

Avances en Hipertensión Pulmonar

N.º 11 SEPTIEMBRE 2007

Valoración funcional y pronóstica de la ergoespirometría en la hipertensión arterial pulmonar

A. Flox Camacho, P. Escribano Subías, A. Fernández Vaquero y C. Jiménez López-Guarch

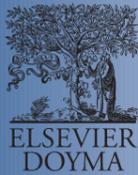
Utilidad de la ecocardiografía de ejercicio en la hipertensión arterial pulmonar

R. Tello de Meneses y C. Jiménez López-Guarch

CASO CLÍNICO

Transición de treprostínil subcutáneo a intravenoso

A.C. Barnosi Martín



Elsevier Doyma, S.L.
Travesera de Gracia, 17-21
08021 Barcelona
Tel.: 932 000 711
Fax: 932 091 136
www.doyma.es

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida o transmitida de ninguna forma sin el permiso escrito del titular del copyright.

Depósito legal: B - 38.889 - 2003

DIRECCIÓN: DR. MIGUEL ÁNGEL GÓMEZ SÁNCHEZ

Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante. Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Valoración funcional y pronóstica de la ergoespirometría en la hipertensión arterial pulmonar

A. Flox Camacho^a, P. Escribano Subías^a, A. Fernández Vaquero^b y C. Jiménez López-Guarch^a

^aServicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

^bDepartamento de Ciencias Morfológicas y Fisiología. Universidad Europea de Madrid. España.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se caracteriza por un progresivo incremento de presión y resistencias en el árbol arterial pulmonar en ausencia de cardiopatías izquierdas, tromboembolia pulmonar o neumopatías. El pronóstico a largo plazo es malo y está condicionado por el desarrollo de disfunción del ventrículo derecho (VD) y su incapacidad para incrementar el flujo pulmonar durante el esfuerzo. Esto y el remodelado vascular propio de la HAP determinan la sintomatología de estos pacientes.

MÉTODOS DE VALORACIÓN FUNCIONAL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

La valoración de la capacidad funcional en los pacientes con HAP forma parte del protocolo diagnóstico basal y del seguimiento: el grado de intolerancia al ejercicio tiene importantes implicaciones pronósticas y determina en gran medida la modalidad del tratamiento, tanto de forma basal como a lo largo del seguimiento.

En la práctica clínica diaria el estudio de la capacidad de ejercicio de los pacientes con HAP se realiza mediante la estimación de la clase funcional (adaptación de la clasificación funcional de la New York Heart Association a la HAP), el test de la marcha de los 6 minutos (T6M) y la prueba de esfuerzo cardiopulmonar o ergoespirometría.

La clase funcional (CF) permite realizar una valoración subjetiva sobre la que tradicionalmente, y apoyada con el T6M, se ha estratificado la evolución clínica y la respuesta al tratamiento. Se correlaciona con la supervivencia¹ pero está sujeta

Avances en Hipertensión Pulmonar

tanto a la subjetividad del paciente, que puede sobre infraestimar sus síntomas, como a la del médico que los interpreta. El T6M evalúa la distancia recorrida en metros, la presión arterial (PA), frecuencia cardíaca (FC) y saturación de oxígeno inicial y final y escala de disnea o fatiga de Borg, reflejando la capacidad del paciente para desarrollar las actividades de su vida cotidiana. Es sencilla, barata y reproducible, y hasta la fecha se ha considerado un *end point* primario clásico en los ensayos clínicos demostrando sus implicaciones pronósticas, al predecir la supervivencia de pacientes en CF avanzada y la respuesta al tratamiento². Sin embargo, cuenta con muchas limitaciones. En primer lugar, depende enormemente de variables antropométricas, y es difi-

mente el grado de limitación funcional y determina su mecanismo. Permite, como se verá más adelante, realizar una valoración no sólo funcional sino también pronóstica, y analizar la respuesta al tratamiento. Aunque sus resultados son reproducibles, su realización es muy compleja y requiere un elevado grado de entrenamiento y experiencia para interpretarla. Así, en recientes ensayos multicéntricos que han utilizado parámetros ergoespirométricos y T6M, se encontró mejoría de éste con el tratamiento, pero los resultados de la ergoespirometría fueron inconsistentes. En un análisis posterior se ha visto que conforme mejoraba la experiencia de los centros en ergoespirometría y se tenían en cuenta parámetros que, como el peso, influyen en el T6M, la correlación entre

nea y en condiciones de estrés físico, con el fin de cuantificar su potencial capacidad funcional. Valora con exactitud la carga de esfuerzo realizada y a través de la medida de las fracciones de oxígeno y dióxido de carbono del aire espirado extrae los siguientes parámetros⁷:

Parámetros espirométricos

1. Consumo máximo de oxígeno (VO_2 máx): máxima capacidad que tiene el organismo para extraer, transportar y utilizar oxígeno procedente del aire inspirado. Para conseguir medir este parámetro es necesario estresar al máximo los sistemas de extracción, transporte y utilización del oxígeno (respiratorio, cardiovascular y metabólico), lo que re-

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se caracteriza por un progresivo incremento de presión y resistencias en el árbol arterial pulmonar en ausencia de cardiopatías izquierdas, tromboembolia pulmonar o neumopatías.

El pronóstico a largo plazo es malo y está condicionado por el desarrollo de disfunción del ventrículo derecho (VD) y su incapacidad para incrementar el flujo pulmonar durante el esfuerzo.

cil establecer valores normales (que se hallarían mediante fórmulas aún no validadas³). Por otro lado, se ha demostrado la existencia de un "efecto techo"⁴, que limita su capacidad para demostrar empeoramientos/mejorías en aquellos que caminan más de 450 metros. No ha sido validado en pacientes en CF I-II y la correlación entre el T6M y las variables ecocardiográficas que definen función de VD y hemodinámicas es pobre².

La ergoespirometría estudia de forma no invasiva la fisiopatología de los sistemas respiratorio y cardiovascular, reflejando la compleja interacción entre corazón, pulmones, sangre, circulación periférica y músculos. Evalúa objetiva-

T6M y ergoespirometría mejoraba⁵. Por eso, la complejidad en la interpretación de la ergoespirometría, la necesidad de realizar un análisis centralizado de los resultados así como una validación de los centros participantes explica por qué, hasta la fecha, el T6M es el único método aprobado por la Food and Drug Administration para la valoración de la CF y el *end point* primario para la valoración de la capacidad de esfuerzo en los ensayos clínicos⁶.

LA ERGOESPIROMETRÍA: PRINCIPIOS GENERALES

La ergoespirometría permite estudiar la fisiología de los sistemas respiratorio y cardiovascular de forma simultá-

quiere una situación de esfuerzo máximo. Se expresa en ml/min, ml/kg/min o porcentaje del valor predicho para edad, sexo, peso y altura del paciente. Se confirma al cumplirse unos criterios de maximalidad (que el VO_2 no aumente aunque lo haga la intensidad de ejercicio, que se alcance la FC máxima teórica, que se supere un cociente respiratorio de 1,1 o que la concentración sanguínea de lactato sea superior a 8 mmol/l). Muchos individuos no llegan a reproducir esta situación en una prueba de esfuerzo.

2. Consumo pico de oxígeno (VO_2 pico): cantidad máxima de O_2 que el organismo extrae del aire inspirado

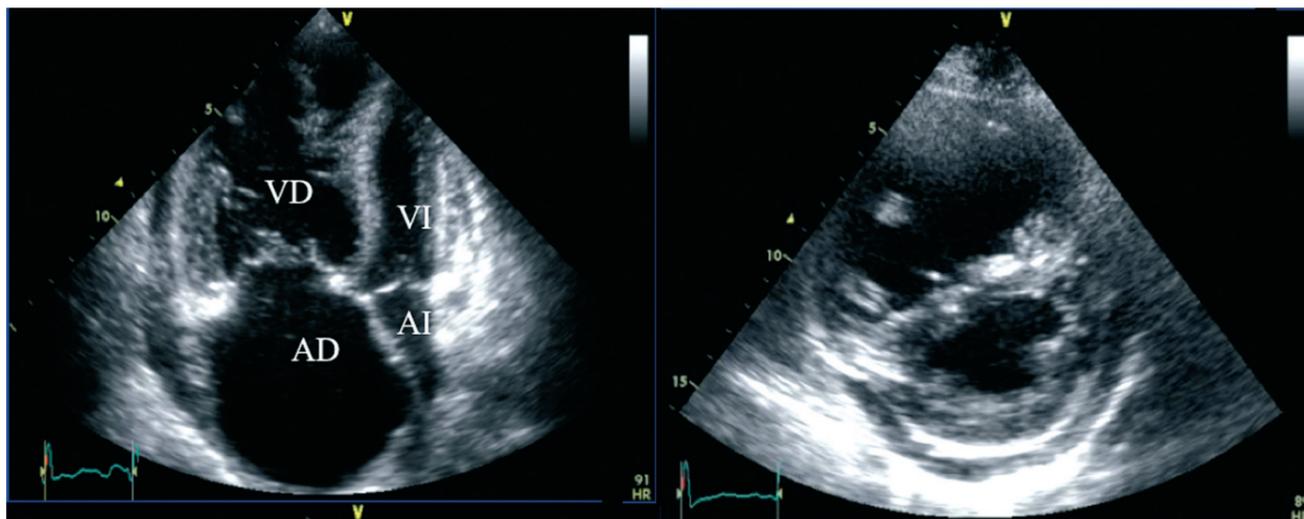


Figura 1. Imagen de ecocardiograma transtorácico, proyección apical 4 cámaras (izquierda) y paraesternal eje corto (derecha). Destaca la enorme dilatación e hipertrofia de VD, la dilatación de AD y la presencia de derrame pericárdico. El septo interventricular está aplanado y desviado hacia las cavidades izquierdas. AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

por una unidad de tiempo en un esfuerzo realizado hasta la máxima intensidad que tolera el paciente. Se utiliza en las situaciones en las que no se puede medir el VO_2 máx, o en que el máximo valor de VO_2 conseguido no cumple criterios de maximalidad. Es importante que el valor pico sea lo más elevado posible, aunque no sea el máximo. Se expresa igual que VO_2 máx.

3. Producción de dióxido de carbono (VCO_2): cantidad de dióxido de carbono (CO_2) eliminada por el organismo por unidad del tiempo.

4. Cociente respiratorio (RER): VO_2/VCO_2 . Es una medida objetiva del grado de esfuerzo realizado: menos de 1, pobre esfuerzo; más de 1,2, esfuerzo excelente.

5. Pulso de oxígeno: cantidad de oxígeno que se consume durante un ciclo cardíaco completo (VO_2/FC). Es un indicativo del gasto cardíaco.

6. Umbral anaeróbico (UA) valor de VO_2 (o intensidad de ejercicio) por encima del cual comienza la producción anaeróbica de energía. Se expresa como porcentaje del VO_2 pico o porcentaje del UA teórico. Habitualmente se sitúa en el 60% del VO_2 máx predicho.

7. Equivalentes ventilatorios para el oxígeno (VE/VO_2) y para el CO_2 (VE/VCO_2): ml de aire que deben ventilarse para extraer o eliminar 1 ml de oxígeno o CO_2 , respectivamente. Cuanto menor sea su valor menor cantidad de aire es necesario ventilar para captar o eliminar una unidad de O_2 o CO_2 , lo que indica una mayor eficiencia ventilatoria. El VE/VO_2 disminuye desde el inicio del ejercicio, alcanzando un mínimo en el UA, comenzando a subir a partir de ahí. Lo mismo ocurre con VE/VCO_2 , aunque éste empieza a subir a una intensidad de ejercicio mayor.

8. Presión parcial de oxígeno o CO_2 al final de la espiración ($PetO_2$ y $PetCO_2$). A menor $PetO_2$ y mayor $PetCO_2$, mayor eficiencia ventilatoria. En personas sanas, la $PetCO_2$ aumenta desde el inicio del ejercicio hasta el UA y poco después, comienza a disminuir.

9. Cociente espacio muerto fisiológico/volumen corriente (Vd/Vt). Es otro parámetro de eficiencia ventilatoria. Tiende a disminuir con el ejercicio de forma proporcional a la uniformidad de la relación ventilación/perfusión. Por tanto, cuanto menor sea el valor mayor será la eficiencia.

10. Reserva ventilatoria (BR): se estima como $1 - V_E$ máx (ventilación máxima)/MVV (máxima ventilación voluntaria). Se encuentra típicamente entre 30-50% y no puede ser inferior al 20%. En este caso, se considera que la mecánica pulmonar es la limitante.

Parámetros ergométricos

1. Carga alcanzada de esfuerzo: potencia (W).
2. Respuesta de la PA al esfuerzo.
3. Respuesta de la FC al esfuerzo.
4. Saturación de oxígeno durante el esfuerzo.
5. Motivo de detención.

La ergoespirometría puede llevarse a cabo en cinta sin fin o en cicloergómetro. En cinta, el valor obtenido de VO_2 pico es un 5-10% superior. Con los cicloergómetros de freno electromagnético se puede realizar una estimación precisa de la carga de esfuerzo y los trazados electrocardiográficos y de parámetros espirométricos sufren menos interferencias. Los protocolos de esfuerzo más empleados son los escalonados, con incrementos cada minuto que en pacientes con HAP oscilan entre 5 y 10 W/min partiendo de una potencia basal baja, que sirve como fa-

Avances en Hipertensión Pulmonar

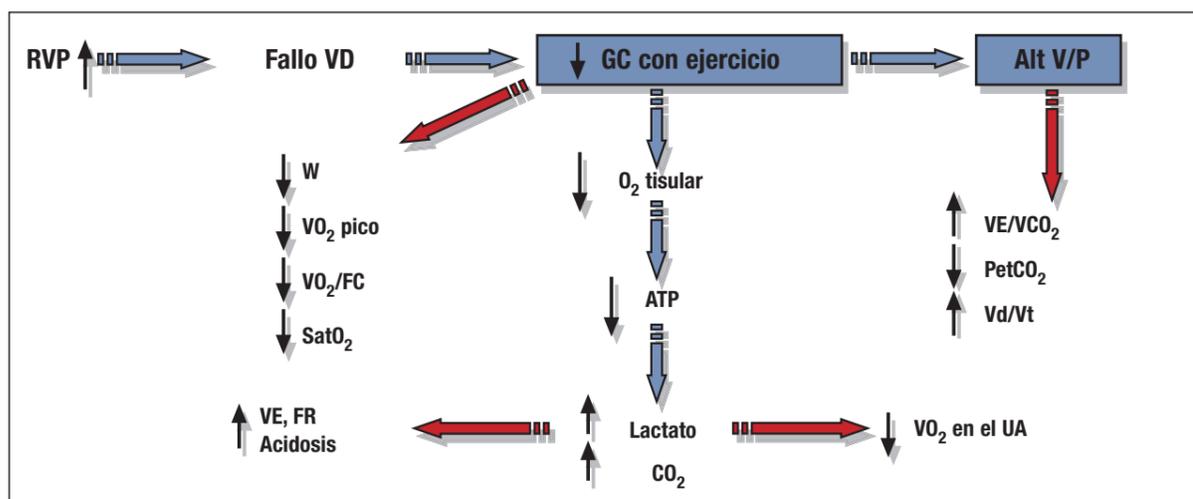


Figura 2. Esquema de comportamiento al ejercicio en la hipertensión arterial pulmonar. FR: frecuencia respiratoria; RVP: resistencias vasculares pulmonares. Resto en texto.

se de calentamiento. El paciente se detiene extenuado o limitado por síntomas, o bien es detenido al aparecer signos o síntomas que puedan poner en peligro su seguridad (arritmias, hipotensión grave, etc.). En general, todos los protocolos deben estar diseñados de tal forma que la duración de la prueba sea de entre 8-12 min. Por tanto, la duración y el valor de los incrementos de W deben adaptarse a cada individuo. Protocolos más cortos ocasionan una pérdida de la relación lineal entre VO_2 y la carga de esfuerzo

continuar monitorizado y continuar pedaleando un tiempo (en torno a un minuto) sin carga.

COMPORTAMIENTO AL EJERCICIO DE LOS PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

En los pacientes con HAP, el determinante de la capacidad de ejercicio es la disfunción del VD y la inadecuada redistribución del flujo sanguíneo pulmonar. El VD está adaptado a trabajar en un circuito de alto flujo y baja presión.

van, el VD se dilata y cae el GC. El aumento de estrés parietal condiciona un aumento de las necesidades de oxígeno por el miocardio, que al no ser debidamente satisfechas, provoca angina de esfuerzo. La caída del GC ocasiona intolerancia al ejercicio, fatiga y, en fases avanzadas, síncope de esfuerzo. El incremento de las presiones de llenado derechas causa síntomas congestivos. En fases avanzadas, la dilatación del VD ocasiona la desviación del septo interventricular en la diástole entorpeciendo el llenado del ventrículo izquierdo y

La ergoespirometría nos permite estudiar la fisiología de los sistemas respiratorio y cardiovascular de forma simultánea y en condiciones de estrés físico, con el fin de cuantificar su potencial capacidad funcional. Valora con exactitud la carga de esfuerzo realizada y a través de la medida de las fracciones de oxígeno y dióxido de carbono del aire espirado extrae los siguientes parámetros

y más prolongados provocan que el paciente se detenga por fatiga de grupos musculares o motivos ortopédicos (dolor articular, etc.). Al finalizar la fase de esfuerzo, comienza la recuperación durante la cual el paciente debe

Cuando la presión pulmonar se eleva, sus paredes se hipertrofian para disminuir el estrés parietal y mantener el gasto cardíaco (GC) y las presiones de llenado. Con el tiempo, estos mecanismos fracasan: las presiones de llenado se ele-

contribuyendo a disminuir aún más el gasto cardíaco⁸ (fig. 1). Por otro lado, el remodelado vascular pulmonar asociado a la HAP (obstrucción de las arteriolas) provoca un incremento del espacio muerto fisiológico, es decir, aumenta el

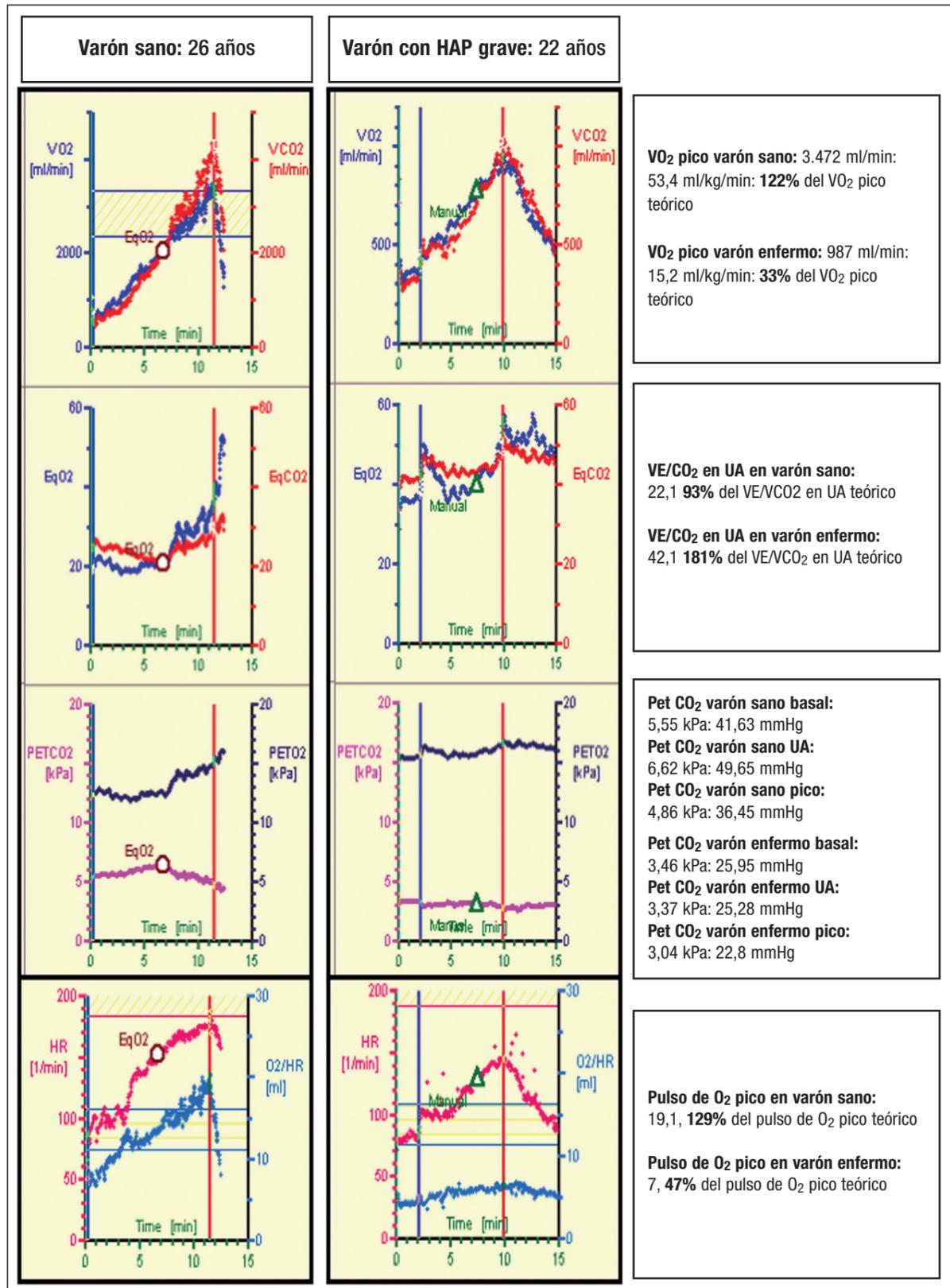


Figura 3. Ergoespirometría de un varón sano de 26 años y un varón de 22 años con HAP idiopática grave (PAP media Hg, CF III). Eq CO2: VE/VC02; Eq O2: VE/VO2; HR: heart rate (frecuencia cardíaca); O2: oxígeno. O2/HR: pulso de oxígeno.

Avances en Hipertensión Pulmonar

TABLA 1. Valores de parámetros hemodinámicos y espirométricos en pacientes con hipertensión arterial pulmonar de acuerdo a la reducción de su capacidad de ejercicio

	Normal	HAP ligera	HAP moderada	HAP grave	HAP muy grave
PAPm (mmHg)	—	48 ± 17	63 ± 14	70 ± 18	57 ± 17
GC (l/min)	—	5,1 ± 1,1	4,4 ± 1,4	3,5 ± 1,0	3,8 ± 1,2
RVP (mmHg/l/min)	—	8 ± 4	15 ± 8	18 ± 5	14 ± 6
CF NYHA	—	2,0 ± 0,4	2,5 ± 0,5	2,8 ± 0,6	3,3 ± 0,4
VO ₂ pico (% pred)	101 ± 19	70 ± 4	58 ± 4	42 ± 5	27 ± 4
VO ₂ en UA (% pred)	104 ± 16	85 ± 7	75 ± 10	57 ± 9	41 ± 7
Pulso O ₂ (% pred)	108 ± 25	86 ± 11	73 ± 8	56 ± 11	39 ± 5
FC máx (% FCMT)	96 ± 13	83 ± 12	80 ± 8	77 ± 12	70 ± 13
VE/VCO ₂ en UA (% pred)	99 ± 12	142 ± 22	149 ± 21	161 ± 25	219 ± 76

FCMT: frecuencia cardíaca máxima teórica; GC: gasto cardíaco; HAP: hipertensión arterial; NYHA: New York Heart Association; PAPm: presión arterial pulmonar media; pred: predicho; RVP: resistencias vasculares pulmonares.
Modificada de Sun et al¹⁰.

número de alvéolos que, estando sanos y bien ventilados, no están perfundidos en condiciones de reposo. Con el avance de la enfermedad y la progresión del remodelado arteriolar, el número de alvéolos perfundidos es cada vez menor, como también lo es el reclutamiento de ellos durante el esfuerzo. Si a ello se asocia la caída del GC derecho, la alteración de la ventilación-perfusión aumenta provocando una cada vez mayor ineficiencia ventilatoria, que es la responsable de la disnea de esfuerzo progresiva de estos pacientes: precisan ventilar más para captar oxígeno y eliminar CO₂⁹.

La fisiopatología de los pacientes con HAP se pone de manifiesto durante la cicloergoespirometría (fig. 2). Durante el esfuerzo, el VD no puede incrementar su GC proporcionalmente al incremento de las demandas de oxígeno tisular. Ello provoca una disminución del VO₂ pico con respecto al teórico, del pulso de oxígeno (VO₂/FC) y de la potencia alcanzada. Al disminuir el aporte de oxígeno a los tejidos, se inicia antes el metabolismo anaeróbico. Por ello, el VO₂ en el UA es inferior al teórico. Por otro lado, si a la disminución del GC sumamos la alteración de la ventilación-perfusión inherente a los cambios morfológicos y funcionales de lecho vascular pulmonar, la eficiencia ventilatoria cae: la

proporción de espacio muerto fisiológico (Vd/Vt) no disminuye durante el esfuerzo, ya que no se reclutan alvéolos no perfundidos basalmente. Por ello, la ventilación se incrementa desproporcionadamente al grado de esfuerzo (aunque como ni el parénquima pulmonar ni el árbol bronquial están enfermos, no llega a consumirse la BR) y, secundariamente, el valor de los equivalentes de oxígeno y CO₂¹⁰. Al mismo tiempo, los valores de la PetCO₂ disminuyen y su cinética se altera¹¹ (fig. 3). No se debe olvidar que a la hora de evaluar el grado de limitación de la CF de cada individuo se deben tener siempre presentes los valores teóricos estimados para personas de su mismo sexo y parámetros antropométricos⁷. El porcentaje del valor teórico alcanzado permitirá comparar grupos de población y estimar la evolución con el tratamiento. De esta forma, el VO₂ pico, el VO₂ en el UA, el valor de VE/VCO₂ en el UA, el pulso de O₂ y la W alcanzada permiten estimar la gravedad de la HAP¹⁰ (tabla 1).

IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DE LA ERGOESPIROMETRÍA EN HAP

Diversos trabajos^{2,10,12} han demostrado cómo los parámetros derivados de la ergoespirometría se correlacionan

con la distancia caminada en el T6M, la CF estimada y biomarcadores de disfunción de VD como el péptido natriurético cerebral (NTproBNP). La correlación entre T6M y la ergoespirometría mejora si se tienen en cuenta parámetros antropométricos⁵. La ergoespirometría también ha demostrado tener implicaciones pronósticas, aunque los estudios publicados hasta la fecha son todavía escasos^{12,13}. Así, la ausencia de incremento de la TA sistólica por encima de 120 mmHg o la presencia de un VO₂ pico inferior a 10,4 ml/kg/min han demostrado en análisis multivariante relacionarse con un incremento en la mortalidad. El valor de VE/VCO₂, tan importante en la estratificación pronóstica de los pacientes con disfunción ventricular izquierda, sólo demostró ser predictor de supervivencia en análisis univariado¹³. Sin embargo, el resultado de estos estudios debe ser interpretado con cautela, ya que se emplean valores de VO₂ absolutos (no porcentaje de valores teóricos). Por ejemplo, las implicaciones pronósticas no son las mismas para una mujer de 56 años, 62 kg y 152 cm de altura, con un VO₂ pico de 1.035 ml/min (16,7 ml/kg/min), que para un hombre de 44 años, 70 kg y 169 cm, con un VO₂ pico de 1.172 ml/min (16,7 ml/kg/min). Aparentemente, ambos tienen el mismo VO₂

por kg de peso, pero mientras que para la mujer representa un 76% de su VO_2 predicho, para el hombre es sólo un 48%.

En conclusión, la ergoespirometría está emergiendo como una nueva herramienta en el diagnóstico y la estratificación pronóstica de los pacientes con HAP. Con ella podemos cuantificar objetivamente el grado de incapacidad funcional e identificar sus mecanismos fisiopatológicos subyacentes. Sin embargo, requiere un gran entrenamiento y experiencia en la interpretación de los resultados así como un análisis centralizado de los datos obtenidos cuando se emplea como *end point* en ensayos multicéntricos. Por otro lado, no debemos utilizar únicamente los valores absolutos de los resultados, sino siempre referenciados a los valores teóricos calculados teniendo en cuenta la edad, el sexo y los parámetros antropométricos. Con el tiempo, conforme avance la experiencia en su realización e interpretación podrá convertirse en un nuevo *end point* más completo que el T6M.

Bibliografía

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991; 115:343-9.
2. 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.
3. Enright P, Sherrill D. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1384-7.
4. Frost AE, Langleben D, Oudiz R, Hill N, Horn E, McLaughlin V, et al. The 6-min walk test (6MW) as an efficacy endpoint in pulmonary arterial hypertension clinical trials: demonstrating a ceiling effect. *Vascul Pharmacol.* 2005;43:36-9.
5. 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.
6. Hooper M, Oudiz R, Peacock A, Tapson VF, Haworth SG, Frost AE, et al. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:48S-55.
7. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer W, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation. 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
8. De Marco T, McGlothlin A. Managing right ventricular failure in PAH: an algorithmic approach. 2005;4:16-26.
9. Oudiz RJ. The role of exercise testing in the management of pulmonary arterial hypertension. *Sem Resp Crit Car Med.* 2005;26:379-84.
10. Sun XG, Hansen J, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2001;104:429-35.
11. Yasunobu Y, Oudiz RJ, Sun XG, Hansen JE, Wasserman K. End-tidal PCO_2 abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest.* 2005;127:1637-46.
12. Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, Geiran O, Guevara C, Ueland T. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 2006;98:525-9.
13. Wensel R, Opitz CF, Anker SD. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension. Importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation.* 2002;106:319-24.

Utilidad de la ecocardiografía de ejercicio en la hipertensión arterial pulmonar

R. Tello de Meneses y C. Jiménez López-Guarch

Unidad de Ecocardiografía. Servicio de Cardiología. Hospital Doce de Octubre. Madrid. España.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) comprende un grupo de enfermedades en las que hay una elevación de la resistencia vascular pulmonar (RVP) debido a la obliteración de los vasos pulmonares, con el consiguiente incremento de la presión pulmonar media (PAPm) y disfunción ventricular derecha. La circulación pulmonar normal se caracteriza por permitir incrementos del volumen minuto hasta 10 veces el normal, con ligero aumento de la PAPm, manteniendo ambos parámetros una relación lineal¹. Esto ocurre de forma fisiológica durante el ejercicio a través de la vasodilatación y del reclutamiento de vasos pulmonares. En pacientes con HAP la limitada reserva vasodilatadora impide aumentar adecuadamente el índice cardíaco (IC), produciéndose una elevación marcada de la PAPm y el fracaso del ventrículo derecho (VD). En consecuencia, la capacidad de ejercicio está limitada, siendo la disnea de esfuerzo el síntoma más frecuente. La limitación funcional puede observarse mediante el test de la marcha de los 6 minutos o la ergoespirometría con análisis de gases espirados, cuyos resultados tienen valor pronóstico^{2,3}.

La ecocardiografía Doppler permite valorar la función ventricular derecha y estimar de forma no invasiva y fiable la presión sistólica pulmonar (PSP) y el IC y se emplea rutinariamente en el diagnóstico y seguimiento de la HAP.

La ecocardiografía de ejercicio (EE), ofrece la posibilidad de analizar estos parámetros durante el esfuerzo, y supone una nueva vía para la comprensión de la fisiopatología de la circulación pulmonar en la HAP.

BASES ACTUALES PARA LA PRÁCTICA DE LA ECOCARDIOGRAFÍA DE EJERCICIO

La EE se presenta como una opción atractiva, y los datos disponibles actualmente avalan su aplicabilidad, facilidad de realización y escaso riesgo. No obstante, la información disponible acerca de su fiabilidad es limitada. En estudios de medición simultáneas de la PSP con eco y cateterismo en reposo, la correlación entre ambas medidas es excelente, y no se ve afectada por variaciones del IC⁴. La correlación empeora cuando la medición se realiza de forma no simultánea⁵, que es el escenario clínico más habitual. Sin embargo, no hay estudios amplios que analicen la fiabilidad de la PSP en el EE respecto a la medida mediante cateterismo. En un estudio, se midió simultáneamente la PSP con eco y cateterismo en 10 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica durante el ejercicio en cicloergómetro supino, con una excelente correlación entre ambas ($r = 0,98$) en 30 determinaciones obtenidas en un límite amplio de valores de la PSP⁶. Un estudio similar en 19 pacientes con insuficiencia

cardíaca congestiva mostró también una buena correlación ($r = 0,82$)⁷. A pesar de la relativa escasez de datos, la existencia de estudios casos-control y de series limitadas de individuos normales, sustentan la posibilidad de distinguir las respuestas patológicas de las normales, y hoy por hoy constituyen la principal referencia para valoración de la PSP en el EE. En un estudio, se analizó la PSP en el pico de ejercicio (PSP pico) en sujetos normales ($n = 14$) y atletas ($n = 26$), obteniéndose valores de hasta 31 y 60 mmHg respectivamente⁸. En el caso de los atletas, el valor supera el límite de la PSP pico de 35 mmHg, considerado clásicamente como normal, obtenido a partir de estudios con cateterismo de esfuerzo en series cortas de individuos normales^{9,10}. Sin embargo, ya en estos estudios clásicos se observa que algunos individuos normales y, particularmente, ancianos, pueden superar estos límites^{11,12}.

Más recientemente, se ha medido la PSP con EE en distintos grupos de riesgo de padecer HAP (familiares de pacientes con HAP idiopática¹³, colagenosis¹⁴, síndrome del aceite tóxico¹⁵, comunicación interauricular¹⁶, etc.), demostrándose en la mayoría de los casos una elevación mayor de la PSP pico respecto a los controles, aunque con grados variables de superposición. Asimismo, una elevación excesiva de la PSP con el ejercicio ha demostrado ser un marcador de la

susceptibilidad a padecer edema pulmonar de la altitud, un trastorno relacionado con la hipoxia y el esfuerzo físico intenso en los deportistas de alta montaña¹⁷.

ECOCARDIOGRAFÍA DE EJERCICIO: ASPECTOS PRÁCTICOS

La EE se realiza mediante la protocolización de ejercicio y la medición de una serie de parámetros ecocardiográficos, principalmente la PSP. La aplicabilidad de la técnica es elevada, alrededor del 90% y las complicaciones son escasas^{14,18}.

El ejercicio en cicloergómetro ha sido el más utilizado, con 2 modalidades (supino-semisupino y sentado), y con 2 ventajas fundamentales: la posibilidad de medir la PSP en el pico real de ejercicio y la mayor facilidad de obtención de las imágenes, por un menor movimiento del tórax. Permite

diendo de la posición (supino frente a sentado-bipedestación), con valores más elevados con ejercicio supino, probablemente debido a diferencias en los cambios de la precarga de ambos ventrículos y el reclutamiento de vasos pulmonares^{12,18}.

En un 50% de los casos (experiencia personal) es necesario el empleo de suero salino agitado intravenoso para potenciar la señal Doppler de la insuficiencia tricúspide. En ocasiones, no se puede medir la PSP en reposo y si en el pico de ejercicio, especialmente si hay una respuesta patológica, por lo que no se debe renunciar a la realización de la prueba en estos casos.

Aunque no existe una estandarización de las medidas que realizar es recomendable la medición del IC y los cambios en la gravedad de la insuficiencia tricúspide, además de la PSP. Dada la dificultad de analizar la función del VD durante el ejercicio, resul-

Valoración de grupos de riesgo de hipertensión arterial pulmonar

La HAP es una enfermedad maligna y de curso progresivo, que deteriora de forma grave la calidad de vida y para la que no existe un tratamiento definitivo. Pese a ello, el diagnóstico se realiza de forma tardía en fases avanzadas de la enfermedad. Recientemente, se han producido avances importantes en el tratamiento de la enfermedad, con la aparición de fármacos de administración oral, subcutánea e inhalada y con la posibilidad de terapias combinadas. Todo ello hace más necesario establecer pautas que permitan el diagnóstico y el tratamiento temprano de la HAP, lo que se supone que ha de tener un impacto pronóstico relevante. Las guías actuales recomiendan la realización sistemática de ecocardiograma de reposo en los grupos de riesgo²⁰.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) comprende un grupo de enfermedades en las que hay una elevación de la resistencia vascular pulmonar (RVP) debido a la obliteración de los vasos pulmonares, con el consiguiente incremento de la presión pulmonar media (PAPm) y disfunción ventricular derecha.

además la obtención de registros en las distintas fases del ejercicio y reduce la posibilidad de síncope de esfuerzo. Los protocolos más habituales son los de 25 W/3 min o más progresivos (10 W/min), que permiten una mejor adaptación en individuos desentrenados o ancianos.

El ejercicio en tapiz rodante permite la consecución de unos niveles de mayor realización cardiovascular al poner en movimiento un mayor número de grupos musculares, con el inconveniente de una mayor dificultad técnica, que impide en ocasiones el registro en el pico del ejercicio.

Hay variaciones fisiológicas en los valores de la PSP y de la PAPm depen-

ta útil observar si se incrementa la desviación del septo interventricular en el eje corto parasternal. En algunos estudios, ciertos parámetros en reposo (PSP y flujo en el tracto de salida del VD), pueden identificar a los individuos con elevación patológica de la PSP con ejercicio^{15,19}.

ECOCARDIOGRAFÍA DE EJERCICIO: POSIBLES APLICACIONES

Las indicaciones de la ecocardiografía de ejercicio no están establecidas de forma definitiva en el momento actual. Entre las posibles aplicaciones de esta técnica se encuentran las siguientes:

La ecocardiografía de ejercicio puede servir como técnica de monitorización, ya que puede descubrir la existencia de una elevación anormal de la PSP cuando en reposo aún es normal o se encuentra sólo ligeramente elevada, permitiendo el diagnóstico en estadios precoces. Esta prueba es aplicable a grupos de riesgo de HAP asintomáticos, y también a aquellos con disnea no explicada suficientemente por otras causas.

Uno de los primeros y más interesantes estudios en grupos de riesgo se realizó en familiares asintomáticos de pacientes con HAP idiopática (n = 52). Se evidenció la asociación entre la elevación de la PSP > 40 mmHg con el

Avances en Hipertensión Pulmonar

ejercicio (n = 14) y la presencia del haplotipo que contiene la mutación riesgo de la enfermedad en el análisis genético¹³.

El grupo de pacientes con esclerodermia y otras enfermedades autoinmunes ha sido uno de los más estudiados^{14,21}, demostrándose incrementos de la PSP pico en un porcentaje llamativamente elevado de sujetos (46-59%). Sin embargo, el empleo de un valor de corte de la PSP pico normal demasiado bajo (35-40 mmHg), y la ausencia de confirmación hemodinámica invasiva, impide valorar adecuadamente estos resultados²². En otro grupo de riesgo de HAP, los afectados por el síndrome del aceite tóxico, una minoría (8%) presenta una respuesta claramente patológica de la PSP con el ejercicio (≥ 80 mmHg)¹⁵, lo que ya se había demostrado mediante cateterismo de esfuerzo en un subgrupo de estos pacientes con difusión pulmonar alterada²³. También el grupo de pacientes con comunicación interauricular ha sido estudiado con EE (n = 10), con una elevación significativa de la PSP pico respecto a controles sanos, que guarda relación con el consumo de oxígeno (VO_2) pico medido simultáneamente ($r = 0,67$)¹⁶.

En cualquier caso, la experiencia con EE en grupos de riesgo es escasa, y la ausencia de estudios longitudinales impide conocer su significado pronóstico —si una respuesta anormal representa una alteración estable o la fase inicial de una enfermedad progresiva— y si esta evolución puede ser modificada con el tratamiento.

Valoración de pacientes con HAP establecida

En la HAP, la mayoría de los parámetros hemodinámicos en reposo (invasivos y ecocardiográficos) guardan una escasa correlación con la situación funcional de los pacientes^{3,24}. Estos mismos índices resultan insuficientes para predecir el pronóstico y la res-

puesta al tratamiento, y no muestran variaciones sensibles tras el inicio de fármacos que muestran beneficio clínico y de la capacidad funcional²⁵. Es posible que tanto el pronóstico de la enfermedad como el beneficio del tratamiento esté más en relación con variaciones de la adaptación del árbol pulmonar durante el ejercicio. Castelain et al²⁶ han demostrado en 7 pacientes que los cambios en la relación presión-volumen durante el ejercicio tras el tratamiento con epoprostenol (valorados con cateterismo), guardan relación con la mejoría funcional. Utilizando el EE, Cotrim et al²⁷ observaron que en 4 de 8 pacientes con HAP se produce una caída del volumen latido con el ejercicio, lo que se asoció a un peor pronóstico. La ecocardiografía de ejercicio ofrece la interesante posibilidad de evaluar la respuesta de la PSP y el IC al ejercicio, profundizando en los determinantes pronósticos y funcionales de la HAP, y en los mecanismos de beneficio terapéutico.

LIMITACIONES DE LA ECOCARDIOGRAFÍA DE EJERCICIO

La mayor limitación de la EE reside en la imposibilidad inherente de medir la PAPm y la RVP que son, junto al IC, los principales índices de referencia en la valoración de la HAP. Otras limitaciones importantes se deben a la ausencia de estandarización de la técnica (diferentes protocolos y tipos de ergómetro), y sobre todo a la falta de valores de referencia de normalidad y la escasez de estudios de validación con cateterismo.

Asimismo, existen ciertos elementos cuya posible influencia en los resultados de la prueba han de ser tenidos en cuenta:

– La presencia de disfunción diastólica leve en reposo en pacientes ancianos, con o sin hipertensión arterial, puede producir una elevación de la presión capilar pulmonar (PCP) con el

ejercicio y generar secundariamente un aumento de la PSP. Se desconoce hasta qué punto la presencia de respuesta hipertensiva o de grados leves de hipertrofia del ventrículo izquierdo pueden elevar la PSP por sí mismos durante el ejercicio. Además, hay evidencia experimental de que la PCP puede elevarse con cargas muy elevadas de ejercicio en individuos normales²⁸.

– La influencia de la edad y el índice de masa corporal (IMC). En estudios poblacionales de ecocardiografía la edad y la obesidad determinan una cifra más alta de PSP en reposo. En un 6% de sujetos > 50 años y en un 5% de sujetos con IMC > 30 la PSP en reposo es > 40 mmHg²⁹. Se desconoce hasta qué punto la edad y el IMC influyen en los valores de PSP con ejercicio, aunque parece lógico tenerlos en cuenta al valorar el resultado de la prueba.

– La presencia de factores que condicionan un IC elevado. En atletas profesionales se han documentado elevaciones de la PSP pico > 60 mmHg con ejercicio intenso (> 200 W)⁸, lo que se ha atribuido a la capacidad de generar un IC muy elevado. Se desconoce la influencia que el nivel de entrenamiento tiene en los valores de PSP, especialmente en sujetos jóvenes. Un IC elevado está presente también en pacientes cirróticos, que constituyen un grupo de riesgo de HAP.

CONCLUSIÓN

La EE es una técnica que aporta información complementaria útil en la evaluación de los pacientes con HAP, y en el diagnóstico temprano en grupos de riesgo. Adicionalmente, la EE puede ayudar a comprender la fisiopatología de la HAP y los mecanismos de acción farmacológica.

En el futuro, la EE se verá reforzada por una mejor estandarización, el establecimiento de valores de referencia de normalidad en distintos grupos de población, y un conocimiento más sólido de su significado pronóstico.

Bibliografía

1. Janicki JS, Weber KT, Likoff MJ, Fishman AP. The pressure-flow response of the pulmonary circulation in patients with heart failure and pulmonary vascular disease. *Circulation*. 1985;72:1270-8.
2. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;104:429-35.
3. Wensel R, Opitz C, Anker S, Winkler J, Höfken G, Kleber FX. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension. Importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*. 2002;106:319-24.
4. Currie PJ, Seward JB, Chan KL, Fyfe DA, Hagler DJ, Mair DD, et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6:750-6.
5. Hinderliter AL, Willis PW, Barst RJ, Rich S, Rubin LJ, Badesch DB, et al. Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1997;95:1479-86.
6. Himelman RB, Stulberg M, Kircher B, Lee E, Kee L, Dean NC, et al. Noninvasive evaluation of pulmonary artery pressure during exercise by saline enhanced Doppler echocardiography in chronic pulmonary disease. *Circulation*. 1989;79:863-71.
7. Kuecherer HF, Will M, DaSilva KG. Contrast-enhanced Doppler ultrasound for noninvasive assessment of pulmonary artery pressure during exercise in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1996;78:229-32.
8. Bossone E, Rubenfire M, Bach DS, Ricciardi M, Armstrong WF. Range of tricuspid regurgitation velocity at rest and during exercise in normal adult men: implications for the diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1662-6.
9. Thadani U, Parker JO. Hemodynamics at rest and during supine and sitting bicycle exercise in normal subjects. *Am J Cardiol*. 1978;41:52-9.
10. Janosi A, Apor P, Hankoczy J, Kadar A. Pulmonary artery pressure and oxygen consumption measurement during supine bicycle exercise. *Chest*. 1993;2:419-21.
11. Ekelund LG, Holmgren A. Central hemodynamics during exercise. *Circulation Res*. 1967;20:133-4.
12. Granath A, Jonsson B, Strandell T. Circulation in healthy old men studied by right heart catheterization at rest and during exercise in supine and sitting position. *Acta Med Scan*. 1964;176:425-46.
13. Grunig E, Janssen B, Mereles D, Barth U, Borst MM, Vogt IR, et al. Abnormal pulmonary artery pressure response in asymptomatic carriers of primary pulmonary hypertension gene. *Circulation*. 2000;102:1145-50.
14. Collins N, Bastian B, Quiquere L, Jones C, Morgan R, Reeves G. Abnormal pulmonary vascular responses in patients registered with a systemic autoimmunity database: Pulmonary hypertension assessment and screening evaluation using stress echocardiography (PHASE-I). *Eur J Echocardiography*. 2006;7:439-46.
15. Tello de Meneses R, Gómez de la Cámara A, Nogales Morán MA, Escribano Subías P, Barainca Oyagüe MT, Izquierdo Martínez M, et al. Hipertensión pulmonar con el ejercicio en el síndrome del aceite tóxico. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:685-8.
16. Oelberg DA, Marcotte F, Kreisman H, Wolkove N, Langleben D, Small D. Evaluation of right ventricular systolic pressure during incremental exercise by Doppler echocardiography in adults with atrial septal defect. *Chest*. 1998;113:1459-65.
17. Grunig E, Mereles D, Hildebrand W, et al. Stress Doppler echocardiography for identification of susceptibility to high altitude pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35: 980-7.
18. Cotrim C, Loureiro MJ, Simoes O, et al. Evaluation of pulmonary artery systolic pressure during treadmill exercise testing by Doppler echocardiography. *Eur J Echocardiography*. 2006;7 Suppl 1:S216 (abstract).
19. Bossone E, Avelar E, Bach DS, Gillespie B, Rubenfire M, Armstrong WF, et al. Diagnostic value of resting tricuspid regurgitation velocity and right ventricular ejection flow parameters for the detection of exercise induced pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiac Imag*. 2000;16:429-36.
20. Galie N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2004;25: 2243-78.
21. Alkotob ML, Soltani P, Sheatt MA, Katsos MC, Rothfield N, Hager WD, et al. Reduced exercise capacity and stress-induced pulmonary hypertension in patients with scleroderma. *Chest*. 2006;130:176-81.
22. Callejas-Rubio JL, Moreno-Escobar E, Martín de la Fuente P. Pulmonary hipertensión and exercise echocardiography [carta]. *Eur J Echocardiography*. 2006;7:261-2.
23. Gómez Sánchez MA, Díaz de Auri F, Alonso Gutiérrez A, et al. Dynamic pulmonary arterial hypertension in patients with impaired pulmonary diffusing capacity due to toxic oil syndrome. *Cor Vasa*. 1990;32:221-7.
24. 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.
25. McLaughlin V, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126:785-92.
26. Castelain V, Chemla D, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G, Lecarpentier Y, et al. Pulmonary artery pressure-flow relations after prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:338-40.
27. Cotrim C, Simoes O, Loureiro MJ, Cordeiro P, Lopes L, Almeida S, et al. Stress echocardiography in the evaluation of exercise physiology in patients with severe pulmonary arterial hypertension. New methodology. *Rev Port Cardiol*. 2005;24:1451-60.
28. West JB. Left ventricular filling pressures during exercise. A cardiologist's blind spot? *Chest*. 1998;113:1695-7.
29. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation*. 2001;104:2797-802.

CASO CLÍNICO

Transición de treprostínil subcutáneo a intravenoso

A.C. Barnosi

Servicio de Medicina Interna. Hospital Torrecárdenas de Almería. España.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad grave en la que se recurre con frecuencia a la terapia combinada con fármacos de diferentes familias^{1,2} y en la que el tratamiento con prostaciclina intravenosa (epoprostenol) ha demostrado mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes³. Sin embargo, la interrupción accidental del fármaco puede provocar, dada su corta vida media, hipertensión pulmonar de rebote⁴. Para minimizar este problema se ha desarrollado un análogo, el treprostínil, con una vida media más prolongada. El treprostínil es un análogo de la prostaciclina indicado en la HAP que, administrado en infusión continua, tanto por vía subcutánea como por vía intravenosa, ha demostrado ser efectivo y tener un aceptable perfil de seguridad en el tratamiento de los pacientes de HAP³⁻⁵. En este caso se expone el inicio de treprostínil subcutáneo y su transición a vía intravenosa en una paciente con hipertensión arterial familiar.

OBJETIVO

Describir la respuesta clínica (valorada según clase funcional de la New York Heart Association [NYHA] y test de la marcha de los 6 min) y los efectos secundarios del tratamiento con treprostínil en una paciente con HAP familiar en clase funcional (CF) III en tratamiento previo con iloprost inhalado,

bosentan y sildenafil. El tratamiento fue administrado inicialmente por vía subcutánea y posteriormente de forma intravenosa.

CASO CLÍNICO

Mujer de 58 años de edad, que fue diagnosticada de HAP familiar en CF III-IV en marzo de 2004. Dos de sus hermanos habían muerto por HAP, siendo el estudio genético BMPR2 negativo. El diagnóstico se confirmó por cateterismo derecho (presión pulmonar media de 55 mmHg) y en el test de la marcha de los 6 min caminó 90 m con desaturaciones de oxígeno > 10%. Se inició entonces tratamiento médico con acenocumarol, diuréticos, oxigenoterapia, iloprost inhalado y bosentan, y se obtuvo una respuesta rápida y temporal de 4 meses, al cabo de los cuales tuvo un nuevo deterioro de su clase funcional a CF III, por lo que se agregó sildenafil al tratamiento, y se consiguió una nueva respuesta clínica que mantuvo otros 4 meses.

En marzo de 2005 continuaba en CF III, por lo que se le propuso sustituir el iloprost inhalado por treprostínil administrado por vía subcutánea. Tras ser informada del tratamiento y dar su consentimiento por escrito, la medicación se solicitó para uso compasivo, y la proposición fue aprobada por las autoridades sanitarias competentes.

La infusión del treprostínil se realizó mediante una bomba de liberación con-

tinua (MiniMed 407), con un sistema implantado con una aguja en el tejido subcutáneo abdominal. La paciente y su esposo aprendieron el manejo del sistema durante la hospitalización, que se programó a tal efecto. Durante el ingreso se vigilaron las constantes vitales, la aparición de síntomas y signos secundarios a un exceso o defecto de prostaciclina, así como las posibles reacciones adversas asociadas. El ritmo de infusión inicial de treprostínil fue de 2,5 ng/kg/min, que se aumentó progresivamente hasta alcanzar la dosis de 6,25 ng/kg/min, con la que la paciente fue a su domicilio.

En las semanas siguientes se continuó subiendo la dosis de treprostínil, con aumentos semanales de 1,25 ng/kg/min durante el primer mes y con posteriores incrementos semanales de 2,5 ng/kg/min, según la respuesta y los efectos secundarios. La dosis máxima alcanzada fue de 55 ng/kg/min, que se mantuvo al cabo de 14 meses. Los efectos secundarios más frecuentes fueron: dolor local en la zona de infusión y dolor en las extremidades inferiores, que mejoraban con paracetamol. El factor principal limitante del aumento de dosis fue la diarrea. Por estos motivos se propuso cambiar a treprostínil por vía endovenosa dada su conocida bioequivalencia y las potenciales ventajas respecto a epoprostenol.

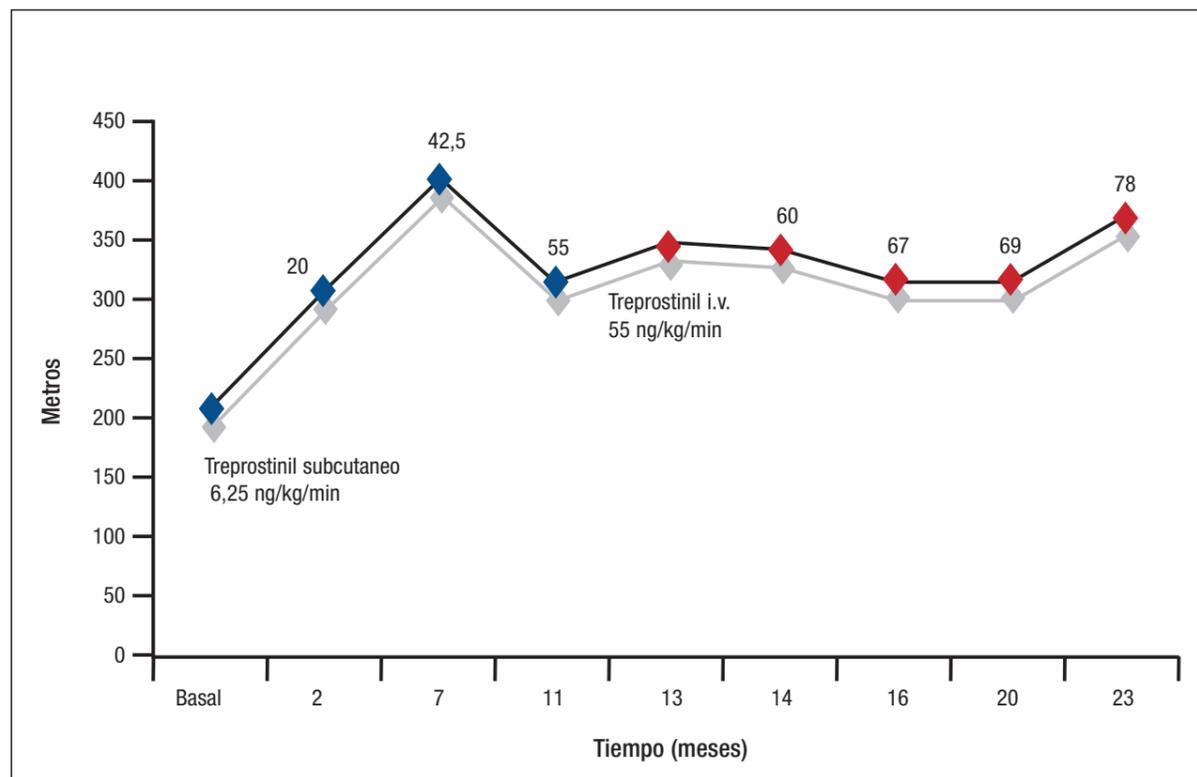


Figura 1. Carmen LS-test de la marcha de los 6 min. Bosentan, sildenafilo y treprostinil.

El paso se hizo en régimen de hospitalización tras haber sido implantado un catéter venoso central tunelizado. Se explicó a la paciente y a su familia, verbalmente y por escrito, el funcionamiento de la bomba de perfusión Crono PCA 50. La dosis de inicio fue la misma que recibía por vía subcutánea, retirándose simultáneamente el catéter subcutáneo.

Se vigilaron las constantes vitales, los posibles síntomas y signos atribuibles a un exceso o defecto de prostaciclina y los posibles efectos adversos, siendo dada de alta con 55 ng/kg/min por infusión endovenosa continua. Esta dosis se fue subiendo progresivamente de 2 en 2 ng/kg/min en función de la CF y test de la marcha de 6 min, hasta alcanzar una dosis de 82 ng/kg/min en 11 meses.

La paciente no tuvo efectos secundarios importantes salvo, de forma episódica tras el cambio del depósito en la bomba, síntomas atribuibles a déficit de prostaglandinas que se manifestaban con un incremento de su disnea, que habitualmente duraba 2 o 3 h.

La clase funcional y la capacidad de esfuerzo se valoraron antes y durante el seguimiento mediante el cuestionario

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad grave en la que se recurre con frecuencia a la terapia combinada con fármacos de diferentes familias y en la que el tratamiento con prostaciclina intravenosa (epoprostenol) ha demostrado mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, la interrupción accidental del fármaco puede provocar, dada su corta vida media, hipertensión pulmonar de rebote.

Avances en
Hipertensión Pulmonar

CASO CLÍNICO

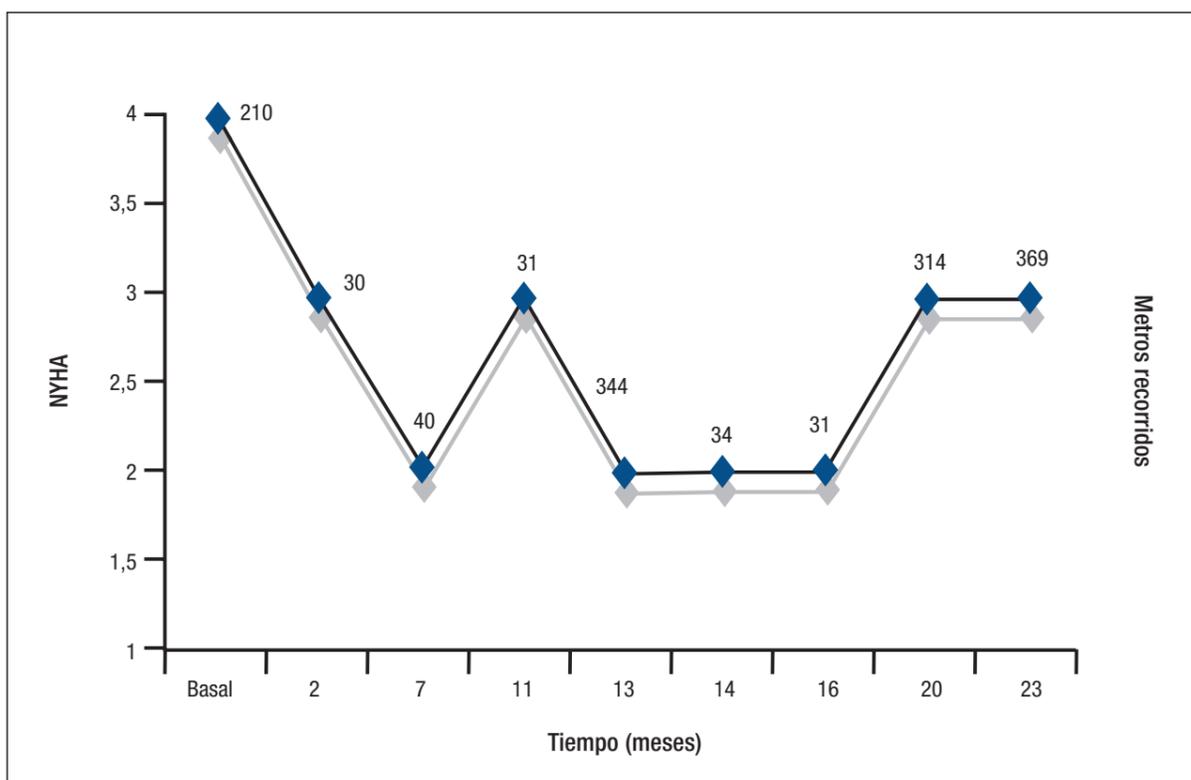


Figura 2. Grado funcional New York Heart Association. Bosentan, sildenafil y treprostínil.

NYHA y el test de la marcha de los 6 min, cuyos resultados se muestran en las figuras 1 y 2.

DISCUSIÓN

La evolución de la paciente demuestra que la sustitución de iloprost inhalado por treprostínil, una prostaciclina de vida media más prolongada de administración subcutánea o intravenosa, consi-

gue mejorar a medio plazo los parámetros de clase funcional y test de la marcha de los 6 min, siendo la transición fácil y segura.

El treprostínil es un análogo estable de la prostaciclina, que muestra acciones y efectos hemodinámicos agudos similares a los de epoprostenol⁵⁻⁸. Además, y en contraste con el epoprostenol, el treprostínil dispone de un sistema de libe-

ración subcutánea continua, cuya administración no se asocia con complicaciones graves⁵.

En este caso, la paciente mejoró clínicamente su capacidad funcional y la de esfuerzo con el treprostínil subcutáneo, siendo la diarrea el principal efecto limitante de la escalada de la dosis del fármaco.

Junto a la diarrea, los efectos secundarios más frecuentes fueron cefalea, dolor

El treprostínil es un análogo de la prostaciclina indicado en la HAP que, administrado en infusión continua, tanto por vía subcutánea como por vía intravenosa, ha demostrado ser efectivo y tener un aceptable perfil de seguridad en el tratamiento de los pacientes de HAP3-5. En este caso se expone el inicio de treprostínil subcutáneo y su transición a vía intravenosa en una paciente con hipertensión arterial familiar.

en las extremidades inferiores y dolor local en el punto de infusión. La dosis máxima alcanzada fue de 55 ng/kg/min en 13 meses, aunque en ese momento hubo necesidad de modificar la vía de administración por los efectos indeseables.

El cambio, la vía intravenosa requirió el acceso a una vía venosa central permanente y la transición se llevó a cabo con la misma dosis con la que partía de la vía subcutánea y con la que mantuvo la respuesta clínica un mes más.

Este cambio permitió elevar la dosis de treprostinil, en función de la CF y test de la marcha de los 6 min, sin el inconveniente de la reacción local inflamatoria dolorosa; la diarrea también se controló y, curiosamente, el dolor intenso en las extremidades inferiores fue menor durante la administración endovenosa.

La vida media de eliminación del treprostinil es considerablemente más larga que la de epoprostenol (2-4 h contra 3-5 min, respectivamente), lo que conlleva un menor riesgo de HAP de rebote ante una retirada o reducción de dosis súbita. Sin embargo, debe destacarse que los valores plasmáticos de treprostinil también pueden caer por debajo del umbral terapéutico durante un período corto de

tiempo⁸, lo que podría explicar los episodios de aumento de disnea durante los cambios de depósito del fármaco.

Nuestra paciente no ha tenido ningún problema relacionado con infección del catéter ni de la bomba de infusión. La menor necesidad de manipulación, del catéter venoso central (los cambios de depósito del fármaco con treprostinil se hacen cada 48 h y con epoprostenol cada 7-12 h) puede relacionarse con una menor morbimortalidad asociada al sistema de infusión.

CONCLUSIÓN

La transición de treprostinil subcutáneo a intravenoso en el tratamiento de la HAP estable es fácil, eficaz y segura.

Bibliografía

1. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, et al. Combination Therapy with Oral Sildenafil and Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension. *Ann Intern Med.* 2002;136:515-22.
2. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized Study of Adding Inhaled Iloprost to Existing Bosentan in Pulmonary Arterial Hypertension. *AJRCCM.* 2006;174:1257-63.
3. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334:296-302.
4. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal.* 2004;25:2243-78.
5. Simonneau G, Barst R, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge R, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:800-4.
6. Tapson VF, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, Benza RL, Widlitz AC, Krichman A, et al. Safety and Efficacy of IV Treprostinil for Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest.* 2006;129:683-8.
7. Vachiéry JL, Hill N, Zwicke D, Barst R, Blackburn S, Naeije R. Transitioning from IV epoprostenol to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2002;121:1561-5.
8. Gomberg-Maitland M, Tapson VF, Benza RL, McLaughlin VV, Krichman A. Transition from Intravenous Epoprostenol to Intravenous Treprostinil in Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1586-9.