

Original

Factores determinantes de la capacidad de ejercicio en pacientes con hipertensión arterial pulmonar severa

Ángela Flox-Camacho^{a,*}, Pilar Escribano-Subías^a, Carmen Jiménez-López Guarch^a,
Almudena Fernández-Vaquero^b, Dolores Martín-Ríos^c y Carlos Sáenz de la Calzada-Campo^a

^a Servicio de Cardiología, Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Hipertensión Pulmonar y Trasplante Cardíaco, H.U. 12 de Octubre, Red de Investigación Cooperativa (REDINSCOR) del Ministerio de Sanidad y Consumo de España, Madrid, España

^b Dpto. de CC Biomédicas Básicas, Universidad Europea de Madrid, Madrid, España

^c Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Fundación de Alcorcón, Madrid España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de mayo de 2010

Aceptado el 31 de julio de 2010

On-line el 10 de diciembre de 2010

Palabras clave:

Hipertensión arterial pulmonar

Ergoespirometría

Ecocardiografía

Péptidos natriuréticos

R E S U M E N

Introducción: La ergoespirometría cuantifica objetivamente la capacidad de ejercicio. Hasta ahora, solo se ha descrito el comportamiento al ejercicio mediante ergoespirometría en la hipertensión arterial pulmonar en pacientes recién diagnosticados.

El objetivo fue describir el comportamiento al ejercicio de pacientes con hipertensión arterial pulmonar severa bajo tratamiento y definir qué parámetros lo determinan.

Pacientes y método: Estudio transversal realizado en 80 pacientes, 57 mujeres, 44 (13) años, con hipertensión arterial pulmonar severa (48 idiopática, 14 aceite colza, 13 colagenosis, 5 virus del sida), presión pulmonar media al diagnóstico 61 (15) mmHg y 49 (33) meses bajo tratamiento, en los que se determinó NTproBNP y realizó ecocardiograma y ergoespirometría.

Resultados: Nuestros pacientes, bajo tratamiento específico, presentaron el comportamiento típico de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar en la ergoespirometría, aunque con menor limitación de capacidad aeróbica y de eficiencia ventilatoria. Ser varón ($p=0,004$), presentar elevados equivalente ventilatorio de dióxido de carbono en el umbral anaeróbico ($p<0,001$) y NTproBNP ($p=0,006$) se asociaron en el análisis multivariado con peor consumo de oxígeno en el máximo esfuerzo mientras que con peores cifras del valor porcentual respecto al predicho lo hicieron: menos tiempo de tratamiento ($p=0,01$), la dilatación del ventrículo derecho ($p<0,001$) y un elevado equivalente ventilatorio de dióxido de carbono en el umbral anaeróbico ($p<0,001$).

Conclusiones: En la hipertensión arterial pulmonar, se pueden considerar predictores de peor capacidad funcional la disfunción ventricular derecha (dilatación del VD y elevación de NTproBNP), la ineficiencia ventilatoria, el sexo masculino y el reciente diagnóstico, que implica menor tiempo bajo tratamiento.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Factors Affecting the Response to Exercise in Patients with Severe Pulmonary Arterial Hypertension

A B S T R A C T

Introduction: Ergospirometry objectively quantifies exercise capacity. Up until now, the response to exercise evaluated by ergospirometry in patients with pulmonary arterial hypertension has only been described in recently diagnosed patients.

Our aim is to describe the response to exercise in patients with severe pulmonary arterial hypertension under specific treatment and define which parameters determine their exercise capacity.

Patients and method: A cross-sectional study was performed on 80 patients, 57 women, aged 45 (14), with severe pulmonary arterial hypertension (48 idiopathic, 14 related to toxic rapeseed oil, 13 to connective tissue disease, 5 to human immunodeficiency virus), mean pulmonary pressure at diagnosis 61(15) mmHg and after 49(33) months under treatment since diagnosis. Biomarkers were measured and echocardiography and ergospirometry were performed the same day.

Keywords:

Pulmonary arterial hypertension

Ergospirometry

Echocardiography

Natriuretic peptides

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: angelaflor@gmail.com (Á. Flox-Camacho).

Results: Our patients, under specific treatment, showed the typical behaviour of patients with pulmonary arterial hypertension with less limitation of both aerobic capacity and ventilatory efficiency. Being male ($p=0.004$), high ventilatory equivalent for carbon dioxide at anaerobic threshold ($p<0.001$) or biomarkers ($p=0.006$) were the strongest predictors of impaired peak oxygen uptake in multivariate analysis, whereas for an impaired percentage achieved of predicted value were right ventricle diastolic diameter ($p<0.001$), months of treatment ($p=0.01$) and high ventilatory equivalent for CO_2 ($p<0.001$).

Conclusions: In pulmonary arterial hypertension, right ventricle dysfunction (expressed by its dilation or high NTproBNP) and impaired ventilatory inefficiency as well as being male or a short time under treatment can be considered as determining factors of impaired exercise capacity.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Valorar la capacidad funcional es clave en el estudio del paciente con hipertensión arterial pulmonar (HAP): define su estabilidad y tiene implicaciones pronósticas¹. Se realiza mediante la estimación de la clase funcional, el test de caminar 6 min y la ergoespirometría². La clase funcional, en su versión modificada por la Organización Mundial de la Salud (Clasificación de la WHO) depende de la subjetividad del paciente y del médico y es poco reproducible, sobre todo a la hora de clasificar a los pacientes en las clases II–III³. El test de caminar seis minutos es el único método aprobado para la valoración de la capacidad funcional en la HAP. Sin embargo, cuenta con numerosas limitaciones^{2,4,5} y no ha sido validado en los pacientes en clase funcional I–II ni en los más jóvenes, donde no detecta el fallo del ventrículo derecho (VD)¹.

La ergoespirometría valora de forma no invasiva, objetiva y reproducible la capacidad funcional, analizando los mecanismos fisiopatológicos limitantes. Sin embargo, su realización e interpretación son complejas y requieren experiencia^{6,7}. Plenamente validada en la disfunción sistólica ventricular izquierda, su complejidad ha retrasado su utilización en ensayos multicéntricos en la HAP aunque su aplicabilidad clínica e implicaciones pronósticas están claramente demostradas (fig. 1)^{8–12}. De hecho, en las recientes guías de la Sociedad Europea de Cardiología¹, es considerada una herramienta indispensable. Evalúa dos tipos de parámetros: derivados de capacidad aeróbica y de eficiencia ventilatoria. Entre los primeros, que cuantifican la capacidad funcional, se encuentran el consumo de oxígeno (VO_2) en el máximo esfuerzo y su porcentaje respecto al predicho ($\%\text{VO}_2\text{pred}$), según edad, sexo peso y altura⁶. La pérdida de eficiencia ventilatoria (fig. 1), típica de esta patología y gran responsable de su principal síntoma, la disnea, se evalúa a través del equivalente ventilatorio (EqCO_2UA o cociente entre la ventilación y la producción de dióxido de carbono) y la presión parcial al final de la espiración para el dióxido de carbono en el umbral anaeróbico².

En el diagnóstico y seguimiento del paciente con HAP son también imprescindibles el ecocardiograma y biomarcadores como el fragmento N-terminal del péptido natriurético cerebral o BNP (NTproBNP)¹. El ecocardiograma estima variables hemodinámicas y estudia la anatomía y función del VD^{13–15}. El NTproBNP, liberado en respuesta al estrés parietal que soporta el VD y que se correlaciona con su función¹⁶, es un marcador pronóstico independiente y también ha demostrado relacionarse con la capacidad funcional^{17,18}. Los principales trabajos que han analizado la respuesta al ejercicio mediante ergoespirometría en los pacientes con HAP lo han hecho en poblaciones recién diagnosticadas (casos incidentes)^{5,8,18} y, hasta la fecha, desconocemos como es este comportamiento en pacientes que ya están bajo tratamiento. Partiendo de este hecho, nuestros objetivos son describir la respuesta al ejercicio en pacientes con HAP bajo tratamiento específico (casos prevalentes) y tratar de hallar sus determinantes, dados por un lado, su gran relevancia clínica en el pronóstico y como guía para elegir el tratamiento y el momento del trasplante, y, por otro, la complejidad que supone su estimación exacta mediante la ergoespirometría.

Pacientes y método

Diseño

Realizamos un estudio transversal, en el que la población estuvo formada por el conjunto de pacientes procedentes de la Unidad de HAP de nuestro hospital. El muestreo fue consecutivo, invitando a participar a todos aquellos que entre diciembre de 2006 y diciembre de 2007 acudieran a la consulta y cumplieran criterios de inclusión: HAP severa (idiopática, asociada a colagenosis, virus del sida o aceite de colza) en clase funcional I–III y firmasen consentimiento informado. En el momento de realización de este estudio, la unidad contaba con 222 pacientes en seguimiento.

Tras la evaluación clínica se extrajo analítica de sangre para determinación de NTproBNP (test Elecsys proBNPII[®], módulo Elecsys Modular Analytics E170[®]) y se realizó ecocardiograma (ecocardiografo Vingmed Vivid-7[®], almacenamiento en formato *cineloop* de tres latidos consecutivos y análisis *offline* mediante *software* comercializado EchoPAC[®]). Posteriormente se llevó a cabo la ergoespirometría con cicloergómetro (Ergometrics, modelo Ergoselect 100P[®]) y protocolo con carga inicial de 0 watos y incrementos de 5 watos/45 segundos (cadencia de pedaleo 40 a 60 revoluciones/min). El análisis de gases (modelo Oxycom[®]) se realizó «breath by breath» con promediado cada 15 segundos. La prueba finalizaba cuando el paciente no era capaz de mantener la frecuencia de pedaleo o cuando aparecían signos o síntomas indicativos de interrumpir una ergometría. Entonces se reducía la carga a 0 watos y el paciente continuaba pedaleando un minuto más.

Variables recogidas

Se consideraron variables clínicas (sexo, edad, tiempo de evolución bajo tratamiento, necesidad de tratamiento combinado, ser respondedor a largo plazo a calcioantagonistas), biomarcadores (concentración de NTproBNP), las variables derivadas de la ergoespirometría que cuantifican la eficiencia ventilatoria (EqCO_2UA y presión parcial de dióxido de carbono al final de la espiración en el umbral anaeróbico) y diversos parámetros ecocardiográficos (morfología y función de VD, interdependencia ventricular y hemodinámicos).

Objetivos

Nuestros objetivos fueron, en primer lugar, describir como es el comportamiento al ejercicio, evaluado mediante ergoespirometría, de los pacientes con HAP bajo tratamiento específico y, en segundo lugar, definir qué parámetros clínicos, incluyendo concentración de NTproBNP, y ecocardiográficos pueden considerarse predictores de la capacidad de ejercicio (cuantificada a través del VO_2 en máximo esfuerzo y $\%\text{VO}_2\text{pred}$, variables objetivo) en estos pacientes.

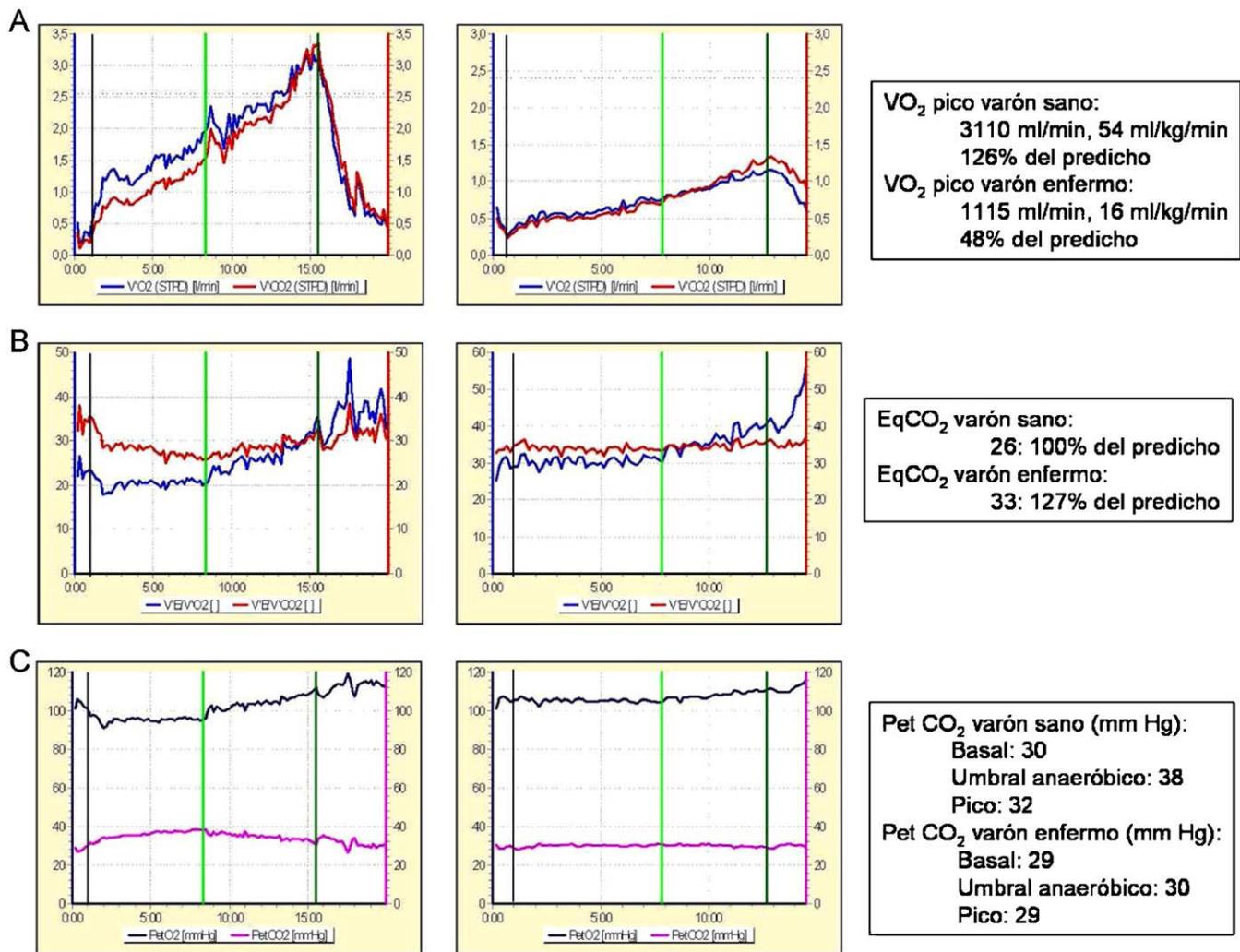


Figura 1. Parámetros ergoespirométricos en un varón sano de 45 años y otro de igual edad con HAP idiopática en clase funcional III. A) Capacidad aeróbica: consumo de oxígeno (VO₂). La línea verde vertical indica el umbral anaeróbico. B y C) Eficiencia ventilatoria. B) EqO₂/EqCO₂: equivalente ventilatorio para el oxígeno/dióxido de carbono. C) PetO₂/CO₂: presión parcial al final de la espiración de oxígeno/dióxido de carbono.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se resumieron mediante la media y desviación estándar y en todos los casos se comprobó la normalidad de las variables. Para comparar las de distribución normal en dos grupos se empleó la prueba de t de Student. En caso de distribuciones no normales, el equivalente no paramétrico U de Mann-Whitney. La correlación entre dos variables cuantitativas se estudió mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Dado que las variables dependientes son cuantitativas (VO₂ en máximo esfuerzo y %VO₂pred) se llevó a cabo una regresión lineal múltiple. Ante el limitado tamaño muestral, se optó por varios modelos, con un máximo en cada uno de ellos de 8 variables, para no saturarlo. Las variables que se incluyeron en el modelo máximo fueron todas aquellas que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariado (resultado del análisis de correlaciones individuales con cada una de ellas) y se seleccionaron aquellas con relevancia clínica, según el conocimiento teórico actual, en cuanto a influencia de cada variable predictiva sobre las variables dependientes (VO₂ en máximo esfuerzo y %VO₂pred). Finalmente se aplicó el principio de la parsimonia optando por el modelo más sencillo y clínicamente compatible con los conocimientos actuales. Se valoraron los residuos gráficamente para comprobar las asunciones del modelo y el análisis fue compatible con normalidad y homocedasticidad. A

su vez, se estudiaron las posibles colinealidades por si hubiese sido necesario corregirla, en caso de hallarse, pero no se detectó. El nivel de significación en todos los contrastes de hipótesis fue 0,05. El tratamiento estadístico se realizó mediante programa SPSS 14.00®.

Resultados

Descripción de la muestra

La muestra estuvo formada por 85 pacientes (62 mujeres), diagnosticados entre enero de 1990 y septiembre de 2007 (69% antes del 2005 y 14% el mismo año de realización del estudio), con presión pulmonar media al diagnóstico 61 (15) mmHg. En 51 (60%) casos, la HAP era idiopática, en 15 (17,6%) asociada a colagenosis, en 14 (16,5%) a aceite de colza y en 5 (5,9%) a virus del sida. El tiempo de evolución bajo tratamiento hasta la realización de la ergoespirometría fue 49 (33) meses. En este momento, 44 (51,8%) casos estaban bajo tratamiento combinado y la CF WHO era 1,88 (0,71).

Descripción de las exploraciones realizadas

La distancia caminada en el T6M fue 469 (89)m. Respecto a la ergoespirometría, cinco mujeres fueron incapaces de pedalear por problemas mecánicos. De los 80 pacientes restantes, ninguno

presentó complicaciones durante la realización de la prueba (tabla 1). En 77 (96%) casos fue posible determinar el umbral anaeróbico y 57 (72%) alcanzaron un cociente respiratorio o RER > 1,1, indicativo de buen nivel de esfuerzo alcanzado. Las correlaciones entre el VO₂ en máximo esfuerzo y las principales variables de ineficiencia ventilatoria (EqCO₂UA y PetCO₂ presión parcial de CO₂ al final de la espiración en el UA) se expresan en la figura 2. Con respecto al VO₂ en máximo esfuerzo y el T6M, el coeficiente de correlación fue 0,66 (p<0,001).

La concentración de NTproBNP en los 80 pacientes que realizaron la ergoespirometría fueron 697 (808)pg/ml, (intervalo 10-3.648). En la tabla 2 se describen los hallazgos ecocardiográficos en estos pacientes.

Análisis uni y multivariado

Las principales variables que se asociaron, en el análisis univariado, con un incremento significativo del VO₂ en máximo esfuerzo fueron: tener menor edad (p=0,029) y concentración de NTproBNP (p<0,001), estar en monoterapia (p=0,046), presentar menor ineficiencia ventilatoria (menor EqCO₂UA, p<0,001) o mejores parámetros ecocardiográficos (tablas 3 y 4). Las principales variables que se asociaron a un incremento significativo del %VO₂pred fueron: tener más años (p=0,006), llevar más tiempo bajo tratamiento (p=0,018), presentar menor concentración de NTproBNP (p<0,001), ser mujer (p=0,003), estar en monoterapia (p=0,03), tener menor ineficiencia ventilatoria (menor

EqCO₂UA, p<0,001) o mejores parámetros ecocardiográficos (tablas 4 y 5).

Respecto al análisis multivariado, las variables incluidas finalmente para el modelo del VO₂ en máximo esfuerzo fueron: la edad, el sexo, el gradiente de presión entre ventrículo y aurícula derechos, el diámetro diastólico del VD, el NTproBNP, el EqCO₂UA y en el máximo esfuerzo y la presión parcial al final de la espiración del dióxido de carbono en el umbral anaeróbico. Para el %VO₂pred fueron

Tabla 2
Resultados del Ecocardiograma

	Media(DE)	Intervalo
Diámetro diastólico del VD (mm)	43 (5)	26-64
Área diastólica del VD (cm ²)	24 (7)	11-41
Área sistólica del VD (cm ²)	17 (6)	7-33
Área de AD (cm ²)	21 (8)	9-47
Fracción de acortamiento del VD (%)	29 (9)	7-55
TAPSE (mm)	17 (5)	9-31
Índice Tei del VD	0,62 (0,27)	0, 14-1,37
Índice de exc. diastólico del VI	1,47 (0,32)	1-2,5
Índice de exc. sistólico del VI	1,96 (0,74)	1, 01-4,8
Área del VD/Área del VI	1,4 (0,6)	0, 6-3,3
Gasto cardíaco (l/min)	4,08 (1,06)	1, 86-6,67
Gradiente VD-AD (mm Hg)	77 (19)	35-124
Presión media en AD (mm Hg)	7 (3,5)	1-15

Los valores se expresan como media (desviación estándar); AD: aurícula derecha; Exc. excéntrica; TAPSE: *tricuspid annular plane systolic excursion*; VI: ventrículo izquierdo.

Tabla 1
Resultados de la ergoespirometría

	Media(DE)	Intervalo
Carga alcanzada (vatios)	55 (19)	25-105
VO ₂ (ml/kg/min) en máximo esfuerzo	17,8 (4,1)	8, 8-27,4
%VO ₂ pred (%) en máximo esfuerzo	65 (17)	29-105
VO ₂ en UA (ml/kg/min)	12,1 (2,5)	6, 5-17,9
%VO ₂ pred en UA (%)	74 (19)	35-130
EqCO ₂ en UA	33 (9)	19-62
% EqCO ₂ predicho en UA (%)	122 (32)	73-220
PetCO ₂ en UA (mmHg)	35 (8)	17-59
RER	1,13 (0,1)	0, 9-1,66

Los valores se expresan como media (desviación estándar); EqCO₂: equivalente ventilatorio de dióxido de carbono; PetCO₂: presión parcial de dióxido de carbono al final de la espiración; UA: umbral anaeróbico; VO₂: consumo de oxígeno; %VO₂pred: valor porcentual del VO₂ con respecto al predicho.

Tabla 3
Parámetros asociados al VO₂ en máximo esfuerzo (ml/kg/min) en el análisis univariado

	β	IC 95%	p
Edad	-0,075	-0,14 a - 0,008	0,029
NTproBNP	-0,002	-0,003 a - 0,001	< 0,001
EqCO ₂ UA	-0,211	-0,307 a - 0,115	< 0,001
EqCO ₂ en máximo esfuerzo	-0,122	-0,191 a - 0,053	0,001
PetCO ₂ UA	0,207	0,104 a - 0,31	<0,001
Área diastólica del VD	-0,134	-0,265 a - 0,003	0,04
Índice de exc diastólico del VI	-3,683	-6,55 a - 0,816	0,013
Gradiente VD-AD	-0,109	-0,156 a - 0,062	<0,001
Área de AD	-0,156	-0,275 a - 0,036	0,011
Diámetro diastólico del VD	-0,154	-0,263 a - 0,046	0,006
Índice Tei del VD	-4,418	-7,941 a - 0,895	0,015
Área del VD/Área del VI	-2,611	-4,045 a - 1,177	0,001

Abreviaturas ya descritas.

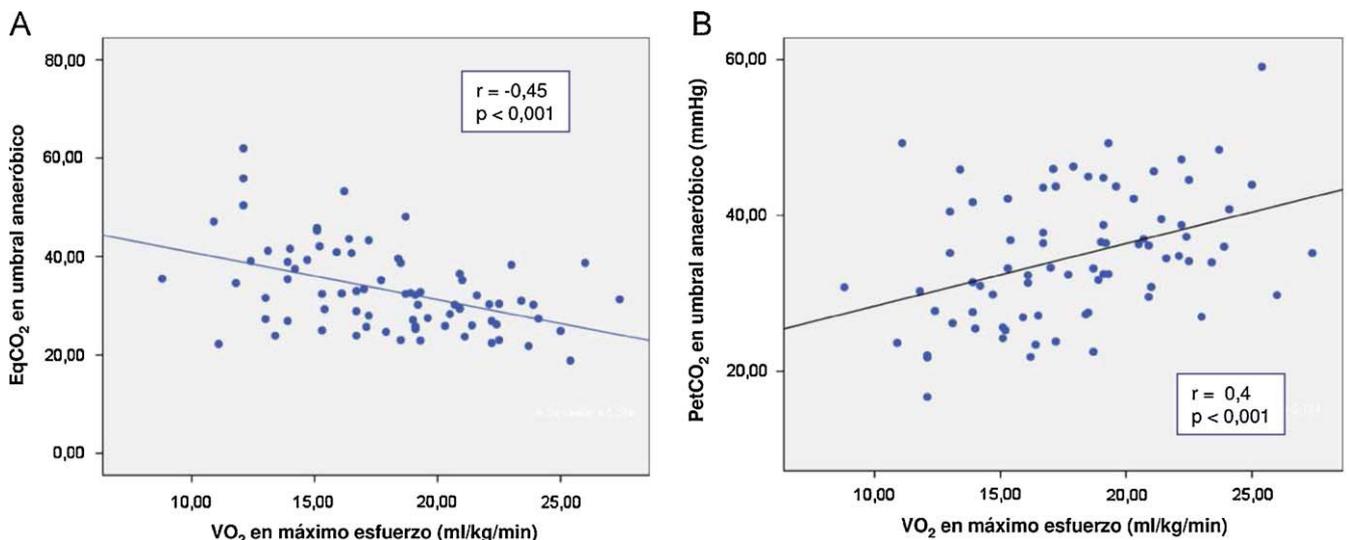


Figura 2. Rectas de regresión entre el VO₂ en máximo esfuerzo y el EqCO₂ y la PetCO₂ en el UA.

Tabla 4
Parámetros asociados al VO₂ en máximo esfuerzo %VO₂pred en el análisis univariado

		Media	DE	Diferencia medias	IC 95%	p
VO ₂ (ml/kg/min) en máximo esfuerzo	Tratamiento combinado	18,8	4,5	1,87	0,37-3,71	0,046
		16,9	3,5			
%VO ₂ pred						
Sexo	Mujer	69,0	16,6	12,5	4,4-20,6	0,003
	Hombre	58,4	16,0			
Tratamiento combinado	Sí	61,5	16,5	7,9	0,41-15,5	0,03
	No	69,5	17,5			

Abreviaturas ya descritas.

Tabla 5
Parámetros asociados al %VO₂ pred en el análisis univariado

	β	IC 95%	p
Edad	0,39	0,11 a 0,66	0,006
Meses de tratamiento	0,13	0,02 a 0,24	0,018
NTproBNP	-0,009	-0,13 a -0,004	< 0,001
EqCO ₂ UA	-1,2	-1,5 a -0,82	< 0,001
PetCO ₂ UA	1,24	0,83 a 1,65	< 0,001
Área diastólica del VD	-1,24	-1,7 a -0,76	< 0,001
Índice de exc. diastólico del VI	-24,0	-35,2 a -13,3	< 0,001
Gasto cardíaco	4,31	0,84 a 7,78	0,01
Gradiente VD-AD	-0,38	-0,58 a -0,18	< 0,001
Área de AD	-0,83	-1,3 a -0,37	0,001
Diámetro diastólico del VD	-1,35	-1,7 a -0,99	< 0,001
Índice Tei del VD	-32,3	-45,4 a -19,2	< 0,001
TAPSE	1,17	0,37 a 1,97	0,005
Área del VD/Área del VI	-16,15	-21,5 a -10,7	< 0,001

Abreviaturas ya descritas.

Tabla 6
Ecuaciones de la recta para el VO₂ en máximo esfuerzo y %VO₂pred

$\text{VO}_2(\text{ml/kg/min}) = 28,505 - 2,592 \times \text{sexo} - 0,224 \times \text{EqCO}_2\text{UA} - 0,001 \times \text{NTproBNP} (\text{pg/ml})$ $\% \text{VO}_2\text{pred} = 125,362 - 1,014 \times \text{VDd} (\text{mm}) - 0,63 \times \text{EqCO}_2\text{UA} + 0,095 \times \text{meses de tratamiento}$

«sexo» corresponde a un valor de 0 si el paciente es hombre y 1 si es mujer. Para el VO₂ en máximo esfuerzo: sexo, p=0,004; EqCO₂UA, p<0,001; NTproBNP, p=0,006; Para el %VO₂pred: VDd, p<0,001; EqCO₂UA, p<0,001; meses de tratamiento, p=0,01.

la edad, el sexo, los meses de tratamiento, el NTproBNP, el EqCO₂UA, la presión parcial al final de la espiración de dióxido de carbono, el diámetro diastólico del VD y el gradiente de presión entre ventrículo y aurícula derechos. Finalmente, las únicas variables que se asociaron de forma independiente y significativa con peores cifras de VO₂ en máximo esfuerzo (ml/kg/min) fueron ser varón (p=0,004) y presentar peor grado eficiencia ventilatoria (valor alto de EqCO₂UA) (p<0,001) o un elevado NTproBNP (p=0,006) mientras que con un bajo %VO₂pred lo hicieron el grado de dilatación del VD (estimado a través de su diámetro diastólico), (p<0,001), llevar menos meses bajo tratamiento específico (p=0,01) y, de nuevo, presentar peor grado de eficiencia ventilatoria (EqCO₂UA, p<0,001). Las ecuaciones de la recta de los modelos resultantes se muestran en la tabla 6.

Discusión

Aunque hasta la fecha el T6M es el único método validado por la FDA y la EMEA para cuantificar la capacidad de ejercicio a la hora de evaluar los efectos del tratamiento en la HAP, la ergoespirometría despierta cada vez más interés. Aunque la correlación entre el T6M y el VO₂ en máximo esfuerzo es fuerte (tal como lo demuestran los resultados de nuestro trabajo y el de otras series ya publicadas tanto en pacientes con HAP, r 0,7 p<0,001⁵ como con enfermedad

pulmonar obstructiva crónica, r 0,78, p<0,0001¹⁹), la ergoespirometría aporta mucha más información sobre la fisiopatología de la enfermedad, y de forma más objetiva, que el T6M. De hecho, las recientes guías sobre el diagnóstico, seguimiento y manejo terapéutico de estos pacientes la consideran imprescindible¹.

La respuesta al ejercicio de nuestros pacientes, que hasta la fecha constituye la serie más larga publicada de pacientes con HAP sometidos conjuntamente a ergoespirometría, ecocardiograma y determinación de NTproBNP, se caracterizó por una disminución ligera-moderada de los parámetros de capacidad aeróbica asociada a un deterioro más marcado de los de eficiencia ventilatoria. Este comportamiento es típico de los pacientes con HAP². Sin embargo, cuando comparamos nuestros resultados con los de las series más largas publicadas^{5,8,18} observamos que nuestra casuística presenta menor limitación de la capacidad de ejercicio. Este fenómeno puede deberse por un lado, al largo tiempo de evolución de nuestros pacientes y por otro, al efecto beneficioso del tratamiento. Mientras que las otras series contaban con casos recién diagnosticados, casos incidentes, la nuestra estaba constituida por casos diagnosticados y tratados durante un largo período de tiempo, casos prevalentes, o dicho de otra forma, un grupo de supervivientes de larga evolución (de hecho, el 69% de ellos fue diagnosticado e inició tratamiento antes de 2005). Esto implica la pérdida, bien por fallecimiento o trasplante, de los casos con mala evolución y escasa respuesta a los fármacos y por tanto, peor capacidad funcional. De hecho, según los datos recientemente publicados del análisis preliminar del Registro Español de Hipertensión Pulmonar (REHAP)²⁰ los pacientes prevalentes presentan mejor supervivencia en el primer año que los incidentes (99 vs 88%, p<0,05) en relación, posiblemente, a una forma de enfermedad menos maligna, con mejor respuesta a los fármacos, y por tanto, mejor capacidad de ejercicio. Por tanto, podemos considerar que el tiempo de tratamiento actúa como un factor determinante de la capacidad de ejercicio (%VO₂pred) y que su influencia positiva sobre la capacidad funcional es capaz de contrarrestar el efecto negativo del envejecimiento.

La edad y el sexo son importantísimos determinantes de la capacidad de ejercicio en sanos. Lógicamente, esta disminuye con la edad y es menor en el sexo femenino⁶. En nuestra serie la capacidad de ejercicio, estimada con el %VO₂pred, de las mujeres fue superior a la de los hombres. Aunque este hecho debe interpretarse con cautela por el escaso número de varones en la muestra, debe considerarse también que en dos registros recientemente publicados (francés²¹ y americano²²) se ha demostrado que los varones presentan mayor mortalidad y menor capacidad de ejercicio, aunque valorada a través del T6M y la clase funcional de la WHO.

En nuestra unidad, según recomiendan las últimas guías sobre HAP de la Sociedad Europea de Cardiología¹, realizamos un seguimiento de los pacientes guiado por objetivos. El hecho de que estos no se alcancen obliga a incrementar el tratamiento, asociando fármacos. Sin embargo, en el momento en el que realizamos este estudio, la ergoespirometría aún no estaba indicada como factor pronóstico para la realización de modificaciones terapéuticas. Por ello, cuando los pacientes que ya estaban bajo tratamiento

combinado (reflejo de peores parámetros clínicos y ecocardiográficos y mayor concentración de NTproBNP) la realizaron, presentaron peor capacidad de ejercicio.

El NTproBNP y el ecocardiograma representan parámetros de función ventricular derecha: el primero, bioquímico¹⁶ y el segundo, morfológico y hemodinámico. La disfunción progresiva de VD, que se produce en las etapas avanzadas de la enfermedad, y que se expresa a través del deterioro de ambos tipos de variables¹⁸, se manifiesta también a través de un deterioro de la capacidad de ejercicio.

Por otro lado, el EqCO₂UA junto a la presión parcial de CO₂ al final de la espiración son los parámetros que mejor describen el deterioro de la eficiencia ventilatoria, dato distintivo de la HAP (fig. 1)²³: a mayor EqCO₂UA y menor presión parcial de CO₂, basal y en el umbral anaeróbico, mayor ineficiencia ventilatoria, es decir, mayor ha de ser la ventilación para lograr un intercambio gaseoso eficaz. La ineficiencia ventilatoria juega un importantísimo papel en la clínica de la HAP al ser el principal responsable de la disnea de esfuerzo, síntoma clave y limitante de estos pacientes² e influye en la capacidad de ejercicio: a mayor ineficiencia ventilatoria peor capacidad aeróbica, es decir, peor VO₂ en máximo esfuerzo (fig. 2).

Finalmente, en el análisis multivariado, en el que sintetizamos las relaciones entre las variables estudiadas en el univariado, obtuvimos que los principales determinantes de la capacidad de ejercicio serían por un lado, el grado de ineficiencia ventilatoria, expresada a través de EqCO₂UA, por otro, el aumento de NTproBNP y la dilatación del VD, variables que expresan de forma distinta la deformación y disfunción ventricular derecha, y, por último el sexo masculino y los meses de tratamiento, o dicho de otra forma, el tiempo de evolución tras el diagnóstico. Conocer estas variables y su evolución permitirían al clínico anticipar los posibles cambios que se van a producir en la capacidad funcional, importantísimo determinante pronóstico y herramienta indispensable en el seguimiento guiado por objetivos del paciente con HAP, sin tener que realizar una ergoespirometría, en el caso de no disponer de esta técnica, o de llevarla a cabo hasta máxima tolerancia (calculando el EqCO₂ en el umbral anaeróbico) en los casos más limitados.

Uno de los obstáculos de este estudio 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 (3 casos/millón/año) y prevalencia (16 casos/millón) de la HAP en España²⁰, lo que ha obstaculizado la realización de análisis estadísticos en distintos subgrupos (etiológicos, aunque los cuatro son pertenecientes al grupo I de la clasificación de la HAP, edad, clase funcional, tipo de tratamiento) y limita el valor del análisis multivariado que fue llevado a cabo con un gran número de variables (clínicas, bioquímicas, ecocardiográficas y ergoespirométricas) para una muestra de 80 pacientes, seleccionándose aquellas con mayor relevancia clínica. Otra de las limitaciones fue la ausencia de estudio hemodinámico próximo a la realización de la ergoespirometría, aunque el ecocardiograma proporcionó información que puede ser analizada como datos hemodinámicos indirectos.

Conclusiones

Los resultados de nuestro estudio reflejan que los pacientes con HAP bajo tratamiento específico presentan una respuesta al ejercicio estimada mediante ergoespirometría típica de esta patología, aunque con un comportamiento más benigno, tanto de las variables de capacidad aeróbica como de eficiencia ventilatoria, que la previamente descrita.

Los factores que se asocian con peor capacidad de ejercicio son: ser varón, la dilatación del VD, la elevación del NTproBNP, el grado de ineficiencia ventilatoria y el menor tiempo de evolución bajo tratamiento. La monitorización de estos datos en el seguimiento de

los pacientes nos permitirá en ocasiones anticiparnos al deterioro de la capacidad funcional clínicamente relevante y puede ser de utilidad para optimizar el manejo de pacientes con HAP.

Cuadro de abreviaturas:

- VO₂: consumo de oxígeno
- %VO₂pred: valor porcentual del consumo de oxígeno respecto al valor predicho según la edad, sexo, peso y altura.
- EqCO₂UA: equivalente ventilatorio del dióxido de carbono en el umbral anaeróbico
- HAP: hipertensión arterial pulmonar
- VD: ventrículo derecho

Financiación

Este trabajo ha podido ser realizado gracias a un contrato de investigación con Glaxo SmithKline®.

Agradecimientos

A Tina, Asun y Fernando. Sin vosotros, este trabajo tampoco hubiese sido posible.

Bibliografía

1. Galìè N, Hoepfer M, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JJ, Barberá JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2009;30:2493-537.
2. Oudiz RJ. The role of exercise testing in the management of pulmonary arterial hypertension. *Sem Resp Crit Car Med*. 2005;26:379-84.
3. Raphael C, Briscoe C, Davis J, Whinnet ZI, Manisty C, Sutton R, 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.
4. Guazzi M, Opasich C. Functional evaluation of patients with chronic pulmonary hypertension. *Ital Heart J*. 2005;6:789-94.
5. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, 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.
6. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation. 4th edition. En: Lippincott Williams and Wilkins (Eds). Baltimore: 2004. p. 2-180.
7. Oudiz RJ, Barst RJ, Hansen JE, Sun XG, Garofano R, Wu X, et al. Cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk correlations in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2006;97:123-6.
8. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;104:429-35.
9. Escribano Subías P, Jiménez C, Sáenz de la Calzada C. La hipertensión arterial pulmonar en el año 2004. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2005;5:90A-103A.
10. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Höffken G, Kleber F, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2002;106:319-24.
11. Groepenhoff H, Vonk-Noordergraf A, Boonstra A, Spreuwenberg M, Postmus PE, Bogaard HJ. Exercise testing to estimate survival in pulmonary hypertension. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2008;40:1725-32.
12. Oudiz RJ, Midde R, Hovnesyan A, Sun XG, Roveran G, Hansen JE, et al. Usefulness of right to left shunting and poor exercise gas exchange for predicting prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2010;105:1186-91.
13. Sciommer S, Badagliacca R, Fedele F. Pulmonary hypertension: echocardiographic assessment. *Ital Heart J*. 2005;6:840-5.
14. Bleeker GB, Steendijk P, Holman ER, Yu CM, Breithardt OA, Kaandorp T, et al. Assessing right ventricular function: the role of echocardiography and complementary technologies. *Heart*. 2006;92 Suppl 1:92-126.
15. Sanz J, Fernández-Friera L, Moral S. Técnicas de imagen en la evaluación del corazón derecho y la circulación pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:209-23.
16. Blyth KG, Groenning BA, Mark PB, Martin TN, Foster JE, Steedman T, et al. NTproBNP can be used to detect right ventricular systolic dysfunction in pulmonary hypertension. *Eur Resp J*. 2007;29:737-44.
17. Fijalkowska A, Kurzna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszyk M, et al. Serum NTproBNP as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2006;129:1313-21.
18. Andreassen AK, Wergelan RW, Simonsen S, Geiran O, Guevara C, Ueland T. NTproBNP as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 2006;98:525-9.

19. Díaz O, Morales A, Osses R, Klaasen J, Lisboa C, Saldías F. Prueba de marcha de 6 min y ejercicio máximo en cicloergómetro en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ¿son sus demandas fisiológicas equivalentes? Arch Bronconeumol. 2010;46:294-301.
20. Jiménez C, Escribano P, Barberà JA, Román A, Sánchez Román J, Morales P, et al. Epidemiología de la HAP en España: análisis preliminar del Registro Español de Hipertensión Pulmonar (REHAP). [Abstract] Congreso SEC 2009. Rev Esp Cardiol; 62(Supl 3):58.
21. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. Circulation. 2010;122:156-63.
22. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension. Insight from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management (REVEAL). Circulation. 2010;122:164-72.
23. Yasunobu Y, Oudiz RJ, Sun XG, Hansen JE, Wasserman K. End-tidal PCO₂ abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension. Chest. 2005;127:1637-46.