



## Prueba de esfuerzo cardiopulmonar en el manejo del paciente con hipertensión pulmonar

Robert Naeije<sup>a</sup>, Isabel Blanco<sup>b</sup> y Joan Albert Barberà<sup>b,c,\*</sup>

<sup>a</sup>Department of Pathophysiology, Erasme Hospital, Free University of Brussels, Bruselas, Bélgica

<sup>b</sup>Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria, Institut Clínic del Tòrax, Hospital Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universidad de Barcelona, Barcelona, España

<sup>c</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Prueba de esfuerzo cardiopulmonar  
Prueba de marcha de 6 minutos  
Hipertensión arterial pulmonar  
Consumo de oxígeno  
Pulso de oxígeno  
Equivalente ventilatorio

La intolerancia al ejercicio es el principal síntoma de los pacientes con hipertensión pulmonar (HP). La prueba de referencia para la evaluación de la capacidad de ejercicio es la prueba de esfuerzo cardiopulmonar incremental (PECP) en cicloergómetro. La tolerancia al ejercicio en los pacientes con HP viene determinada principalmente por la capacidad de incrementar el gasto cardíaco a fin de atender las demandas metabólicas, que depende de la función del ventrículo derecho. Por ello, la disfunción ventricular derecha es el principal factor limitante de la tolerancia al esfuerzo en esta enfermedad. Los pacientes con HP también pueden presentar hipoxemia durante el ejercicio y es frecuente observar hiperventilación, tanto en reposo como durante el esfuerzo, que puede ser atribuible a una mayor quimiosensibilidad.

En la presente revisión se analizan los mecanismos fisiológicos que determinan la tolerancia al ejercicio, la respuesta al esfuerzo en los pacientes con HP y las variables de mayor interés para su estudio, las similitudes y diferencias entre la PECP y otras pruebas más sencillas, como la prueba de marcha de 6 minutos, y el valor pronóstico de las pruebas de esfuerzo en esta enfermedad. La valoración de la tolerancia al esfuerzo constituye un elemento esencial en la valoración clínica de los pacientes con HP, por lo que un conocimiento detallado de la información que pueden proporcionar las pruebas de esfuerzo y de sus limitaciones tiene indudable interés para el manejo clínico de esta compleja enfermedad.

© 2011 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### The cardiopulmonary exercise test in the management of patients with pulmonary hypertension

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Cardiopulmonary exercise test  
6-minute walk test  
Pulmonary hypertension  
Oxygen consumption  
Oxygen pulse  
Ventilatory equivalent

The main symptom of patients with pulmonary hypertension (PH) is exercise intolerance. The gold standard for evaluation of exercise capacity is the incremental cardio-pulmonary exercise test (ICPET) on a bicycle ergometer. Exercise tolerance in patients with PH is mainly determined by the capacity to increase cardiac output to meet metabolic demands, which depends on right ventricular function. Therefore, right ventricular dysfunction is the main factor limiting exercise tolerance in PH. Patients with PH also show hypoxemia during exercise and hyperventilation is also common, both at rest and during exercise, which can be attributed to greater chemosensitivity.

The present review analyzes the physiological mechanisms determining exercise tolerance, exercise response in patients with PH, the variables of greatest interest in the study of this disorder, the similarities and differences between ICPET and other, simpler tests such as the 6-minute walk test, and the prognostic value of exercise testing in these patients. Evaluation of exercise tolerance is an essential element in the clinical assessment of patients with PH. Consequently, detailed knowledge of the information provided by exercise testing and its limitation is of undoubted interest in the clinical management of this complex disease.

© 2011 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jbarbera@clinic.ub.es (J.A. Barberà).

## Bases fisiológicas y terminología

Las actividades de la vida diaria dependen de la capacidad del organismo para aportar oxígeno a los músculos a través de la integración de tres órganos y sistemas de transporte: el corazón, los pulmones y la circulación. A pesar de que el trabajo muscular se puede realizar de forma transitoria en condiciones anaeróbicas, habitualmente el aumento de la tasa metabólica se asocia a un incremento del consumo de oxígeno ( $\text{VO}_2$ ) y de la producción de dióxido de carbono ( $\text{VCO}_2$ ), así como a un aumento proporcional del gasto cardíaco ( $\text{Qt}$ ) y de la ventilación ( $\text{V}_E$ ), todo ello indicativo de ejercicio aeróbico.

La realización de pruebas de esfuerzo en pacientes con hipertensión pulmonar (HP) requiere la comprensión de los conceptos fisiológicos básicos del ejercicio<sup>1</sup>. A continuación se resumen y actualizan algunos de dichos conceptos.

La capacidad máxima de un individuo para realizar un esfuerzo aeróbico se define por el consumo máximo de  $\text{O}_2$  ( $\text{VO}_{2\text{máx}}$ ), o por el consumo pico de  $\text{O}_2$  ( $\text{VO}_{2\text{pico}}$ ), que es el que se observa cuando no se puede alcanzar la típica meseta de  $\text{VO}_2$  en el ejercicio máximo. Generalmente, existe buena concordancia entre el  $\text{VO}_{2\text{máx}}$  y el  $\text{VO}_{2\text{pico}}$ , y se aceptan indistintamente, siempre y cuando el valor del cociente respiratorio (RER) sea  $> 1,0$ .

De acuerdo con el principio de Fick, el  $\text{VO}_{2\text{máx}}$  tiene que ser igual al producto del valor del  $\text{Qt}$  máximo por la diferencia de contenido arterio-venoso de oxígeno ( $\text{Ca-vO}_2$ ).

$$\text{VO}_{2\text{máx}} = \text{Qtmáx} \times \text{Ca-vO}_{2\text{máx}}$$

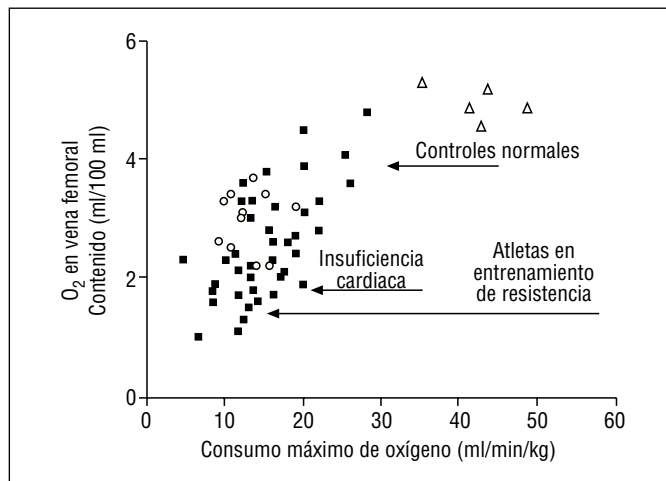
A pesar de que el  $\text{VO}_2$  se mide en litros por minuto, generalmente se expresa ajustado por kilogramos de peso corporal para poder compararlo entre sujetos. En reposo, el  $\text{VO}_2$  corresponde aproximadamente a un valor de 3,5 ml/kg/min. El  $\text{VO}_{2\text{máx}}$  varía con la edad, el sexo, el estado de acondicionamiento físico y la presencia de enfermedad. Atletas profesionales masculinos pueden alcanzar valores de  $\text{VO}_{2\text{máx}}$  de hasta 80-90 ml/kg/min. Adultos jóvenes sanos presentan valores de  $\text{VO}_{2\text{máx}}$  de 35-45 ml/kg/min. La capacidad aeróbica de ejercicio disminuye un 8-10% por década.

Puesto que el  $\text{VO}_{2\text{máx}}$  típicamente se alcanza con el ejercicio realizado por aproximadamente la mitad de la musculatura corporal total, es razonable suponer que la capacidad máxima de ejercicio aeróbico viene determinada fundamentalmente por el  $\text{Qt}$  máximo y no tanto por factores periféricos (musculares). Por otra parte, la curva de disociación de la oxihemoglobina tiene forma sigmoidea, con aplanamiento en las zonas de baja y alta presión parcial de  $\text{O}_2$  ( $\text{PO}_2$ ), correspondiente a una mayor afinidad de la hemoglobina por el  $\text{O}_2$ . Por consiguiente, existen límites superiores e inferiores para el contenido venoso de  $\text{O}_2$  ( $\text{CvO}_2$ ), con extremos de  $\text{CvO}_2$  bajos similares en atletas sanos y en pacientes cardíacos. En el ejercicio máximo, el  $\text{CvO}_2$  se convierte en una constante en la ecuación de Fick y el  $\text{VO}_{2\text{máx}}$  depende exclusivamente del producto del  $\text{Qt}$  por el contenido arterial de  $\text{O}_2$  ( $\text{CaO}_2$ ), que expresa el transporte de  $\text{O}_2$  a los músculos activos.

$$\text{VO}_{2\text{máx}} = \text{Qtmáx} \times \text{CaO}_2$$

## Respuesta cardiovascular

Muchos estudios han demostrado que la extracción de oxígeno es máxima en el músculo esquelético de los pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca, por lo que el aporte de  $\text{O}_2$  a los tejidos sólo puede aumentarse, incrementando el flujo sanguíneo hacia los músculos<sup>2</sup>. Jondeau et al<sup>3</sup> sugirieron que la limitación de la musculatura esquelética durante la realización de ejercicio aeróbico en pacientes con insuficiencia cardíaca durante la prueba de esfuerzo cardiopulmonar incremental (PECP) contribuiría a la limitación para aumentar el  $\text{VO}_{2\text{máx}}$ . Sin embargo, estos autores demostraron que combinando esfuerzo de extremidades superiores con esfuerzo de extremidades in-



**Figura 1.** Contenido venoso de  $\text{O}_2$  ( $\text{CvO}_2$ ) en vena femoral en relación con el consumo máximo de  $\text{O}_2$  ( $\text{VO}_{2\text{máx}}$ ) en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección disminuida (■), pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada (○) y en sujetos sanos (△). Los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección disminuida eran los que presentaban los valores más bajos de  $\text{CvO}_2$ , hallazgo que también se observa en atletas de alto nivel que realizan entrenamiento de resistencia. Adaptado de Katz et al<sup>4</sup>.

feriores en cicloergómetro no aumentaba el  $\text{VO}_{2\text{máx}}$ , excepto en los pacientes más graves. Todo ello se explicó por una alteración en la extracción de  $\text{O}_2$  por parte del músculo esquelético, o bien por una insuficiente masa muscular en las extremidades inferiores en pacientes caquéticos, con insuficiencia cardíaca.

El estímulo para que la actividad del sistema de transporte cardiovascular de  $\text{O}_2$  sea máxima requiere del trabajo de al menos 10-12 kg de masa muscular. Katz et al<sup>4</sup> compararon el  $\text{CvO}_2$  en vena femoral durante la realización de un ejercicio máximo en pacientes con insuficiencia cardíaca y en controles sanos. En los pacientes con insuficiencia cardíaca, con fracción de eyección disminuida o conservada, el  $\text{CvO}_2$  mínimo alcanzado en el ejercicio pico fue menor que en los controles, con valores de  $2,5 \pm 0,1$ ;  $2,9 \pm 0,2$  y  $5,0 \pm 0,1$  ml/dl, respectivamente. En dicho estudio, la fracción de  $\text{O}_2$  extraída del músculo esquelético en el ejercicio pico fue proporcional al deterioro aeróbico. Algunos pacientes con insuficiencia cardíaca alcanzaron valores de extracción de  $\text{O}_2$  muy altos, a pesar de un  $\text{CvO}_2$  a nivel femoral mínimo, de aproximadamente 1 ml/dl. En sujetos sanos, la extracción máxima de  $\text{O}_2$  aumenta con el entrenamiento de resistencia. En los pacientes con insuficiencia cardíaca, el  $\text{CvO}_2$  femoral más bajo alcanzado en el ejercicio pico se asemeja al que se observa en atletas que realizan entrenamiento de resistencia<sup>5</sup> (fig. 1).

## Respuesta ventilatoria

La limitación de la capacidad de ejercicio en sujetos sanos y en pacientes con patología cardíaca depende fundamentalmente del gasto cardíaco (o aporte de  $\text{O}_2$  a los tejidos), mientras que en los pacientes con enfermedades respiratorias dicha limitación es principalmente ventilatoria. Normalmente, la ventilación máxima ( $\text{V}_E\text{máx}$ ) durante el ejercicio oscila entre el 50 y el 80% de la ventilación voluntaria máxima (VVM), que se puede sostener sólo unos 12-15 s. Dicha VVM puede estimarse a partir del volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $\text{FEV}_1$ ), multiplicando su valor por 35 o 40.

La diferencia entre la VVM y la  $\text{V}_E\text{máx}$  (reserva ventilatoria) suele oscilar alrededor de los 40 l/min, sin que existan diferencias significativas entre la VVM medida directamente o la estimada a partir del  $\text{FEV}_1$ . Se considera que un sujeto está limitado por la ventilación cuando la reserva ventilatoria es menor de 11 l/min. Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) presentan típicamen-

te una  $V_E$  máx igual o próxima a su VVM, y su RER máximo puede ser inferior a 1,1<sup>6,7</sup>. En cambio, los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o hipertensión arterial pulmonar (HAP) tienen una reserva ventilatoria conservada<sup>8</sup>.

La mayoría de las actividades diarias no requieren un esfuerzo máximo. Por lo tanto, un índice ampliamente utilizado de capacidad de ejercicio submáximo es el umbral láctico o anaeróbico (*anaerobic threshold* [AT]), definido por el nivel de ejercicio en el que la ventilación comienza a aumentar de forma exponencial para un determinado incremento de  $VO_2$ . Este aumento en la  $V_E$  es necesario para eliminar el exceso de  $CO_2$  producido por la amortiguación del láctico, pero también existe una contribución refleja metabólico-muscular para aumentar la quimiosensibilidad. Generalmente, el AT se produce al 50-65% del  $VO_2$  máx en sujetos sanos no entrenados, e incrementa con el entrenamiento. Es de interés la observación de que el AT, expresado como porcentaje del  $VO_2$  pico, también aumenta en los pacientes con HAP o insuficiencia cardíaca congestiva grave<sup>8</sup>. La medición del AT se basa, generalmente, en el método de la pendiente-V, derivada a partir de la relación  $VCO_2$ - $VO_2$ . Las ventajas de la medición del  $VO_2$  en el AT en comparación con la medición del  $VO_2$  máx radican en que no es necesario realizar una prueba muy extenuante, y además resulta más segura. Sin embargo, la identificación del AT puede ser difícil, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca severa que presentan acidosis láctica precoz, y a su vez, es menos reproducible que el valor de  $VO_2$  pico o  $VO_2$  máx.

Una variable interesante a evaluar durante la PECP es el equivalente ventilatorio de  $CO_2$  ( $V_E/VCO_2$ ), medida como pendiente o, preferentemente, en el umbral anaeróbico. La expresión de  $V_E/VCO_2$  en función de la  $PCO_2$  al final de la espiración integra los efectos del espacio muerto fisiológico y de la quimiosensibilidad en la respuesta ventilatoria al ejercicio<sup>9</sup>. El  $V_E/VCO_2$  se mide, preferiblemente, en el umbral anaeróbico, puesto que el espacio muerto anatómico disminuye respecto al volumen corriente al aumentar la ventilación inducida por el ejercicio, permitiendo una mejor estimación del espacio muerto fisiológico. Sin embargo, por encima del umbral anaeróbico, se produce un aumento desproporcionado de la ventilación respecto a la demanda metabólica, todo ello debido a la respuesta metabólica muscular y a los efectos quimiorreflejos de la acidosis. Esta es la razón por la cual el  $V_E/VCO_2$ , como medida refleja de la carga de trabajo tolerada o del  $VO_2$ , tiene forma de U en sujetos sanos. Esta curva en forma de U es menos evidente en los pacientes con enfermedades cardiopulmonares. En los pacientes con HP, esta relación  $V_E/VCO_2$  se correlaciona significativamente con el índice cardíaco ( $r = -0,65$ ) ( $p < 0,05$ )<sup>10</sup>.

### Respuesta al esfuerzo en la hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar es una causa de fallo del ventrículo derecho (VD), con afectación variable de la función ventricular izquierda, por lo que consecuentemente existe limitación del gasto cardíaco máximo<sup>11</sup>. Por ello no es sorprendente que los perfiles de las PECP en la insuficiencia cardíaca y en la HAP sean muy similares, con disminución de los valores de  $VO_2$  máx, de la carga de trabajo (W) máxima, del pulso de  $O_2$  y del  $VO_2$  en el AT (fig. 2). A su vez, en estas condiciones también se observa disminución de la relación  $\Delta VO_2$  y  $\Delta W$ , acidosis láctica precoz, aumento del  $V_E/VCO_2$ , disminución de la frecuencia cardíaca máxima y lenta recuperación de la frecuencia cardíaca tras el ejercicio<sup>8,12</sup>. Las mediciones habituales en estas condiciones se reflejan en la tabla 1. Cabe señalar que el  $VO_2$  pico y el pulso de  $O_2$  máximo tienden a ser menores en la HAP en comparación con la insuficiencia cardíaca congestiva en sujetos en clase funcional similar. Esto se explica por una mayor limitación del Qt máximo principalmente por disfunción severa del VD. Por otro lado, los pacientes con HAP presentan valores más altos de ventilación y mayor disminución de la  $PaCO_2$ , sugiriendo mayor quimiosensibilidad.

Ante la pregunta de si el deterioro de la función pulmonar contribuye a una limitación de la capacidad de ejercicio en la HAP, la res-

**Tabla 1**

Variabes de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar incremental en 19 pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) y en 19 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

Variabes	HAP	ICC	p	Límites de referencia
NYHA	2,7 ± 0,1	2,8 ± 0,2	NS	
PM6M (min)	395 ± 30	419 ± 20	NS	
Carga pico (W)	53 ± 5	73 ± 6	< 0,05	129-241
$VO_2$ pico, ml/kg/min	10,1 ± 0,6	12,8 ± 0,8	< 0,01	23-32
AT, % $VO_2$ pico	74 ± 3	71 ± 3	NS	45-65
Pulso $O_2$ pico, ml/lat	5,9 ± 0,4	8,7 ± 0,5	< 0,001	9,1-16,5
RER pico	1,15 ± 0,02	1,19 ± 0,02	NS	1,15-1,25
$V_E$ (l/min) (reposo)	14,3 ± 1,0	11,4 ± 0,8	< 0,03	4,8-7,2
$V_E$ (l/min) (pico)	55 ± 5	55 ± 3	NS	70-108
FC pico (lat/min)	131 ± 5	115 ± 5	0,06	150-178
$V_E/VCO_2$ (reposo)	59 ± 2	49 ± 3	< 0,01	33-35
AT $V_E/VCO_2$	58 ± 3	44 ± 3	< 0,01	26-30
$\Delta VO_2/\Delta W$ en AT	5,3 ± 2,3	8,4 ± 3,8	< 0,02	9-11
Recup. FC, latidos	11 ± 2	10 ± 2	NS	> 12

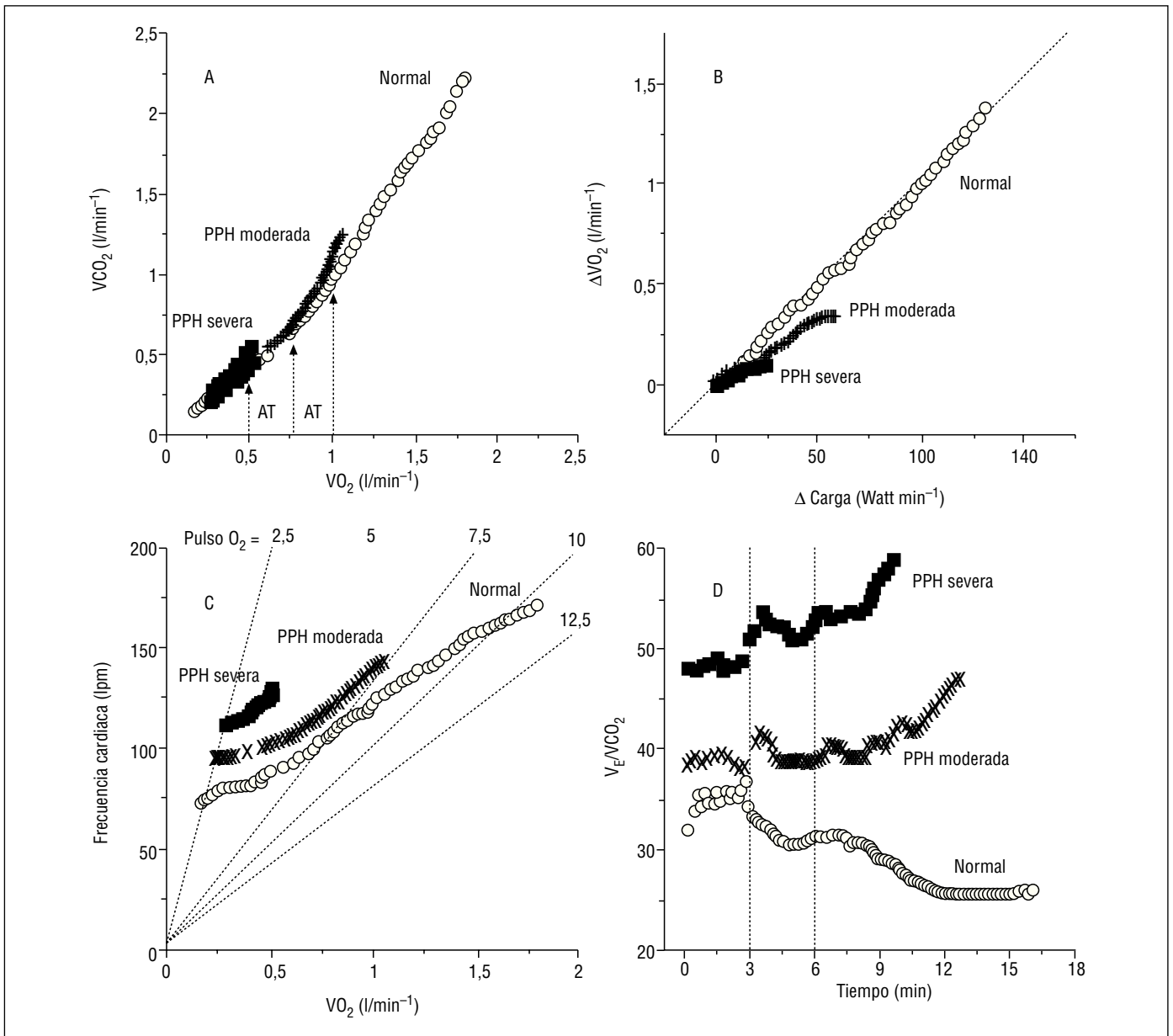
AT: umbral anaeróbico; FC: frecuencia cardíaca; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association; PM6M: prueba de marcha de 6 minutos; RER: coeficiente respiratorio;  $V_E$ : ventilación;  $VCO_2$ : producción de  $CO_2$ ;  $VO_2$ : consumo de oxígeno; W: carga máxima.

Valores expresados como media ± DE.

La prueba de esfuerzo cardiopulmonar incremental y la PM6M en pacientes con similar clase funcional y similar tolerancia al esfuerzo en la HAP y en la ICC son equivalentes. Suelen presentar valores bajos de  $VO_2$  pico, de carga máxima, de pulso de  $O_2$  y de relación  $VO_2$ -carga. También suelen presentar valores elevados de  $V_E/VCO_2$  y la respuesta cronotrópica y la recuperación de la frecuencia cardíaca están afectadas de forma similar<sup>8</sup>.

puesta es no. Es bien sabido que la función ventilatoria en la HAP idiopática está preservada o presenta mínimo deterioro a expensas de una alteración principalmente restrictiva. Los estudios utilizando la sofisticada técnica de eliminación de gases inertes múltiples ha demostrado que las relaciones de las distribuciones ventilación-perfusión ( $V_A/Q$ ) son prácticamente normales en los pacientes con HAP, tanto en reposo<sup>13,14</sup>, como durante el ejercicio<sup>15</sup>. La relación  $V_A/Q$  media aumenta, debido a la mayor ventilación en relación con el Qt, lo que reduce la eficiencia del intercambio de gases y aumenta el espacio muerto fisiológico, calculado a través de la ecuación de Bohr. Sin embargo, la  $PaO_2$  suele ser normal o discretamente baja. En algunos casos, puede existir hipoxemia moderada, explicable por cierto de desequilibrio de las relaciones de  $V_A/Q$ , cuyo impacto sobre la oxigenación arterial está amplificado por la menor  $PO_2$  en sangre venosa mixta causada por una reducción del Qt, que se acentúa durante el ejercicio con el aumento de la demanda de  $O_2$ <sup>13-16</sup>. En algunos pacientes, la hipoxemia puede estar causada por un cortocircuito derecha-izquierda a través de un foramen oval permeable<sup>14</sup>. A pesar de la obliteración vascular, el espacio muerto permanece normal o casi normal, y el aumento del espacio muerto fisiológico explica sólo parcialmente la hiperventilación que se observa en reposo o durante el esfuerzo y no limita la capacidad de ejercicio. También se ha demostrado que la reserva ventilatoria, en pacientes con HAP está preservada<sup>8,12</sup>.

Los pacientes con HP severa hiperventilan no sólo durante el esfuerzo, sino también en reposo e incluso durante el sueño. Esto se explica por una mayor quimiosensibilidad que se relaciona con la gravedad de la enfermedad, de forma muy parecida a lo que ocurre en la insuficiencia cardíaca<sup>9</sup>. En consecuencia, la presencia de hipocapnia, el aumento del  $V_E/VCO_2$  durante el ejercicio y la hiperactividad del sistema nervioso simpático son predictores de una menor supervivencia<sup>17-19</sup>. Las razones de esta mayor quimiosensibilidad y actividad



**Figura 2.** Las gráficas muestran la producción de  $CO_2$  ( $V_{CO_2}$ ) (A) y la frecuencia cardíaca (C) en función del consumo de oxígeno ( $VO_2$ ), a la izquierda, y cambios en  $VO_2$  en función de los cambios en la carga tolerada (B) y el equivalente ventilatorio de  $CO_2$  ( $V_E/V_{CO_2}$ ) en función del tiempo (D), derecha, en un sujeto sano (O) y en 2 pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática o primaria (PPH) de intensidad moderada-severa (+) y muy severa (●). Los pacientes con PPH presentan disminución de la  $V_{CO_2}$  y del  $VO_2$ , aumento de la frecuencia cardíaca en reposo pero disminución de la frecuencia cardíaca máxima, disminución de la relación aumento de  $VO_2$  en función del incremento de carga y aumento del equivalente ventilatorio de  $CO_2$  ( $V_E/V_{CO_2}$ ) en relación con la severidad de la enfermedad. Adaptado de Sun et al<sup>12</sup>.

relativa del sistema nervioso simpático en los pacientes con insuficiencia cardíaca no se conoce con exactitud. Se cree que están involucrados tanto el incremento de las presiones de llenado del hemicorazón derecho, como la activación anómala de los barorreceptores<sup>9</sup>. Esta mayor quimiosensibilidad contribuye al principal síntoma de estos pacientes, la disnea. A largo plazo, la activación del sistema nervioso simpático tiene efectos nocivos tanto sobre el corazón como sobre la circulación pulmonar.

Del mismo modo, puesto que los síntomas de HAP se presentan generalmente durante la actividad física, se ha pensado en una posible contribución de la disfunción del músculo esquelético. Estudios recientes han demostrado una disminución de la fuerza del músculo esquelético en la HAP<sup>20-22</sup>. Sin embargo, al igual que en la insuficiencia cardíaca, esto no se ha demostrado que se asocie a una disminución de la máxima extracción de  $O_2$ . Wong et al<sup>23</sup>, a través de un estudio

hemodinámico invasivo sugirieron que los pacientes con HAP, más que los pacientes con insuficiencia cardíaca, presentan una disminución de la extracción máxima de  $O_2$ , lo cual añadido a la disminución del  $Q_t$  es responsable de la limitación de la capacidad máxima de ejercicio aeróbico<sup>23</sup>. Sin embargo, esta observación podría explicarse por la relación no lineal entre el  $VO_2$  y el  $Q_t$ <sup>24</sup>. Por ello, se piensa que la disminución de la fuerza del músculo esquelético en los pacientes con HAP sea más probablemente debida a esfuerzos aeróbicos breves o como consecuencia de esfuerzos anaeróbicos con producción de lactato.

#### Prueba de esfuerzo cardiopulmonar y prueba de marcha

Debido a la relación lineal entre el  $VO_2$ , el  $Q_t$  y la carga de trabajo tolerada, la velocidad medida al caminar, ya sea en una prueba de

marcha de 12 minutos en sujetos sanos<sup>25</sup> o en una prueba de 6 minutos (PM6M) en sujetos enfermos<sup>29</sup>, es un buen sustituto del  $VO_{2,pico}$ . A veces se produce una discordancia entre el  $VO_{2,pico}$  y la distancia recorrida en la PM6M, con coeficientes de correlación de 0,5-0,7 dependiendo de los estudios y los tamaños poblacionales. Esto se debe a la variabilidad individual en la eficiencia mecánica al caminar<sup>29</sup>. La PM6M es una exploración simple, segura y relativamente barata. En pacientes con HAP, se ha demostrado que la PM6M correlaciona con la clase funcional, es sensible a las intervenciones terapéuticas y es útil para predecir la supervivencia<sup>24,26</sup>. La PM6M es reproducible si presenta una variación intrasujeto menor del 10%; es por ello que cuando se realiza por primera vez se requiere un mínimo de 2 exploraciones separadas 20 min. Mejoras de hasta un 10% en las pruebas iniciales repetidas requieren al menos dos y preferiblemente tres pruebas para obtener resultados fiables. El problema de la PM6M es el llamado «efecto techo» puesto que muchos pacientes con enfermedades cardiopulmonares alcanzan una velocidad máxima de marcha entre los 450 y los 500 m<sup>30</sup>. Es probable que la PM6M mantuviera su capacidad de predicción del  $VO_{2,máx}$  si se permitiera correr durante la realización de la misma<sup>29</sup>.

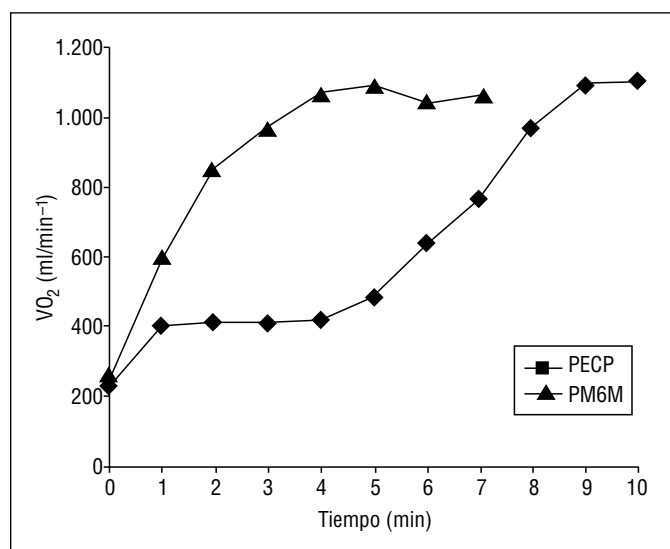
El desarrollo de nuevos equipos portátiles de ergoespirometría (monitorización por telemetría) en los últimos años ha permitido la medición de la ventilación y del intercambio de gases durante las pruebas de marcha. Uno esperaría que en las pruebas de 12 min corriendo o 6 min caminando se estabilizara el intercambio de gases justo debajo del valor del AT, acorde con la velocidad máxima y la mínima sintomatología de disnea, y la conservación prolongada de las reservas de glucógeno. En los pacientes con HP, la PM6M genera una capacidad aeróbica máxima<sup>10</sup>, lo cual difiere de lo que ocurre en la EPOC, en donde la PM6M se comporta de forma consistente como un ejercicio submáximo<sup>33</sup>. Esta afirmación se basa en dos observaciones principales. En primer lugar, existe una clara limitación de la capacidad de transporte de  $O_2$  evaluada por la desaturación de la oxihemoglobina arterial inducida por el ejercicio. Y segundo, y no menos importante, los valores de  $VO_2$  al final de los dos protocolos de ejercicio (PECP incremental en cicloergómetro y PM6M) son similares (fig. 3), a pesar de que las cargas de trabajo generadas por los dos protocolos de ejercicio seguramente son diferentes. La limitación de la capacidad de transporte de  $O_2$  indica que en la HP los factores pulmonares y no pulmonares que determinan la oxigenación arterial son incapaces de satisfacer la demanda de  $O_2$  del músculo durante el ejercicio.

Los pacientes con HP caminan a una velocidad constante y estabilizan sus valores de  $V_E$ ,  $VO_2$  y  $VCO_2$  después de 2-3 minutos (fig. 3), con un valor de RER ligeramente por debajo de 1, siendo los valores de  $VO_2$  en ese momento similares al  $VO_{2,máx}$ <sup>10,31</sup>. El valor similar de  $VO_2$ , alcanzado a una RER más baja, durante la PM6M en comparación con la PECP se explica probablemente por una alteración cinética del  $VO_2$  respecto al rápido aumento de la carga durante la rampa (definida en los protocolos). La mayoría de estos protocolos se basan en incrementos de carga de trabajo cada minuto, mientras que el  $VO_2$  requiere aproximadamente 2-3 min para estabilizarse en pacientes con enfermedades cardiorrespiratorias crónicas.

Cabe destacar también que durante la PM6M en los pacientes con HP el cociente  $V_E/VCO_2$  está anormalmente elevado y su valor aumenta en los pacientes con peor clase funcional<sup>10</sup>. Ello es consistente con la dificultad de estos pacientes para incrementar el  $Q_t$  durante el esfuerzo, por lo que la medición del cociente  $V_E/VCO_2$  durante la PM6M podría constituir una medida indirecta no invasiva del  $Q_t$  y, en consecuencia, ser un marcador práctico para la monitorización de estos pacientes.

### Valor predictivo de las pruebas de esfuerzo en la hipertensión pulmonar

Se ha demostrado que la PM6M es un predictor potente e independiente de supervivencia en la HAP, tanto en la evaluación inicial como



**Figura 3.** Evolución del consumo de oxígeno ( $VO_2$ ) en un paciente con hipertensión arterial pulmonar durante la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) (■) y la prueba de marcha de 6 min (6MWT) (▲). Nótese que en la PM6M, a partir del minuto 4 se alcanza un valor estable de  $VO_2$ , cercano al valor máximo observado en la PECP.

en el control tras tratamiento específico, con valores de corte que van desde los 332 hasta los 400 m<sup>17-19,24,27</sup>. Otras variables de ejercicio que también han demostrado tener importancia pronóstica favorable independiente son: el  $VO_{2,pico} > 10,4$  ml/kg/min, la presión arterial sistólica sistémica en el ejercicio  $> 120$  mmHg<sup>27</sup>, la relación  $V_E/VCO_2$  en el AT  $< 48$  y un aumento en el pulso de  $O_2 > 3,3$  ml<sup>18</sup>.

Hay que subrayar que la importancia de una variable de ejercicio como predictor independiente de supervivencia depende de la población de estudio, que en los trabajos publicados se refiere casi de forma exclusiva a los pacientes con HAP idiopática<sup>18,24,27</sup>, HAP asociada a otros procesos y a pacientes con HP tromboembólica crónica<sup>18</sup>. Además, podrían existir sesgos de selección puesto que todos estos estudios han sido retrospectivos<sup>17,18,24,27,28</sup>. Del mismo modo, no siempre es posible calcular rigurosamente los valores de AT y los análisis uni y multivariantes pueden producir resultados diferentes en función del tamaño de la muestra y el número de variables evaluadas. Otro aspecto importante es que la validez de una variable de ejercicio no debe limitarse a su valor pronóstico de supervivencia, sino que debe integrarse en una evaluación clínica más amplia. Por último, hay que considerar también que la PECP ofrece un apoyo considerable en el diagnóstico diferencial de la disnea y la fatiga asociadas a las actividades de la vida diaria.

### Perspectiva

En resumen, la HP se asocia típicamente a una disminución de la capacidad de ejercicio aeróbico que se explica por una limitación de la respuesta cardíaca a la demanda periférica de  $O_2$ . La PECP es útil para clarificar la medición de la disminución de la capacidad de ejercicio y su diagnóstico diferencial. Las escasas diferencias en las respuestas fisiológicas entre la PECP y la PM6M indican que la capacidad de ejercicio en la HP se puede medir de forma adecuada a través de la PM6M. Prueba que actualmente está perfectamente integrada en la toma de decisiones clínicas, en las estrategias de tratamiento por objetivos y en los nuevos ensayos clínicos basados en eventos o tiempo hasta el deterioro clínico. Al igual que para cualquier otra prueba, la PM6M tiene sus limitaciones, entre ellas la variabilidad individual de la eficiencia mecánica al caminar y el potencial «efecto techo».

Sin embargo, se siguen requiriendo nuevas investigaciones. Sería de enorme interés disponer de sistemas que permitan medir directamente el  $Q_t$  máximo como factor determinante de la capacidad de

ejercicio aeróbico, conocer la extracción de O<sub>2</sub> del músculo esquelético y el acoplamiento de los mecanismos de aporte de O<sub>2</sub> convectivo y difusivo, el papel del espacio muerto fisiológico frente a la quimiosensibilidad en la determinación de la disnea, los efectos de las pruebas de esfuerzo de resistencia con mediciones de ejercicio aeróbico y anaeróbico, y si la relevancia pronóstica de las variables de ejercicio son similares en la HAP idiopática, en las formas asociadas o en la HP tromboembólica crónica. Del mismo modo, tampoco sabemos todavía si las variables de ejercicio pueden predecir la estabilidad clínica en la HAP.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
2. Lejemtel TH, Testa M, Jondeau G. Direct and indirect assessment of skeletal muscle blood flow in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:2249-54.
3. Jondeau G, Katz SD, Zohman L, Goldberger M, McCarthy M, Bourdarias JP, et al. Active skeletal muscle mass and cardiopulmonary reserve. Failure to attain peak aerobic capacity during maximal bicycle exercise in patients with severe congestive heart failure. *Circulation*. 1992;86:1351-6.
4. Katz SD, Maskin C, Jondeau G, Cocke T, Berkowitz R, Lejemtel T. Near-maximal fractional oxygen extraction by active skeletal muscle in patients with chronic heart failure. *J Appl Physiol*. 2000;88:2138-42.
5. Richardson RS, Knight DR, Poole DC, Kurdak SS, Hogan MC, Grassi B, et al. Determinants of maximal exercise VO<sub>2</sub> during single leg knee-extensor exercise in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1995;268:H1453-61.
6. Pynnaert C, Lamotte M, Naeije R. Aerobic exercise capacity in COPD patients with and without pulmonary hypertension. *Respir Med*. 2009;104:121-6.
7. Cote CG, Pinto-Plata V, Kasprzyk K, Dordelly LJ, Celli BR. The 6-min walk distance, peak oxygen uptake and mortality in COPD. *Chest*. 2007;132:1778-85.
8. Deboeck G, Niset G, Lamotte M, Vachiéry JL, Naeije R. Cardiopulmonary exercise testing in pulmonary arterial hypertension and in congestive heart failure: what are the differences? *Eur Respir J*. 2004;23:747-51.
9. Naeije R, Van de Borne P. Clinical relevance of autonomic nervous system disturbances in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2009;34:792-4.
10. Blanco I, Villaquiran C, Valera JL, Molina M, Xaubet A, Rodríguez-Roisin R, et al. [Maximum oxygen uptake during six minute walk test in interstitial lung disease and in pulmonary hypertension]. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:122-8.
11. Champion HC, Michelakis ED, Hassoun PM. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle-pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications. *Circulation*. 2009;120:992-1007.
12. Sun XG, Hansen EJ, Oudiz R, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;104:429-35.
13. Dantzker DR, Bower JS. Mechanisms of gas exchange abnormality in patients with chronic obstructive pulmonary vascular disease. *J Clin Invest*. 1979;64:1050-5.
14. Melot C, Naeije R, Mols P, Vandebossche JL, Denolin H. Effects of nifedipine on ventilation/perfusion matching in primary pulmonary hypertension. *Chest*. 1983;83:203-7.
15. Dantzker DR, D'Alonzo GE, Bower JS, Popat K, Crevey BJ. Pulmonary gas exchange during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130:412-6.
16. Hallstrand TS, Boitano LJ, Johnson WC, Spada CA, Hayes JG, Raghu G. The timed walk test as a measure of severity and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2005;25:96-103.
17. Hoepfer MM, Pletz H, Welte T. Prognostic values of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007;29:944-50.
18. Groenenhoff H, Vonk-Noordegraaf A, Boonstra A, Spreeuwenberg MD, Postmus PE, Bogaard HJ. Exercise testing to estimate survival in pulmonary hypertension. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40:1725-32.
19. Ciarka A, Doan V, Velez-Roa S, Naeije R, Van de Borne P. Prognostic significance of sympathetic nervous system activation in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:1269-75.
20. Bauer R, Dehnert C, Schoene P, Filusch A, Bärtsch P, Borst MM, et al. Skeletal muscle dysfunction in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*. 2007;101:2366-9.
21. Mainguy V, Maltais F, Saey D, Gagnon P, Martel S, Simon M, et al. Peripheral muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Thorax*. 2010;65:113-7.
22. Tolle J, Waxman A, Systrom D. Impaired systemic oxygen extraction at maximum exercise in pulmonary hypertension. *Med Sci Sport Exerc*. 2008;40:3-8.
23. Wong YY, Van Laarse W, Vonk-Noordegraaf A. Reduced systemic oxygen extraction does not prove muscle dysfunction in PAH. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40:1554-5.
24. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of 6-minute walk test in patients with pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:487-92.
25. Cooper KH. A means of assessing maximal oxygen intake. Correlation between field and treadmill testing. *JAMA*. 1968;203:135-8.
26. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346:896-903.
27. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:780-8.
28. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Höffken G, Kleber FX, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension. Importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*. 2002;106:319-24.
29. Naeije R. The six minute walk distance in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2010;137:1258-60.
30. Degano B, Sitbon O, Savale L, Garcia G, O'Callaghan DS, Jaïs X, et al. Characterization of PAH patients walking more than 450 m in 6-min at diagnosis. *Chest*. 2010;137:1297-303.
31. Deboeck G, Niset G, Vachiéry JL, Moraine JJ, Naeije R. Physiologic response to the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2005;26:666-72.
32. Meyer FJ, Lossnitzer D, Kristen AV, Kübler W, Katus HA, Borst MM. Respiratory muscle dysfunction in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2005;25:125-30.
33. Troosters T, Vilaro J, Rabinovich R, Casas A, Barbera JA, Rodríguez-Roisin R, et al. Physiological responses to the 6-min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2002;20:564-9.