratamiento¹³⁵. Aunque hubo mejoría en el T6M, los resultados del VO₂ fueron inconsistentes, y la correlación entre ambas variables fue pobre. En un análisis posterior¹³⁶ se vio que, conforme aumentaba la experiencia en la realización de la ergoespirometría, dicha correlación mejoraba.

En nuestros pacientes, la distancia recorrida en el T6M guardaba una correlación aceptable con los parámetros derivados de capacidad aeróbica, en valor absoluto, sobre todo con el VO₂ pico (tabla 31). Como ocurría con la CF, la correlación con las variables de eficiencia ventilatoria, aunque significativa, fue muy débil. En la tabla 49 comparamos los principales trabajos que describen estas correlaciones con los resultados de nuestra serie. Como vemos, tanto en nuestra serie como en las otras, el T6M muestra una buena correlación con los parámetros más importantes derivados del VO₂ en valor absoluto, no así con los valores porcentuales respecto a los predichos. Este hecho se explica porque la distancia caminada también depende de variables antropométricas, que no son tenidas en cuenta en el valor absoluto del T6M. Aunque la correlación con el % VO₂ pred sí es buena en la serie de Deboeck, debemos analizar con precaución este trabajo ya que sólo cuenta con 19 pacientes. Por otro lado, el hecho de que nuestros coeficientes de correlación se aproximen a los del trabajo de Oudiz¹³⁶, no sólo la serie más numerosa sino aquella donde se concluía la necesidad de una gran experiencia para la realización de la

ergoespirometría, demuestra que nuestra Unidad cuenta con la experiencia necesaria para la realización de la prueba.

	Tesis (n=80)		Oudiz ¹³⁶ (n = 178)		Deboeck ¹⁵¹ (n = 19)		Miyamoto ¹³² (n = 43)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
W	0,63	<0,001			0,72	<0,001		
%W pred	0,44	<0,001			0,61	<0,001		
VO₂ pico (ml/min)	0,44	<0,001	0,48	<0,05				
VO₂ pico (ml/kg/min)	0,66	<0,001			0,62	<0,001	0,7	<0,001
% VO₂ pred	0,24	0,026	0,3	<0,05	0,65	<0,001		
VO₂ en UA (ml/min)	0,25	0,03	0,41	<0,05				
VO₂ en UA (ml/kg/min)	0,47	<0,001			0,6	<0,001	0,53	<0,01
% VO₂ en UA pred	0,12	0,3	0,23	<0,05				
Pulso O₂pico	0,32	0,004			0,47	<0,01	0,57	<0,01
Eq O₂ UA	-0,28	0,012						
Eq CO₂ UA	-0,32	0,004	-0,24	<0,05	-0,51	<0,01	-0,63*	<0,001
% Eq CO₂UA	-0,27	0,018						
Eq CO₂ pico	-0,25	0,014			-0,51	<0,01		
Pet CO₂ UA	0,36	0,002						

Tabla 49. Correlaciones entre el T6M y los principales parámetros ergoespirométricos en nuestra serie y en las descritas en la literatura. Las celdas en blanco indican parámetros no descritos.*Valor del V_e/V_{CO_2} slope

Por otro lado, podría llamar la atención que tanto nuestras correlaciones como las descritas en la bibliografía (Oudiz, Miyamoto) entre el T6M y el VO₂ en el UA sean peores que con el VO₂ pico, pese a que tanto el T6M como el VO₂ en el UA son variables submáximas. Ello se explica porque mientras que el T6M depende de la subjetividad del paciente (es decir, de las ganas de caminar) el UA no.

Como ocurría con la CF, aunque el T6M mostró coeficientes de correlación con los parámetros de eficiencia ventilatoria (Eq CO₂ en el UA) significativos, éstos eran débiles. No ocurre así en las series de Miyamoto y Deboeck, aunque éstas deben ser analizadas con cuidado:

en primer lugar, porque ambas contaron con un número mucho menor de pacientes que la nuestra (y que la de Oudiz, donde tampoco se demostró una correlación fuerte entre ambos parámetros), y en segundo, por diferencias metodológicas respecto al cálculo del Eq CO₂ por parte de Miyamoto et al. Estos autores no emplearon el cociente entre la ventilación (Ve) y la producción de CO₂ (VCO₂) (o Eq CO₂ en el UA), sino otro parámetro (*Ve-VCO₂ slope*) que se estima calculando la pendiente, por regresión lineal, entre la ventilación y la producción de CO₂ hasta el punto de compensación ventilatoria (momento en el que empieza a aumentar el Eq CO₂ y a descender la Pet CO₂, y que tiene lugar algo después del UA). Aunque el *Ve-VCO₂ slope* y el EqCO₂ en el UA son parámetros equiparables, Wasserman et al¹³⁷ prefieren el segundo ya que está sujeto a un menor error al variar menos en casos de hiperventilación (ansiedad) y ser más fácil de calcular. Además, el *Ve-VCO₂ slope* no puede ser calculado en pacientes con CCDI²¹⁸, ya que estos presentan un aumento exponencial de la Ve respecto al VCO₂, y Miyamoto, en su trabajo, no tuvo en cuenta la presencia de estos pacientes.

5.3.3 *Papel de la CF y del T6M en la evaluación de la capacidad de ejercicio de los pacientes con HAP*

En nuestra serie, la correlación entre la CF y el T6M fue muy buena: $r = -0,72$ ($p < 0,001$) y concordante con otros trabajos. Así Miyamoto et al¹³² describieron como la distancia recorrida disminuía conforme avanzaba la CF, aunque sin dar valor al coeficiente de correlación. Deboeck et al¹⁵¹, aunque con un número reducido de pacientes, sí lo hicieron: $r = -0,51$, ($p < 0,01$). Por tanto, podemos asumir que la percepción del médico y la subjetividad del paciente a la hora de describir sus síntomas se van a ver reflejadas en el resultado de una prueba, aunque siempre dependiente del paciente, como es el T6M.

Como antes hemos visto, tanto la CF como el T6M guardaron, en conjunto, una buena correlación con los parámetros de función aeróbica, no así con los de eficiencia ventilatoria. Explicar las razones por las que la CF y el T6M se correlacionaron con los parámetros de función aeróbica es sencillo: la incapacidad de incrementar el GC (principal determinante de los parámetros derivados del VO₂) para satisfacer la demanda muscular de energía ocasiona la

entrada en metabolismo anaeróbico. Éste genera lactato, protones y CO_2 que estimulan la ventilación, provocando disnea y fatiga muscular, por su menor rendimiento energético. A menor GC, más rápida entrada en metabolismo anaeróbico, más disnea y fatiga, menor capacidad de caminar y peor CF.

Sin embargo, la débil correlación que hallamos entre la CF y el T6M y los parámetros de eficiencia ventilatoria es más difícil de explicar, sobre todo, si tenemos en cuenta que otra causa importante de disnea en la HAP procede de la ineficiencia ventilatoria, que obliga a ventilar más y más rápido para conseguir un intercambio gaseoso eficaz. La fisiopatología de la ineficiencia ventilatoria en la HAP parece responder a tres mecanismos, que se encuentran imbricados¹¹⁶:

1) El remodelado vascular (fibrosis de la íntima, hipertrofia de la media, trombosis, disminución de la respuesta vasodilatadora), que ocasiona un desequilibrio en la ventilación / perfusión, es decir, aumenta el número de alvéolos que estando ventilados no se perfunden, o lo que es lo mismo, disminuye el número de unidades alveolo-capilares funcionantes.

2) La presencia de hipoxemia debida, por un lado, a una disminución de la red capilar pulmonar que disminuye el tiempo de tránsito del hematíe a lo largo de la membrana alvéolo capilar y por tanto el tiempo durante el cual se produce el intercambio gaseoso (mientras que ello prácticamente no afecta al CO_2 , por ser más soluble, si repercute en el O_2) y, por otro, a la presencia de cortocircuito derecha-izquierda (CCDI) a través de un foramen oval permeable (FOP). La llegada de sangre pobre en oxígeno y rica en protones a la circulación sistémica actúa sobre los quimiorreceptores carotídeos estimulando la ventilación.

3) La instauración precoz del metabolismo anaeróbico, con el consiguiente exceso en la producción de CO_2 , que estimula la ventilación, debido a la disociación del bicarbonato para tamponar el ácido láctico producido. Este giro hacia el metabolismo anaeróbico se produce como consecuencia del bajo gasto cardíaco, que ocasiona un desequilibrio entre las demandas musculares de oxígeno y el aporte que reciben que comienza tanto más precozmente como más deteriorado se encuentre el VD. De hecho, es característica y además dato de mal pronóstico, la

baja saturación de O₂ en sangre arterial pulmonar en la HAP. También se han descrito una serie de alteraciones intrínsecas en el músculo esquelético, que remedan a las que se encuentran en otras circunstancias de “desacondicionamiento físico”: reducción de la masa muscular, menor volumen y densidad mitocondrial y aumento del porcentaje de fibras tipo IIb. Estas fibras se caracterizan por ser más dependientes de la glucólisis (metabolismo anaeróbico) como fuente de energía que las tipo I (dependientes del metabolismo aeróbico: ciclo de Krebs y fosforilación oxidativa) y por tanto, más fácilmente fatigables. Ambos factores (centrales o GC y periféricos o musculares) favorecen, por tanto, el desplazamiento desde el metabolismo aeróbico al anaeróbico, que tiende a instaurarse cada vez con niveles más bajos de ejercicio conforme empeora la enfermedad²⁴⁶.

La influencia de cada uno de estos mecanismos en la ineficiencia ventilatoria fue distinta en cada tipo de paciente. Por ejemplo, los pacientes con CCDI, cuya característica principal es la presencia de paso derecha - izquierda, se caracterizaron por lo acusado de su ineficiencia ventilatoria respecto a los pacientes sin él: Eq CO₂ en el UA: 41,2 (8,6) vs 30,6 (6,9), (p < 0,001); Pet CO₂ en UA: 27 (5) vs 37 (7), (p < 0,001). Sin embargo, ambos grupos tenían similares CF: 2,1 (0,6) vs 1,75 (0,7), (p 0,05), T6M: 458 (69) vs 482 (91) m, (p 0,3) y VO₂ pico: 16,4 (3,9) vs 18,3 (4,1) ml/kg/min, (p 0,07) (tablas 19 a 22). Podríamos pensar que con un número mayor de pacientes se hubieran podido demostrar diferencias significativas en la CF de ambos grupos (que estaba al límite de la significación), sin embargo, cuando estimamos las correlaciones tanto de la CF como del T6M con parámetros de eficiencia ventilatoria sin tener en cuenta a los 20 pacientes con CCDI, el coeficiente de correlación no mejoró. Por tanto, el CCDI influiría poco en la CF y nada en el T6M en los pacientes con HAP, ya que de otro modo ambos parámetros estarían mucho más deteriorados en los pacientes con CCDI. Por otro lado, en los pacientes con paso derecha - izquierda encontramos diferencias en algunos datos ecocardiográficos (que podemos interpretar como parámetros hemodinámicos indirectos) que indican mayor severidad hemodinámica que en los pacientes sin paso (tabla 23): peor función diastólica del VI (onda E mitral: 0,6 (0,14) vs 0,7 (0,2) m/s, p 0,04), peor función sistólica del VD (fracción de acortamiento 24,9 (10,5) vs 29,8 (8,6) %, p 0,049), y peores parámetros indicativos de sobrecarga de presión en

cavidades derechas (gradiente VD-AD: 85 (17) vs 74 (19) mm Hg, (p 0,03); presión media en AD: 8,4 (4,1) vs 6,5 (3,1) mm Hg, (p 0,04), que se reflejaba en una mayor área de AD: 24,3 (9,7) vs 19,9 (7,2) cm², (p 0,047)). Lógicamente, el peor estado de estos parámetros podría repercutir en una disminución del GC al ejercicio. Por tanto, en la ineficiencia ventilatoria de los pacientes con CCDI, no sólo influiría (y de manera predominante) el cortocircuito, sino también los parámetros hemodinámicos, es decir, el GC. El remodelado vascular tendría un nulo papel, ya que está presente en ambos grupos de pacientes.

Los parámetros hemodinámicos demostraron influir de forma importante en la ineficiencia ventilatoria pero también en la CF y T6M, a diferencia del CCDI. De esta forma, los respondedores a largo plazo, presentaron unos parámetros de eficiencia ventilatoria prácticamente normales cuando los comparamos con los no respondedores: Eq CO₂ en el UA 24,1 (2,9), que suponía un 89,8 (8,6)% del predicho vs 34 (8,5) que suponía un 125,1 (32) % del predicho, (p 0,002 para ambos) y una notable diferencia en el T6M: 566 (84) vs 469 (83) metros, (p 0,03) y en la CF: 1,3 (0,5) vs 1,9 (0,7), (p 0,07), aunque no significativa, probablemente, por el escaso número de pacientes en el grupo de respondedores (tablas 26 y 27). La diferencia entre ambos grupos radica en una práctica normalización de las presiones pulmonares y de las cifras del GC en los primeros (tabla 25). En este punto, hay que destacar, que el remodelado vascular, aunque se ha descrito como uno de los determinantes de la ineficiencia ventilatoria, seguiría teniendo escasa influencia. De hecho, en los respondedores a largo plazo no se ha demostrado remodelado inverso pese al tratamiento y a las grandes diferencias en la ineficiencia ventilatoria, CF y T6M que estos pacientes presentan respecto a los no respondedores.

Por tanto, la presencia de CCDI, aunque fue un gran determinante de la ineficiencia ventilatoria en los pacientes que lo presentaban, influía poco en la CF y nada en el T6M. El remodelado estaba presente en todos los pacientes, incluso en los respondedores a largo plazo, independientemente de su mayor o menor ineficiencia ventilatoria y peor o mejor CF o T6M, por lo que su influencia se puede considerar nula. Los parámetros hemodinámicos presentaron una gran influencia tanto en la ineficiencia ventilatoria como en la CF y el T6M en los pacientes respondedores, mientras que en los pacientes con CCDI, la influencia fue menor. Este fenómeno

se manifiesta a través de las cifras de NTproBNP, que como sabemos es un buen indicador de disfunción del VD y se ha correlacionado significativamente con los parámetros ecocardiográficos de sobrecarga de presión sobre éste²²¹: mientras que la diferencia en sus valores entre pacientes respondedores y no respondedores, donde la influencia hemodinámica es grande, fue muy llamativa: 58 (37) vs 747 (822) pg/ml, (p 0,002) (tabla 26), prácticamente no se apreció entre los pacientes con y sin CCDI: 812 (854) vs 656 (800) pg/ml, (p 0,45) (tabla 19), donde la influencia hemodinámica era menor.

Finalmente, teniendo en cuenta lo anterior, la estimación de la CF, por parte del médico, y el resultado del T6M no serían capaces de valorar el grado de ineficiencia ventilatoria ni tampoco sus determinantes en los pacientes con HAP, tan sólo su capacidad aeróbica. Se precisan más trabajos que arrojen luz tanto sobre los determinantes de la ineficiencia ventilatoria como sobre su influencia en la CF y el T6M de los pacientes con HAP.

5.4 INFLUENCIA DE LOS HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS EN LA ERGOESPIROMETRÍA DE LOS PACIENTES CON HAP

Como ocurría en el caso de la ergoespirometría, no hay ningún trabajo que describa los parámetros ecocardiográficos de una serie tan larga de pacientes con HAP severa, en situación estable, sometidos a un período tan prolongado de tratamiento. En nuestra serie, los resultados del estudio ecocardiográfico demostraron los hallazgos típicos de los pacientes con HAP: dilatación de cavidades derechas, distorsión de la geometría del VI, presencia de insuficiencia tricúspide y disminución del acortamiento y función sistodiastólica del VD con caída del GC.

Al analizar la literatura, nos encontramos nuevamente con mejores resultados en nuestros pacientes, no sólo de los parámetros ecocardiográficos, sino también del T6M y de las cifras de NTproBNP en las escasas series que los han descrito conjuntamente (tabla 50). Curiosamente, los pacientes de Galiè (antes de comenzar tratamiento con bosentán) pese a una peor CF y T6M, así como una peor situación del VI (menor tamaño, más disfunción diastólica) y del VD (más dilatado, peor fracción de acortamiento) presentaron mejor índice Tei del VD: 0,54 (0,19) que los

nuestros: 0,62 (0,27). Sin embargo, debemos tener en cuenta que nuestros resultados presentaban una mayor dispersión, con un rango que entre 0,14 y 1,37, y que la mayoría (78%) de nuestros pacientes presentaron un valor de índice Tei inferior a 0,83.

	Tesis (n=80)	Fijalkowska²²¹ (n=55)	Dambrauskaite²⁵⁰ (n = 27)	Galiè²⁰⁹ (n = 56)
Edad	45 (14)	41 (15)	57 (15,1)	45,1 (15,6)
Etiología	HAPI: 60% Colagen:17,6% SAT: 6,5% VIH: 5,9%	HAPI: 65% Colagen: 19% CCongénit:7% HPT: 9% HPP: 2%	HPT: 56% HAPI: 33% HPT: 4% Colagen: 4% Otras: 4%	HAPI: 85,7% Colagen:12,5% Otras:1,8%
CF	1,9 (0,7)	2,3 (0,5)	2,52	3,13
T6M	469 (89)	381 (110)	354 (148)	335 (83)
NTproBNP (pg/ml)	697 (808)	2369 (2429)		
Meses evolución	49 (33)	Al diagnóstico	46	Al diagnóstico
Tratamiento	Sí	No	No	No
Variables ECO				
ÁreaDiaVI (cm ²)	18,8 (4,9)			14 (6)
ÁreaSisVI (cm ²)	9 (3,5)			10 (4)
Emit (m / s)	0,67 (0,19)			0,53 (0,20)
ÁreaDiaVD (cm ²)	24,3 (7,2)		26,1 (9)	30 (11)
ÁreaSisVD (cm ²)	17,5 (6,2)		19,8 (8)	25 (10)
Fracco (%)	28,5 (9,3)	16,9 (10,1)	25,5 (10,3)	18 (11)
TAPSE (mm)	17,1 (4,8)		17 (5)	
TeiVD	0,62 (0,27)	0,89 (0,41)	0,53 (0,2)	0,54 (0,19)
AreaAD (cm ²)	21,1 (8,1)	24 (8,8)		
IndExcDias VI	1,47 (0,32)	1,85 (0,16)		1,65 (0,38)
IndExcSis VI	1,96 (0,74)	2 (0,16)		1,75 (0,45)
Ratio VD /VI	1,4 (0,6)	2 (0,74)	1,2 (0,6)	2,44 (1,48)
VS (ml)	54,6 (15,8)		52 (21)	52 (18)
GC (l/min)	4,08 (1,06)		4 (1,3)	

Tabla 50. Principales resultados de la ecocardiografía, T6M, NTproBNP de nuestra serie y las más importantes descritas en la literatura. CCongénit: cardiopatías congénitas. HPP: hipertensión portopulmonar. HPT: hipertensión pulmonar tromboembólica. Las casillas en blanco indican parámetros no descritos.

Que nuestros pacientes presentaran mejores valores de los parámetros ecocardiográficos puede explicarse por su estabilidad clínica debido al largo tiempo de evolución bajo tratamiento y

al efecto de éste, favoreciendo el remodelado inverso del VD. Aunque pocas series han descrito el efecto de los fármacos sobre la estructura y función cardíacas, los principales han señalado una mejoría de la geometría del VD, de su función sistodiastólica y de los parámetros de interdependencia ventricular:

- Galiè et al²⁰⁹ compararon el efecto de bosentán en 56 pacientes (85,7% con HAPI, resto con HAP asociada a esclerodermia) vs 29 tratados con placebo. Bosentán aumentó 37 m la distancia recorrida en el T6M (p 0,036), aumentó la velocidad de la onda E protodiastólica del flujo transmitral (+0,105 m/s p 0,003), el área diastólica del VI (+4,2 cm² p 0,003), disminuyó el índice de excentricidad sistólico del VI (-0,12, p 0,047) y el área sistólica del VD (-2,3 cm² p 0,057), el ratio VD/VI (-0,64, p 0,007) y el índice Tei del VD (-0,06 p 0,03).

- Garg et al²⁴⁷ en una serie de 44 pacientes (51,7% con HAPI, resto con síndrome de Eisenmenger) tratados con sildenafil durante 26 semanas, demostraron una mejoría de CF: de 2,54 (0,5) a 1,31 (0,4), (p 0,0001), del T6M: 247 (75) a 366 (94) m, (p 0,0001) en el contexto de una disminución del grado de IT (IT severa: del 43% a 6,8%; IT moderada: del 29,5% al 47,7%; IT ligera del 27,3% al 45,5%) así como un descenso de la PAP sistólica estimada por ECO: de 107,7 (18,8) a 90,3 (19,7) mm Hg (p 0,006).

- Ruiz et al²⁴⁸ demostraron en 20 pacientes con HAP (idiopática, asociada a VIH o SAT) tratados con prostaciclina o análogos durante al menos 6 meses y datos de deterioro (CF III o IV, descenso en > 20% de la distancia recorrida en el T6M, síncope o datos de fallo derecho pese a optimización de tratamiento diurético) que la combinación con sildenafil mejoraba, a largo plazo (2 años) la CF: de 3 (0,47) a 2,2 (0,9), (p 0,005), el T6M: de 350,6 (121) a 455,6 (89,4) m, (p 0,04), y el índice de excentricidad diastólico: de 1,7 (0,5) a 1,57 (0,6), (p 0,03) así como una tendencia a mejorar el área de AD: de 20,6 (6,4) a 18,6 (7,5) cm², (p 0,16), el gradiente VD-AD: de 92 (21) a 83 (20) mm Hg, (p 0,19) y el VDd: de 49,7 (8,2) a 45,3 (10) mm, (p 0,07).

- Sebbag I et al²⁴⁹, encontraron que en una pequeña serie de 16 pacientes con HAPI en CF III, tras 5,9 (4,6) meses con epoprostenol el índice Tei del VD descendía de 0,72 (0,22) a 0,64

(0,17), ($p < 0,05$), lo que se acompañó de mejoría clínica. De hecho, la mejoría de una unidad en la CF se asoció con una reducción del Tei del 14% ($p < 0,01$).

El efecto del tratamiento sobre el ecocardiograma se puso claramente en evidencia cuando analizamos el subgrupo de pacientes respondedores a largo plazo (tabla 28). En éstos observamos una práctica normalización de casi todos los parámetros ecocardiográficos respecto al resto de pacientes que coincidía con los resultados del cateterismo derecho (tabla 25). La mejoría de la estructura y función cardíacas de estos pacientes, expresión de la normalización de sus parámetros hemodinámicos, se acompañó de mejores CF y T6M así como de variables ergoespirométricas normales, tanto aeróbicas como de eficiencia ventilatoria (tablas 26 y 27).

Como ya vimos, los pacientes con CCDI presentaban como característica principal su gran ineficiencia ventilatoria, en la que influía de forma mayoritaria la presencia del cortocircuito. Tener FOP y presentar al mismo tiempo CCDI, no fue superponible: de nuestros 80 pacientes, 20 (25%) cumplían los criterios de CCDI¹⁵⁵ descritos en la Introducción. De estos 20, en 11 (13,75% del total) se detectó FOP en la ecocardiografía con suero salino agitado. De los 60 pacientes sin criterios de CCDI, uno de ellos tenía FOP en el ECO que sin embargo no era funcionante. Comparando estos resultados con los descritos por Sun et al¹⁵⁵ vemos que: 1) nuestra incidencia de FOP (15%) coincide con la descrita en la población general (5-18%), y, 2) nuestro porcentaje de pacientes con CCDI (25%) es inferior al de Sun (38%) porque éste incluyó tanto a los que cumplían todos los criterios de CCDI (26%) como aquellos que no (12%) mientras que nosotros sólo consideramos su presencia si se cumplían todos los criterios. Que el porcentaje de CCDI sea más alto que el de FOP, tanto en nuestra serie como en la literatura, podría explicarse por el hecho de que la presencia de HAP favorece el flujo a través de pequeños FOPs no detectables en el ecocardiograma o bien, que el CCDI se produzca a niveles extracardíacos.

Aunque el comportamiento en la ergoespirometría de los pacientes con y sin CCDI ya ha sido publicado¹⁵⁵, ningún trabajo ha descrito si existen diferencias, y en qué consisten, entre los parámetros ecocardiográficos de estos dos grupos de pacientes. En nuestra serie, observamos al comparar el ecocardiograma de los pacientes con y sin CCDI (tabla 23), un empeoramiento de la

función diastólica del VI: onda E mitral 0,6 (0,14) vs 0,7 (0,2) m/s, (p 0,04), tendencia a una mayor dilatación del VD: VDd 46,4 (8) vs 42,4 (8) cm, (p 0,07) y con peor capacidad contráctil: fracción de acortamiento: 24,9 (10,5) vs 29,8 (8,6) %, (p 0,049), asociado a un mayor gradiente VD/AD: 85 (17) vs 74 (19) mm Hg, (p 0,03) y una mayor presión en AD: 8,4 (4,1) vs 6,5 (3,1) mm Hg, (p 0,04). Estos resultados son una manifestación indirecta de un eventual aumento de presiones pulmonares en los pacientes con CCDI que, por un lado, deberían contribuir a deteriorar aún más la función del VD, y por otro, favorecerían el paso de sangre de derecha a izquierda. Sin embargo, el que no hubiera diferencias en las cifras de NTproBNP, marcador disfunción del VD, fruto de la sobrecarga de volumen y presión²³⁵, entre ambos grupos: 812 (854) vs 656 (800) pg/ml, (p 0,45) (tabla 19), parece indicar que la disfunción del VD en los pacientes con CCDI no era superior, pese a los resultados del ecocardiograma. De hecho, no hubo diferencias entre ambos grupos en los valores ni del GC ni del VS (tabla 23). Probablemente, ello sea debido a que el FOP supone una ayuda para disminuir la sobrecarga de volumen y presión sobre las cavidades derechas.

Esta Tesis cuenta con la primera serie de pacientes con HAP en la que se han descrito como son las correlaciones entre parámetros ergoespirométricos y ecocardiográficos. Globalmente, conforme empeoraban los resultados del ecocardiograma también lo hacía la capacidad de ejercicio estimada mediante ergoespirometría. En primer lugar, cuando analizamos nuestras correlaciones con las variables de capacidad aeróbica (tabla 36) observamos que las más fuertes se obtuvieron entre los valores porcentuales respecto a los predichos (% VO_2 pred y % VO_2 en UA pred) y las variables relacionadas con geometría y función de cavidades derechas, interdependencia ventricular y hemodinámica. Hasta la fecha, sólo los trabajos de Sun et al¹¹⁸ y Yasunobu et al¹⁵² han descrito como son las correlaciones entre variables ergoespirométricas y parámetros hemodinámicos, aunque derivados del cateterismo derecho. Si consideramos las variables hemodinámicas derivadas del ecocardiograma como una forma indirecta de estimar las mismas de forma invasiva, encontramos resultados aproximados entre nuestras correlaciones y las que hallan estos autores. Por ejemplo, Sun et al¹¹⁸ describieron una correlación entre el GC y el % VO_2 pred y el % VO_2 en UA pred de 0,32 y 0,33 (p<0,05 ambas), mientras que nosotros, con el GC estimado por ECO la hallamos de 0,28 (p 0,015) y 0,31 (p 0,008) respectivamente.

Estos resultados reflejan la importancia de la función ventricular derecha como determinante de la capacidad aeróbica de los pacientes con HAP: conforme se deteriora la estructura y función del VD (puestos en evidencia por la ecocardiografía) y va cayendo el GC, las variables de función aeróbica empeoran. La mejor correlación con los valores porcentuales sobre los predichos de las variables ergoespirométricas pone en evidencia que los volúmenes y diámetros cardíacos también dependen de la edad y de los parámetros antropométricos.

En cuanto a las variables de eficiencia ventilatoria (tabla 37), globalmente obtuvimos coeficientes de correlación buenos con todas las variables dependientes de VD, geométricas y funcionales, hemodinámicas y de interdependencia ventricular. De nuevo podemos buscar analogías con las correlaciones entre estas variables y los parámetros hemodinámicos derivados del cateterismo derecho, sobre todo con las presiones pulmonares. Así, Yasunobu et al¹⁵² encontraron un coeficiente de correlación entre la PAPm y el Eq CO₂ en el UA de 0,45 (p <0,05) mientras que nosotros, con el gradiente VD-AD, lo hallamos de 0,46 (p <0,001). Con la PAPm y la Pet CO₂ en el UA, lo hallaron de -0,53 (p <0,004), mientras que nosotros, entre el gradiente VD-AD y la Pet CO₂ en el UA lo obtuvimos de -0,48 (p <0,001).

Ya describimos como la ineficiencia ventilatoria dependía del remodelado (presente en todos nuestros pacientes), de la presencia de cortocircuito y de los parámetros hemodinámicos (los cuales pueden inferirse desde los resultados del ecocardiograma). Como vimos anteriormente, en los pacientes con CCDI, éste era el principal determinante de la ineficiencia ventilatoria, y, en menor medida la hemodinámica. Así, cuando calculamos las correlaciones entre los parámetros de ineficiencia ventilatoria (Eq CO₂ en el UA) y los ecocardiográficos (que consideramos estimación indirecta de los hemodinámicos) en los pacientes con CCDI, el valor de los coeficientes de correlación empeoró de forma global. Sin embargo, mejoraron en los pacientes sin cortocircuito, donde la influencia hemodinámica era mayor (y al ser un grupo más numeroso favorecieron que mejoraran las correlaciones globales).

5.5 LOS BIOMARCADORES COMO HERRAMIENTA EN LA VALORACIÓN DE LA CAPACIDAD DE EJERCICIO EN LOS PACIENTES CON HAP

5.5.1 NTproBNP

Nuestros pacientes, pese a padecer HAP severa, presentaban cifras de NTproBNP muy inferiores a las descritas en otras series de pacientes con HAP (tabla 51). Este hecho coincidió con una mejor CF, T6M y VO₂ pico, así como con mejores parámetros ecocardiográficos. En la serie de Williams et al²³¹, el único parámetro ecocardiográfico que se describió fue la PAP sistólica (estimada a través del gradiente VD/AD), cuyo valor resultó menor que el de nuestra serie, 54 (23) vs 77 (19) pese a tener cifras de NTproBNP mucho mayores. Este fenómeno puede explicarse porque en etapas muy avanzadas de la enfermedad (de hecho, los pacientes de la serie de Williams presentaban una CF avanzada y una capacidad de caminar muy disminuida) la progresiva disfunción del VD se asocia a una caída de las presiones pulmonares, y, puede ser también el motivo por el cuál cuando en diversos trabajos se ha buscado la correlación entre las cifras de NTproBNP y la PAPm (estimada de forma invasiva) los resultados han sido incongruentes: desde r 0,21 (p NS)²²⁰ a r 0,62 ($p < 0,001$)²³¹.

Los menores niveles de NTproBNP de nuestra serie podrían explicarse por el largo tiempo de evolución, en situación estable y bajo tratamiento, que favorecería el descenso de sus cifras al mejorar la función cardíaca, y, la pérdida a lo largo de este tiempo de los pacientes más graves o con peor respuesta a la medicación (fallecimiento o trasplante), que tendrían niveles mayores. El efecto beneficioso de los fármacos sobre el NTproBNP se ha puesto de manifiesto en los siguientes trabajos:

- Andreassen et al²¹⁹, en un subgrupo de 17 pacientes con diversas formas de HAP tratados con epoprostenol (14) o nifedipino (3 pacientes respondedores) apreciaron un descenso significativo de sus niveles que lograron incluso normalizarse en los 3 pacientes respondedores. Este fenómeno también se observa en nuestra serie: los respondedores a largo plazo presentaban cifras normales, 58 (37) pg/ml, mientras que en el resto los niveles eran mucho mayores: 747 (822) pg/ml (p 0,002) (tabla 26).

	Tesis (n=80)	Fijalkowska et al ²²¹ (n=55)	Andreassen et al ²¹⁹ (n=61)	Souza et al ²³² (n=42)	Williams et al ²³¹ (n = 68)
Edad	45 (14)	41 (15)	48 (16)	37 (2)	60 (11)
Mujer / varón	2,7	3,6	2,2	3,2	3,9
Etiología	HAPI: 60% Colagen:17,% SAT: 6,5% VIH: 5,9%	HAPI: 65% Colagen: 19% CCongénit:7% HPT: 9% HPP: 2%	HAPI: 65% Otras: 35%	HAPI: 100%	Colagen: 100%
CF	1,9 (0,7)	2,3 (0,5)	3	2,6	3
T6M	469 (89)	381 (110)		427(21)	242(136)
VO ₂ pico (ml/kg/min)	17,8 (4,1)		10,8 (3,6)		
NTproBNP (pg/ml)	697 (808)	2369 (2429)	2741(2385)	1074(201)	1474(2642)
Tratamiento	Sí	No	No	No	Sí
ECO					
VDd (mm)	43,4 (8,4)	35 (10,4)			
Fracco (%)	28,5 (9,3)	16,9 (10,1)			
TeiVD	0,62 (0,27)	0,89 (0,41)			
AreaAD (cm ²)	21,1 (8,1)	24 (8,8)			
IndExcDias	1,47 (0,32)	1,85 (0,16)			
IndExcSis	1,96 (0,74)	2 (0,16)			
Ratio VD /VI	1,4 (0,6)	2 (0,74)			
GCeco (l/min)	4,08 (1,06)				
GradVD/AD (mm Hg)	77 (19)				54 (23)
PADm (mmHg)	7 (3,5)				

Tabla 51. NTproBNP y otros parámetros ecocardiográficos y de capacidad de ejercicio en nuestra serie y en las principales descritas en la literatura. CCongénit: cardiopatías congénitas. HPP: hipertensión portopulmonar. HPT: hipertensión pulmonar tromboembólica.

- van Wolferen et al²³⁷ demostraron en 15 pacientes tratados con bosentán durante 1 año, a los que se añadió sildenafil durante 3 meses un descenso en sus niveles (de 1269 pg/ml a 817 pg/ml, p 0,007). Este descenso se correlacionó con la disminución de la dilatación (r 0,55, p 0,025) y de la hipertrofia de VD (r 0,61, p 0,011), así como con el aumento de su fracción de eyección (r - 0,62, p 0,015) estimados por RNM.

Se ha descrito que el NTproBNP puede emplearse como marcador de disfunción ventricular derecha (estimada por RNM)²³⁵: un valor > 1685 pg/ml se relaciona con una FEVD < 42% con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 94%. En este trabajo, realizado con 25 pacientes con HAP (11 con HAPI) en el momento del diagnóstico (sin tratamiento específico), 8 pacientes (32%) presentaron niveles de NTproBNP superiores a esta cifra. En nuestra serie, con un seguimiento de 49 (33) meses bajo tratamiento específico, sólo 10 pacientes (12,5%, 5 mujeres) lo presentaron. Aunque en esta Tesis no se realizó RNM, a través del ecocardiograma apreciamos como los pacientes con cifras de NTproBNP > 1685 pg/ml presentaron datos de mayor dilatación y disfunción del VD, además de una mayor distorsión de la geometría del VI y de su función diastólica. Esto se asoció con una menor capacidad de ejercicio: peor CF y T6M así como peor capacidad aeróbica y eficiencia ventilatoria (tabla 52).

El incremento de NTproBNP se correlacionó con una menor capacidad de ejercicio estimada mediante ergoespirometría (tabla 32). El mejor coeficiente de correlación lo encontramos con el VO₂ pico y % VO₂ pred, que dependen directamente del GC: r -0,4 y -0,41 (p < 0,001 en ambas): en la HAP se produce una progresiva sobrecarga de volumen y presión sobre las cavidades derechas, que, por un lado, distorsionan su estructura y función y estimulan la liberación de NTproBNP y, por otro, inician mecanismos adaptativos en el miocardio (dilatación e hipertrofia) que con el tiempo fracasan y originan la caída del GC y del VO₂. Por tanto, a mayor deterioro del VD, mayor sobrecarga de volumen y presión, peores GC y capacidad aeróbica y mayor liberación de NTproBNP. En este sentido, y aunque carecemos de cateterismo derecho, observamos la buena correlación entre las cifras de este biomarcador y variables ecocardiográficas relacionadas con el tamaño y función del VD y AD y con la compresión del VI (entre otras, VDd: r 0,55, p < 0,001; ratio VD/VI: r 0,71, p < 0,001, índice de excentricidad diastólico del VI: r 0,43, p < 0,001; Tei VD: r 0,38, p 0,001) (tabla 38). Estas variables pueden interpretarse como datos hemodinámicos indirectos que reflejan el aumento de presión y, por tanto, del estrés parietal en cavidades derechas, que ha demostrado estar estrechamente relacionado con la función sistólica del VD^{235,236}. Por otro lado, el incremento de TA sistólica durante la ergoespirometría también guardaba una buena correlación con este biomarcador (r -0,46, p < 0,001) (tabla 32).

	NTproBNP \geq 1685 pg/ml (n = 10)	NTproBNP < 1685 pg/ml (n = 70)	p
Edad (años)	52 (19)	43 (12)	0,05
CF WHO	2,4 (0,7)	1,8 (0,7)	0,01
Creatinina (mg/dl)	1,1 (0,3)	0,8 (0,2)	0,001
Ácido úrico (mg/dl)	6,7 (1,6)	5,7 (1,7)	0,06
T6M (m)	382 (80)	489 (80)	<0,001
ERGOESPIROMETRÍA			
W	43 (11)	57 (19)	0,01
Δ TAS	23 (24)	41 (19)	0,005
VO ₂ pico (ml/kg/min)	14,6 (3,4)	18,4 (3,9)	0,006
% VO ₂ pico pred	55 (15)	67 (17)	0,03
UA (ml/kg/min)	10,2 (1,8)	12,5 (2,5)	0,01
% VO ₂ en UA pred	70 (9,1)	68 (8,1)	0,06
Eq CO ₂ UA	37 (7)	33 (9)	0,04
% Eq CO ₂ UA pred	136,4 (25)	121,2 (32,5)	0,04
Pet O ₂ UA	112 (6)	106 (9)	0,04
Pet CO ₂ UA	30 (5)	35 (8)	0,07
ECO			
AreaDiaVI (cm ²)	15 (1,3)	19,3 (4,9)	0,004
AreaSisVI (cm ²)	6,2 (1)	9,5 (3,6)	0,003
Emit (m/s)	0,52 (1,3)	0,69 (1,9)	0,02
TDEmit (ms)	276 (66)	220 (48)	0,01
VDd (mm)	50 (9,8)	42,5 (7,8)	0,02
AreaDiaVD (cm ²)	32,3 (9,2)	23,1 (6,2)	0,005
AreaSisVD (cm ²)	23,7 (7,5)	16,7 (5,6)	0,008
Fracco (%)	26,7 (9,1)	28,8 (9,4)	0,42
TAPSE (mm)	16 (4)	17 (5)	0,3
TeiVD	0,81 (0,28)	0,59 (0,25)	0,02
Área AD (cm ²)	28,3 (6,8)	20,1 (7,8)	0,003
IndExcDias	1,64 (0,27)	1,45 (0,32)	0,03
IndExcSis	2,64 (0,99)	1,86 (0,65)	0,01
Ratio VD/VI	2,2 (0,7)	1,3 (0,52)	0,001
VS (ml)	50,8 (11,1)	55,1 (16,3)	0,47
GC (l/min)	3,8 (0,9)	4,1 (1,08)	0,52
Grad VD-AD (mm Hg)	91 (11)	75 (19)	0,01
PADm (mm Hg)	9 (5)	7 (3)	0,32

Tabla 52. Principales parámetros clínicos, bioquímicos, T6M, de la ergoespirometría y ecocardiografía entre pacientes con NTproBNP superior o inferior a 1685 pg/ml.

Hay que destacar que el valor de los coeficientes de correlación entre el NTproBNP y las variables ergoespirométricas fue ligeramente mejor con los valores porcentuales respecto a los predichos (%VO₂ pred: r -0,41, p < 0,001; % VO₂ en UA pred r -0,38, p 0,001; % pulso O₂ pred, r -0,43, p < 0,001). Ello puede explicarse porque que los niveles de NTproBNP dependen también de la edad y del sexo de los pacientes, ambos implícitos en los valores porcentuales respecto a los predichos de estas variables²²⁹.

Con respecto a la ineficiencia ventilatoria (tabla 32), también hallamos correlaciones significativas, con valores de r próximos a 0,4, con variables como el Eq CO₂ UA (r 0,38, p 0,001), la Pet O₂ UA (r 0,41 p <0,001) y la Pet CO₂ UA (r -0,39, p 0,001). Volviendo sobre los determinantes de la ineficiencia ventilatoria: remodelado arteriolar, presencia de cortocircuito y parámetros hemodinámicos, veamos como influye cada uno de ellos en la liberación de NTproBNP. El remodelado arteriolar tiene de nuevo poca influencia porque se encuentra presente en todos nuestros pacientes independientemente de su respuesta al tratamiento o capacidad de ejercicio. Ya vimos como el CCDI influía poco en la liberación del NTproBNP ya que no encontramos diferencias significativas entre los pacientes con y sin él. Además cuando calculamos las correlaciones entre NTproBNP y las variables de eficiencia ventilatoria sin tener en cuenta los pacientes con cortocircuito las correlaciones no mejoraron. Por otro lado, cuando encontramos cierto empeoramiento en algunas variables ecocardiográficas relacionadas con el aumento de presión en cavidades derechas en los pacientes con cortocircuito, asumimos que la presencia del mismo no sólo no empeoraría la función del VD (de ahí cifras de NTproBNP similares), sino que incluso podría contribuir a mantenerla al favorecer el descenso de presión en cavidades derechas. En cuanto a los parámetros hemodinámicos, nuevamente estos son los que más parecen influir en la liberación de NTproBNP. Por ello los pacientes respondedores a largo plazo, en los que el tratamiento con amlodipino logro el remodelado inverso del VD, presentan cifras de NTproBNP normales: 58 (37) vs 747 (822) pg/ml, (p 0,002 (tabla 26).

Sólo un trabajo (Andreassen et al²¹⁹, 61 pacientes con HAP de diversas etiologías) ha descrito la correlación entre NTproBNP y las variables de la ergoespirometría, en concreto y únicamente, con el VO₂ pico (r -0,42, p 0,003). Como vemos, este valor está muy próximo al

nuestro ($r -0,4$ $p < 0,001$), lo que implica: 1) que nuestro centro cuenta con la experiencia necesaria para la realización de la ergoespirometría y que nuestros resultados son fiables, y 2) que aunque la CF y el VO_2 de nuestros pacientes eran mejores (tabla 51), gracias al tratamiento y tiempo de evolución, el valor del coeficiente de correlación entre el VO_2 y el NTproBNP se mantuvo, por lo que las fluctuaciones en sus niveles, según la evolución de la enfermedad, podrían ser utilizadas como predictoras de la evolución de la capacidad de ejercicio.

5.5.2 Ácido Úrico

Cuando comparamos los niveles de ácido úrico (AU) de nuestros pacientes con los de las principales series publicadas (tabla 53) observamos de nuevo un valor inferior de nuestras cifras, coincidiendo con una mejor CF y VO_2 . Aunque nuestra serie contaba con un mayor porcentaje de pacientes bajo tratamiento diurético, no encontramos asociación entre la necesidad de estos fármacos y los niveles de AU.

	Tesis (n =80)	Andreassen et al ²¹⁹ (n = 61)	Nagaya et al ²²² (n = 90)
Edad	45 (14)	48 (16)	31 (16)
Relación mujer/varón	2,7	2,2	1,57
CF NYHA	1,9 (0,7)	3	2,9
Etiología HAP	HAPI: 60%; ETC: 17,6% SAT: 6,5%; VIH: 5,9%	HAPI: 65% Otras: 35%	HAPI: 100%
Tratamiento	Sí	No	No
VO_2 pico (ml/kg/min)	17,8 (4,1)	10,8 (3,6)	
T6M	469 (89)		
PADm (mm Hg)	7 (3,5) ECO	8,5 (4,5) CCD	6 (4,5) CCD
GC (l/min)	4,08 (1,06) ECO		3,15 (1,1) CCD
Creatinina (mg/dl)	0,84 (0,23)		0,74 (0,21)
Pacientes con tratamiento diurético	53 (66%)		46 (51%)
Ácido úrico (mg/dl)	5,8 (1,7)	9,8 (3,3)	7,5 (2,5)
NTproBNP (pg/ml)	697 (808)	2741 (2385)	

Tabla 53. Ácido úrico, NTproBNP, T6M, ergoespirometría y parámetros hemodinámicos (en nuestra serie estimados mediante ecocardiografía, ECO, en el resto mediante cateterismo derecho, CCD) en nuestra serie y en las más importantes descritas en la literatura.

Se especula que el origen de la elevación de AU en los pacientes con HAP se encuentra en la hipoxia tisular secundaria a una situación mantenida de bajo GC. Aunque carecemos de parámetros hemodinámicos derivados del cateterismo derecho, podemos inferirlos a través del ecocardiograma: mientras nuestro valor de PADm era similar al de las otras series, nuestro GC fue superior, lo que puede explicar nuestra menor cifra de AU. Otra de las razones estaría en relación al tratamiento médico prolongado al que estuvieron sometidos nuestros pacientes. En este sentido, ya se ha descrito^{222,223} como el tratamiento con prostaciclina se asocia a una reducción de sus niveles: en la serie de Nagaya et al²²², el tratamiento con prostaciclina durante 44 días se asoció a una disminución de los niveles de AU de 7,1 (1,9) a 5,9 (0,6) mg/dl ($p < 0,05$).

Hasta la fecha ningún trabajo ha buscado correlaciones entre las cifras de AU y las variables ergoespirométricas. Nosotros lo hemos hecho y los resultados han sido negativos, incluso descartando los 15 pacientes con creatinina superior o igual a 1,1 mg/dl.

La mayor parte de los trabajos descritos en la literatura sobre el AU como biomarcador en la HAP han tratado de buscar correlaciones entre sus valores y los parámetros hemodinámicos derivados del cateterismo derecho, sin embargo los resultados han sido dispares. Mientras Nagaya et al²²², en 90 pacientes con HAPI, demostraron como el AU aumentaba con la disminución del GC ($r -0.52$, $p < 0.001$), de la Sat O₂ en arteria pulmonar ($r - 0.48$ $p < 0.001$) y con el aumento de la RVP ($r 0.57$ $p < 0.001$), sin hallar correlación con los valores de PAPm, Voelkel et al²²³ demostraron una correlación significativa positiva con la PADm ($r 0,47$, $p < 0,001$) sin hallar relación ni con la PAPm ni con el GC y otros autores no encontraron correlación alguna con estos parámetros²²⁴. Aunque en nuestra serie carecíamos de datos hemodinámicos directos, si encontramos correlaciones significativas con los parámetros ecocardiográficos relacionados con el tamaño y función del VD y la presión en AD: VDd ($r 0,32$, $p 0,008$), área diastólica del VD ($r 0,34$ $p 0,005$), área sistólica del VD ($r 0,36$ $p 0,003$), índice Tei del VD ($r 0,25$ $p 0,04$) y área de AD ($r 0,5$ $p < 0,001$) (tabla 38). Dichas correlaciones no mejoraron cuando se calcularon sin tener en cuenta los pacientes con creatinina mayor o igual a 1,1 mg/dl. Estos datos sugieren la existencia de una relación entre el fallo del VD y el aumento de AU.

Cuando analizamos el subgrupo de 15 pacientes que presentaron cifras de AU superiores a 7 mg/dl (considerando el valor más alto de la normalidad por nuestro laboratorio) observamos de nuevo la ausencia de diferencias significativas con el resto de los pacientes respecto a la CF, T6M y variables ergoespirométricas. En cambio, sí encontramos diferencias en las cifras de NTproBNP (marcador de disfunción ventricular derecha) y variables ecocardiográficas relacionadas, de nuevo, con el tamaño de cavidades derechas, es decir aumento de presión intracavitaria, y función del VD (tabla 54).

	Ácido úrico ≥ 7 mg/dl (n = 65)	Ácido úrico < 7 mg/dl (n = 15)	p
NTproBNP (pg/ml)	1195 (811)	570 (759)	<0,001
Emit (m/s)	0,55 (0,07)	0,69 (0,19)	0,02
VDd (mm)	48,8 (8,7)	42,5 (7,8)	0,02
ÁreaDiaVD (cm ²)	29 (8,1)	23,4 (6,7)	0,005
AreaSisVD (cm ²)	22,2 (5,9)	16,8 (5,7)	0,008
Área AD (cm ²)	28,7 (9,5)	19,5 (6,6)	0,003
Tei VD	0,78 (0,24)	0,59 (0,27)	0,03
Ratio VD-VI	1,8 (0,8)	1,32 (0,5)	0,001
Grad VD-AD (mm Hg)	88 (22)	74 (17)	0,01

Tabla 54. Parámetros ecocardiográficos y NTproBNP entre pacientes con AU superior o inferior a 7 mg/dl.

Por tanto, aunque los niveles elevados de AU parecen indicar un aumento de tamaño y presiones intracardíacas, no podemos utilizarlo como marcador de la capacidad de ejercicio.

5.6 ANÁLISIS DE LOS FACTORES DETERMINANTES DE LA CAPACIDAD DE EJERCICIO EN LOS PACIENTES CON HAP

En esta Tesis, los factores determinantes que se asociaron de forma independiente con la capacidad de ejercicio en el análisis univariado fueron: 1) Para el VO₂ pico en valor absoluto (tablas 39-42): la edad, la necesidad de tratamiento combinado, el nivel de NTproBNP, la ineficiencia ventilatoria así como los parámetros ecocardiográficos que definen la geometría y función del VD; 2) Para el % VO₂ pred (tablas 43-46): la edad, los meses de tratamiento, el nivel

de NTproBNP, el sexo, el ser respondedor a largo plazo, necesitar tratamiento combinado, el presentar cortocircuito derecha-izquierda, la ineficiencia ventilatoria y los parámetros ecocardiográficos.

La **edad y el sexo** son importantísimos determinantes de la capacidad de ejercicio en sanos. Lógicamente, ésta disminuye con la edad y es menor en mujeres. Así el VO_2 máximo de una mujer se estima en el 77% del que tiene un hombre de la misma edad y actividad física¹³⁷. En nuestra serie pese a que no había diferencias en la edad, CF, NTproBNP, T6M ni en la necesidad de tratamiento combinado entre ambos sexos, encontramos que la capacidad de ejercicio, valorada mediante ergoespirometría, de las mujeres era superior a la de los hombres: mientras que ellas alcanzaban un % VO_2 pred del 69 (16,6) %, ellos lo alcanzaban del 58,4 (16) % (p 0,003). El hecho de que no encontrásemos diferencias significativas en el valor absoluto del VO_2 pico: mujeres, 18,5 (4,4) vs varones, 17,6 (4,02) ml/kg/min, (p 0,34), puede deberse a varios motivos. En primer lugar, al menor número de varones, y, en segundo, a que los valores coincidan por azar. Este hecho demuestra, una vez más, la importancia de considerar siempre en la valoración clínica los valores porcentuales respecto a los predichos. Otra posible explicación es la mayor dilatación del VD en los hombres: 49,4 (7,9) vs 41 (7,4) mm, (p < 0,001), lo que repercutiría en peor GC al ejercicio. Aunque las diferencias en el VDd también podrían explicarse por el mayor tamaño corporal masculino, encontramos que los hombres presentaban peor índice Tei: 0,76 (0,24) vs 0,56 (0,25), (p < 0,001) lo que apoyaba un mayor grado de disfunción del VD en ellos. Otra posible explicación podría encontrarse en el hecho de que las mujeres continuaron haciendo ejercicio aeróbico regular (actividades del hogar) de forma más persistente que los varones, lo que concuerda con un mayor valor del % VO_2 en UA predicho: 77,9 (17,8) vs 62,9 (19,5) %, (p 0,002). Hasta la fecha ningún trabajo ha buscado si existen diferencias y, si las hay, a qué se deben en la capacidad de ejercicio de hombres y mujeres con HAP.

El **tiempo de evolución con tratamiento** también demostró ser un factor determinante de la capacidad de ejercicio valorada como % VO_2 pred: por un lado los fármacos ejercieron su efecto beneficioso, y, por otro, a lo largo de este tiempo se perdieron los pacientes con mala evolución (fallecimiento, trasplante). Tengamos en cuenta que la influencia positiva de los meses de

tratamiento sobre la capacidad de ejercicio contrarrestó el efecto del envejecimiento de la población, que implicaba una paulatina disminución de la misma. Es quizá por este motivo por el que el tiempo de tratamiento no influyó en el valor absoluto del VO_2 pico (que al disminuir con la edad neutralizaría el aumento producido por el efecto del tratamiento) y si en el % VO_2 pred (que sólo variaría por empeoramiento o mejoría secundaria al tratamiento, al llevar ya implícita la edad en el valor predicho).

La **necesidad de tratamiento combinado** se consideró en nuestros pacientes cuando se observaba un progresivo deterioro de los parámetros ecocardiográficos y un aumento de las cifras de NTproBNP. Lógicamente, este empeoramiento también se plasmó a través de una peor CF, T6M y capacidad de ejercicio cuantificada en la ergoespirometría (tabla 55)

	Tratamiento combinado (n = 41)	Monoterapia (n = 39)	p
CF WHO	2,12 (0,6)	1,54 (0,7)	<0,001
NTproBNP (pg/ml)	987 (917)	379 (530)	0,001
T6M (m)	442 (78)	510 (82)	<0,001
VO_2 pico(ml/kg/min)	16,9 (3,5)	18,8 (4,5)	0,046
% VO_2 pred (%)	61,5 (16,5)	69,5 (17,5)	0,03
Eq O_2 UA	33 (10)	28 (7)	0,028
Pet O_2 UA	109 (10)	103 (10)	0,023
VDd (mm)	46,5 (8,5)	40,1 (6,9)	0,001
Área AD (cm ²)	24,6 (8,5)	17,4 (5,7)	<0,001
Fracco (%)	26,3 (10,2)	30,7 (7,8)	0,03
Ind Exc Dia	1,54 (0,31)	1,39 (0,32)	0,04
PADm (mm Hg)	8 (4)	6(2)	0,006
Ratio VD-VI	1,65 (0,62)	1,13 (0,48)	<0,001
Grad VD-AD(mmHg)	82 (17)	72 (19)	0,03

Tabla 55. Principales parámetros según necesidad de tratamiento combinado.

Los pacientes **respondedores a largo plazo** en test agudo vasodilatador presentaron, como ya se ha comentado extensamente, una normalización de sus parámetros hemodinámicos lo que se asoció a una capacidad de ejercicio prácticamente normal (tablas 25-28). La ausencia de

diferencias significativas entre las cifras del VO_2 pico: respondedores, 20,6 (3,6) vs resto de los pacientes 17,6 (4,1) ml/kg/min, (p 0,09) puede explicarse por el escaso número de pacientes en el primer grupo.

El presentar **cortocircuito derecha-izquierda** se asoció también con una menor capacidad de ejercicio estimada mediante ergoespirometría. Nuevamente, el limitado número de pacientes puede explicar que sólo encontrásemos diferencias significativas en el % VO_2 predicho: 55,7 (16,4) vs 68,6 (16,6) %, (p 0,003), aunque como vimos, había una tendencia a presentar también menores cifras en el VO_2 pico: 16,4 (3,9) vs 18,3 (4,1) ml/kg/min, (p 0,07). Sin embargo, su presencia, como ya discutimos anteriormente, influía muy poco en la CF determinada por el médico y nada en el T6M. Las razones de una menor capacidad de ejercicio en estos pacientes radicaban en un franco empeoramiento de su eficiencia ventilatoria (la sangre “se escapa” del árbol pulmonar a través del FOP), y, posiblemente en peores parámetros hemodinámicos, a los que nos aproximábamos a través del ecocardiograma, donde, como ya vimos, existía un empeoramiento de la función diastólica del VI, sistólica del VD y una mayor sobrecarga de presión en cavidades derechas (tabla 23) que deberían contribuir a empeorar el GC. Si esto fuese así cabría esperar la existencia de peores niveles de NTproBNP, fruto de una mayor disfunción ventricular derecha. Sin embargo, esto no fue así (tabla 19). Es también llamativo destacar que los pacientes con CCDI presentaban menos tiempo de evolución bajo tratamiento que el resto, posiblemente porque su peor situación clínica supone una pérdida de casos, bien por fallecimiento, bien por trasplante.

Como ya se describió en la introducción, el **NTproBNP** manifiesta el grado de sobrecarga de volumen y presión al que está sometido al miocardio y es un marcador de disfunción ventricular derecha²³⁵. En nuestra serie, el NTproBNP actúa como un determinante de la capacidad de ejercicio estimada mediante ergoespirometría en tanto lo consideremos como una expresión bioquímica, fácilmente cuantificable y reproducible, del deterioro morfológico y funcional del corazón. Ya comentamos, como guardaba una aceptable correlación con los parámetros de función aeróbica (tabla 32), siendo mejor con los valores porcentuales respecto a los predichos (al depender también sus valores de la edad y el sexo), y algo peor con los de eficiencia ventilatoria,

ya que de entre todos los determinantes de ésta, sólo la hemodinámica influía en sus niveles. Por ello, no podemos dejar de analizar el NTproBNP conjuntamente con los **parámetros ecocardiográficos**, que en esta Tesis estamos considerando como una aproximación a la hemodinámica y que nos ofrecen además información complementaria sobre la geometría y morfología de las cavidades cardíacas.

Cuando analizábamos las correlaciones entre la principal variable ergoespirométrica (el VO_2 pico) y las variables ecocardiográficas (tabla 36), veíamos mejores coeficientes de correlación con el valor porcentual respecto al predicho del VO_2 pico que con su valor absoluto, dado que las variables ecocardiográficas son también dependientes del sexo y del tamaño corporal. De todas las variables ecocardiográficas, las que mejor correlación presentaban eran las indicativas de morfología de cavidades derechas (diámetros y áreas del VD) y de la distorsión que éstas ocasionan sobre las izquierdas (o interdependencia ventricular: índice de excentricidad del VI y ratio VD/VI). En concreto, hay que destacar el valor del coeficiente de correlación entre el diámetro del VD y el $\%VO_2$ pred (r -0,67, $p < 0,001$). Curiosamente son también estas variables ecocardiográficas las que mejor se correlacionaban con las cifras de NTproBNP (tabla 38). La dilatación y disfunción del VD (ratio VD/VI, Índice Tei), y la deformación secundaria del izquierdo (Índice de excentricidad), son importantísimos determinantes de la capacidad de ejercicio (estimada tanto por el VO_2 pico, tabla 42, como por el $\% VO_2$ pred, tabla 46) poniendo de manifiesto la presencia de disfunción ventricular, es decir, de bajo gasto cardíaco. En cuanto al VS, actuaba como determinante tanto del VO_2 pico en valor absoluto como del $\% VO_2$ pred, mientras que el GC lo era sólo del segundo (tablas 42 y 46), aunque hay que tener en cuenta, a la hora de interpretar estos hallazgos, la limitación que supone en el análisis estadístico nuestro escaso número de pacientes y las dificultades inherentes al cálculo del GC mediante ecocardiografía. La influencia del GC y VS estimados por ecocardiografía fue más importante sobre el $\% VO_2$ pred (tablas 42 y 46) ya que ambas también dependen de los parámetros antropométricos, que no se tienen en cuenta en el valor del VO_2 pico en valor absoluto.

El **Eq CO_2 en el UA** es el parámetro que mejor describe el grado de **ineficiencia ventilatoria**. Este fenómeno tiene, sin duda, un importantísimo papel en la constelación de

síntomas y signos de los pacientes con HAP y también en su capacidad de ejercicio. La importancia de la ineficiencia ventilatoria y, en concreto, de este parámetro ha sido muy bien estudiada en la insuficiencia cardíaca izquierda¹¹⁶ sin embargo, poco se conoce de ella, tanto de su fisiopatología, evolución con el tratamiento e implicaciones pronósticas en la HAP. Algunos autores, como Yasunobu et al¹⁵² se aproximaron al estudio de la ineficiencia ventilatoria en estos pacientes describiendo el comportamiento de la Pet CO₂, por ser de más fácil medida. Estos autores observaron como la ineficiencia ventilatoria, estimada a través de la Pet CO₂ en el UA y en el pico de ejercicio, guardaba una fuerte correlación con el % VO₂ pred (r 0,7 y 0,66 en el UA y pico respectivamente, p < 0,001 en ambas). En nuestra serie, el valor de los coeficientes de correlación entre el % VO₂ pred y la Pet CO₂ en el UA y pico fue 0,57 y 0,54 (p < 0,001 en ambas), mientras que con el EqCO₂ en el UA fue de 0,59 (p < 0,001).

Teniendo en cuenta los mecanismos de la ineficiencia ventilatoria en los pacientes con HAP, veamos como influyen cada uno de ellos en el VO₂ pico:

- El remodelado vascular estaba presente en todos nuestros pacientes. Pese a ello, los respondedores a largo plazo, carentes de CCDI y con parámetros hemodinámicos, transcurrido más de un año de tratamiento, casi normales, presentaban parámetros de eficiencia ventilatoria y VO₂ pico normales (tabla 27) por lo que podríamos pensar que el remodelado no influyó en estos parámetros. Sin embargo no podemos olvidar que estos pacientes estaban bajo tratamiento con nifedipino y no sabemos como hubieran sido los resultados de la ergoespirometría si hubiésemos suspendido este fármaco que, aunque no ha demostrado invertir el remodelado, es un potente vasodilatador del árbol pulmonar.

- La presencia de CCDI ocasionó un severo empeoramiento de la eficiencia ventilatoria (tablas 21-22), asociado a un empeoramiento significativo del % VO₂ predicho y a una tendencia a hacer lo mismo en el VO₂ pico. La influencia de la ineficiencia ventilatoria en el VO₂ pico en los pacientes con CCDI es mayor que en los pacientes que no lo presentan. Así, cuando hallamos las correlaciones entre el EqCO₂ en el UA con el VO₂ pico en este grupo encontramos un

valor del coeficiente de correlación más fuerte ($r -0,7$ p $0,01$) que en el grupo sin CCDI ($r -0,37$ p $0,05$) y lo mismo ocurrió con el % VO_2 pred ($r -0,62$, p $0,05$ vs $r -0,53$, p $< 0,001$).

- Ya vimos como los parámetros hemodinámicos influían de manera muy importante en la ineficiencia ventilatoria de los pacientes sin cortocircuito. Así, los respondedores a largo plazo, con presiones pulmonares y GC normales al año de tratamiento, presentaban resultados normales en la ergoespirometría (tabla 27).

Por último, en el análisis multivariado, en el que sintetizamos las relaciones entre las variables estudiadas en el univariado, obtenemos que los principales determinantes de la capacidad de ejercicio fueron:

- La ineficiencia ventilatoria ($EqCO_2$ en el UA) tanto para el VO_2 en valor absoluto como para el % del predicho.

- El NTproBNP para el VO_2 pico y el diámetro del VD para el % del predicho. Ambas variables expresan, de forma distinta, el mismo concepto: la deformación y disfunción ventricular derecha. De hecho, podemos considerar al NTproBNP como una forma de cuantificar, de forma indirecta, pero más sencilla, objetiva y reproducible, las alteraciones morfológicas y funcionales del VD.

- Por último, el sexo y los meses de tratamiento. En el primer caso, las mujeres presentaron mejores resultados en el % VO_2 pred por razones no del todo conocidas. En el segundo, los meses de tratamiento implican, por un lado, una pérdida, bien por muerte o trasplante, de los pacientes más graves (que lógicamente presentan una menor capacidad de ejercicio), y por otro, el efecto beneficioso de los fármacos que supone un aumento progresivo de la capacidad funcional.

Finalmente, la etiología no parece influir en la capacidad de ejercicio. Aunque nuestra muestra presentaba cuatro etiologías diferentes (HAPI, ETC, SAT y VIH), todas ellas pertenecen al grupo I de la clasificación de hipertensión pulmonar, cuya similar afectación histopatológica del

vaso pulmonar y la necesidad de un manejo terapéutico común explica que se las englobe dentro de un grupo nosológico común y que no presenten diferencias en su capacidad de ejercicio.

5.7 LIMITACIONES

Uno de los obstáculos del estudio realizado en esta Tesis fue el limitado número de casos, si bien, este problema es común a todas las series estudiadas en un único centro dada la baja incidencia de la enfermedad. Aún con esta limitación, esta Tesis cuenta con la serie más larga de pacientes con HAP sometida conjuntamente a ergoespirometría, T6M, ecocardiograma y determinación de biomarcadores.

Por otro lado, nuestros pacientes presentaban HAP asociada diversas etiologías (idiopática, colagenosis, síndrome de aceite tóxico y VIH), todas ellas incluidas dentro del grupo I de la clasificación de hipertensión pulmonar. Por este motivo se los ha considerado globalmente, sin distinciones por grupos etiológicos. El limitado número de casos ha obstaculizado la realización de análisis estadísticos en la búsqueda de diferencias en el comportamiento al ejercicio y sus determinantes en los distintos subgrupos etiológicos. El escaso número de pacientes también limita el valor del análisis multivariado y de los resultados obtenidos al comparar subgrupos de escaso número de pacientes (respondedores prolongados) con el resto de pacientes.

Como se ha explicado ampliamente en la discusión, el largo tiempo de evolución de nuestros pacientes provocó la pérdida de casos (trasplante o fallecimiento) con mala evolución y respuesta al tratamiento. Este fenómeno, aunque refleja la realidad de una población de pacientes con HAP en seguimiento, implica que nuestra muestra no sea del todo equiparable a la de otras series a la hora de comparar parámetros ergoespirométricos, ecocardiográficos y biomarcadores.

Otra de las limitaciones de esta Tesis fue la ausencia de estudio hemodinámico próximo a la realización de la ergoespirometría. No obstante el estudio ecocardiográfico proporcionó información que puede ser empleada como datos hemodinámicos indirectos.

Aunque se detectaron diferencias significativas entre el grupo de pacientes con creatinina superior a 1,1 mg/dl y el resto respecto a las cifras de ácido úrico y NTproBNP, no se analizó por separado a este subgrupo dado que ningún paciente presentaba insuficiencia renal avanzada: la cifra más elevada de creatinina hallada fue de 1,52 mg/dl.

Como ya se explicó en la introducción, aunque las cifras de NTproBNP dependen tanto de la edad como del sexo, se recomienda tener en cuenta sólo la edad para la interpretación de los resultados en pacientes mayores de 65 años (valor de NTproBNP 1,5 veces mayor que en los menores de esta edad). En esta Tesis, esta consideración no ha sido tomada en cuenta ya que sólo 6 pacientes eran mayores de esta edad y todos ellos presentaban CF avanzada, escasa capacidad de ejercicio e importante deterioro de los parámetros ecocardiográficos que explican por sí solos la elevación de las cifras de este biomarcador.

6 CONCLUSIONES

En respuesta a los objetivos propuestos, las conclusiones de la presente Tesis se estructuran en los siguientes apartados:

1. La presente serie muestra una respuesta al ejercicio, valorada mediante ergoespirometría, caracterizada por una disminución ligera-moderada de los parámetros de capacidad aeróbica, asociada a un deterioro significativo de los de eficiencia ventilatoria. Este comportamiento remeda la fisiopatología propia los pacientes con HAP descrita en la literatura, diferenciándolos de otras cardiopatías.

2. Nuestros pacientes presentan menor limitación de la capacidad de ejercicio que la descrita en las principales series publicadas tal vez por: su largo tiempo de evolución, que implica la pérdida de pacientes con mala respuesta al tratamiento, y, el efecto beneficioso del mismo.

3. De todos los parámetros ergoespirométricos, el que mejor valora el grado de limitación de la capacidad de ejercicio es el VO_2 pico, aunque apoyado siempre por el resto de parámetros, incluyendo su valor porcentual respecto al VO_2 predicho.

4. Los meses de tratamiento, el sexo, el grado de disfunción del ventrículo derecho, estimado a través de los niveles del biomarcador NTproBNP y de su dilatación (diámetro diastólico), así como el remodelado vascular patológico y el bajo gasto cardíacos, responsables de la ineficiencia ventilatoria, estimada través del Eq CO_2 en el umbral anaeróbico, son los principales determinantes de la respuesta al ejercicio, expresada a través del VO_2 pico y del % VO_2 pred.

Los respondedores a largo plazo presentan la máxima capacidad de ejercicio de la serie coincidiendo con parámetros hemodinámicos prácticamente normales, un remodelado favorable del VD, niveles bajos de NTproBNP y unos parámetros de eficiencia ventilatoria mucho mejores.

5. La CF de la WHO y el T6M ofrecen una información incompleta de la capacidad de ejercicio. Aunque presentan una correlación aceptable con el VO_2 pico no reflejan el grado de

ineficiencia ventilatoria, que es uno de los principales determinantes de la capacidad funcional, y la correlación que guardan con el % VO_2 pred es débil.

6. A través de la estimación de la CF de la WHO (I-III) podemos perfilar tres grupos de pacientes bien diferenciados en cuanto a capacidad de ejercicio, estimada a través del VO_2 pico, distancia caminada en el T6M y niveles de NTproBNP. Sin embargo, los límites entre los tres grupos se difuminan cuando tenemos en cuenta el % VO_2 pred o la dilatación del VD.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. D'Alonzo GE, Dantker DR. "Diagnosing primary pulmonary hypertension". En: Rubin LJ, Rich S (Eds). Primary Pulmonary Hypertension. Marcel Decker, Inc. New York, 1997, pag 227-52.
2. Escribano P, Jiménez C, Sáenz C. Hipertensión arterial pulmonar en el año 2004. Rev Esp Cardiol 2004; 5: 90A-103A.
3. McQuillan B, Picard M, Leavy M, Wyman A. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary systolic artery pressure among echocardiographically normal subjects. Circulation 2001; 104: 2808-802.
4. Bossone E, Rubenfire M, Bach D, Ricciardi M, Armstrong W. Range of tricuspid regurgitation velocity at rest and during exercise in normal adult men: implication for the diagnosis of pulmonary hypertension. J Am Coll cardiol 1999; 33: 1662-6.
5. Grunig E, Jansen B, Mereles D, et al. Abnormal pulmonary artery pressure response in asymptomatic carriers of primary pulmonary hypertension gene. Circulation 2000; 102: 1145-50.
6. Mininni S, Diricatti G, Vono MC, et al. Noninvasive evaluation of right ventricle systolic pressure during dynamic exercise by saline-enhanced Doppler echocardiography in progressive systemic sclerosis. Angiology 1996; 47(5):467-74.
7. Wagner W, Wagner MA. History of the study of pulmonary circulation. Seminars in Respiratory Medicine 1985; 7: 117-23.
8. Rich S, Rubin LJ, Abenhail L, et al. Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension. The World Health Organization publication via the Internet. Available at: <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>.

9. Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 25S-32S.
10. Palmer SM, Robinson LJ, Wang A, et al. Massive pulmonary edema and death after protacyclin infusion in a patient with pulmonary veno-occlusive disease. *Chest* 1998; 113(1): 237-40.
11. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995; 107(5): 1193-8.
12. Fedullo PF, Auger WR, Kerr RM, Rubin LJ. Chronic Thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465-72.
13. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 5S-12S.
14. Deng Z, Morse JH, Slager SL, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 637-44.
15. Lane KB, Machado RD, Pauculo MW, Thomson JR, Phillips JA III, et al. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension: the International PPH Consortium. *Nat Genetics* 2000; 26: 81-84.
16. Daliento L, Somerville J, Presbitero P, et al. Eisenmenger syndrome: factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998; 19: 1845-55.
17. Barst R, Rubin LJ. 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. February 11-14, 2008. Dana Point, California.
18. Voelkel NF, Tuder RM, Weir EK. "Pathophysiology of primary pulmonary hypertension: from physiology to molecular mechanism". En Rubin LJ, Rich S (eds). *Primary Pulmonary Hypertension*. Marcel Decker, Inc. New York, 1997, pag 227-252.

19. Yuan JXJ, Rubin LJ. Pathogenesis of pulmonary hypertension: the need for multiple hits. *Circulation* 2005; 111: 534-8.
20. Machado RD, James V, Southwood M, et al. Investigation of second genetic hits at the BMPR2 locus as a modulator of disease progression in familial pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 607-13.
21. Dresdale DT, Michton RJ, Schultz M. Recent studies in primary pulmonary hypertension, including pharmacodynamic observations on pulmonary vascular resistance. *Bull N Y Acad Med* 1954; 30(3): 195-207.
22. Thomas AZ, Gaddipati R, Newman JH, et al. Genetics of primary pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22 (3): 477-91, ix.
23. Morse JH, Barst RJ. Detection of familial primary pulmonary hypertension by genetic testing. *N Engl J Med* 1997; 337(3): 202-3.
24. Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling. *Nature* 2003; 425 (6958): 577-84.
25. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(9): 1023-30.
26. Newman JH, Trembath JRC, Mose JA, et al Genetic basis of pulmonary arterial hypertension: current understanding and future directions. *J Am Col Cardiol* 2004; 43: 33S-39S.
27. Loyd JE, Butler MG, Foroud TM, et al. Genetic anticipation and abnormal gender ratio at birth in familial primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(1): 83-7.
28. Cogan JD, Pauciulo MW, Batchman AP, et al. High frequency of BMPR2 exonic deletions/duplications in familial pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 590-8.

29. Machado RD, Aldred MA, Harrison JV, et al. Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2006; 27: 121-32.
30. Thomson RJ, Machado RD, Pauciulo MW, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR2. *J Med Genet* 2003; 37: 741-45.
31. Roberts KE, McElroy JJ, Wong WP, et al. BMPR2 mutations in adults and children with pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Eur Respir J* 2004; 24: 371-74.
32. Runo JR, Vnencak-Jones CL, Prince M, et al. Pulmonary veno-occlusive disease caused by an inherited mutation in bone morphogenetic protein receptor II. *Am J respire Crit Care Med* 2003; 113 (6): 889-94.
33. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001; 345: 325-34.
34. Austin ED, Loyd JE. Genetics and mediators in pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2007; 28: 43-57.
35. Guignabert C, Izikki M, Tu LI, et al. Transgenic mice overexpression the 5HT transporter gene in smooth muscle develops pulmonary hypertension. *Circ Res* 2006; 98: 1323-30.
36. McLaughlin V, McGoon M. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1417-31.
37. Said SI. Mediators and modulators of pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 291: 547-8
38. Christmas BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327 (2): 70-5.

39. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Eng J Med* 1993; 328: 1732-39.
40. Rubens C, Ewert R, Halank M, et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120: 1562-9.
41. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995; 333: 214-21.
42. Morecroft I, Heeley RP, Prentic HM, et al. 5-Hydroxytryptamine receptors mediating contraction in human small pulmonary arteries: importance of the 5-HT1B receptor. *Br J Pharmacol* 1999; 128: 730-34.
43. Mauban JR, Remillard CV, Juan JX. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: role of ion channels. *J Appl Physiol* 2005; 98(1): 415-20.
44. Michelakis ED, Weir EK. Anorectic drugs and pulmonary hypertension from the bedside to the bench. *Am J Med Sci* 2001; 321 (1): 292-9.
45. Michelakis ED. The role of NO axis and its therapeutics implications in pulmonary arterial hypertension. *Heart Fail Rev* 2003; 8: 5-21
46. Petkov V, Mosgoeller W, Ziesche R, et al. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2003; 111(9): 1339-46.
47. Tamby MC, Chanseaud Y, Humbert M, et al. Antiendothelial cell antibodies in idiopathic and systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2005;60(9):765-72.
48. Herve P, Humbert M, Sitbon O, et al. Pathobiology of pulmonary hypertension: role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 2001; 22: 451-8.
49. Jiménez López-Guarch C. Tesis Doctoral. Prostaciclina intravenosa y sus análogos en el tratamiento crónico de la hipertensión arterial pulmonar severa: seguimiento a largo plazo de

una cohorte de 88 pacientes. Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. 2006.

50. Tudor RM, Marecki JC, Richter A, et al. Pathology of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2007; 28: 23-42.
51. Cool CD, Rai MD, Yeager ME, et al. Expression of human herpes virus 8 in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 349(12): 1113-22.
52. Uren NG, Luchman PF, Crake T, et al. Response of the pulmonary circulation to acetylcholine, calcitonin gene-related peptide, substance P and oral nicardipine in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 835-41.
53. Gómez Sánchez MA, Diaz de Atauri F, Alonso Gutiérrez M, et al. Dynamic pulmonary hypertension in patients with impaired pulmonary diffusing capacity due to toxic oil syndrome. *Cor Vasa* 1990, 32: 221-7.
54. Friedman E, Palevsky HI, Taichman DB. Classification and prognosis of pulmonary arterial hypertension. En: J Mandel, Taichman DB (Eds). *Pulmonary vascular disease*. Philadelphia: Elsevier Science; 2006: pag 73.
55. Group IPPHS. The International Primary Pulmonary Hypertension Study. *Chest Supplement* 1994; 105 (2): 37S-41S.
56. Rich S, Dantzker DR, Ayres S, et al. Primary Pulmonary Hypertension. A National Prospective Study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-23
57. Taichman DB, Mandel J. Epidemiology of Pulmonary Arterial Hypertension. *Clin Chest Med* 2007; 28: 1-22.
58. Gurugbhagavatula I, Palevisky HI. Pulmonary hypertension in systemic autoimmune diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 365-394.

59. Fagan KA, Badesch DB. Pulmonary hypertension associated with connective tissue disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 45: 225-34.
60. LeRoy EC. Pulmonary hypertension: the *bête noire* of the diffuse connective tissue diseases. *Am J Med* 1991; 90: 539-40.
61. Wigley FM, Lima JA, Mayes M, et al. The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary health care level of community-based rheumatologists (the UNCOVER study). *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2125-32.
62. Mujerke D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(11): 1088-93.
63. Shen JY, Chen SL, Wu YX, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 1999; 18(4): 147-51.
64. Tanaka E, Harigai M, Tanaka M, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: evaluation of clinical characteristics and response to immunosuppressive treatment. *J Rheumatol* 2002; 29(2): 282-7.
65. Li EK, Tam LS. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: clinical association and survival in 18 patients. *J Rheumatol* 1999; 26(9): 1923-9.
66. Orens JB, Martinez FJ, Lynch JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20(1): 159-93.
67. Sullivan WD, Hurst DJ, Harmon CE, et al. A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63(2): 92-107.

68. Dawson JK, Goodson NG, Graham DR, et al. Raised pulmonary artery pressures measured with Doppler echocardiography in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39 (12): 1320-5.
69. Silver R, Miller KS. Lung involvement in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North AM* 1990; 1: 199-216.
70. Romero LI, Zhang DN, Cooke JP, et al. Differential expression of nitric oxide by dermal microvascular endothelial cells from patients with scleroderma. *Vasc Med* 2000;5(3):147-58.
71. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159 (6): 1925-32.
72. Morelli S, Ferri C, Poletini E, et al. Plasma endothelin-1 levels, pulmonary hypertension and lung fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Am J Med* 1995; 99(3): 255-60.
73. Gelpi E, De la Paz MP, Terracini B, et al. WHO/CISAT Scientific Committee for the Toxic Oil Syndrome. Centro de Investigación para el Síndrome del Aceite Tóxico. The Spanish toxic oil syndrome 20 years after its onset: a multidisciplinary review of scientific knowledge. *Environ Health Perspect* 2002 May, 110 (5):457-64.
74. Gómez Sánchez MA, Sáenz de la Calzada C, Gómez-Pajuelo C, et al. Clinical and pathologic manifestations of pulmonary vascular disease in the toxic oil syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1539-45.
75. Gómez Sánchez MA, Martínez Tello FJ, Philen RM. Toxic Oil Syndrome and pulmonary hypertension. En: Hurst JW (Ed). *New Types of Cardiovascular Diseases*. Igaku Shoin, New York-Tokio, 1994: 128-40.
76. Sadia Pérez D, Gómez Sánchez MA, Escribano Subías P, et al. La hipertensión pulmonar idiopática y la asociada al síndrome de aceite tóxico: ¿son la misma enfermedad? *Rev Esp Cardiol* 2004; 57 (Supl2): 37.

77. Opravil M, Pechere M, Speich R, et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(3): 990-5.
78. Mesa RA, Edell ES, Dunn WF. Human immunodeficiency virus infection and pulmonary hypertension: two new cases and a review of 86 reported cases. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 37-42.
79. Petitpretz P, Brenot F, Azarian R, et al. Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection. Comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1994; 89(6): 2722-7.
80. Humbert M, Monti G, Fantoukh M, et al. Platelet-derived growth factor expression in primary pulmonary hypertension: comparison of HIV seropositive and HIV seronegative patients. *Eur Respir J* 1998; 11(-3):554-9.
81. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(10): 1433-9.
82. McGoon M, Gutterman D, Steen V, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004; 126: 14-34.
83. Galiè N, Torbicki A, Barst R, et al. Guías de la práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58(5): 523-66.
84. Trow TK, McArdle JR. Diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2007; 28: 59-74.
85. Ruiz Cano MJ. Evaluación diagnóstica de la hipertensión arterial pulmonar. . En: OMC (ed). Evidencia científica en hipertensión arterial pulmonar. Manual de actuación. Madrid: IM&C, SA; 2006: 27-45.

86. Bull TM. Physical examination in pulmonary arterial hypertension. *Advances in Pulmonary Hypertension* 2005; 4(3): 6-10.
87. Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A, et al. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest* 2002; 122: 524-7.
88. Bossone E, Paciocco G, Larussi D, et al. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2002; 121(2):513-8.
89. Sciomer S, Badagliacca R, Fedele F. Pulmonary hypertension: echocardiographic assessment.
90. Daniels LB, Krummen DE, Blanchard DG. Echocardiography in pulmonary vascular disease. *Cardio Clin* 2004;22: 383-99.
91. Borgenson Dd, Seward JB, Miller FA Jr, et al. Frequency of Doppler measurable pulmonary artery pressures. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9(6): 832-7.
92. Himelman RB, Stulbarg M, Kircher B, et al. Noninvasive evaluation of pulmonary artery pressure during exercise by saline-enhanced Doppler echocardiography in chronic pulmonary disease. *Circulation* 1989; 79(4): 863-71.
93. Galderisi M, Severino S, Cicala S, Caso P. The usefulness of pulse tissue Doppler for the clinical assessment of right ventricular function. *Ital Heart J* 2002; 3 (4): 241-7.
94. Mahmud E, Raisinghani A, Kassakhani A, et al. Correlation of the left ventricular diastolic filling characteristics with right ventricular overload and pulmonary artery pressure in chronic Thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardio* 2002; 40 (2): 318-24.
95. Nootens M, Wolfkiel CJ, Chomka E, et al. Understanding right and left ventricular systolic function and interactions at rest and with exercise in primary pulmonary hypertension. *Am J cardiol* 1995; 75: 374-77.

96. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1984; 128: 301-7
97. Ueti OM, Camargo EE, Ueti A, et al. Assessment of right ventricular function with Doppler echocardiographic indices derived from tricuspid annular motion: comparison with radionuclide angiography. *Heart* 2002; 88: 244-8.
98. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, et al. Doppler echocardiography index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echo* 1996; 9 (6): 838-47.
99. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, et al. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1157-61.
100. Hinderliter AL, Willis IV PW, Long W, et al. Frequency and prognostic significance of pericardial effusion in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1999; 84(4): 481-4.
101. Mahmud E, Raisinghani A, Kermati S, et al. Dilation of the coronary sinus on echocardiogram: prevalence and significance in patients with chronic pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14(1): 44-9.
102. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, et al. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll cardiol* 2003; 41 (6): 1028-35.
103. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, et al. Chronic Thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465-72.
104. Hoeper M, Mayer E, Simonneau G, et al. Chronic Thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006, 113: 2011-20.
105. Oudiz RJ, Langleben D. Cardiac catheterization in pulmonary arterial hypertension: an updated guide to proper use. *Advances in Pulmonary Hypertension* 2005; 4(3): 15-25.

106. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115(5): 343-9.
107. Rich S, Kauffmann E, Levy PS. The effect of high dose of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327:76-81.
108. McLaughlin V, Presberg K, Doyle R, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004; 126: 78S-92S.
109. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105-11.
110. De Marco T, McGlothlin D. Managing right ventricular failure in pulmonary arterial hypertension: an algorithmic approach. *Advances in Pulmonary Hypertension* 2005; 4:16-26.
111. Gómez A, Bialostozky D, Zajarias A, et al. Right ventricular ischemia in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Col Cardiol* 2001; 38(4): 1137-42.
112. van Wolferen SA, Marcus JT, Westerhof N, et al. Right coronary artery flow impairment in patients with pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2008; 29:120-7.
113. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(1): 202-8.
114. Nagaya N, Nishikimi, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102(8): 865-70.
115. Oudiz RJ. The role of exercise testing in the management of pulmonary arterial hypertension. *Sem Resp Crit Car Med* 2005; 26(4): 379-84
116. Tumminello G, Guazzi M, Lancellotti P, Piérard LA. Exercise ventilation inefficiency in heart failure: pathophysiological and clinical significance. *European Heart Journal* 2007; 28: 673-8.

117. Piazza G, Goldhaber S. The acutely decompensated right ventricle. *Chest* 2005; 128: 1836-1852.
118. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, et al. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 429-35.
119. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780-8.
120. McLaughlin V, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477-82.
121. Kubo SH, Schulman S, Starling RC, et al. Development and validation of a patient questionnaire to determine New York Heart Association Classification. *J Card Fail* 2004; 10(3): 228-35.
122. Raphael C, Briscoe C, Davies J, et al. Limitations of New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart* 2007; 93: 476-82.
123. Guazzi M, Opasich C. Functional evaluation of patients with chronic pulmonary hypertension. *Ital Heart J* 2005; 6(10): 789-94.
124. Torbicki A, Kurzyna M. Pulmonary Arterial hypertension: evaluation of the newly diagnosed patient. *Sem Resp Crit Car Med* 2005;26(4): 372-8.
125. American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-7.
126. Enright PL. The Six-Minute Walk Test. *Respir Crit Care Med* 2003;48(8):783-5.
127. Hoepfer M, Oudiz RJ, Peacock A, et al. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 48S-55S.

128. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1384-1387.
129. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J* 1999; 14: 270-4.
130. Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, et al. Reference values for a multiple repetition 6-Minute walk test in healthy adults older than 20 years. *J Cardiopulm Rehabil* 2001; 21 (2): 97-93.
131. Frost AE, Langleben D, Oudiz R, et al. The 6-min walk test as an efficacy endpoint in pulmonary arterial hypertension clinical trials: demonstration of a ceiling effect. *Vasc Pharmacol* 2005; 43: 39-9.
132. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 487-92.
133. Leuchte HH, Holzapfer M, Baumgartner RA, et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 764-70.
134. Rich S. The current treatment of pulmonary arterial hypertension. Time to redefine success. *Chest* 2006; 130: 1198-1202.
135. Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al. Sitaxsentán therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 441-7.
136. Oudiz RJ, Barst RJ, Hansen JE, et al. Cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk correlations in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2006; 997: 123-6.
137. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al. Principles of exercise testing and interpretation. 4th edition. En: Lippincott Williams & Wilkins (Eds). Baltimore: 2004. p 2-180.
138. American Thoracic Society / American College of Chest Physicians. ATS / ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167; 211-77.

139. Grupo de Trabajo de la SEPAR. Pruebas de ejercicio cardiopulmonar. Arch Bronchoneumol 2001; 37: 247-268.
140. Falange P, Ward SA, Carlsen KH, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. On-line supplement. Eur Respir J 2007; 29: 185-209.
141. Fernández Vaquero A. Valoración funcional ergoespirométrica del paciente con trasplante cardíaco. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. 1995.
142. López Chicharro J, Fernández Vaquero A. Fisiología del ejercicio. 3ª Edición. En: Editorial Médica Panamericana SA (Ed). Madrid: 2006. p 405-415
143. Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation Prevention endorsed by the Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation. Part I: Definition of cardiopulmonary exercise testing parameters for appropriate use in chronic heart failure. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2006; 13: 150-164.
144. Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation Prevention endorsed by the Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation. Part III: Interpretation of cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure and future applications. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2006; 13: 485-94.
145. Wasserman K. New concepts in assessing cardiovascular function. Circulation 1991; 78: 1060-71.
146. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR, et al. Understanding the basics of cardiopulmonary exercise testing. Mayo Clin Proc 2006; 81(12): 1603-11.

147. Sun XG, Hanse E, Garatachea N, et al. Ventilatory efficiency during exercise in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1443-8.
148. Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation and Prevention endorsed by Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation. Part II: how to perform cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 300-11.
149. Riley MS, Pórszász J, Marielle P, et al. Gas exchange responses to continuous incremental cycle ergometry exercise in primary pulmonary hypertension in humans. *Eur J Appl Physiol* 2000; 83: 63-70.
150. Mitani R, Haraguchi M, Takata S, et al. Excessive ventilatory response during exercise in patients with non-hypoxic pulmonary hypertension. *Circ J* 2002; 66: 453-6.
151. Deboeck G, Niset G, Lamotte M, et al. Exercise testing in pulmonary arterial hypertension and in chronic heart failure. *Eur Respir J* 2004; 23: 747-51.
152. Yasunobu Y, Oudiz RJ, Sun XG, et al. End-tidal PCO₂ abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 127: 1637-46.
153. Hansen JE, Ulubay G, Chow BF, et al. Mixed-expired and end-tidal CO₂ distinguish between ventilation and perfusion defects during exercise testing in lung and heart diseases. *Chest* 2007; 132(3): 977-83.
154. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen oval during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 17-20.
155. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, et al. Gas exchange detection of exercise-induced right-to-left shunt in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2002; 105: 54-60.

156. Snow JL, Kawut SM. Surrogate end points in pulmonary arterial hypertension: assessing the response to therapy. *Clin Chest Med* 2007; 28: 75-89.
157. Yetman AT, Taylon AL, Doran A, et al. Utility of cardiopulmonary stress testing in assessing disease severity in children with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2005; 95: 697-699.
158. Hansen JE, Sun XG, Yasunobu Y, et al. Reproducibility of cardiopulmonary exercise measurements in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004; 126: 816-24.
159. Provencher S, Chemia D, Hervé P, et al. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006; 27: 114-20.
160. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004; 126: 35S-62S.
161. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. Updated ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007; 131:1917-1928.
162. Escribano Subías P. Tratamiento convencional y farmacológico oral. En: OMC (ed). Evidencia científica en hipertensión arterial pulmonar. Manual de actuación. Madrid: IM&C, SA; 2006: 47-66.
163. Alam S, Palevsky H. Standard therapies for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2007, 28: 91-115.
164. Fuster V, Frye RL, Gersh BJ, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580-7.
165. Jiménez López-Guarch C. Tratamiento con prostaciclina y combinado. En: OMC (ed). Evidencia científica en hipertensión arterial pulmonar. Manual de actuación. Madrid: IM&C, SA; 2006: 67-85.

166. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-301.
167. McLaughlin V, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477-82.
168. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132(6): 425-34.
169. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999; 99: 1848-65.
170. Krowka MJ, Frantz PP, McGoon MD, et al. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol: a study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* 1999, 30: 641-8.
171. Rich S, McLaughlin V. The effects of chronic prostacyclin therapy on cardiac output and symptoms in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34 (4): 1184-7.
172. Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(6): 800-4.
173. McLaughlin V, Gaine SP, Barst RJ, et al for the Treprostinil Study Group. Efficacy and safety of treprostinil: an epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003, 41(12): 293-9.
174. Vachery JL, Lang I, Gómez Sánchez MA, et al. Subcutaneous treprostinil therapy evokes both survival benefit and continuous dose dependent efficacy improvements in patients with pulmonary arterial hypertension. A long term European multicentre analysis of 112 patients. ACC Congress. 2004.

175. Olschewski H, Walmrath D, Schermully R, et al. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1996; 124: 820-4.
176. Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerding S, et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000; 342 (25): 1866- 70.
177. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al. Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347 (5): 322-9.
178. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119-23.
179. Rubin LJ, Badesch D, Barst R, Galiè N, et al. Randomized trial of endothelin antagonist therapy study group. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
180. Sitbon O, Gressin V, Speich R, et al . Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1212-7.
181. Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 372-82.
182. Galiè N, Beghetti M, Gazoulis M, et al. BREATHE-5 : Bosentan improves hemodynamics and exercise capacity in the first randomized placebo-controlled trial in Eisenmenger physiology. *Chest* 2005; 129: 496S.
183. Hoeper M, Halank M, Marx C, et al. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 502-8.

184. Hoeper M, Kramm T, Wilkens H, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic Thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 2363-7.
185. McLaughlin V, Sitbon O, Badesch DB, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 244-9.
186. Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy K, et al. Clinical efficacy of sildenafil controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1149-53.
187. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil use in pulmonary arterial hypertension (SUPER) study group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 1248-57.
188. Humbert M, Barst RJ, Robbins I, et al. Combination of Bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24: 353-9.
189. Benza R, Park M, Keogh A, et al. Management of pulmonary arterial hypertension with a focus on combination therapies. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26 (5): 437-46.
190. Benza R, Rayburn B, Tallaj J, et al. Efficacy of a combination of oral bosentan and continuous subcutaneous infusion of treprostinil in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: A174.
191. McLaughlin V, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1257-63.
192. Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004; 24: 1007-10.
193. Ghofrani A, Rose F, Shermuly RT, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 158-64.

194. Gomberg-Maitland M, McLaughlin V, Gulati M, et al. Efficacy and safety of sildenafil added to treprostinil y pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1334-6.
195. Jiménez C, Escribano P, Tello de Meneses R, et al. Eficacia del sildenafilo por vía oral como terapia de rescate en pacientes con hipertensión pulmonar grave en tratamiento crónico con prostaciclina. Resultados a largo plazo. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 946-51.
196. Simonneau G, Burgess G, Collings L, et al. Safety and efficacy of combination therapy with sildenafil and epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 3: A58.
197. Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 26: 858-63.
198. Jiménez López-Guarch C. Tratamiento intervencionista y trasplante pulmonar. En: OMC (ed). Evidencia científica en hipertensión arterial pulmonar. Manual de actuación. Madrid: IM&C, SA; 2006: 87-96.
199. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 73S-80S.
200. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first official adult heart transplant report-2004. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 804-15.
201. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-9.
202. Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, et al. Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. *Circulation* 1994; 89: 1733-44.
203. Okada O, Tanabe E, Tasuda J. Prediction of life expectancy in patients with primary pulmonary hypertension: a retrospective nationwide survey from 1980-1990. *Inter Med* 1999; 38: 12-6.

204. Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, et al. New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2005; 95: 199-203.
205. Chin KM, Kim N, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coronary artery disease* 2005; 16: 13-18.
206. Raffy O, Azarian R, Brenot F, et al. Clinical significance of the pulmonary vasodilator response during short term infusion of prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1996; 93: 484-8.
207. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PA, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1214-9.
208. Forfia PR, Fisher ME, Mathai S, Houston-Harris T, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1034-41.
209. Galiè N, Hinderliter AL, Torbicki A, et al. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1380-6.
210. Paciocco G, Martínez FJ, Bossone E, et al. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2011; 17: 647-52.
211. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, et al. Value of peak oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83: 778-86.
212. Stelken AM, Younis LT, Jennison SH et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 345-52.
213. Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, et al. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in CHF. *J Am Coll Cardiol* 1997;29: 1585-90.

214. Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD, et al. Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact. *Circulation* 2000; 101: 2803-9.
215. Corrà U, Giordano A, Bosimini E, et al. Oscillatory ventilation during exercise in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic implications. *Chest* 2002; 121: 1572-80.
216. Arena R, Myers J, Abella J, et al. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation* 2007; 115: 2410-17.
217. Arena R, Myers J, Abella J, et al. The ventilatory Classification System effectively predicts hospitalization in patients with heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008; 28 (3): 195-8.
218. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2002; 106: 319-24.
219. Andreassen AK, Wergelan RW, Simonsen S, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2006; 525-9.
220. Fijalkowska A, Torbicki A. Role of cardiac biomarkers in assessment of RV function and prognosis in chronic pulmonary hypertension. *Eur Heart J (Suppl H)* 2007; 9: H41-H47.
221. Fijalkowska A, Kurzna M, Torbicki A, et al. Serum N-Terminal Brain Natriuretic Peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129: 1313-21.
222. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 487-92.
223. Voelkel M, Wynne K, Badesch D. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2000; 177: 19-24.

224. Bendayan D, Shitrit D, Ygla M, et al. Hyperuricemia as a prognostic factor in pulmonary arterial hypertension. *Resp Med* 2003; 97: 130-33.
225. Njama W, Lesaki T, Iwama Y, et al. Serum uric acid as a prognostic predictor in pulmonary arterial hypertension with connective tissue disease. *Int Heart J* 2007; 48: 523-32.
226. Bin Yap Lok. B-Type natriuretic peptide and the right heart. *Heart Failure Reviews* 2004; 9: 99-105.
227. Weber M, Hamm C. Role of B-Type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart* 2006; 92: 843-9.
228. Martinez-Rumayor A, Richards M, Burnett J, Januzzi JL. Biology of the natriuretic peptides. *Am J Cardiol* 2008; 101(suppl):3A-8A.
229. Ordoñez-Llanos J, Collinson PO, Christenson RH. Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide: Analytic considerations. *Am J Cardiol* 2008; 101(Suppl): 9A-15A.
230. Mukerjee D, Yap LB, Holmes AM, et al. Significance of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2003; 97: 1230-36.
231. Williams MH, Handler CE, Akram R, et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27:1485-94.
232. Souza R, Bogossian HB, Humbert M, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide as a haemodynamic marker in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 509-13.
233. Souza R, Jardim C, Fernandez CJC, et al. NT-proBNP as a tool to stratify severity in pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2007; 101: 69-75.

234. Gan CT, McCann GP, Marcus JT, et al. NTproBNP reflects right ventricular structure and function in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006;28:1190-94.
235. Blyth KG, Groenning BA, Mark PB, et al. NTproBNP can be used to detect right ventricular systolic dysfunction in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29: 737-744.
236. Vonk Noordegraaf, Westerhof N. Right ventricular ejection fraction and NTproBNP are both indicators of wall stress in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29: 622-623.
237. van Wolferen SA, Boonstra A, Marcus JT, et al. Right ventricular reverse remodelling after sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2006; 92: 1860-61.
238. Souza R, Jardim C, Carvalho C, et al. The Role of NT-proBNP as a prognostic marker in pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 130: 1627-8.
239. Escribano Subías P, Jiménez López-Guarch C. Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Avances en Hipertensión Pulmonar* 2008; 13: 6-9.
240. Evangelista A, Frachskampf F, Lacenlotti P, et al. European association of echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9 (4): 438-48.
241. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984; 70: 657.
242. Brennan JM, Blair JE, Goonewardena S, et al. Reappraisal of the use of inferior vena cava for estimating right atrial pressure. *Jour of Am Soc Echocardiogr* 2007; 20 (7): 857-61.
243. Wensel R, Opitz C, Ewert R, et al. Effects of iloprost inhalation on exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 101: 2388-92.

244. Oudiz RJ, Roveran G, Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Effect of sildenafil on ventilatory efficiency and exercise tolerance in pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 917-21.
245. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1482-89.
246. López Chicharro J, Fernández Vaquero A. Fisiología del ejercicio. 3ª Edición. En: Editorial Médica Panamericana SA (ed). Madrid: 2006. p 845-56.
247. Garg N, Sharma MK, Sinha N. Role of oral sildenafil in severe pulmonary arterial hypertension: clinical efficacy and dose response relationship. *Int J Cardiology* 2007; 120: 306-313.
248. Ruiz MJ, Escribano P, Delgado JF, et al. Efficacy of sildenafil as a rescue therapy for patients with severe pulmonary hypertension and given long-term treatment with prostanoids: 2-year experience. *J Heart Lung Transpl* 2006; 25 (11):1353-57.
249. Sebbag I, Rudski L, Thierry J, et al. Effect of chronic infusion of epoprostenol on echocardiography right ventricular myocardial index and its relation to clinical outcome in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2001;88: 1060-3.
250. Dambrauskaite V, Delcroix M, Claus P, et al. Regional right ventricular dysfunction in chronic pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 1172-80.

8 APÉNDICE

8.1 APÉNDICE 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO:

Factores determinantes de la respuesta al ejercicio en pacientes con hipertensión arterial pulmonar severa.

Se le ha invitado a participar en un estudio de investigación y debe decidir si desea participar o no. Tómese el tiempo necesario para decidir. Lea detenidamente este documento y pregunte cualquier duda que tenga.

¿Por qué se lleva a cabo este estudio?

El objetivo de este estudio es estudiar cuáles son los factores de los que dependen la capacidad y respuesta al ejercicio de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar severa. Para ello realizaremos una prueba de esfuerzo cardiopulmonar y estudiaremos los parámetros derivados de ella. También valoraremos cómo se elevan ciertos marcadores de función cardíaca que se encuentran en la sangre, y, el funcionamiento del corazón mediante ecocardiograma.

Todo ello porque desconocemos por qué es distinta la capacidad de ejercicio en cada paciente, para un mismo grado de presión pulmonar y función cardíaca.

¿Qué tendré que hacer?

Deberá acudir al hospital en ayunas, por la mañana, para:

- Revisión clínica en la Unidad de Hipertensión Pulmonar. Esta revisión será como las habituales. Tendrá que contestar un cuestionario sobre su capacidad de ejercicio.
- Un Test de 6 Minutos, como los que realiza habitualmente, a lo largo del corredor de la planta quinta. Se controlará la tensión arterial, la frecuencia cardíaca, la saturación de oxígeno (mediante pulsioxímetro digital) y los metros recorridos.
- Un ecocardiograma (ecografía del corazón), como las que habitualmente se le realizan. Es una prueba sencilla, inocua, que llevará unos 15 minutos.
- Una prueba de esfuerzo, que consiste en pedalear en una bicicleta estática especial hasta el agotamiento. Durante la prueba, respirará a través de una mascarilla especial, a través de la que se medirán los gases que inspira y expira, lo que nos permite, mediante análisis especiales, conocer cuál es su función cardiovascular y respiratoria. Se controlará su ritmo cardíaco, su tensión arterial y su saturación de oxígeno. Se harán electrocardiogramas cada 2 minutos. Será preciso canalizar una vía periférica (miembros superiores) y se extraerá sangre para analíticas de marcadores de función cardíaca antes y después del procedimiento. La duración total será entre 30 y 40 minutos.

Las pruebas se realizarán todas en el mismo día: la revisión clínica, el test de 6 minutos se realizarán por la mañana. El ecocardiograma y la prueba de esfuerzo cardiopulmonar se llevarán a cabo a primera hora de la tarde. La prueba de esfuerzo cardiopulmonar deberá realizarse con ayuno de al menos 2 horas.

¿Qué beneficios puedo obtener de mi participación?

Fundamentalmente una exploración bastante completa de su sistema cardiovascular y una estimación exacta de su capacidad de ejercicio.

¿Qué efectos adversos puedo tener por participar en este estudio?

La ecocardiografía es totalmente inocua. El test de 6 minutos tiene unos riesgos muy pequeños, ya que se realiza según la tolerancia del paciente, pudiendo detenerse cuando así lo desee. En un escaso número de pacientes, se puede producir sensación de mareo y pérdida de conocimiento. La prueba de esfuerzo cardiopulmonar tiene también unos riesgos pequeños: el paciente pedalea hasta estar agotado, y se detiene cuando así lo desee, permaneciendo sentado sobre la bicicleta. En ocasiones pueden producirse arritmias, dolor en el pecho, mareos o pérdida de conocimiento. En la prueba de esfuerzo convencional realizada en pacientes con todo el espectro de enfermedades cardiológicas se producen complicaciones graves en una de cada 10.000 personas. En las series publicadas en la literatura médica, con pacientes con hipertensión pulmonar, sometidos a esta prueba no se describen complicaciones graves. Ocasionalmente puede molestar la zona de la punción venosa, rara vez se producen complicaciones menores (flebitis, hematoma) y es excepcional la aparición de problemas graves.

¿Cuántas personas y centros participan en el estudio?

Aproximadamente 40 personas participaran en el estudio. El estudio se lleva a cabo en la Unidad de Hipertensión Pulmonar, Unidad de Ecocardiografía y Unidad de Prueba de Esfuerzo del Hospital Doce de Octubre (dependientes del Servicio de Cardiología). El estudio está aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Doce de Octubre.

¿Qué ocurre al terminar el estudio?

Los médicos tendrán una visión más completa de sus problemas cardíacos, lo que permitirá aumentar el rendimiento de las estrategias terapéuticas empleadas en cada caso.

¿Quién tendrá acceso a mis registros y quién sabrá que participo en el estudio?

Su nombre se mantendrá de forma confidencial. A menos que se solicite por imperativo legal, sólo el médico y el personal del estudio, y los inspectores de los organismos públicos de control tendrán acceso a sus registros médicos para comprobar la información del estudio.

Los resultados del estudio pueden publicarse una vez finalizado. No será usted identificado en ningún informe o publicación.

En lo referente a la confidencialidad de sus datos, se seguirá todo lo dispuesto en la ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

¿Puedo negarme a participar o continuar en el estudio? o ¿Pueden pedirme que lo deje?

Su participación en el estudio es libre y voluntaria. Puede decidir no tomar parte en él. Esto no repercutirá en los cuidados y atención que normalmente se le prestan. Tampoco le impedirá participar en otros estudios en el futuro.

Recibirá una copia firmada de este consentimiento.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TITULO:

Estudio de la respuesta de la presión pulmonar con el ejercicio en la hipertensión portal

Yo (Nombre y apellidos) _____

He leído y comprendido la hoja de información que se me ha entregado

He podido hacer preguntas sobre el estudio y se han contestado

He recibido suficiente información sobre el estudio

He hablado con _____

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme del estudio

-Cuando quiera

-sin tener que dar explicaciones

-Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Fecha:
(a completar por el paciente)

Firma del participante:

Fecha:

Firma del Investigador: