

PRUEBA DE ESFUERZO EN PACIENTES CON SÍNTOMAS TRAS UN TROMBOEMBOLISMO PULMONAR AGUDO

TRABAJO FINAL DE GRADO
GRADO EN MEDICINA



Presentado por:
Paula Pla Rodríguez

Tutor:
Dr. José Belda Ramírez

M y C del Aparato Respiratorio
Universidad católica "San Vicente Mártir"

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer a mis compañeros de clase por su apoyo incondicional y el tiempo compartido durante estos años. Han pasado a ser personas imprescindibles en mi día a día y sin ellos no hubiera sido lo mismo.

Agradecer también al Dr. José Belda Ramírez por poner todos sus conocimientos a nuestra disposición desde que se convirtió en nuestro profesor de Neumología, y aún más desde que aceptó tutorizar mi Trabajo de Fin de Grado.

Asimismo, gracias al personal docente de la Universidad Católica de Valencia, ya que han conseguido que año tras año reafirme mi deseo de dedicar gran parte de mi vida a la medicina.

Por último, dar las gracias a mi familia por el esfuerzo que hacen al estar siempre para mí. Nunca podré agradecerérselo lo suficiente.

A todos, mis mayores agradecimientos.

ÍNDICE DE TABLAS

“Tabla 1”: Clasificación de la hipertensión pulmonar

“Tabla 2”: Clasificación de la hipertensión arterial pulmonar

“Tabla 3”: Mecanismos implicados en la patogénesis de la Hipertensión Arterial

“Tabla 4”: Hallazgos comunes en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar

“Tabla 5”: Datos del grupo estudiado

ÍNDICE DE GRÁFICOS

“Gráfico 1”: Relación entre el PETCO₂ máx y la PAP eco

“Gráfico 2”: Relación entre el EqCO₂ AT y la PAP eco

“Gráfico 3”: Relación entre el PETCO₂ máx y la DLCO medida por la prueba de función respiratoria

“Gráfico 4”: Relación entre el EqCO₂ AT y la DLCO medida por la prueba de función respiratoria

“Gráfico 5”: Relación entre el PETCO₂ máx y la KCO medida por la prueba de función respiratoria

“Gráfico 6”: Relación entre el EqCO₂ AT y la KCO medida por la prueba de función respiratoria

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

A

AT: Anaerobic threshold

B

BMPR2: Receptor de la proteína morfogenética ósea tipo II

Bpm: Beats per minute

C

CCD: Cateterismo cardiaco derecho

CO₂: Dióxido de carbono

CPET: Pruebas de ejercicio cardiopulmonar

CW: Onda continua

D

DLCO: Capacidad de difusión de monóxido de carbono

E

ECO: Ecografía

EqCO₂: Equivalente de dióxido de carbono

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EP: Embolia Pulmonar

F

FC: Frecuencia cardiaca

G

GC: Gasto cardiaco

I

Índice Ap/Ao: Índice arteria pulmonar/aorta

IT: Insuficiencia tricúspide

K

KCO: Capacidad de difusión del monóxido de carbono

M

mmHg: Milímetros de mercurio

H

HAP: Hipertensión arterial pulmonar

HIP: Hipertensión arterial pulmonar idiopática

HP: Hipertensión pulmonar

HPTEC: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

HTA: Hipertensión arterial

HTP: Hipertensión pulmonar

P

PAP: Presión arterial pulmonar

PASP: Presión sistólica de la arteria pulmonar

PECP: Prueba de esfuerzo cardiopulmonar

PESI: Índice de Gravedad de la Embolia Pulmonar

PESIs: Índice de Gravedad de la Embolia Pulmonar simplificado

PETCO₂: Presión parcial de dióxido de carbono exhalado o end tidal CO₂

PFC: Pruebas funcionales respiratorias

R

RVP: Resistencias vasculares periféricas

RVSP: Presión sistólica del ventrículo derecho

S

SaO₂: Saturación de oxígeno

SIP: Sistema de Información Poblacional

T

TAC: Tomografía axial computarizada

TEP: Tromboembolismo pulmonar

TEPA: Tromboembolismo pulmonar agudo

TEV: Tromboembolismo venoso

TR: Regurgitación tricuspídea

V

VD: Ventrículo derecho

VE: Ventilación minuto o volumen minuto

VIH: Virus inmunodeficiencia humana

VO2: Consumo máximo de oxígeno

6MWT: Six minute walking test o test de la marcha

TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN.....	1
2. ABSTRACT	2
3. INTRODUCCIÓN.....	3
3.1. ¿Qué es la hipertensión pulmonar y qué relación tiene con el trombo embolismo pulmonar agudo?	3
3.2. Clasificación de la hipertensión pulmonar	4
3.3. Fisiopatología	6
3.4. Diagnóstico.....	8
3.5. Clínica.....	12
3.6. Pronóstico.....	13
3.7. Tratamiento	14
3.8. Finalidad y justificación del estudio.....	14
4. HIPÓTESIS	16
5. OBJETIVOS	17
5.1 Principal.....	17
5.2 Secundarios.....	17
6. MATERIAL Y MÉTODOS	18
6.1. Tipo de estudio	18
6.2. Población de estudio	18
6.2.1. Descripción de la muestra	18
6.2.2. Criterios de inclusión	18
6.2.3. Criterios de exclusión	19
6.2.4. Procedencia de los sujetos.....	19
6.2.5. Duración del reclutamiento.....	20
6.2.6. Cálculo del tamaño de la muestra	20
6.2.7. Problemas éticos	20
6.3. Variables y controles	21
6.3.1. Descripción de las variables y de los controles	21
6.3.2. Variables independientes:	21
6.3.3. Variables dependientes:	21
6.3.4. Variables intervinientes.....	22
6.4. Procedimientos y protocolos.....	22
6.4.1. Métodos de diagnóstico.....	22
6.4.1.1. Ergometría	23
6.4.1.2. Ecocardiografía.....	23
6.4.1.3. Prueba de función respiratoria.....	24
6.4.1.4. Tomografía axial computarizada.....	24
6.4.2 Métodos de recogida de datos, registro y almacenamiento.....	25
6.4.3. Estrategia propuesta de análisis de datos	25
6.4.4. Instalaciones e instrumentación.....	25
7.RESULTADOS	26
7.1. Grado de limitación o alteración funcional al esfuerzo (VO ₂ máx)	28
7.2. Relación entre PETCO ₂ máx y EqCO ₂ AT con la PAP medida por ecocardiografía.....	29
7.3. Relación entre PETCO ₂ máx y EqCO ₂ AT con la DLCO medida por la prueba de función respiratoria	29

7.4. Relación entre PETCO ₂ máx y EqCO ₂ AT con la KCO medida por la prueba de función respiratoria	31
7.5. Criterios de alteración del intercambio gaseoso (HTAP) en la prueba de esfuerzo.....	32
8. DISCUSIÓN.....	33
8.1. Interpretación de los resultados.....	33
8.1.1. VO ₂ máx como indicador de la limitación funcional de los pacientes al esfuerzo.....	33
8.1.2. La prueba de esfuerzo cardiopulmonar como indicador de HTP.....	34
8.1.3. La ecocardiografía como prueba diagnóstica de la hipertensión pulmonar.....	35
8.1.4. La DLCO y la KCO como indicadores de alteración en el intercambio gaseoso.....	36
8. 2. Limitaciones y posibles sesgos del estudio	37
8.3. Impacto de los resultados.....	37
9. CONCLUSIONES.....	39
10. BIBLIOGRAFÍA.....	40
11. ANEXOS.....	50

1. RESUMEN

Introducción: los pacientes que han sufrido un tromboembolismo pulmonar agudo a menudo se mantienen con síntomas y esto podría indicar la presencia de hipertensión pulmonar, a pesar de que la ecocardiografía no muestre una alteración relevante. En este estudio intentamos mediante la cicloergometría, caracterizar a estos pacientes.

Metodología: la muestra está formada por 23 pacientes consecutivos presentados a una consulta especializada en TEP de un hospital de segundo nivel que presentan clínica de disnea, tras la resolución de un episodio agudo de trombo embolismo pulmonar. Se les realizó una prueba de imagen, una ergometría, una ecocardiografía y una prueba de función respiratoria.

Resultados: encontramos que un 69,57% de los pacientes tienen un valor de VO₂ máx disminuido (quedando limitados en su capacidad de hacer esfuerzo), mostrando un patrón característico compatible con hipertensión pulmonar que la ecocardiografía en muchas ocasiones no permite estimar.

La PETCO₂ máx y el EqCO₂ AT son los parámetros de la prueba de esfuerzo que mejor indican la alteración en el intercambio gaseoso en la HTP. Además, existe una relación muy buena entre estos parámetros y la DLCO y la KCO.

Las pruebas de imagen no tienen relación con el grado de alteración funcional que se produce.

Conclusiones: mediante la prueba de esfuerzo es posible obtener un patrón característico que permita identificar a los pacientes que sufren HTP tras un TEPA.

Palabras clave: tromboembolismo pulmonar; hipertensión pulmonar; cicloergometría; ecocardiografía; VO₂ máx; PETCO₂ máx; EqCO₂ AT; DLCO; KCO.

2. ABSTRACT

Introduction: patients who have suffered an acute pulmonary thromboembolism often remain symptomatic and this could indicate the presence of pulmonary hypertension, despite the fact that echocardiography does not show a relevant alteration. In this study we tried to characterize these patients by means of cycloergometry.

Methodology: the sample consisted of 23 consecutive patients presented to a second level hospital specialized in PTE with clinical dyspnea after the resolution of an acute episode of pulmonary embolism thromboembolism. Imaging, ergometry, echocardiography and respiratory function test were performed.

Results: we found that 69.57% of the patients had a decreased VO₂ maxp value (being limited in their capacity to exert effort) showing a characteristic pattern compatible with pulmonary hypertension. While echocardiography in many occasions does not allow estimating it.

PETCO₂ max and EqCO₂ AT are the stress test parameters that best indicate the alteration in gas exchange in pulmonary hypertension. Furthermore, there is a very good relationship between these parameters and DLCO and KCO.

Imaging tests have no relationship with the degree of functional alteration that occurs.

Conclusions: by means of the stress test it is possible to obtain a characteristic pattern that allows the identification of patients suffering from PHT after a TEPA.

Keywords: pulmonary thromboembolism; pulmonary hypertension; cycloergometry; echocardiography; VO₂ max; PETCO₂ max; EqCO₂ AT; DLCO; KCO.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. ¿Qué es la hipertensión pulmonar y qué relación tiene con el tromboembolismo pulmonar agudo?

La hipertensión pulmonar es una condición fisiopatológica que se define como una presión arterial pulmonar media superior a 20 mmHg medida mediante cateterismo cardíaco derecho en reposo [1].

Es una enfermedad mortal caracterizada por la elevación de las presiones arteriales pulmonares que conducen a la hipertrofia e insuficiencia del ventrículo derecho [2]. El aumento resultante de la presión y la resistencia vascular pulmonar provoca una insuficiencia cardíaca derecha progresiva, un bajo gasto cardíaco y, en última instancia, la muerte, si no se trata [3].

La HAP es un trastorno poco frecuente que se encuentra en 15 a 50 personas por millón en Estados Unidos y Europa [4].

Es una enfermedad predominantemente femenina, aunque los hombres afectados tienen un peor pronóstico [5], considerando así al sexo masculino como un predictor independiente de peor supervivencia en la hipertensión arterial pulmonar (HAP) [6], estimándose que la supervivencia a 5 años desde el diagnóstico es del 62% en las mujeres frente al 52% en los hombres [7].

Por su parte, el tromboembolismo pulmonar (TEP) es la oclusión o taponamiento de una parte del territorio arterial pulmonar a causa de un émbolo o trombo que procede de otra parte del cuerpo, suele formarse en extremidades inferiores (en más del 90% de los casos) y migra a lo largo de las venas femoral e ilíaca y la vena cava inferior hacia el ventrículo derecho, donde posteriormente se envía al tronco de la arteria pulmonar o a sus ramas divisorias, lo que conlleva consecuencias tanto respiratorias como hemodinámicas [8].

La formación de un trombo es el resultado de la interacción entre los factores de riesgo relacionados con el paciente y los relacionados con el entorno.

Además, estos factores de riesgo pueden ser transitorios (traumatismo reciente, fractura, intervención quirúrgica, hospitalización, embarazo y uso de anticonceptivos orales o terapia de sustitución hormonal) o permanentes (deficiencia de antitrombina, proteína C o proteína S; mutación en el gen del factor V Leiden o de la protrombina; y presencia de anticoagulantes lúpicos, cáncer activo, inmovilización por enfermedad médica crónica o dos o más familiares de primer grado con tromboembolismo venoso) [9].

La incidencia del TEV aumenta exponencialmente con la edad, tanto en el caso de la EP idiopática como en el de la secundaria. Siendo la edad media de los pacientes con embolia pulmonar aguda de 62 años [10].

La embolia pulmonar es un diagnóstico difícil que puede pasar desapercibido debido a una presentación clínica inespecífica, existiendo desde pacientes asintomáticos hasta otros que debutan con muerte súbita.

A pesar de esta variabilidad clínica, podemos encontrar síntomas comunes como la disnea (la presentarán el 81% de los pacientes), la taquicardia (70%) y la hipoxia (50%) [11].

La persistencia de estos síntomas una vez resuelto el cuadro agudo es lo que nos hará sospechar que el paciente padezca hipertensión pulmonar.

3. 2. Clasificación de la hipertensión pulmonar

Se ha propuesto una clasificación hemodinámica de la hipertensión pulmonar en función de diferentes combinaciones de valores de presión de enclavamiento pulmonar, resistencia vascular pulmonar y gasto cardíaco.

La presión de enclavamiento pulmonar es de gran importancia y permite distinguir la hipertensión pulmonar pre capilar (presión de enclavamiento pulmonar menor o igual a 15 mmHg) y la post capilar (presión de enclavamiento pulmonar mayor de 15 mmHg).

La hipertensión pulmonar pre capilar incluye los grupos clínicos 1 (hipertensión arterial pulmonar), 3 (hipertensión pulmonar debida a enfermedades pulmonares y/o hipoxia), 4 (hipertensión pulmonar tromboembólica crónica) y 5 (hipertensión pulmonar con mecanismos poco claros y/o multifactoriales).

La hipertensión pulmonar post capilar corresponde al grupo clínico 2 (hipertensión pulmonar debida a cardiopatías izquierdas) [12].

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es un subgrupo distinto de la hipertensión pulmonar que comprende la HAP idiopática, las formas familiares/hereditarias y la HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo, cardiopatías congénitas, hipertensión portal, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y algunas otras afecciones [13].

“Tabla 1”: Clasificación de la Hipertensión Pulmonar [17]

“Tabla 2”: Clasificación de la Hipertensión Arterial Pulmonar [17]

TABLE 1. World Symposium on Pulmonary Hypertension (WSPH) Classification²

WSPH group
1 - Pulmonary arterial hypertension
2 - Pulmonary hypertension secondary to left heart disease
3 - Pulmonary hypertension from chronic lung diseases and/or hypoxia
4 - Pulmonary hypertension due to pulmonary artery obstructions
5 - Pulmonary hypertension from unexplained or multifactorial mechanisms

TABLE 2. Classification of PAH⁴⁻⁶

1. Pulmonary Arterial Hypertension
1.1 Idiopathic PAH
1.2 Heritable PAH
1.3 Drug and toxin induced
1.4 PAH associated with:
1.4.1 Connective tissue disease
1.4.2 HIV infection
1.4.3 Portal hypertension
1.4.4 Congenital heart diseases
1.4.5 Schistosomiasis
1.5 PAH long-term responders to CCBs
1.6 PAH with overt features of PVOD/PCH
1.7 Persistent PH of the newborn

CCB, calcium channel blocker; PAH, pulmonary arterial hypertension; PCH, pulmonary capillary hemangiomatosis; PH, pulmonary hypertension; PVOD, pulmonary veno-occlusive disease.

3.3. Fisiopatología

La etiología desencadenante que inicia la patogénesis de la HAP es probablemente multifactorial, e incluye una angiogénesis inadecuada que implica cambios en la íntima, la media y la adventicia, a menudo con la interacción de células inflamatorias [14].

Esta disfunción endotelial de la microcirculación pulmonar está invariablemente presente y se caracteriza por la reducción de sustancias vasodilatadoras y antiproliferativas (prostaciclina, óxido nítrico) y por el aumento de factores vasoconstrictores (endotelina, tromboxano A2) [15]. Además, la disfunción del endotelio es un factor importante en el desarrollo y la progresión de esta patología, ya que es una enfermedad asociada a la pérdida de vasos pequeños y a la vasculopatía obstructiva que acaba por provocar un aumento de la resistencia vascular pulmonar [16].

La RVP y la PAPm anormales conducen a la dilatación y la disfunción del ventrículo derecho, lo que en última instancia puede conducir a una disminución del gasto cardíaco (GC).

También están presentes alteraciones metabólicas, daños en el ADN, mutaciones genéticas y una vasorreactividad alterada [17].

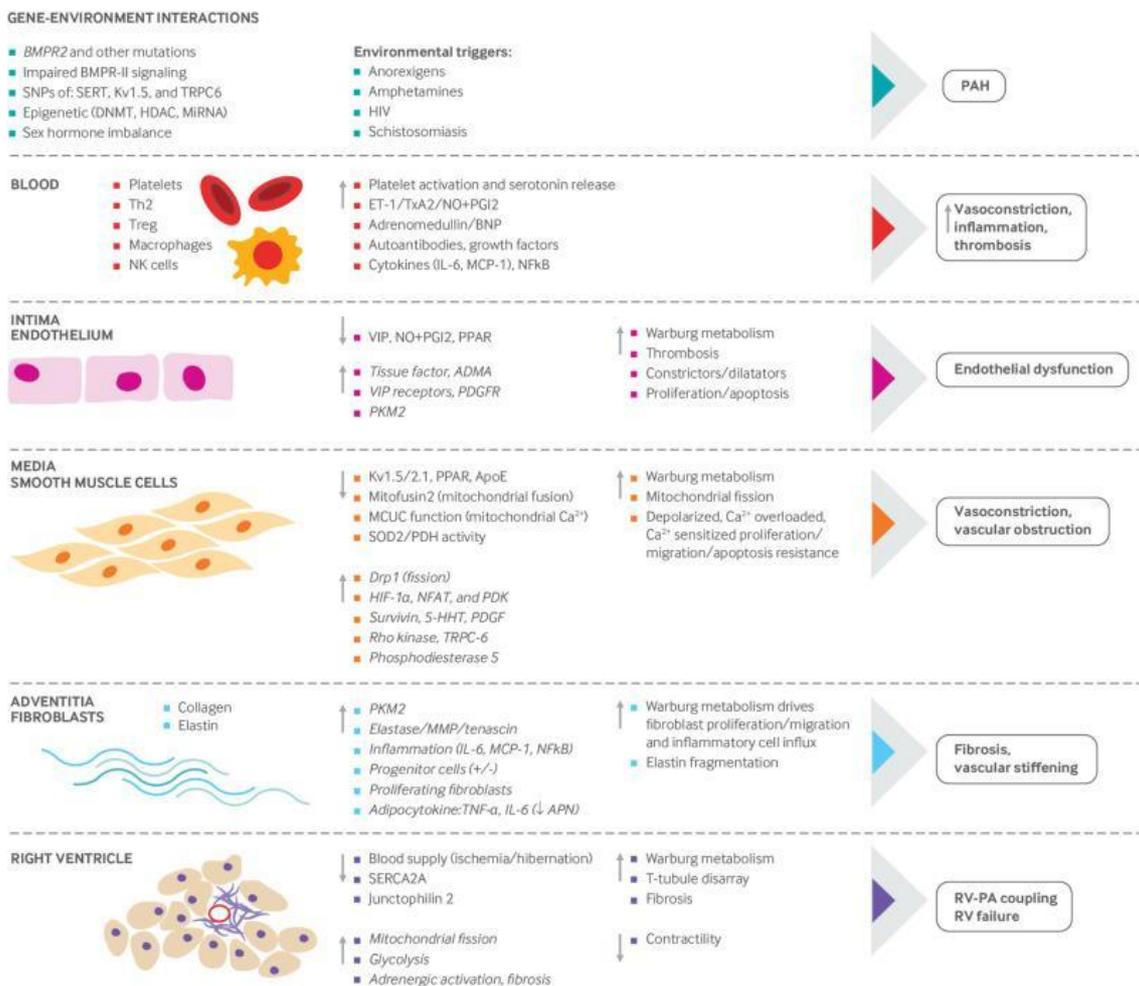
Las mutaciones en el gen que codifica el receptor de la proteína morfogenética ósea tipo II (BMP2) son la causa genética más común de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Los pacientes con HAP y mutaciones de BMP2 se presentan a una edad más temprana y con una enfermedad más grave, además se añade un mayor riesgo de muerte en comparación con los que no tienen mutaciones de BMP2 [18].

El efecto neto de estas anomalías es un estado de vasoconstricción, inflamación, trombosis, con una población de células musculares lisas arteriales

pulmonares hiperproliferativa y resistente a la apoptosis, que promueve la obstrucción vascular, y una fibrosis excesiva, que reduce la distensibilidad de los vasos. Estos cambios aumentan en última instancia la poscarga del ventrículo derecho (VD) y deterioran el acoplamiento entre el VD y la arteria pulmonar, lo que conduce a la insuficiencia del VD [5].

Esta respuesta de adaptación que lleva a cabo el corazón como mecanismo de defensa frente al aumento de la poscarga es la que finalmente determina la muerte del paciente por insuficiencia ventricular derecha.

“Ilustración 1”: Mecanismos implicados en la patogénesis de la Hipertensión Arterial Pulmonar [5].



3.4. Diagnóstico

Cateterismo y ecografía

La ecocardiografía Doppler transtorácica es la investigación de elección para la detección no invasiva de la HAP, pero el cateterismo cardíaco derecho es necesario para confirmar el diagnóstico de HAP y determinar su mecanismo [19].

Existe un retraso bien documentado entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de la HAP. Según el Registro para Evaluar el Manejo Temprano y a Largo Plazo de la Enfermedad de HAP (registro REVEAL), aproximadamente el 21% de los pacientes experimentaron un retraso de 2 años en recibir un diagnóstico de HAP [20].

La hipertensión pulmonar (HP) sigue siendo un diagnóstico ominoso a pesar de los avances en el tratamiento. Se ha demostrado que varias variables de la ergoespirometría se alteran sistemáticamente en los pacientes con HP y más aún a medida que aumenta la gravedad de la enfermedad [21].

Por lo que ante el retraso en la realización del diagnóstico y la invasividad que supone el cateterismo cardíaco derecho, se podría considerar a la ergometría como una prueba sencilla de realizar y no invasiva, útil a la hora del diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.

Prueba de esfuerzo

La evaluación de los pacientes con sospecha o confirmación de hipertensión arterial pulmonar sigue evolucionando y las pruebas que demuestran que las pruebas de ejercicio cardiopulmonar (CPET) proporcionan información valiosa han aumentado a un ritmo impresionante. La premisa clave que respalda el uso de la CPET es que ciertas variables obtenidas proporcionan información sobre el grado de desajuste ventilación/perfusión secundario a la alteración de la hemodinámica pulmonar [22].

La mayoría de los pacientes presentan una leve disminución de los volúmenes pulmonares y una moderada disminución del factor de transferencia de monóxido de carbono [23].

Las características clave de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar en estos pacientes incluyen:

- Una capacidad aeróbica disminuida.
- Una relación ventilación minuto-producción de dióxido de carbono anormalmente elevada.
- Un end tidal CO₂ anormalmente disminuido [24].

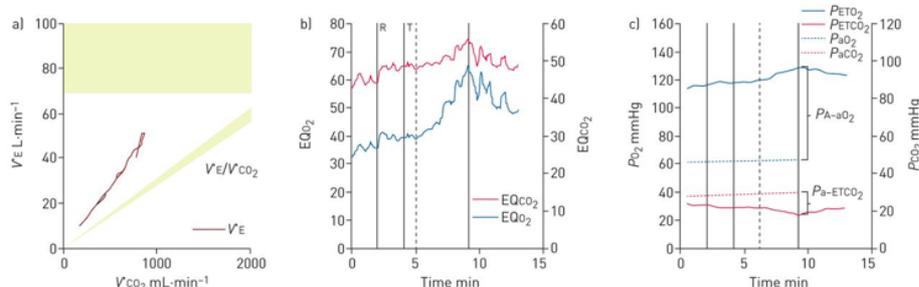
La P(ET)CO₂ podría reflejar la gravedad de la enfermedad tanto en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática (HIP) como en los pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC) [25].

Los datos muestran que la ventilación minuto en el umbral anaeróbico (VE AT) (L/min) y la captación de oxígeno en el pico (VO₂ pico) (mL/kg/min) son predictores independientes de la HPTC grave clasificada según la PAP (mmHg) [26].

Los parámetros de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (CPET), en particular la captación máxima de oxígeno, el end tidal CO₂ y la relación ventilación minuto/producción de dióxido de carbono, han surgido como nuevas herramientas pronósticas para los pacientes con HAP.

La prueba de esfuerzo cardiopulmonar es útil para apoyar el diagnóstico de HAP tanto en pacientes con disnea de etiología desconocida como en pacientes con síntomas, signos, antecedentes y hallazgos ecocardiográficos sugestivos de hipertensión pulmonar, permitiendo la identificación de patrones cardíacos y ventilatorios típicos durante el ejercicio.

“Ilustración 2”: Hallazgos comunes en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar [27].



Deepa Gopalan et al. Eur Respir Rev 2017;26:160108

©2017 by European Respiratory Society

Además, la CPET proporciona una evaluación fisiopatológica completa de la limitación al ejercicio y la disnea de los pacientes, que son los síntomas principales y tempranos de la enfermedad [27].

Los pacientes con hipertensión pulmonar a menudo se enfrentan a un retraso considerable en el diagnóstico debido a la rareza de la enfermedad y a los síntomas inespecíficos de disnea, fatiga y limitación del ejercicio [28].

La prueba de esfuerzo cardiopulmonar es necesaria para conseguir un diagnóstico precoz de la enfermedad, ya que, como hemos visto, los valores que obtenemos mediante la realización de la prueba se alteran precozmente en los pacientes que padecen hipertensión pulmonar, incluso mucho antes de las manifestaciones clínicas.

Por tanto, se podría afirmar que la CPET puede evaluar, supervisar y predecir de forma no invasiva y eficaz la gravedad de la hipertensión pulmonar y

monitorizar su evolución, lo que la hace una prueba excepcional para el diagnóstico temprano de la HTP.

Gammagrafía y TC

En los pacientes que han sufrido un trombo embolismo pulmonar agudo el diagnóstico de hipertensión pulmonar se sospecha cuando en una gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión vemos defectos de perfusión desajustados [29], o mediante la TC de tórax con contraste intravenoso y la ATC de tórax con contraste intravenoso, que son excelentes exámenes de imagen no invasivos que pueden caracterizar los hallazgos de la hipertensión pulmonar, así como sugerir a menudo una causa subyacente [30].

Algunas de las características del parénquima pulmonar que nos pueden indicar la presencia de HTP son las cicatrices de un infarto pulmonar previo que pueden presentarse como bandas parenquimatosas, lineales, irregulares, periféricas u opacidades en forma de cuña.

La perfusión en mosaico es otro rasgo observado en la HPTEC, caracterizado por la alternancia de regiones de aumento y disminución de la atenuación pulmonar debido a una perfusión heterogénea, pero no es específico de esta patología [31].

“Ilustración 3”: Hallazgos característicos de hipertensión pulmonar en el TC [31].



Las regiones de atenuación pulmonar aumentada (puntas de flecha) y disminuida (flechas) caracterizan el mosaicismo pulmonar. Podemos ver el diámetro marcadamente reducido de las arterias segmentarias y sub segmentarias observado dentro de las áreas de atenuación pulmonar disminuida.

Sin embargo, el uso de la gammagrafía de ventilación-perfusión y la tomografía computarizada como herramienta principal para evaluar la HPTEC en pacientes con disnea de esfuerzo y antecedentes de EP aguda es limitado [32].

A pesar de que siempre será necesario realizar una angiografía por TC o una angiografía pulmonar para determinar la operabilidad, en caso de HPTEC se podrían utilizar otros métodos no invasivos como la ergoespirometría para realizar el cribado de HTP en los pacientes con enfermedades tromboembólicas [33].

3.5. Clínica

Los pacientes afectados por hipertensión arterial pulmonar (HAP) muestran una menor tolerancia al ejercicio con aparición temprana de disnea y fatiga [34].

Los síntomas progresan desde la falta de aire y la disminución de la tolerancia al ejercicio hasta la insuficiencia cardíaca derecha, con edema periférico y una marcada limitación funcional [3].

Los principales síntomas de la HPTEC son disnea (99,1%), edema (40,5%), fatiga (31,5%), dolor torácico (15,3%) y/o síncope (13,7%) [35].

Sin embargo, estos síntomas suelen ser inespecíficos y por lo tanto, como ya hemos comentado, el diagnóstico se pasa por alto con frecuencia [36].

El uso de la 6MWT como punto final en los estudios clínicos tiene muchas ventajas, ya que es una prueba estandarizada barata, fácilmente aplicable y repetible que es bien tolerada por los pacientes que padecen HTP [37].

3.6. Pronóstico

No existe cura para la HAP y el pronóstico sigue siendo funesto, aunque varía según la causa de la HAP. La principal causa de muerte en pacientes con HAP es la insuficiencia ventricular derecha.

En los pacientes que han presentado un tromboembolismo pulmonar agudo se puede calcular el Índice de Gravedad de la Embolia Pulmonar (PESI), que es la puntuación clínica pronóstica más ampliamente validada hasta la fecha, pero requiere numerosas variables y su cálculo es relativamente complejo.

También puede obtenerse información pronóstica fiable con una versión simplificada de la puntuación (sPESI) que se centra en seis variables igualmente ponderadas: edad >80 años; antecedentes de cáncer; antecedentes de insuficiencia cardíaca o enfermedad pulmonar crónica; presión arterial sistólica <100 mmHg; frecuencia del pulso >110 b.p.m.; y saturación arterial de oxihemoglobina <90% [38].

Los eventos cardiovasculares son, con mucho, la causa más común de muerte [39] en estos pacientes pero existen otras complicaciones importantes como es la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC), considerada una secuela grave de la embolia pulmonar (EP).

Se desconoce la incidencia real de la hipertensión pulmonar, aunque los estudios sugieren que hasta un 3,8% de los pacientes desarrollan esta enfermedad tras una embolia pulmonar aguda [40].

Esta variabilidad podría depender de los enfoques de cribado aplicados, por ejemplo, la búsqueda de HPTEC en todos los pacientes con EP previa o el estudio de los pacientes sintomáticos únicamente [41].

3.7. Tratamiento

Los tratamientos básicos para la hipertensión pulmonar pueden incluir oxígeno, diuréticos (para disminuir la hinchazón de pies y piernas), anticoagulantes (para prevenir los coágulos de sangre en los pulmones) y ejercicio bajo supervisión. El tratamiento especializado depende de la causa de la hipertensión pulmonar [42].

Para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar se recomienda un enfoque multidisciplinar. La selección del tratamiento se basa en la estratificación del riesgo individual de los pacientes y la derivación temprana a centros especializados mejora los resultados [43].

En las últimas décadas, un mejor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad ha dado lugar al desarrollo de tratamientos eficaces dirigidos específicamente a la disfunción endotelial (epoprostenol y derivados, antagonistas del receptor de endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5). Estos fármacos permiten una mejora clínica, funcional y hemodinámica [44].

El tratamiento de la HTP ha avanzado de forma espectacular desde la introducción del fármaco epoprostenol en 1999, y las tasas de supervivencia a los tres años han pasado del 30% al 40% a más del 85% [45].

Las lesiones vasculares observadas en los pacientes con HAP avanzada presentan algunas características similares a las del cáncer que ofrecen importantes vías de exploración y ampliación de las opciones de tratamiento [46].

3.8. Finalidad y justificación del estudio

La finalidad del estudio es valorar por cicloergometría la limitación funcional al esfuerzo de los pacientes que presentan disnea residual tras un episodio de TEPA. La cicloergometría permite identificar un patrón de respuesta al ejercicio alterado que se relaciona con la HTAP.

Relacionar los datos de la ergometría con la presencia o ausencia de hipertensión arterial pulmonar, basándonos en la prueba de imagen (TAC o gammagrafía), la ecocardiografía, la ergometría y la prueba de función respiratoria.

4. HIPÓTESIS

Los pacientes que han tenido un TEP y quedan con disnea constituyen un problema diagnóstico en el que la primera sospecha es la hipertensión arterial pulmonar.

Se suele hacer un screening con ecocardiografía, pero en muchos casos no aporta información.

La ergoespirometría está indicada en el diagnóstico diferencial de la disnea y tiene un patrón específico para la alteración del intercambio gaseoso compatible con hipertensión arterial pulmonar. Permite cuantificar al mismo tiempo el grado de incapacidad funcional o al esfuerzo que estos pacientes presentan. Por lo tanto, facilitaría información válida para el manejo de pacientes con tromboembolismo que quedan con disnea.

5. OBJETIVOS

5.1 Principal

El objetivo general es estudiar la relación entre los parámetros de la cicloergometría que indican alteración en el intercambio gaseoso con la PAP estimada por ecocardiografía transtorácica, en pacientes que han sufrido un tromboembolismo pulmonar y que han quedado con síntomas tras el episodio agudo. Específicamente se analizarán los parámetros relacionados con la alteración vascular pulmonar, habitualmente HTAP, que son el PETCO₂ máx y el EqCO₂ en el AT.

5.2 Secundarios

- Conocer la relación de los parámetros ergométricos anteriores con la prueba de difusión pulmonar.
- Conocer el grado de limitación o alteración funcional al esfuerzo de estos enfermos (VO₂ máx).
- Ver el porcentaje de pacientes que tienen criterios de alteración del intercambio gaseoso (HTAP) en la prueba de esfuerzo.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Tipo de estudio

Éste es un estudio observacional, descriptivo, con pacientes reclutados de forma consecutiva conforme acudieron a una consulta hospitalaria especializada, concretamente una serie de casos.

6.2. Población de estudio

6.2.1. Descripción de la muestra

La muestra está formada por 23 pacientes consecutivos presentados a una consulta especializada en TEP de un hospital de segundo nivel que presentan clínica de disnea, tras la resolución de un episodio agudo de trombo embolismo pulmonar. De entre todos estos pacientes solo fueron incluidos en el estudio los que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.

6.2.2. Criterios de inclusión

Solo se aceptan en el estudio aquellos pacientes que son mayores de edad y que pueden firmar el consentimiento informado por escrito (Anexo 11.1) y previamente han leído la hoja de información al paciente.

Los pacientes son adultos entre 26 y 77 años de edad que han padecido un tromboembolismo pulmonar y se mantienen con disnea.

6.2.3. Criterios de exclusión

Se excluyen los pacientes que no estén dispuestos a firmar el consentimiento informado, que se nieguen a seguir los pasos del protocolo y aquellos pacientes que tengan alguna patología que contraindique la realización de la prueba de esfuerzo. Estas contraindicaciones son las siguientes:

- Afecciones músculo esqueléticas que impiden a una persona caminar o correr en una cinta, o pedalear en una bicicleta estática.
- Una enfermedad médica aguda o una afección médica crónica mal controlada.
- Un infarto de miocardio reciente (en un plazo de 30 días).
- Niveles de oxígeno muy bajos.
- Hipertensión arterial grave.
- Problemas de ritmo o frecuencia cardíacos no controlados.

También se excluyen a aquellos pacientes que estén siguiendo un tratamiento que interfiera con los resultados de cualquiera de las pruebas, aunque se mantuvo el tratamiento previo que los pacientes tuvieron antes del tromboembolismo.

6.2.4. Procedencia de los sujetos

Los sujetos del estudio son ciudadanos españoles residentes en la Comunidad Valenciana y proceden principalmente del Hospital Arnau de Vilanova.

Los investigadores principales son: (1) Dr. José Belda Ramírez, (2) M. L. Nieto Cabrera, (3) P. Pla Rodríguez.

6.2.5. Duración del reclutamiento

El reclutamiento de los pacientes que participan en el estudio empezó en el año 2021 y se continuó hasta tener al menos 23 pacientes.

6.2.6. Cálculo del tamaño de la muestra

El cálculo del tamaño muestral está basado en el estudio “Cardiopulmonary exercise testing to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with normal echocardiography” cuyo objetivo era determinar si la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PEC) podía servir como herramienta complementaria en el diagnóstico de la HPTEC y si podía detectar la HPTEC en pacientes con una ecocardiografía normal. En este estudio se utilizaron 42 pacientes reclutados de forma consecutiva y sólo se seleccionaron aquellos que cumplieran el criterio hemodinámico establecido de PAP media en reposo >25 mm Hg, y para el análisis de los datos del CPET se evaluaron el PETCO₂ y el EQCO₂ en el AT. El punto de corte para definir como alterado el valor del PETCO₂ fue de 5,18 y el de el EqCO₂ en el AT de 35,5. En nuestro estudio hemos utilizado los mismos criterios.

6.2.7. Problemas éticos

Este estudio no presenta ningún problema ético de importancia, puesto que se ha utilizado una técnica no invasiva.

Además, el anonimato y la intimidad de los sujetos serán preservados en todo caso.

Los pacientes serán informados de todo el proceso, de sus efectos secundarios y de los factores de riesgo, y del proceso de recogida de información para mantener su privacidad en el consentimiento informado (Anexo 11.1).

Además, este estudio dispone de la aprobación del Comité de Ética previa a la realización de cualquiera de las pruebas relacionadas anteriormente (Anexo 11.2).

6.3. Variables y controles

6.3.1. Descripción de las variables y de los controles

En el estudio sólo disponemos de un grupo que es sobre el que vamos a probar nuestra hipótesis. Todos los pacientes han sido sometidos a las mismas pruebas.

6.3.2. Variables independientes:

La variable independiente es el patrón característico de hipertensión pulmonar que obtenemos mediante prueba de esfuerzo cardiopulmonar.

- PETCO₂ máx
- EqCO₂ AT

6.3.3. Variables dependientes:

En este estudio se evalúan una serie de variables dependientes medidas por la prueba de esfuerzo, la ecocardiografía, la prueba de función respiratoria y la prueba de imagen.

Estas variables son:

- PAP eco
- DLCO
- KCO
- Afectación en TAC

- Índice Pulmonar/Aorta

6.3.4. Variables intervinientes

En este estudio se tienen en cuenta un conjunto de variables que pueden intervenir en los resultados y que conviene tener presentes. Encontramos 2 tipos de variables dentro de este grupo: cuantitativas o cualitativas.

Las variables cualitativas son:

- Sexo
- Edad
- Antecedentes personales de enfermedades trombo embólicas

Las variables cuantitativas se subdividen en:

- Continuas:
 - Presión arterial pulmonar medida por la ecografía (PAPEco)
 - DLCO
 - KCO
- Discretas:
 - Número de vasos pulmonares afectados vistos mediante la prueba de imagen.

6.4. Procedimientos y protocolos

6.4.1. Métodos de diagnóstico

Utilizamos la prueba de esfuerzo, la ecocardiografía, y las pruebas de función respiratoria para obtener los valores de las variables que queremos medir y así describir la relación que existe entre los parámetros de la cicloergometría que

indican alteración en el intercambio gaseoso, el PETCO₂ máx y el EqCO₂ en el AT, en pacientes que han sufrido un tromboembolismo pulmonar agudo y que han quedado con síntomas tras su resolución.

6.4.1.1. Ergometría

La prueba de esfuerzo se realizó con un cicloergómetro (PCX, VYASIS, JAEGER, ALEMANIA) de acuerdo con las directrices internacionales y siguiendo el protocolo de carga progresiva según Jones. Tras unos minutos de reposo en posición vertical se comienza por tres minutos de pedaleo sin carga (0 W) y posteriormente un aumento progresivo de la carga de trabajo (10-20 W*min⁻¹) hasta la tolerancia máxima limitado por síntomas. La duración media de la prueba de esfuerzo fue de 10 minutos (desde el pedaleo sin carga hasta el ejercicio máximo) en todos los pacientes.

Todas las variables ventilatorias, calculadas a partir del flujo medido respiración a respiración y las fracciones de gas inspiratorio y espiratorio, se calcularon mediante un anabolizador electroquímico y se analizaron como medias de 20 segundos que se enviaban a un ordenador. La saturación de oxígeno de la sangre arterial (SaO₂) se determinó mediante pulsioximetría. Ningún paciente utilizó oxígeno suplementario durante el CPET. La frecuencia cardiaca (FC) se midió mediante electrocardiografía [47].

6.4.1.2. Ecocardiografía

Para la realización de la ecocardiografía se utilizó el método tradicional con el que para estimar la presión sistólica de la arteria pulmonar (PASP) se utiliza una derivación de la presión sistólica del ventrículo derecho (RVSP) a partir de la velocidad de regurgitación tricuspídea (TR) medida mediante un Doppler espectral de onda continua (CW) en una vista apical de cuatro cámaras.

Muchos pacientes presentan cierto grado de IT, que a menudo se compensa con un ventrículo derecho que funciona con normalidad, incluso con una RVP elevada. La ecuación de Bernoulli modificada establece que el gradiente de presión entre ambos lados de una obstrucción fija sin longitud significativa es proporcional a la velocidad del flujo a través de dicha obstrucción. Generalmente, una velocidad de $\geq 2,5$ m/s es significativa (en ausencia de estenosis pulmonar y una VP normal confirmada). El TR no siempre puede observarse y está presente en aproximadamente el 60-85% de los pacientes con HP. Debemos tener en cuenta que en presencia de disfunción del VD, las presiones pulmonares pueden subestimarse [48].

6.4.1.3. Prueba de función respiratoria

La capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) ha demostrado ser un indicador sensible del intercambio gaseoso, siendo anormal en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar vascular pulmonar y enfisema. La técnica de respiración única también determina el volumen alveolar (VA). La relación DLCO/VA, o KCO, mide la capacidad de difusión por litro de volumen alveolar [49].

6.4.1.4. Tomografía axial computarizada

En cada paciente se realizó una tomografía axial computarizada con contraste estandarizada en el momento del episodio agudo de tromboembolismo pulmonar y otra una vez resuelto el evento inicial, para ver el estado de la vasculatura pulmonar. La TACAR se evaluó en la ventana de parénquima pulmonar hasta identificar un corte tomográfico en el que se observara el tronco aórtico y la arteria pulmonar.

Para la medición manual del diámetro de la arteria pulmonar y la arteria aorta se usó de referencia la pared interna del lado más alejado a la línea media,

dirigiéndose hacia la pared externa más cercana a la línea media y tomando el diámetro con mayor ensanchamiento. El cociente obtenido mediante la división de estas dos variables nos da el índice Ap/Ao, lo que nos permite obtener información acerca de la probabilidad que tiene el paciente de padecer hipertensión arterial pulmonar.

6.4.2 Métodos de recogida de datos, registro y almacenamiento

Los datos fueron registrados en un ordenador portátil y después fueron almacenados en un documento Excel para poder identificar a los pacientes mediante el número correspondiente a su tarjeta sanitaria individual (SIP). Esta base de datos se separó y se mantuvo cerrada para mantener en todo momento la privacidad de los pacientes.

Para realizar el análisis estadístico de los datos, a cada uno se le asignó un número que corresponde con el orden cronológico en el que fue reclutado.

6.4.3. Estrategia propuesta de análisis de datos

Los datos serán analizados mediante la plataforma de Microsoft Excel®, que nos ofrecerá la posibilidad de elaborar análisis estadísticos y comparar variables, realizando un estudio completo de los datos obtenidos.

6.4.4. Instalaciones e instrumentación

Este estudio se llevó a cabo en la consulta de neumología del Hospital Arnau de Vilanova, Calle de Sant Clement, 12; CP 46015, en Valencia.

Las instalaciones utilizadas durante el procedimiento son:

- Laboratorio de Función Pulmonar
- Laboratorio de ecocardiografía
- Servicio de radiología

7.RESULTADOS

La población reclutada consta de 23 personas, 16 hombres y 7 mujeres, de entre 26 y 77 años, con una edad media de 60 años, encontrándose la edad mínima en mujeres en 26 años y la máxima en 77, y en hombres la mínima en 43 y la máxima en 73 años.

Todos ellos presentaron un tromboembolismo pulmonar agudo y tras su resolución quedaron con disnea, por lo que se les realizó una prueba de esfuerzo cardiopulmonar tras una media de 13 meses, una ecocardiografía, una prueba de función pulmonar y una prueba de imagen. Todos los participantes fueron sometidos a las mismas pruebas. Ningún paciente estuvo lo suficientemente inestable como para requerir ingreso en la unidad de cuidados intensivos y realizar fibrinolisis. Todos fueron tratados con anticoagulantes y tomaban esta medicación al realizarse la prueba de esfuerzo.

La ecocardiografía se realizó en 22 de los 23, pero en 12 de ellos no se pudo estimar la PAPm. La media de los pacientes en los que sí se pudo estimar resultó de 30 mmHg.

La prueba de función pulmonar se llevó a cabo en 22 de los 23 pacientes, obteniéndose un promedio de 7,18 en la DLCO y un 1,46 en la KCO.

A todos se les realizó una prueba de imagen en el momento del diagnóstico del TEP y otra más tarde para comprobar el estado de la vasculatura pulmonar. En la mayor parte de casos dicha prueba consistía en una tomografía axial computarizada con contraste.

Para poder estudiar la correlación entre la prueba de esfuerzo y la afectación en la prueba de imagen, otorgamos valores numéricos dependiendo de la localización de los segmentos vasculares afectados:

- 5: trombo en el tronco de la arteria pulmonar
- 4: trombo en arteria pulmonar principal derecha o izquierda
- 3: trombo en arteria lobar
- 2: trombo en arteria segmentaria
- 1: trombo en arteria sub segmentaria

También otorgamos un número según la cantidad de vasos afectados:

- 4: más de tres vasos afectados
- 3: tres vasos afectados
- 2: dos vasos afectados
- 1: un único vaso afecto

Mediante esta prueba de imagen, en la ventana de pulmón, se calculó el diámetro de la arteria aorta y de la arteria pulmonar, obteniendo un promedio de 2,79 y 2,37 respectivamente. A partir de estos datos se calculó el índice pulmonar/aorta de cada uno de ellos y el promedio de todos los pacientes, que resultó ser de 1,17 cm.

La prueba de esfuerzo fue completada por todos los participantes en el estudio y se obtuvo un promedio de PETCO₂ máx de 3,95 y una promedio de EqCO₂at de 30,2.

“TABLA 5”: Datos del grupo estudiado

VARIABLES	PROMEDIO GLOBAL	PROMEDIO PACIENTES CON LIMITACIÓN	PROMEDIO PACIENTES SIN LIMITACIÓN
SEXO MASCULINO (%)	69,5652174	68,75	71,42
EDAD (DE)	60	57	63
PETCO2 máx	3,95	4,17	3,72
EqCO2 AT	30,2	28,9	31,5
PAP eco	30	33	30
DLCO	7,18	6,94	7,42
KCO	1,46	1,51	1,41
Afectación TAC	2,5	1	4
Indice Aorto - Pulmonar	1,17695129	1,23	1,11

7.1. Grado de limitación o alteración funcional al esfuerzo (VO2 máx)

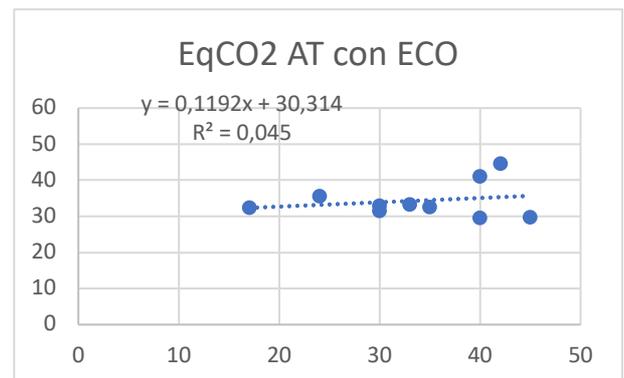
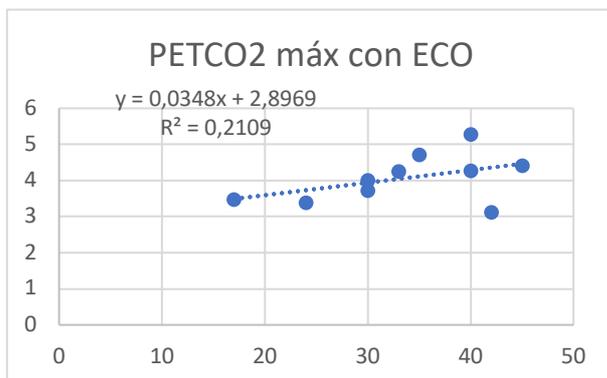
Para valorar la capacidad de hacer esfuerzo de estos pacientes después de sufrir un TEP calculamos el VO2 máxp de cada uno de ellos y su promedio, que resultó ser de 78,5. El 69,57% de los pacientes tienen un valor de VO2 máxp menor de 80, por lo que podemos concluir que un gran porcentaje de los pacientes que sufren una embolia en el pulmón quedan con disnea ya que han perdido capacidad funcional.

7.2. Relación entre PETCO2 máx y EqCO2 AT con la PAP medida por ecocardiografía

Para relacionar los parámetros de la cicloergometría que indican alteración en el intercambio gaseoso por alteración vascular pulmonar y la PAP medida por ecocardiografía, hemos calculado el coeficiente de correlación entre el PETCO2 máx medido mediante la prueba de esfuerzo cardiopulmonar y la PAP medida por ecocardiografía, que resultó ser $r = 0,45920756$ ($P = 0,197$). Por lo que parece que existe una tendencia a una relación de grado moderado entre estas dos variables aunque no hemos encontrado una relación significativa.

El coeficiente de correlación entre el EqCO2 AT medido mediante la prueba de esfuerzo cardiopulmonar y la PAP medida por ecocardiografía resultó ser $r = 0,21211478$ ($P = 0,973$). Este valor nos indica que no existe una relación entre el EqCO2 AT y la PAP medida por ecocardiografía y que no hay una relación significativa entre ellos.

“Gráfico 1”y “Gráfico 2”: Relación entre el PETCO2 máx y el EqCO2 AT con la PAP eco

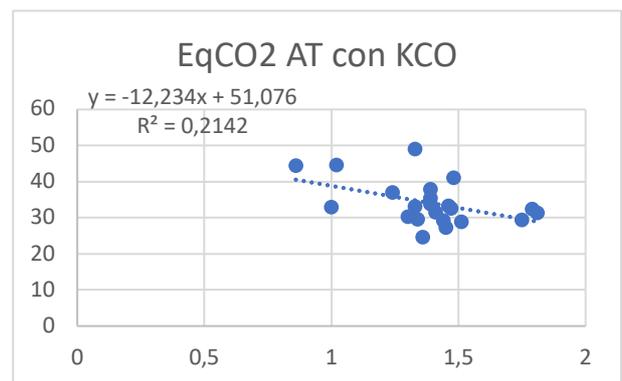
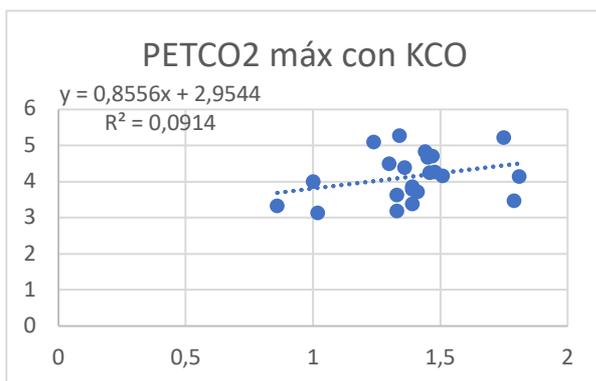


7.4. Relación entre PETCO2 máx y EqCO2 AT con la KCO medida por la prueba de función respiratoria

Para relacionar los parámetros de la cicloergometría que se encuentran alterados cuando hay afectación vascular pulmonar y los valores obtenidos mediante las pruebas de difusión, hemos calculado el coeficiente de correlación entre el PETCO2 máx medido mediante la prueba de esfuerzo cardiopulmonar y la KCO, obteniendo un valor de $r = 0,3023135$ ($P = 0,215$). Por lo que existe una relación leve entre el PETCO2 máx y la KCO pero no hemos encontrado una relación significativa.

El coeficiente de correlación entre el EqCO2 AT medido mediante la prueba de esfuerzo cardiopulmonar y la KCO resultó de $r = -0,4627907$ ($P = 0,048$). Este valor nos indica que existe una relación moderada entre estas dos variables y que hay una relación significativa.

“Gráfico 5” y “Gráfico 6”: Relación entre el PETCO2 máx y el EqCO2 AT con la KCO



7.5. Criterios de alteración del intercambio gaseoso (HTAP) en la prueba de esfuerzo

Para valorar el porcentaje de pacientes que tienen criterios de alteración en el intercambio gaseoso mediante la prueba de esfuerzo cardiopulmonar hemos tomado como parámetros indicativos el $PETO_2$ máx y el $EqCO_2$ en AT.

El punto de corte para clasificar como alterado o no alterado el valor del $PETCO_2$ máx es el 4. Y en el caso del $EqCO_2$ es el 30, que es el mejor indicador.

Hemos calculado cuántos pacientes tienen un $EqCO_2$ en AT mayor de 30, siendo esta cifra la de referencia para clasificar a los pacientes como pacientes con alteración o no de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar.

El promedio de los valores de $EqCO_2$ en AT resultó de 30,2. Y desviación estándar de 6,03.

El promedio de los valores de $PETCO_2$ máx resultó de 3,95. Y la desviación estándar de 0,64.

8. DISCUSIÓN

8.1. Interpretación de los resultados

Hemos encontrado que hay un 69,57% de pacientes que tienen una limitación física objetivable mediante la prueba de esfuerzo.

Además, el 9% de los pacientes tienen un nivel de PETCO₂ máx elevado en la prueba de esfuerzo; y un 31,81% tienen elevado el EqCO₂ en AT. Lo cual sugiere que tienen un patrón compatible con hipertensión pulmonar en la ergometría.

Esto confirma que muchos de los pacientes que tienen disnea residual tienen también alteraciones en el intercambio gaseoso.

Cuando intentamos relacionar este hallazgo con otras pruebas para medir esta hipertensión pulmonar, los resultados que obtuvimos fueron los siguientes.

8.1.1. VO₂ máx como indicador de la limitación funcional de los pacientes al esfuerzo

La mayoría de los pacientes tuvieron una limitación al esfuerzo importante como marca el VO₂ máxp que pudieron alcanzar. Presentaron una limitación de grado ligero que se puso de manifiesto con la prueba de esfuerzo, que es el mejor indicador de la limitación funcional.

En el estudio de Torres-Castro R [50] evaluaron la tolerancia al ejercicio mediante el VO₂ pico, comparando 257 participantes con EPOC e HP frente a 404 participantes con EPOC sin HP.

Los pacientes con EPOC e HP tenían, de media, 3,09 mL·min⁻¹·kg⁻¹ menos (IC del 95%: -4,74 a -1,43 mL·kg⁻¹·min⁻¹) de VO₂ pico en comparación con los pacientes con EPOC-no-HP (p=0,0003). Lo que nos indica este estudio es que los pacientes con hipertensión pulmonar tienen una alteración en la capacidad

funcional medida por el VO₂ mayor que los que no presentan hipertensión pulmonar.

En el estudio de Tolle JJ [51] se evaluaron un total de 406 pruebas de esfuerzo de pacientes, entre los cuales diferenciaron 305 en los que la indicación de la prueba era aclarar la etiología de la intolerancia al esfuerzo.

El grupo de normalidad estaba constituido por 109 sujetos, siendo los grupos de HAP inducida por el ejercicio y de HAP en reposo mayores.

El resultado que obtuvieron al analizar las pruebas de esfuerzo de estos 3 grupos fue, en ejercicio máximo, un VO₂ ($55,8 \pm 20,3$ vs. $66,5 \pm 16,3$ vs. $91,7 \pm 13,7$ % predicho) más bajo en el grupo de HAP en reposo, intermedio en la HAP inducida por el ejercicio y más alto en los pacientes del grupo de normalidad. Por lo que a mayor gravedad de hipertensión pulmonar, mayor alteración en los valores de VO₂ obtenidos mediante la prueba de esfuerzo.

8.1.2. La prueba de esfuerzo cardiopulmonar como indicador de HTP

La cicloergometria permite calcular o ver un patrón que puede ser compatible con hipertensión pulmonar mientras que la ecocardiografía en muchas ocasiones no permite estimarla.

Las pruebas de ejercicio cardiopulmonar no invasivas (CPET) se utilizan para monitorizar la trayectoria clínica de los pacientes con HP establecida. Sin embargo, existen estudios que afirman que los datos de la CPET también pueden orientar el diagnóstico precoz de la enfermedad vascular pulmonar. Estos estudios indican que un pico bajo de VO₂, un umbral anaeróbico precoz, una ineficacia ventilatoria anormal y una disminución del end tidal CO₂ en pacientes con factores de riesgo de enfermedad vascular pulmonar, como es el haber padecido un TEP, deben hacer considerar la realización de un CCD.

Encontramos otros estudios que afirman que los parámetros del intercambio gaseoso durante el ejercicio están sistemáticamente alterados en los pacientes con HP. En el estudio de Sun XG [52] se estudiaron retrospectivamente las historias clínicas de 53 pacientes con HP que se sometieron sistemáticamente a ecocardiografía, cateterismo cardiaco derecho y CPET para su evaluación clínica. La ausencia de solapamiento en la VO₂ pico predicha de sus pacientes con HP (18 a 75 %Pred) y los 20 sujetos de control (82 a 132 %Pred) indica el poder discriminatorio del CPET incluso en la HP "leve". Dos tercios de los pacientes con HP tenían, además, niveles máximos de $\dot{V}O_2$ de <50% del valor predicho.

8.1.3. La ecocardiografía como prueba diagnóstica de la hipertensión pulmonar

Mediante los datos recogidos podemos afirmar que la ecocardiografía transtorácica no es una buena prueba para valorar si la disnea de estos enfermos se debe a una alteración en la presión arterial pulmonar, ya que en un porcentaje elevado de pacientes (54,54%) no se pudo estimar el reflujo de la válvula tricúspide, y por lo tanto, no se pudo confirmar si los pacientes presentaban disnea a causa de la hipertensión arterial pulmonar o no.

Esto se explica porque al comparar la ecocardiografía con la prueba de función respiratoria de estos pacientes, encontramos que la difusión, que si que mide de una forma muy exacta el intercambio gaseoso, se relacionan muy bien con la alteración de los parámetros de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar que se ven afectados característicamente en los pacientes que padecen HTP, pero no con la ecocardiografía. Por lo tanto, la ecocardiografía no está detectando bien la presencia de problemas de hipertensión en estos enfermos.

Esto se explica porque la ecocardiografía transtorácica no es muy buena en el corazón derecho. Algunos estudios refieren que la HTP está presente en casi la mitad de los pacientes sin un TRV medible que son remitidos para ETT. Estos

resultados son de importancia porque confirman que la ausencia de una VTR medible no significa que haya una presión pulmonar normal, ya que es probable que el TRV no pudiera medirse en muchos estudios debido a las dificultades técnicas no siempre se obtienen las mejores proyecciones.

En el estudio de O'Leary JM [53] contaron con un grupo de 459 pacientes sin TRV y con 803 con TRV. La HP confirmada invasivamente estaba presente en el 47% (214/459) de los pacientes sin TRV notificada frente al 68% (543/803) de los pacientes con TRV notificada ($P < 0,001$). Y en total, el 74% de los sujetos con HP y sin TRV tenían una presión de enclavamiento de la arteria pulmonar > 15 mm Hg.

Como conclusión podemos ver que los pacientes sin TRV tenían una PAPm inferior a la de los pacientes con TRV (26 ± 11 mmHg frente a 33 ± 14 mmHg). Esta observación respalda la idea de que la mayoría de los pacientes con HP significativa tendrán un TRV medible. Sin embargo, el 20% de los sujetos sin TRV tenían una PAPm > 35 mm Hg, que habría pasado desapercibida si no se les hubiera remitido también a un CCD.

Por lo tanto, empleando únicamente la ecocardiografía para valorar la presencia de hipertensión pulmonar no conseguiremos diagnosticar a un porcentaje de los casos.

8.1.4. La DLCO y la KCO como indicadores de alteración en el intercambio gaseoso

Hay una relación entre el EqCO₂ en el AT y la PAP. Esta relación está descrita porque el EqCO₂ está reflejando el espacio muerto, que no intercambia gases y que aumenta cuando hay HTP. Este dato se suele utilizar como indicador de que los pacientes que tienen una alteración en el intercambio gaseoso durante el ejercicio, tienen HTP.

Existen estudios que dicen que el equivalente ventilatorio para el dióxido de carbono expresa la relación entre la ventilación minuto y la salida de CO₂ y, como tal, es un índice de "eficiencia ventilatoria". Los valores superiores a los de normalidad indican que la fracción fisiológica de espacio muerto en la respiración (espacio muerto/volumen tidal, que refleja la eficiencia del intercambio gaseoso pulmonar) está anormalmente aumentada. Por lo tanto, da una idea de la eficacia del intercambio gaseoso.

8. 2. Limitaciones y posibles sesgos del estudio

Nuestro estudio tiene ciertas limitaciones. Una de las que encontramos fue la avanzada edad de un gran número de los pacientes que han padecido un episodio de trombo embolismo pulmonar agudo, lo que no permite realizar la prueba de esfuerzo en todos ellos ya que muchos sufren patologías propias del aparato locomotor o del corazón que les impiden la realización del ejercicio.

También tuvimos limitaciones para estudiar uno de los principales objetivos que era relacionar la alteración en los parámetros de la prueba de esfuerzo con la alteración en la PAP medida por ecocardiografía, puesto que no tuvimos suficientes estimaciones de la PAP, lo que limita la validez de las fórmulas encontradas.

Otra limitación fue que no se realizó en estos pacientes el cateterismo cardiaco derecho, que es la prueba de elección para el diagnóstico de hipertensión pulmonar. En este estudio no hemos utilizado ningún método agresivo ya que los pacientes no tenían una alteración excesivamente grave.

8.3. Impacto de los resultados

Este estudio puede tener utilidad práctica en el campo de la Neumología puesto que mediante la realización de una prueba no invasiva como es la prueba de esfuerzo cardiopulmonar, podemos identificar a los pacientes con mayor índice

de sospecha de presentar hipertensión arterial pulmonar, antes de someterlos a la prueba de elección, que es el cateterismo, y que es una prueba altamente invasiva.

En los últimos años se ha avanzado en el tratamiento de la HTP y hay mayor conciencia del retraso diagnóstico que sufren los pacientes afectados por esta patología. Por ello, los resultados de este estudio muestran que la prueba de esfuerzo es una alternativa mediante la cual se podría reducir el tiempo de espera que transcurre desde la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico de la HTP, a la vez que realizar un tratamiento temprano y mejorar la evolución de los pacientes.

Así mismo, el método propuesto es fácil de implementar en la práctica clínica de los hospitales del sistema nacional de salud, puesto que la prueba de esfuerzo cardiopulmonar es una técnica cada vez más utilizada tanto en neumología como en cardiología o en medicina deportiva. Además, es más coste-efectiva que otras técnicas utilizadas.

En resumen, al ser una enfermedad poco prevalente y con un gran retraso diagnóstico, encontrar una prueba económica, que se puede realizar en una consulta sin necesidad de acudir a centros especializados y a la que pueden ser sometidos la mayor parte de los pacientes, supone un avance de relevancia para la comunidad científica.

9. CONCLUSIONES

- Un 69,57% de los pacientes tienen un valor de VO₂ máxp menor de 80 en la cicloergometría, mostrando un patrón característico que puede ser compatible con hipertensión pulmonar, mientras que la ecocardiografía en muchas ocasiones no se estima.
- La PETCO₂ máx y el EqCO₂ AT son los parámetros de la prueba de esfuerzo que mejor indican la alteración en el intercambio gaseoso propia de la hipertensión arterial pulmonar.
- Existe una relación débil entre los parámetros característicos de hipertensión pulmonar de la prueba de esfuerzo con la ecocardiografía, sin embargo, existe una relación muy buena con la DLCO y con la KCO.
- Los pacientes que han tenido un tromboembolismo pulmonar quedan limitados en su capacidad de hacer esfuerzo.
- Las pruebas de imagen no tienen relación ni con la presión estimada por ecografía, ni con la difusión basal en reposo, ni con la prueba de esfuerzo. Por lo tanto, la afectación en la imagen no determina el grado de alteración funcional que se produce.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Lange TJ, Borst M, Ewert R, Halank M, Klose H, Leuchte H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, Skowasch D, Wilkens H, Held M. Aktuelle Definition und Diagnostik der pulmonalen Hypertonie [Current Aspects of Definition and Diagnosis of Pulmonary Hypertension]. *Pneumologie*. 2020 Jul 24. German. doi: 10.1055/a-1221-5775. Epub ahead of print. Erratum for: *Pneumologie*. 2020 Jul 14;; PMID: 32707587.
2. Anwar A, Ruffenach G, Mahajan A, Eghbali M, Umar S. Novel biomarkers for pulmonary arterial hypertension. *Respir Res*. 2016 Jul 20;17(1):88. doi: 10.1186/s12931-016-0396-6. PMID: 27439993; PMCID: PMC4955255.
3. Traiger GL. Pulmonary arterial hypertension. *Crit Care Nurs Q*. 2007 Jan-Mar;30(1):20-43. doi: 10.1097/00002727-200701000-00004. PMID: 17198034.
4. Beshay S, Sahay S, Humbert M. Evaluation and management of pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*. 2020 Sep;171:106099. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106099. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32829182.
5. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ*. 2018 Mar 14;360:j5492. doi: 10.1136/bmj.j5492. PMID: 29540357; PMCID: PMC6889979
6. Jacobs W, van de Veerdonk MC, Trip P, de Man F, Heymans MW, Marcus JT, Kawut SM, Bogaard HJ, Boonstra A, Vonk Noordegraaf A. The right ventricle explains sex differences in survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2014 Jun;145(6):1230-1236. doi: 10.1378/chest.13-1291. PMID: 24306900; PMCID: PMC4042511

7. Hatton N, Ryan JJ. Sex differences in response to pulmonary arterial hypertension therapy: is what's good for the goose, good for the gander? *Chest*. 2014 Jun;145(6):1184-1186. doi: 10.1378/chest.13-3061. PMID: 24889427.
8. Mabrouk B, Anis C, Hassen D, Leila A, Daoud S, Hichem K, Mohamed S, Hatem K, Mounir B. L'embolie pulmonaire fibrino-cruorique fréquence, physiopathologie, tableau Clinique et traitement [Pulmonary thromboembolism: incidence, physiopathology, diagnosis and treatment]. *Tunis Med*. 2014 Jul;92(7):435-47. French. PMID: 25775281
9. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P; Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004 May 27;350(22):2257-64. doi: 10.1056/NEJMoa032274. PMID: 15163775.
10. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008 Sep;29(18):2276-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehn310. Epub 2008 Aug 30. PMID: 18757870.
11. Martinez Licha CR, McCurdy CM, Maldonado SM, Lee LS. Current Management of Acute Pulmonary Embolism. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Apr 20;26(2):65-71. doi: 10.5761/atcs.ra.19-00158. Epub 2019 Oct 5. PMID: 31588070; PMCID: PMC7184035.

12. Humbert M, Montani D, Evgenov OV, Simonneau G. Definition and classification of pulmonary hypertension. *Handb Exp Pharmacol*. 2013;218:3-29. doi: 10.1007/978-3-642-38664-0_1. PMID: 24092334.
13. Hoeper MM. Definition, classification, and epidemiology of pulmonary arterial hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009 Aug;30(4):369-75. doi: 10.1055/s-0029-1233306. Epub 2009 Jul 24. PMID: 19634076.
14. Tuder RM. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. *Cell Tissue Res*. 2017 Mar;367(3):643-649. doi: 10.1007/s00441-016-2539-y. Epub 2016 Dec 26. PMID: 28025704; PMCID: PMC5408737.
15. Palazzini M, Manes A, Negro L, Marinelli A, Leci E, Gambetti S, Bachetti C, Beciani E, Conficoni E, Branzi A, Galiè N. L'ipertensione arteriosa polmonare. Parte I: patobiologia, fisiopatologia, aspetti clinici e diagnostici [Pulmonary arterial hypertension. Part I: pathobiologic, pathophysiologic, clinical and diagnostic aspects]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2009 May;10(5):271-300. Italian. PMID: 19537440.
16. Ranchoux B, Harvey LD, Ayon RJ, Babicheva A, Bonnet S, Chan SY, Yuan JX, Perez VJ. Endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension: an evolving landscape (2017 Grover Conference Series). *Pulm Circ*. 2018 Jan-Mar;8(1):2045893217752912. doi: 10.1177/2045893217752912. Epub 2017 Dec 28. PMID: 29283043; PMCID: PMC5798691.
17. Levine DJ. Pulmonary arterial hypertension: updates in epidemiology and evaluation of patients. *Am J Manag Care*. 2021 Mar;27(3 Suppl):S35-S41. doi: 10.37765/ajmc.2021.88609. PMID: 33710842.
18. Evans JD, Girerd B, Montani D, Wang XJ, Galiè N, Austin ED, Elliott G, Asano K, Grünig E, Yan Y, Jing ZC, Manes A, Palazzini M, Wheeler LA, Nakayama I, Satoh T, Eichstaedt C, Hinderhofer K, Wolf M, Rosenzweig EB,

- Chung WK, Soubrier F, Simonneau G, Sitbon O, Gräf S, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Humbert M, Morrell NW. BMPR2 mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2016 Feb;4(2):129-37. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00544-5. Epub 2016 Jan 19. PMID: 26795434; PMCID: PMC4737700.
19. Natali D, Simonneau G, Humbert M, Montani D. Exploration d'une hypertension pulmonaire [Investigation of pulmonary hypertension]. *Rev Pneumol Clin.* 2008 Jun;64(3):151-61. French. doi: 10.1016/j.pneumo.2008.05.001. Epub 2008 Jul 7. PMID: 18656791
20. Sarah B, Ashrith G, Sandeep S. Evaluation, Diagnosis, and Classification of Pulmonary Hypertension. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* 2021 Jul 1;17(2):86-91. doi: 10.14797/OCDF4453. PMID: 34326927; PMCID: PMC8298121
21. Pinkstaff SO, Burger CD, Daugherty J, Bond S, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary hypertension: clinical recommendations based on a review of the evidence. *Expert Rev Respir Med.* 2016;10(3):279-95. doi: 10.1586/17476348.2016.1144475. Epub 2016 Feb 6. PMID: 26789612.
22. Arena R, Guazzi M, Myers J, Grinnen D, Forman DE, Lavie CJ. Cardiopulmonary exercise testing in the assessment of pulmonary hypertension. *Expert Rev Respir Med.* 2011 Apr;5(2):281-93. doi: 10.1586/ers.11.4. PMID: 21510737; PMCID: PMC7333863.
23. Chaouat A, Canuet M, Kraemer JP, Enache I, Ducoloné A, Kessler R, Weitzenblum E. Explorations fonctionnelles dans l'hypertension artérielle pulmonaire [Physiological functional tests to evaluate pulmonary arterial

- hypertension]. *Rev Mal Respir*. 2005 Dec;22(6 Pt 1):991-7. French. doi: 10.1019/200530187. PMID: 16222224.
24. Arena R, Lavie CJ, Milani RV, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *J Heart Lung Transplant*. 2010 Feb;29(2):159-73. doi: 10.1016/j.healun.2009.09.003. Epub 2009 Dec 6. PMID: 19969471.
25. Shi X, Yang GL, Chen Y, Guo J, Yang WL, Yuan P, Gong SG, Jiang R, Zhao QH, Wang L, He J, Chen TX, Liu JM. [End tidal PCO₂ for evaluation of severity of disease in idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2017 Jan 12;40(1):34-39. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.01.008. PMID: 28100360.
26. Zhu H, Sun X, Cao Y, Pudasaini B, Yang W, Liu J, Guo J. Cardiopulmonary exercise testing and pulmonary function testing for predicting the severity of CTEPH. *BMC Pulm Med*. 2021 Oct 18;21(1):324. doi: 10.1186/s12890-021-01668-3. PMID: 34663275; PMCID: PMC8521985.
27. Farina S, Correale M, Bruno N, Paolillo S, Salvioni E, Badagliacca R, Agostoni P; "Right and Left Heart Failure Study Group" of the Italian Society of Cardiology. The role of cardiopulmonary exercise tests in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2018 May 2;27(148):170134. doi: 10.1183/16000617.0134-2017. PMID: 29720508.
28. Weatherald J, Farina S, Bruno N, Laveneziana P. Cardiopulmonary Exercise Testing in Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Jul;14(Supplement_1):S84-S92. doi: 10.1513/AnnalsATS.201610-788FR. PMID: 28375670.

29. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, Sitbon O, Klok FA, Lang I, Jenkins D, Kim NH, Humbert M, Jais X, Vonk Noordegraaf A, Pepke-Zaba J, Brénot P, Dorfmüller P, Fadel E, Ghofrani HA, Hoeper MM, Jansa P, Madani M, Matsubara H, Ogo T, Grünig E, D'Armini A, Galie N, Meyer B, Corkery P, Meszaros G, Mayer E, Simonneau G. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2021 Jun 17;57(6):2002828. doi: 10.1183/13993003.02828-2020. PMID: 33334946
30. Expert Panel on Thoracic Imaging:, Sirajuddin A, Donnelly EF, Crabtree TP, Henry TS, Iannettoni MD, Johnson GB, Kazerooni EA, Maldonado F, Olsen KM, Wu CC, Mohammed TL, Kanne JP. ACR Appropriateness Criteria® Suspected Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Radiol*. 2017 May;14(5S):S350-S361. doi: 10.1016/j.jacr.2017.01.040. PMID: 28473092.
31. Nishiyama KH, Saboo SS, Tanabe Y, Jasinowodolinski D, Landay MJ, Kay FU. Chronic pulmonary embolism: diagnosis. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018 Jun;8(3):253-271. doi: 10.21037/cdt.2018.01.09. PMID: 30057874; PMCID: PMC6039808.
32. Held M, Grün M, Holl R, Hübner G, Kaiser R, Karl S, Kolb M, Schäfers HJ, Wilkens H, Jany B. Cardiopulmonary exercise testing to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with normal echocardiography. *Respiration*. 2014;87(5):379-87. doi: 10.1159/000358565. Epub 2014 Apr 11. PMID: 24732343
33. Scheidl SJ, Englisch C, Kovacs G, Reichenberger F, Schulz R, Breithecker A, Ghofrani HA, Seeger W, Olschewski H. Diagnosis of CTEPH versus IPAH using capillary to end-tidal carbon dioxide gradients. *Eur Respir J*. 2012 Jan;39(1):119-24. doi: 10.1183/09031936.00109710. Epub 2011 Jul 7. PMID: 21737552.

34. Paolillo S, Farina S, Bussotti M, Iorio A, PerroneFilardi P, Piepolil MF, Agostoni P. Exercise testing in the clinical management of patients affected by pulmonary arterial hypertension. *Eur J Prev Cardiol.* 2012 Oct;19(5):960-71. doi: 10.1177/1741826711426635. PMID: 23126000.
35. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, Treacy C, D'Armini AM, Morsolini M, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Kristensen B, Lewczuk J, Simkova I, Barberà JA, de Perrot M, Hoeper MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Hamid AM, Jaïs X, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation.* 2011Nov1;124(18):1973-81.doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.01500.Epub 2011 Oct 3. PMID: 21969018.
36. Ruan W, Yap JJ, Quah KK, Cheah FK, Phua GC, Sewa DW, Ismail AB, Chia AX, Jenkins D, Tan JL, Chao VT, Lim ST. Clinical Updates on the Diagnosis and Management of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Ann Acad Med Singap.* 2020 May;49(5):320-330. PMID: 32582909.
37. Demir R, Küçükoğlu MS. Six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Anatol J Cardiol.* 2015 Mar;15(3):249-54. doi: 10.5152/akd.2015.5834. PMID: 25880178; PMCID: PMC5337064.
38. Konstantinides S, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: risk assessment and management. *Eur Heart J.* 2012 Dec;33(24):3014-22. doi: 10.1093/eurheartj/ehs258. Epub 2012 Sep 7. PMID: 22961946
39. Becattini C, Agnelli G, Prandoni P, Silingardi M, Salvi R, Taliani MR, Poggio R, Imberti D, Ageno W, Pogliani E, Porro F, Casazza F. A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2005 Jan;26(1):77-83. doi: 10.1093/eurheartj/ehi018. Epub 2004 Nov 30. PMID: 15615803.

40. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, Hodgkins D, Goldsmith K, Hughes RJ, Sheares K, Tsui SS, Armstrong IJ, Torpy C, Crackett R, Carlin CM, Das C, Coghlan JG, Pepke-Zaba J. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 May 15;177(10):1122-7. doi: 10.1164/rccm.200712-1841OC. Epub 2008 Feb 21. PMID: 18292468.
41. Held M, Grün M, Holl R, Hübner G, Kaiser R, Karl S, Kolb M, Schäfers HJ, Wilkens H, Jany B. Cardiopulmonary exercise testing to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with normal echocardiography. *Respiration*. 2014;87(5):379-87. doi: 10.1159/000358565. Epub 2014 Apr 11. PMID: 24732343.
42. Walter K. Pulmonary Hypertension. *JAMA*. 2021 Sep 21;326(11):1116. doi: 10.1001/jama.2021.11054. PMID: 34546299.
43. Yaghi S, Novikov A, Trandafirescu T. Clinical update on pulmonary hypertension. *J Investig Med*. 2020 Apr;68(4):821-827. doi: 10.1136/jim-2020-001291. Epub 2020 Apr 1. PMID: 32241822; PMCID: PMC7231433.
44. Montani D, Chaumais MC, Guignabert C, Günther S, Girerd B, Jaïs X, Algalarrondo V, Price LC, Savale L, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Targeted therapies in pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol Ther*. 2014 Feb;141(2):172-91. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.10.002. Epub 2013 Oct 14. PMID: 24134901.
45. Kondo T, Okumura N, Adachi S, Murohara T. < Editors' Choice > Pulmonary Hypertension: Diagnosis, Management, and Treatment. *Nagoya J Med Sci*. 2019 Feb;81(1):19-30. doi: 10.18999/nagjms.81.1.19. PMID: 30962652; PMCID: PMC6433622.

46. Bourgeois A, Omura J, Habbout K, Bonnet S, Boucherat O. Pulmonary arterial hypertension: New pathophysiological insights and emerging therapeutic targets. *Int J Biochem Cell Biol.* 2018 Nov;104:9-13. doi: 10.1016/j.biocel.2018.08.015. Epub 2018 Sep 3. PMID: 30189252.
47. Groepenhoff H, Vonk-Noordegraaf A, van de Veerdonk MC, Boonstra A, Westerhof N, Bogaard HJ. Prognostic relevance of changes in exercise test variables in pulmonary arterial hypertension. *PLoS One.* 2013 Sep 5;8(9):e72013. doi: 10.1371/journal.pone.0072013. PMID: 24039732; PMCID: PMC3764059.
48. More K, Soni R, Gupta S. The role of bedside functional echocardiography in the assessment and management of pulmonary hypertension. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2022 Aug;27(4):101366. doi: 10.1016/j.siny.2022.101366. Epub 2022 Jun 14. PMID: 35718687.
49. Johnson DC. Importance of adjusting carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and carbon monoxide transfer coefficient (KCO) for alveolar volume. *Respir Med.* 2000 Jan;94(1):28-37. doi: 10.1053/rmed.1999.0740. PMID: 10714476.
50. Torres-Castro R, Gimeno-Santos E, Vilaró J, Roqué-Figuls M, Moisés J, Vasconcello-Castillo L, Orizaga T, Barberà JA, Blanco I. Effect of pulmonary hypertension on exercise tolerance in patients with COPD: a prognostic systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2021 Apr 29;30(160):200321. doi: 10.1183/16000617.0321-2020. PMID: 33927006; PMCID: PMC9489125.
51. Tolle JJ, Waxman AB, Van Horn TL, Pappagianopoulos PP, Systrom DM. Exercise-induced pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2008 Nov

18;118(21):2183-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.787101. Epub 2008 Nov 3. PMID: 18981305; PMCID: PMC2767322.

52. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001 Jul 24;104(4):429-35. doi: 10.1161/hc2901.093198. PMID: 11468205.

53. O'Leary JM, Assad TR, Xu M, Farber-Eger E, Wells QS, Hemnes AR, Brittain EL. Lack of a Tricuspid Regurgitation Doppler Signal and Pulmonary Hypertension by Invasive Measurement. *J Am Heart Assoc*. 2018 Jun 30;7(13):e009362. doi: 10.1161/JAHA.118.009362. PMID: 29960993; PMCID: PMC6064901.

PRUEBA DE ESFUERZO EN PACIENTES CON SÍNTOMAS TRAS UN TROMBOEMBOLISMO PULMONAR AGUDO

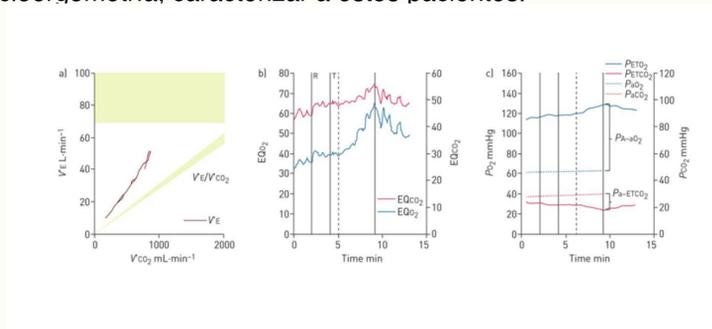


Universidad
Católica de
Valencia
San Vicente Mártir

Autora: Paula Pla Rodríguez
Tutor: José Belda Ramírez

INTRODUCCIÓN

Los pacientes que han sufrido un tromboembolismo pulmonar agudo a menudo se mantienen con disnea y esto podría indicar la presencia de hipertensión pulmonar. En este estudio intentamos mediante la cicloergometría, caracterizar a estos pacientes.



OBJETIVOS

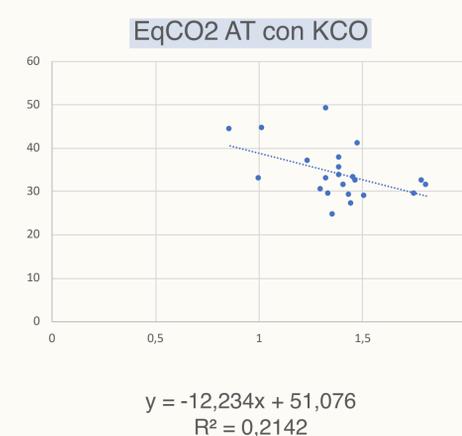
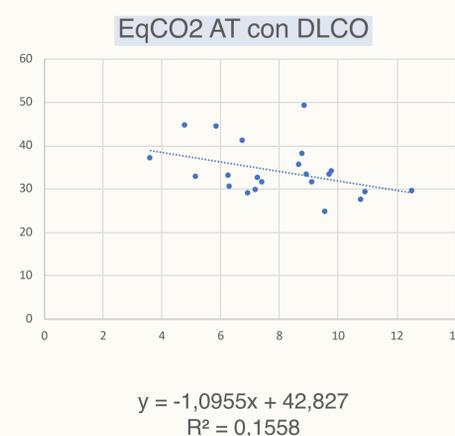
Estudiar la relación entre los parámetros de la **cicloergometría** (PETCO2 máx y el EqCO2 en el AT) que indican alteración en el intercambio gaseoso con la PAP estimada por **ecocardiografía** transtorácica, en pacientes que han sufrido un **tromboembolismo pulmonar agudo** y **que han quedado con síntomas**.

MATERIAL Y MÉTODOS

Éste es un estudio observacional, descriptivo, con 23 pacientes reclutados de forma consecutiva por presentar disnea tras la resolución de un episodio agudo de tromboembolismo pulmonar, concretamente una **serie de casos**.

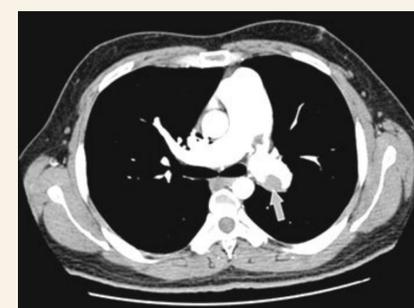
RESULTADOS

- Un 69,57% de los pacientes tuvieron una **limitación al esfuerzo como indica el VO2 máxp** que pueden alcanzar en la prueba de esfuerzo, que es el mejor indicador de la afectación funcional que tienen .
- El PETCO2 máx y el EqCO2 en AT **no presentan una relación significativa con con la PAPm** medida por ecocardiografía.
- **Existe una relación entre el EqCO2 y la DLCO**. El coeficiente de correlación entre el EqCO2 AT y la DLCO resultó de $r = -0,3947242$ ($P = 0,046$) . Este valor nos indica que existe una relación leve-moderada y que hay una relación significativa entre ellos.
- **Existe una relación entre el EqCO2 y la KCO**. El coeficiente de correlación entre el EqCO2 AT y la KCO resultó de $r = -0,4627907$ ($P = 0,048$) . Este valor nos indica que existe una relación moderada entre estas dos variables y que hay una relación significativa.



CONCLUSIONES:

- ❖ Un 69,57% de los pacientes tienen limitación al esfuerzo presentando un valor de **VO2 máxp** disminuido, mostrando un **patrón característico que puede ser compatible con hipertensión pulmonar**, mientras que la ecocardiografía en muchas ocasiones no se estima.
- ❖ **La PETCO2 máx y el EqCO2 AT** son los parámetros de la prueba de esfuerzo que mejor indican la **alteración en el intercambio gaseoso** propia de la hipertensión arterial pulmonar. Existiendo una **relación muy buena entre éstos y la DLCO y la KCO**.
- ❖ **Las pruebas de imagen no tienen relación** ni con la presión estimada por ecografía, ni con la difusión basal en reposo, ni con la prueba de esfuerzo. Por lo tanto, no determina el grado de alteración funcional que se produce.



BIBLIOGRAFÍA

