REVISTA ESPAÑOLA DE

HIPERTENSIÓN PULMONAR

Volumen I - Nº 2
Junio de 2011

EDITORIAL

Tendencias en hipertensión arterial pulmonar
Adolfo Baloira Villar, Miguel Ángel Gómez Sánchez

REVISIONES

El papel del gen *BMPR2* en la hipertensión arterial pulmonar
Diana Valverde, Guillermo Pousada

Hipertensión pulmonar en la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema
Elena Bollo de Miguel

Controversias en la prueba de 6 minutos caminando en el control de la HAP
Carlos Vilariño Pombo, Adolfo Baloira Villar, María Luisa Torres Durán

LA IMAGEN

Sarcoma de la arteria pulmonar simulando HPTEC
Gustavo A. Prieto, José M. Cortina

NOVEDADES BIBLIOGRÁFICAS

Artículos de interés de revistas internacionales
Pedro Rigueiro Veloso

AGENDA

Congresos, cursos y reuniones nacionales e internacionales

EDITA
Línea de Comunicación

REVISTA ESPAÑOLA DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

© 2011 Línea de Comunicación.
C/ Concha Espina, 8, 1º D - 28036 Madrid
Teléfono: 91 411 00 32 - Fax: 91 411 01 46
E-mail: redaccion@revistahp.es
ISSN: 2173-9501
Soporte válido: Nº 15/11 - R - CM
Depósito Legal: M-10663-2011
Título abreviado: Rev. Esp. Hipert. Pulm.

EDITA
Línea de Comunicación

Reservados todos los derechos. No está permitida la reproducción total o parcial de esta revista, ni su tratamiento informático, ni la transmisión de ninguna forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro u otros métodos, sin el permiso previo de los titulares del Copyright.

El soporte editorial ha sido financiado por Pfizer

COMITÉS

DIRECTORES

Adolfo Baloira Villar
Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario de Pontevedra. Pontevedra

Miguel Ángel Gómez Sánchez
Unidad de Insuficiencia Cardiaca, Trasplante e Hipertensión Pulmonar. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

COMITÉ DE REDACCIÓN

Juan Albert Barberá Mir	Servicio de Neumología. Instituto Clínico del Tórax. Hospital Clínic. Barcelona.
Pilar Escribano Subías	Unidad Multidisciplinar de Hipertensión Pulmonar. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.
Javier Gaudó Navarro	Unidad de Hipertensión Pulmonar. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.
Antonio Román Broto	Servicio de Neumología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.
Julio Sánchez Román	Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.
Julio Sandoval Zárate	Departamento de Cardiopulmonar. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Ciudad de México.

COMITÉ ASESOR

Luis Almenar Bonet	Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.
Rafael Alonso González	Servicio de Cardiología. Hospital Regional Universitario Infanta Cristina. Badajoz.
José María Borro Maté	Servicio de Cirugía Torácica y Trasplante Pulmonar. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña.
Patricia E. Carreira Delgado	Servicio de Reumatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.
José Manuel Cifrián Martínez	Unidad de Trasplante Pulmonar. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.
José María Cortina Romero	Servicio de Cirugía Cardiovascular. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.
Mª Jesús del Cerro Marín	Unidad de Hipertensión Pulmonar Pediátrica. Servicio de Cardiología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz. Madrid.
Mª Victoria Egurbide Arberas	Servicio de Medicina Interna. Hospital de Cruces. Baracaldo (Bizkaia).
Pilar Morales Marín	Unidad de Trasplante Pulmonar. Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.
Mikel Oribe Ibáñez	Servicio de Neumología. Hospital Galdakao. Galdakao (Bizkaia).
Isabel Otero González	Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña.
Gregorio Miguel Pérez Pérez	Unidad de Circulación Pulmonar. Servicio de Neumología. Hospital General de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria (Las Palmas).
Pedro Rigueiro Veloso	Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela (A Coruña).
Juan José Ríos Blanco	Servicio de Medicina Interna. Grupo Hipertensión Pulmonar La Paz (GRUHPAZ). Hospital Universitario La Paz. Madrid.
Francisco Santos Luna	Unidad de Trasplante e Hipertensión Pulmonar. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.
Javier Segovia Cubero	Unidad de Insuficiencia Cardiaca, Trasplante e Hipertensión Pulmonar. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda (Madrid).

SUMARIO

REVISTA ESPAÑOLA DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

Volumen I - Nº 2
Junio de 2011

EDITORIAL

Tendencias en hipertensión arterial pulmonar 5
Adolfo Baloira Villar, Miguel Ángel Gómez Sánchez

REVISIONES

El papel del gen *BMPR2* en la hipertensión arterial pulmonar 6
Diana Valverde, Guillermo Pousada

Hipertensión pulmonar en la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema 13
Elena Bollo de Miguel

Controversias en la prueba de 6 minutos caminando en el control de la HAP 20
Carlos Vilariño Pombo, Adolfo Baloira Villar, María Luisa Torres Durán

LA IMAGEN

Sarcoma de la arteria pulmonar simulando HPTEC 26
Gustavo A. Prieto, José M. Cortina

NOVEDADES BIBLIOGRÁFICAS

Artículos de interés de revistas internacionales 28
Pedro Rigueiro Veloso

AGENDA

Congresos, cursos y reuniones nacionales e internacionales 33

Tendencias en hipertensión arterial pulmonar

Adolfo Baloira Villar,
Miguel Ángel Gómez Sánchez

Directores de Revista Española de Hipertensión Pulmonar.

En este segundo número de la Revista Española de Hipertensión Pulmonar se discuten tres aspectos muy interesantes de la enfermedad. Quizá uno de los más importantes hitos en el conocimiento de la patogenia de la HAP fue el hallazgo de una mutación en el gen que codifica *BMPR2*, es decir, el receptor tipo 2 de las proteínas morfogenéticas del hueso como base de la mayor parte de los casos familiares de la enfermedad. Ello sucedió hace poco más de 10 años, y desde entonces hemos aprendido mucho de la genética y de la patogenia de la HAP. Por ejemplo, sabemos que un importante número de pacientes con HAP etiquetada como idiopática o asociada a otras enfermedades tiene también mutaciones en éste u otros genes. En la última reunión de expertos en Dana Point se acuñó el término HAP hereditaria con alteración genética desconocida haciendo mención a que posiblemente muchos pacientes tengan una base genética como causa de su enfermedad, aunque no la hayamos identificado. La Dra. Diana Valverde hace una extensa revisión del tema.

Recientemente ha cobrado mucho interés lo que podríamos considerar un nuevo síndrome, la asociación de enfisema y fibrosis pulmonar. No se trata simplemente de la suma de dos entidades, dado que tiene características propias que lo separan de otras enfermedades. Uno de ellos es la alta prevalencia de HAP. La Dra. Elena Bollo describe con precisión los conocimientos actuales de la HAP en esta asociación.

En tercer lugar, el Dr. Carlos Vilariño da una vuelta de tuerca al test de 6 minutos, la prueba más universalmente utilizada en pacientes con HAP para valorar la capacidad de esfuerzo y el pronóstico. Se ha discutido mucho sobre multitud de aspectos de esta prueba desde que se utilizó como principal objetivo en los ensayos clínicos con los fármacos específicos para conseguir su aprobación por las agencias reguladoras. Su simplicidad y buena correlación con otras pruebas más complejas y costosas lo han asentado en la clínica, pero sigue teniendo sombras que se comentan en el artículo.

No dejen de ver la excelente imagen que nos presenta el Dr. Cortina, una rareza tanto en sí misma como por su presentación. Por último, una cuidada revisión bibliográfica actualizada realizada por el Dr. Pedro Rigueiro y una agenda de congresos completan este número. Esperamos que lo disfruten y contribuya a mejorar un poco más su conocimiento de esta interesante y grave enfermedad.

El papel del gen *BMPR2* en la hipertensión arterial pulmonar

Diana Valverde,
Guillermo Pousada

Departamento de Bioquímica, Genética e Inmunología. Facultad de Biología. Universidad de Vigo. Vigo (Pontevedra).

RESUMEN. La proteína codificada por el gen *BMPR2* (Bone morphogenetic protein receptor II) pertenece a la superfamilia de los factores transformantes de crecimiento de tipo beta (Transforming growth factor beta, TGF) que comprende factores de crecimiento y citoquinas que controlan la proliferación, migración, diferenciación celular, apoptosis. Los defectos en el gen *BMPR2* se han descrito en, al menos, el 50% de los probandos con hipertensión arterial pulmonar y presentan una forma e impacto muy variado.
Palabras clave: hipertensión pulmonar arterial, BMPR2, proteínas morfogénicas de hueso.

ABSTRACT. The protein encoded by the gene *BMPR2* (Bone morphogenetic protein receptor II) belongs to the superfamily of transforming growth factor type beta (Transforming growth factor beta, TGF), which includes growth factors and cytokines that control proliferation, migration, cell differentiation, apoptosis. Defects in the *BMPR2* gene have been described in at least 50% of probands with pulmonary arterial hypertension with different implications.
Key words: pulmonary arterial hypertension, BMPR2, bone morphogenetic protein.

Correspondencia: Diana Valverde – Departamento de Bioquímica, Genética e Inmunología
Facultad de Biología – Universidad de Vigo – Campus Lagoas-Marcosende – 36310 Vigo (Pontevedra)
Teléfono: 986 811 953 – E-mail: dianaval@uvigo.es

Las proteínas morfogénicas de hueso (BMPs)

Las proteínas morfogenéticas de hueso (*bone morphogenetic proteins*, BMPs) son una familia de proteínas que inducen la formación de hueso en lugares extracelulares *in vivo*. Estas BMPs actúan en osteoblastos y condriocitos, así también en otros tipos celulares, incluyendo neurocélulas. Estas proteínas desarrollan importantes funciones durante el desarrollo embrionario y en el mantenimiento de la homeostasis postnatal de varios órganos y tejidos, mediante el control de la diferenciación celular, proliferación y apoptosis[1].

Hasta hoy se han caracterizado unos 20 miembros de esta familia BMP. Los miembros de esta familia incluyen desde BMP1 a BMP6, BMP7 (También denominada Osteogenic Protein 1; OP1), BMP8 (OP2) y otras. Las proteínas morfogenéticas de hueso consisten en un subgrupo de la superfamilia de los factores transformantes de crecimiento beta que incluye TGFs, activinas, nodal, sustancia inhibidora Müller, factores de crecimiento, lateralidad y diferenciación[2].

Las BMPs se expresan como largos precursores proteicos. La molécula completa consta de un péptido señal en posición N-terminal, que dirige a la proteína hacia la vía secretora, un dominio central que asegura un correcto ensamblaje y el extremo C terminal del péptido maduro. Cada monómero está estabilizado por tres uniones intramoleculares disulfuro, formadas entre 6 residuos de cisteína altamente conservados.

La rotura de la proproteína mediante serinas endoproteasas a través del aparato de Golgi da lugar a la proteína madura, que será secretada. Tras su secreción, las BMPs pueden unirse a la matriz extracelular, a antogonistas solubles, a correceptores o a receptores serina/treonina quinasa. Tras la unión se induce la transducción de la señal, que

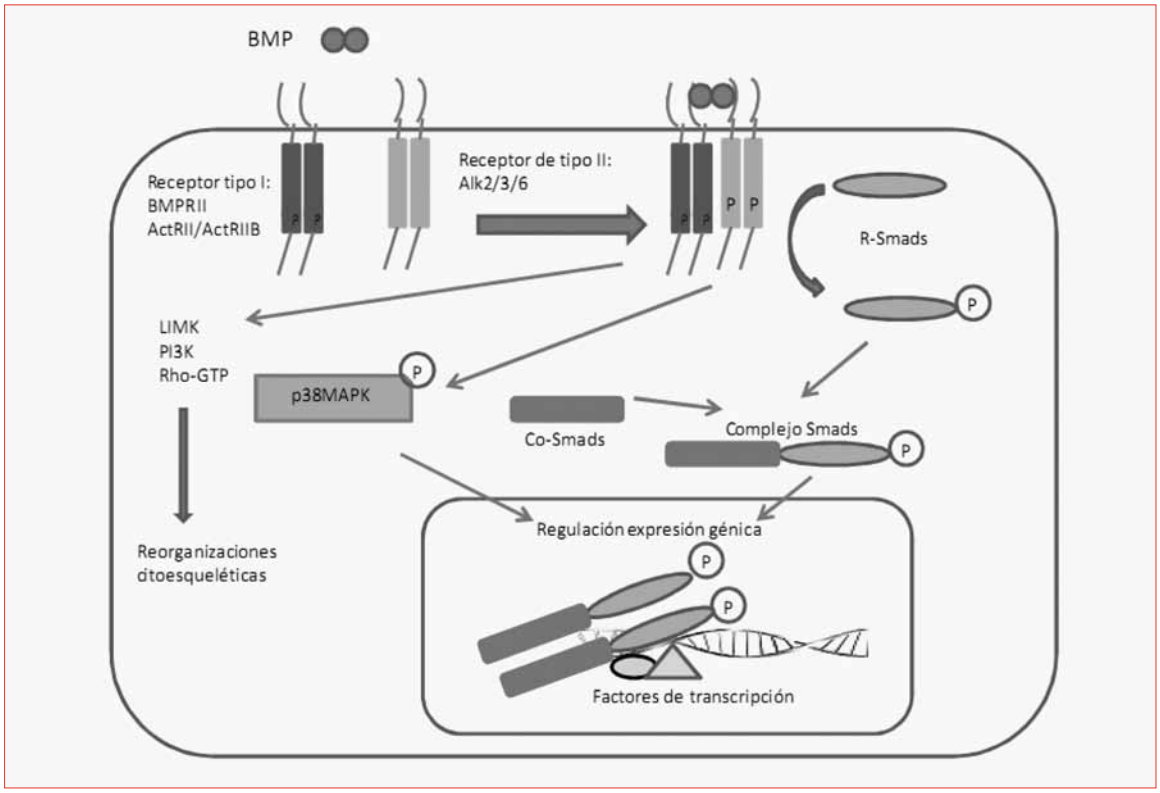

Figura 1.- Mecanismo de actuación de las vías de señalización BMP.

puede dar lugar a respuestas transcripcionales (señalización Smad) o respuestas no transcripcionales (reestructuraciones citoesqueléticas).

La especificidad de la señalización viene determinada por elementos como moduladores extracelulares, receptores de transmembrana, receptores adyuvantes proteínas citosólicas asociadas al receptor[3].

La activación de estas moléculas BMPs ocurre mayoritariamente por homodimerización, los dímeros se unen mediante enlaces covalentes disulfuro, por lo que es necesario un residuo de cisteína más en cada monómero. Puede ocurrir heterodimerización, y estos heterodímeros han sido descritos como activadores más potentes que sus homodímeros.

Los ligandos BMPs se unen y activan complejos heteroméricos que contienen dos receptores serina/treonina quinasa de tipo I y otros dos de tipo II. Se han identificado 6 receptores distintos que se unan a BMPs. Los receptores de tipo I incluyen Activin receptor type 1A (ActRIA o Alk2), receptor BMP tipo 1A (BRIA o Alk3) y receptor BMP tipo 1B (BRIB o Alk6). Estos forman complejos heteroméricos con receptores de tipo II; receptor BMP de tipo II (BMPRII), receptor de Activina tipo IIA y IIB (ActRIIA y ActRIIB)[4].

La formación de los complejos ligando-receptor no se deciden en base tan solo a la afinidad del ligando al receptor, sino que factores como el nivel de ligandos, de receptores y de cofactores, así como la presencia o ausencia de complejos preformados por receptores de tipo I y tipo II en la superficie de la membrana, influyen también, creando una gran diversidad en las vías de señalización BMP[5].

Tras la estimulación del ligando y su activación mediante la unión de receptores de tipo II, los receptores de tipo I fosforilan a unos receptores activados denominados Smads (R-Smads) particularmente a Smad1/5/8. Estos R-Smads fosforilados forman, a su vez, un complejo heteromérico con unas Smad mediadoras denominadas co-Smad; en mamíferos la más importante es la Smad4. Este complejo se transloca hacia el núcleo. En el núcleo, este complejo se une a una gran variedad de promotores para regular la transcripción génica de determinados genes en cooperación con factores represores y activadores que modulan la expresión[6] (Figura 1).

Recientemente se han descubierto nuevas vías de señalización. Los BMPs también activan cascadas MAPK mediadas por TAK1/TAB1, dando lugar a la activación de p38 y JNK[7].

En los últimos años han despertado mucho interés las vías BMP que no producen respuestas transcripcionales. Los receptores BMP son capaces de controlar de manera inmediata procesos celulares muy tempranos como los reordenamientos citoesqueléticos a través de vías que incluyen la activación de PI3K, pequeñas Rho-GTPasas y LIMK. Todas estas vías están implicadas en los mecanismos de polaridad celular y migración. La manera en que estas respuestas no transcripcionales de BMP dependen de factores como receptores adyuvantes e interferencias con otras vías adicionales no se ha podido esclarecer[8].

El gen *BMPR2* en hipertensión arterial pulmonar

La Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) se caracteriza por proliferación anormal de las células de músculo liso y apoptosis, acompañado por vasoconstricción de pequeñas arterias, como también disfunción endotelial y un remodelado aberrante. La HAP se caracteriza por el aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP) que conduce al fallo del ventrículo cardiaco derecho y a la muerte prematura[9].

La HAP puede ser heredable, idiopática o asociada a exposición de drogas o toxinas (derivados de fenfluramina o síndrome de aceite tóxico), u otras condiciones médicas, incluyendo enfermedades del tejido conectivo, infección por el virus de inmunodeficiencia humano, enfermedad congénita cardíaca e hipertensión portal[10].

Los estudios genéticos mediante análisis de ligamiento en familias afectadas de HAP demostraron ligamiento a una región del brazo corto del cromosoma 2, en 2q33.

En el año 1996 se describió una familia de ascendencia europea con hipertensión arterial pulmonar que presentaba una región de ligamiento en el cromosoma 2 de 27 centimorgan (cM) en 2q31-q32[11]. En el año 1997, el mismo grupo describe una segunda familia de origen hispano acusada de la misma enfermedad cuyo análisis también reveló la cosegregación de la misma región del cromosoma 2[12].

En 1997, Nichols y cols., utilizando estudios de ligamiento, lograron acotar una región entre dos marcadores del cromosoma 2 estableciendo un intervalo mínimo de 25 cM en 6 familias afectas[13].

En el trabajo de Deng y cols., en el año 2000, realizan el estudio de ligamiento en 72 individuos afectos pertenecientes a 35 familias de HAP y en 319 individuos controles. Localizan la zona de segregación en una región telomérica del cromosoma 2 coincidiendo con los trabajos anteriormente publicados[14].

En ese mismo año y el mismo grupo analizan la variación genética de las secuencia codificante de tres genes candidatos en la región acotada en el cromosoma 2, examinando a 22 individuos de 19 familias afectas de HAP familiar. Los genes *CD28* y *CTLA4* localizados en la región de segregación eran candidatos debido a su vinculación con la regulación del sistema inmune. No encontraron ninguna variación para *CD28*. Mientras que para *CTLA4* se detectó un polimorfismo de una sola base (single nucleotide polimorphism, SNP) 49A/G que da lugar a un cambio no-conservativo en la estructura proteica. Este polimorfismo se encontró en homocigosis en algunos pacientes y en uno de los controles. Como esto no se ajustaba a los patrones de la patología, se descartó su implicación en la enfermedad. El tercer candidato fue el gen que codifica para *BMPR2* que se escogió en base a su función en la ruta de señalización mediada por BMP de la morfogénesis del pulmón. En este trabajo se estableció la estructura del gen, definiendo intrones y exones[15].

Estructura del gen *BMPR2*

La proteína BMPR-II pertenece a la superfamilia del TGF que comprende factores de crecimiento y citoquinas que controlan la proliferación, migración, diferenciación celular, apoptosis, esta superfamilia presenta una alta conservación evolutiva entre especies donde se engloban a las proteínas óseas morfogenéticas[16].

El gen *BMPR2* se localiza en el cromosoma 2q33, está formado por 11.461 pb (pares de bases) y codifica para una proteína de 1.038 aminoácidos. Este gen está dividido en 13 exones de diferente tamaño, siendo el exón 12 el más grande (1.280 pb) y el exón 5 el más pequeño (92 pb).

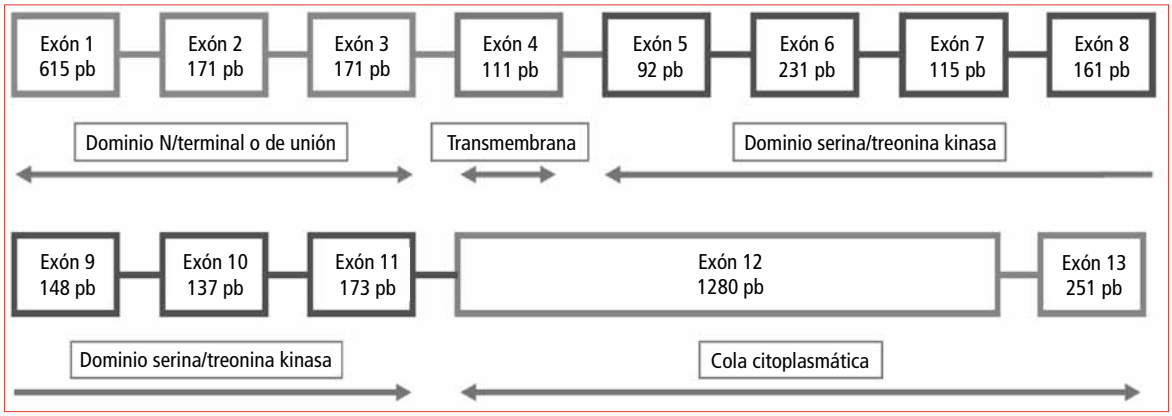

Figura 2.- Esquema de los exones del gen BMPR2, su tamaño y su correspondiente dominio proteico.

La proteína se organiza en 4 dominios funcionales altamente conservados a través de la familia TGF. Tiene un dominio N-terminal o dominio de unión, codificado por los exones del 1 al 4, una región transmembrana individual, codificada por el exón 4, un dominio serina/treonina quinasa, codificada por los exones del 5 al 11, y una larga cola citoplasmática codificada principalmente por el exón 12, característica única de los receptores TGF-β[9, 10]. Esta región citoplasmática comprende casi el 50% de la proteína codificada por los exones 11, 12 y 13; sin embargo, su función es desconocida. Se genera una segunda isoforma corta (con tan solo 530 aminoácidos) del exón 12 por procesado o *splicing* alternativo del RNA, que se expresa ubicuamente en cualquier tejido; sin embargo, la función de esta isoforma todavía no se conoce *in vivo*, pero se sabe que esta segunda isoforma es capaz de fosforilar a las proteínas Smads[15] (Figura 2).

Los defectos en el gen *BMPR2* se han descrito en más del 50% de los probandos con HAP y presentan una forma e impacto muy variado. Muchas de estas mutaciones pueden alterar el marco de lectura y otras alteran los aminoácidos altamente conservados dentro de los dominios de la proteína BMPR-II[16]. Las diferentes mutaciones producen defectos funcionales muy variados que incluyen desde la retención intracelular del receptor mutante hasta la interrupción de la capacidad de señalización mediada por las proteínas Smad. Por el contrario, se ha demostrado que todas las mutaciones deletéreas conducen a la activación constitutiva de la ruta p38MAPK.

Un tercio de las variaciones descritas en el gen *BMPR2* están localizadas en la cola citoplasmática. Sin embargo, es poco probable que estas mutaciones tengan alguna relación con el *splicing* del exón 12 ni con la formación de la segunda isoforma. Esta región de la proteína interacciona con proteínas del tipo dineina que intervienen en la formación y función de los microtúbulos[10, 16].

El conocimiento de la estructura y función del receptor de la superfamilia del TGF ha sido muy importante para determinar el impacto de las mutaciones del gen *BMPR2* en la HAP. Del mismo modo, teniendo en cuenta las distintas partes del gen, también se han confirmado las regiones necesarias para la actividad fisiológica normal[10].

Mutaciones en el gen *BMPR2*

Desde la identificación como gen responsable se han publicado estudios en distintas familias y afectos. Así, Deng y cols.[15] encontraron mutaciones en 9 familias de las 19 estudiadas, todas las mutaciones detectadas parecían bloquear las funciones del receptor BMPRII. Cinco predecían una parada prematura de la proteína BMPR-II en los exones 4, 6, 8, 12. Además se detectó un cambio en el exón 11 en tres familias, G1472A. El mismo aminoácido arginina cambiaba por glutamina (1472G/A) en una familia con un caso esporádico, siendo la primera referencia de la implicación de este gen en casos esporádicos.

La mutación en el exón 4 se sitúa en el dominio transmembrana, y las de los exones 6, 8, y 11 está en el dominio quinasa. Los estudios funcionales demostraron que estas mutaciones daban lugar a receptores no funcionales incapaces de fosforilar

a los receptores de tipo I y propagar la señal desde el ligando BMP, puesto que carecían del dominio quinasa. La falta de la actividad quinasa era consistente con un modelo de haploinsuficiencia, en donde la proteína producida por una sola copia de un gen normal no es suficiente para garantizar una función normal. Alternativamente, estos productos de terminación prematura podrían actuar de manera dominante negativa, como se ha visto en otros genes TβRII[17] y endoglin[18] en donde el producto del gen defectuoso interfiere con la acción del alelo normal. Dado que BMPRII está presente en la superficie celular como un dímero, tan solo el 25% de esos complejos sería funcional. El aminoácido Arginina es el aminoácido que más cambia en la patología molecular, se supone que este cambio es importante para la proteína. La mutación en el exón 12 ocurre en el dominio intracelular C-terminal de función desconocida, que es único para *BMPR2*.

En el trabajo de Thompson y cols., analizan a 50 individuos con diagnóstico de HAP sin historia familiar, en un 26% de los casos esporádicos se detectan mutaciones en el gen *BMPR2.* Se identificaron 11 mutaciones en heterocigosis, de las cuales 3 no producían cambio de aminoácido, otras tres sí y cinco producían un cambio en la pauta de lectura de la secuencia de animoácidos. Cuando analizaron a los padres en aquellos 5 casos de los que disponían de ADN, detectaron tres casos de transmisión paterna. Se observa una penetrancia reducida para el efecto de las mutaciones en el gen *BMPR2,* ya que los padres portadores de la misma mutación que los hijos no presentaban ningún tipo de patología clínica, indicando que podrían existir otros genes modificadores sobre la acción de BMPR-II[19].

En el estudio de Machado *et al.* se describen 26 mutaciones en heterocigosis en 23 de 47 familias y 3 individuos esporádicos. Quince de las 26 mutaciones son de cambio en la pauta de lectura de la secuencia de aminoácidos (9) o presentan mutaciones sin sentido (6) que dan lugar a una molécula de BMPR-II truncada. Las mutaciones de cambio de pauta de lectura están dispersas a través de toda la secuencia del gen. Las seis mutaciones sin sentido están localizadas en los exones 4, 6, 8 y 12. La mutación R332X del exón 8 se ha detectado en dos familias con otra mutación sin sentido (R584X y R899X) en el exón 12. Se detectan cuatro mutaciones de cambio de sentido en los exones 3, 9 y 11. Se confirma la hipótesis del mecanismo molecular de haploinsuficiencia en la herencia dominante de HAP. Se pone en evidencia la necesidad de otros factores bien genéticos o bien ambientales para la expresión de esta patología[20].

Hasta ahora se han descrito alrededor de trescientas mutaciones que afectan a este gen en afectos de HAP, utilizando distintas metodologías moleculares. En casos familiares, cerca del 70% de los pacientes se ha detectado alguna mutación; en los casos sin historia familiar, el porcentaje de detección varía entre los distintos centros desde un 10% hasta 40%. Se han detectado todo tipo de mutaciones en este gen, siendo las más prevalentes las que predicen una proteína truncada como mutaciones que generan un codon de parada (*nonsense*) con un 29% de implicación, las que alteran la pauta de lectura de la cadena aminoacídica (*frame-shift*) con un 24%, las que alteran las pautas de procesado del gen con un 9%, y aquellas que implican duplicaciones o deleciones del gen abarcando un 6%[10].

Las mutaciones de pérdida de sentido (*missense*) se agrupan en regiones del gen indispensables para la actividad señalizadora como son los exones 2, 3, 6-9, 11 y 12. Las mutaciones descritas en los exones 2 y 3 afectan a unos residuos de cisteína importantes para el mantenimiento de la conformación proteica. Estas mutaciones de pérdida de sentido afectan también en gran medida a las regiones que codifican para el dominio quinasa de la proteína, afectando a la capacidad catalítica de la proteína y anulando la vía de señalización Smad[10].

Mutaciones en el gen *BMPR2* en población española afecta de HAP

En la literatura científica tan solo hay dos trabajos sobre población española afecta de HAP. En el trabajo de Baloira y cols.[21] se estudiaron a 8 pacientes con HAP esporádica. El análisis de *BMPR2* se realizó mediante la utilización de técnicas de PCR (reacción en cadena de la polimerasa), SSCP (análisis de polimorfismo de hebra simple) y secuenciación. Se detectaron cambios en tres pacientes, dos mutaciones de cambio de sentido (p.A268V y p.T10W), el tercer cambio se localizó en el intrón 2 a 54 pb del inicio del exón

3, sin que se pudiese determinar su implicación en la patología.

En el trabajo de Portillo y cols.[22], analizaron el gen BMPRII en 17 pacientes, 8 con HAP familiar y 9 con HAP esporádica. Este ha sido el primer estudio de análisis de mutaciones en el gen BMPR2 en casos familiares de HAP en población española. Tan solo se detectaron 2 mutaciones en casos de HAP familiar, indicando una penetrancia del 25% en este grupo. Este porcentaje es bajo si se compara con otros trabajos publicados que indican que un 70% de los pacientes con HAP familiar presentan mutaciones en *BMPR2*. Una explicación posible para esta diferencia podría ser la gran heterogeneidad de nuestra población, que podría implicar la participación de otros genes no estudiados todavía en la patogénesis de HAP.

Para la HAP esporádica la prevalencia de las mutaciones en el gen *BMPR2* es del 11% en Portillo y cols. y del 25% en el trabajo de Baloira y cols. Esto está en concordancia con los datos publicados en los que se describen valores muy dispares que varían entre un 11% a 40%.

Los datos estimados de ambos trabajos hay que tomarlos con prudencia puesto que son series muy pequeñas con pocos pacientes. Otro punto a tener en cuenta en ambos trabajos son las limitaciones técnicas, ya que se ha utilizado la técnica de SSCP; para esta técnica, la eficiencia descrita es de 80% cuando se compara con los análisis de secuenciación; por lo tanto, la utilización de esta técnica podría estar enmascarando alguna mutación no detectada.

El estudio de series más largas, con técnicas metodológicas de mayor poder de resolución mejoraría de una manera eficaz la tasa de detección de mutaciones en todos los casos. Asimismo, el estudio familiar en el caso de detección de mutación nos ayudaría a establecer un diagnóstico más temprano, o a establecer un seguimiento en aquellos pacientes portadores de la mutación sin síntomas clínicos hasta el momento, de tal manera que pudiésemos establecer el grado de penetrancia que presenta este gen en nuestra población. No podemos excluir que otros factores contribuyan a la patogénesis de la enfermedad que actúen como moduladores de la enfermedad en presencia de un genotipo favorecedor.

BIBLIOGRAFÍA

1 - Lowerya JW, de Caestecker MP. BMP signaling in vascular development and disease. Cytokine and Growth Factor Reviews 2010;21:287-98.

2 - Zheng S, Chen J, Shen H. Controlling of bone morphogenetic protein signalling. Cellular Signalling 2010;22:888-93.

3 - Sieber C, Kopf J, Hiepen C, Knaus P. Recent advances in BMP receptor signalling. Cytokine and Growth factors reviews 2009;20:343-55.

4 - Miyazono K, Maeda S, Imamura T. BMP receptor signaling: Transcripcional targets, regulation of signals and signalling cross-talk. Cytokine and Growth Factors Reviews 2005;16:251-63.

5 - Gilboa L, Nohe A, Geissendorfer T, Sebald W, Henis YI, Knaus P. Bone morphogenetic protein receptorcomplexes on the surface of live cells; a new oligomerization mode for serine/threonine kinase receptors. Mol Biol Cell 2000;11:1023-235.

6 - Shi Y, Massague J. Mechanisms of TGF-beta signalling from cell membrane to the nucleus. Cell 2003;113:685-700.

7 - Guo X, Wang XF. Signaling cross-talk between TGF-beta/BMP and other pathways. Cell Res 2009;19:71-88.

8 - Gamell C, Osses N, Bartrons R, Ruckle T, Camps M, Rosa JL, et al. BMP2 induction of actin cytoskeleton reorganization and cell migration requires PI3-kinase and Cdc42 activity. J Cell Sci 2008;121:3960-70.

9 - Davies RJ, Morrell NW. Molecular mechanisms of pulmonary arterial hypertension. Chest 2008; 134:1271-7.

10 - Machado RD, Eickelberg O, Elliott G, Geraci MW, Hanaoka M, Loyd JE, et al. Genetics and Genomics of Pulmonary Arterial Hypertension. JACC 2009; 54(1, Suppl S):32-42.

11 - Morse JH, Jones A, Barst RJ, DiBenedetto A, Hodge SE, Nygaard TG. Genetic mapping of primary

pulmonary hypertension: evidence for linkage to chromosome 2 in a large family. Circulation 1996;94:Suppl I: I-49. Abstract.

12 - Morse JH, Barst RJ. Detection of Familial Primary Pulmonary Hypertension by Genetic Testing. The New England Journal of Medicine 1997;337:202-3.

13 - Nichols WC, Koller DL, Slovis B, Foroud T, Terry VH, Arnold ND, et al. Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31-32. Nat Genet 1997;15(3):277-80.

14 - Deng Z, Haghighi F, Helleby L, Vanterpool K, Horn EM, Barst RJ, et al. Fine mapping of PPH1, a gene for familial primary pulmonary hypertension, to a 3-cM region on chromosome 2q33. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1055-9.

15 - Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. Am J Hum Genet 2000;67:737-44.

16 - Machado RD, Rudarakanchana N, Atkinson C, Flanagan JA, Harrison R, Morrell N W, Trembath C. Functional interaction between BMPR-II and Tctex-1, a light chain of Dynein, is isoform specific and disrupted by mutations underlying primary pulmonary hypertension. Hum Mol Genet 2003;12:3277-86.

17 - Wieser R, Attisano L, Wrana JL, Massague J. Signaling activity of transforming growth factor beta type II receptors lacking specific domains in the cytoplasmic region. Mol Cell Biol 1993;13:7239-47.

18 - Lux A, Gallione CJ, Marchuk DA. Expression analysis of endoglin missense and truncation mutations: insights into protein structure and disease mechanisms. Hum Mol Genet 2000;9:745-55.

19 - Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, Morgan NV, Humbert M, Elliott GC, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF-β family. J Med Genet 2000,37:741-5.

20 - Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Lane KB, Morgan NV, Wheeler L, et al. *BMPR2* haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension. Am J Hum Genet 2001;68:92-102.

21 - Baloira A, Vilariño C, Leiro V, Valverde D. Mutations in the gene encoding bone morphogenetic protein receptor 2 in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Arch Bronconeumol 2008;44:29-34.

22 - Portillo K, Santos S, Madrigal I, Blanco I, Paré C, Borderías L, et al. Study of the BMPR2 Gene in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. Arch Bronconeumol 2010;46(3):129-34.

Hipertensión pulmonar en la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema

Elena Bollo de Miguel

Sección de Neumología. Complejo Asistencial Universitario de León. León.

RESUMEN. La combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE), definida como la coexistencia de enfisema en lóbulos superiores y fibrosis en lóbulos inferiores, reúne una serie de características clínicas, radiológicas y funcionales respiratorias propias. Los pacientes con CFPE tienen una alta probabilidad de desarrollar hipertensión pulmonar precapilar, que determina un peor pronóstico.
Palabras clave: fibrosis pulmonar, enfisema, hipertensión pulmonar, tabaquismo, supervivencia.

ABSTRACT. Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE), described as the association of upper lobe emphysema and lower lobe fibrosis comprises distinct clinical, radiological and functional features. Patients with CPFE are at a high risk of developing precapillary pulmonary hypertension with a poor prognosis.
Key words: pulmonary fibrosis, emphysema, pulmonary hypertension, tobacco smoking, survival.

Correspondencia: Elena Bollo de Miguel – Sección de Neumología – Complejo Asistencial Universitario de León Altos de Nava, s/n – 24080 León – E-mail: ebollo@saludcastillayleon.es

El enfisema pulmonar, como cambio estructural del parénquima pulmonar presente en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) son dos entidades frecuentes en la práctica clínica en Neumología que destruyen el parénquima pulmonar de formas muy diferentes.

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una forma de neumonía intersticial crónica idiopática, progresiva y fibrosante, limitada a los pulmones. Es la neumonía intersticial idiopática (NII) más frecuente en España (prevalencia de 13-20/100.000 habitantes). El diagnóstico definitivo requiere la exclusión de otras entidades clínicas definidas o enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) de causa conocida, y la presencia de un patrón histológico de neumonía intersticial usual (NIU) en la biopsia pulmonar quirúrgica y/o un patrón radiológico definido de NIU en la tomografía axial computerizada de alta resolución (TCAR)[2]. Funcionalmente suele manifestarse como una alteración ventilatoria restrictiva, con disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO).

La EPOC se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo asociada a una reacción inflamatoria anómala principalmente frente al humo del tabaco. Se asocia a un proceso inflamatorio crónico con remodelado que afecta a las vías aéreas, el parénquima pulmonar y las arterias pulmonares, presentando además efectos sistémicos. En España, la prevalencia de la EPOC es del 9,1%, en edades comprendidas entre los 40 y los 70 años[3].

Diagnóstico de la CFPE

Con la incorporación de la TCAR al diagnóstico de las enfermedades respiratorias, Wiggins *et al*.[1] describieron en 1990 la coexistencia de ambas enfermedades en una serie de 8 pacientes, todos fumadores o ex fumadores importantes, en los que las pruebas de función respiratoria mostraban unos volúmenes pulmonares relativamente conservados, sin evidencia de obstrucción al flujo aéreo, y una disminución severa en la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO).

En los años posteriores se publicaron diferentes series de pacientes[4-6], pero la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema (CFPE) no apareció como una entidad clínica definida hasta 2005, tras la publicación del estudio de Cottin *et al*.[7]

El consumo de tabaco, además de su conocida relación con el desarrollo de enfisema, es un claro factor de riesgo de FPI, principalmente en fumadores de más de 20 paquetes/año[8], y se encuentra íntimamente ligado al desarrollo de varias enfermedades pulmonares intersticiales, como la bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial (BR-EPI), la neumonía intersticial descamativa y la histiocitosis X, lo que hace posible que en un futuro estas tres entidades se engloben dentro de un grupo de EPID asociadas al tabaquismo, que podría incluir también la CFPE[9].

Las características clínicas de la CFPE se determinaron en 2005 a partir del estudio de Cottin[7], que incluía 61 pacientes (60 varones y 1 mujer) todos fumadores o ex fumadores, que presentaban importante disnea de esfuerzo y signos característicos de FPI en la exploración física, como acropaquias que aparecían en el 43%, y crepitantes "tipo velcro" en la mayoría. Los hallazgos en la TCAR consistían en enfisema centrolobulillar y paraseptal en lóbulos superiores y enfermedad parenquimatosa pulmonar, sugestiva de fibrosis pulmonar, en lóbulos inferiores, con opacidades reticulares, bronquiectasias de tracción y quistes de panal, con presencia de vidrio deslustrado en el 66%, presentando un patrón radiológico definido de NIU el 51%. A pesar de la presencia de enfisema en el TAC de todos los pacientes, la alteración funcional respiratoria se caracterizaba por una capacidad vital forzada (FVC), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) y capacidad pulmonar total (TLC) casi normales, contrastando con una DLCO severamente disminuida; además, el 82% de los pacientes presentaban hipoxemia en reposo. Se realizó ecocardiograma a 43 pacientes, con una prevalencia de hipertensión pulmonar (HP) -definida como una presión sistólica en la arteria pulmonar ≥ 45 mmHg estimada por el flujo de regurgitación tricuspídea- del 47% en el momento del diagnóstico y del 55% durante el seguimiento, aunque sólo se confirmó mediante cateterismo en 6 pacientes. La supervivencia, calculada por el método de Kaplan-Meier, fue del 55% a los 5 años, con una mediana de supervivencia de 6,1 años. No existían diferencias clínicas, radiológicas ni funcionales entre los pacientes con o sin HP en el momento del diagnóstico, pero sí en términos de supervivencia. La tasa de supervivencia a los 5 años era del 75% en los pacientes sin HP frente a un 25% en aquellos con HP, reduciéndose la mediana de supervivencia en este caso a 3,9 años.

Hipertensión pulmonar en la CFPE

En 2009, Mejía *et al*.[10], en una cohorte de 110 pacientes con FPI (definida por los criterios ATS/ERS[11]), encontraron un 28% de casos compatibles con CFPE (aquellos que en la TCAR presentaban al menos un 10% de enfisema) y compararon las características clínicas, funcionales y pronósticas de ambos grupos. La mayoría de los pacientes con CFPE eran varones fumadores y tenían un patrón ventilatorio restrictivo con una FVC media del 62% del valor de referencia, menor que en la serie de Cottin[7], ya que en ésta los pacientes se incluían en base a los hallazgos radiológicos, sin considerar la alteración funcional respiratoria. Una limitación de este estudio, respecto a la valoración funcional respiratoria, es que no se determinó la DLCO. El estudio confirmó que el riesgo de desarrollar HP es claramente superior en los pacientes con CFPE: 26 de 29 pacientes (90%) con CFPE tenían datos ecocardiográficos de HP (definida como una presión sistólica en la arteria pulmonar ≥ 45 mmHg, estimada por el flujo de regurgitación tricuspídea) y en 21 de 29 (72%) la presión sistólica en la arteria pulmonar (PAPS) era mayor de 75 mmHg, comparada con 8 de los 68 pacientes con FPI (OR 19.7%: 95% CI 5.1-68.7; $p < 0.0001$). Además, en estos pacientes, la cifra de PAPS se correlacionaba con la extensión del enfisema en la TCAR. Finalmente se demostró por primera vez el peor pronóstico de los pacientes con CFPE respecto a los pacientes con FPI, y que la variable pronóstica que determina una peor supervivencia es la HP severa (PAPS ≥ 75 mmHg), con la limitación de que no se realizó cateterismo cardiaco derecho para confirmar el diagnóstico de HP.

Con estos datos, la CFPE se ha incluido en la clasificación actualizada de la hipertensión pulmonar (Dana Point, 2008)[12] en el grupo clínico de

HP causada por enfermedades pulmonares (grupo 3) y, dentro de éste, en las enfermedades pulmonares con patrones mixtos restrictivos y obstructivos (3.3).

Son conocidas las limitaciones de la ecocardiografía para la valoración de la HP en enfermedades respiratorias avanzadas, tanto EPOC como FPI[13-15]. En ambas, una valoración fiable de la PAPS solamente es factible en un número limitado de casos, y además con baja precisión en la detección de HP, lo que origina frecuentes sobrediagnósticos[14, 15].

Esta limitación en la caracterización de la HP en los pacientes con CFPE e HP se superó en 2010, cuando se publicó en el European Respiratory Journal el primer estudio en pacientes con CFPE e HP demostrada por cateterismo cardiaco derecho[16], como resultado de la colaboración entre tres grupos franceses: el centro de referencia para enfermedades pulmonares raras, el centro de referencia para hipertensión pulmonar y el Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P).

Se trata de un estudio retrospectivo, efectuado en una población de 40 pacientes con CFPE, definido por los criterios ATS/ERS de FPI[17] (excepto la evidencia de restricción, con disminución de FVC, que no era necesaria) y la presencia de enfisema en la TCAR. Se realizó cateterismo cardiaco derecho a todos los pacientes, en base a los hallazgos ecocardiográficos, por decisión del médico responsable. Se incluyeron los pacientes con HP precapilar, definida por una PAP media ≥ 25 mmHg en reposo, con presión de enclavamiento pulmonar (PEP) ≤ 15 mmHg y resistencia vascular pulmonar (RVP) > 240 dinas·s·cm^{-5}.

Este estudio, además de confirmar muchas de las características clínicas de la CFPE descritas previamente (predominio en varones, todos menos uno fumadores o ex fumadores) nos aporta nuevos e importantes conocimientos, respecto al desarrollo y el pronóstico de la HP en estos pacientes.

En primer lugar, la HP se comprobó con un intervalo medio de 16 meses desde el diagnóstico de la CFPE, lo que sugiere que puede desarrollarse rápidamente en estos pacientes.

En segundo lugar, se constató en la mayoría de los pacientes un grado elevado de disnea (el 85% se encontraban en clase funcional III y IV)

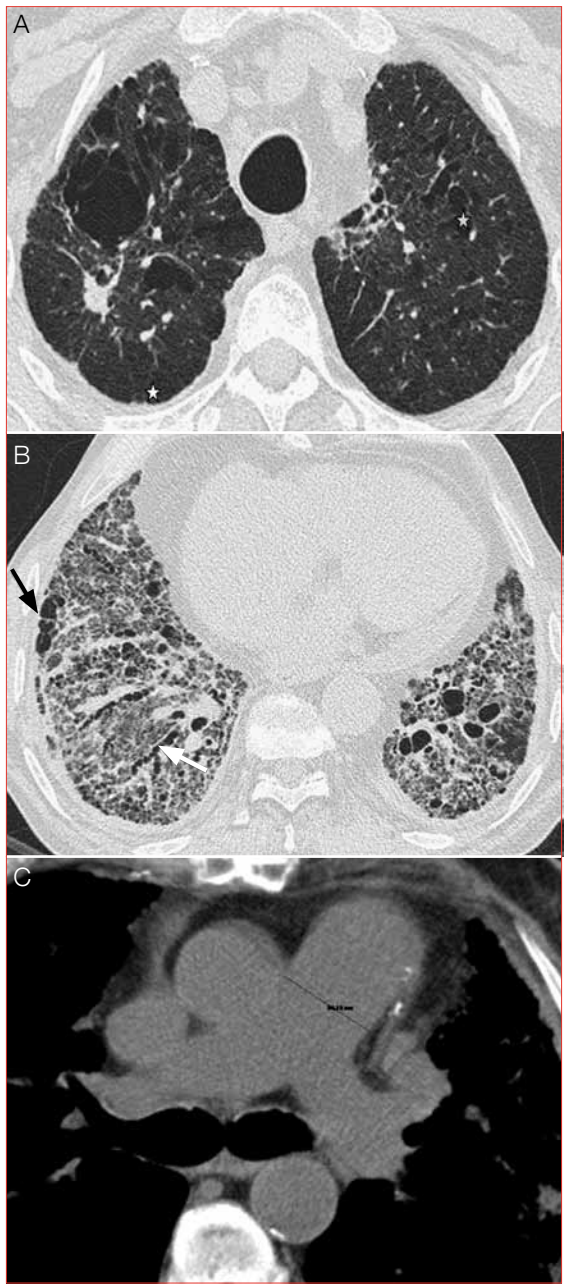

Figura 1.- A) Enfisema paraseptal (estrella blanca) y centrolobulillar (estrella gris) en los lóbulos superiores. B) Patrón reticular con quistes de panal (flecha negra) y bronquiectasias de tracción (flecha blanca), indicativos de fibrosis pulmonar con patrón NIU en los lóbulos inferiores. C) Aumento del diámetro transverso de la arteria pulmonar, sugerente de hipertensión pulmonar.

y una importante disminución de la capacidad de ejercicio, con una distancia media recorrida en el test de caminar 6 minutos de 244 ± 126 m. Los valores espirométricos (FVC, FEV_1 y TLC) medios eran normales, en contraste con el descenso severo de la DLCO, con una media de sólo el

24% del valor de referencia. Respecto a los datos hemodinámicos, el valor medio de la PAP media fue de 40 ± 9 mmHg y de la RVP 521 ± 205 dinas·s·cm^{-5}.

El estudio reveló también que el 48% de los pacientes presentaban HP "desproporcionada" a la causada por enfermedades pulmonares[18] (PAP media ≥ 40-45 mmHg en reposo). Como en el estudio sólo se incluyeron pacientes con HP precapilar confirmada con cateterismo cardiaco derecho, no es posible obtener datos de la proporción de pacientes con CFPE que desarrollan HP o que presentan HP postcapilar.

La presencia de HP se asoció con un pésimo pronóstico, con sólo un 60% de supervivencia estimada al año del diagnóstico de la HP. Los factores que se asociaron con un peor pronóstico fueron una alta RVP, un bajo índice cardiaco y una DLCO disminuida. La elevación de la RVP ya se había demostrado en otros estudios como un predictor independiente de mortalidad en pacientes con enfermedad pulmonar terminal en lista de espera para trasplante pulmonar[19] y como predictor de mortalidad precoz en pacientes con enfermedad intersticial avanzada[20]. Esta supervivencia es similar a la observada en el estudio de Lettieri *et al*.[21], llevado a cabo en pacientes con FPI e HP asociada demostrada por cateterismo derecho (definida como PAP media ≥ 25 mmHg), valorados para trasplante en un centro de referencia en FPI y trasplante pulmonar. Se confirmó HP en el 31,6% de los pacientes a los que se realizó cateterismo cardiaco derecho dentro de la valoración para trasplante pulmonar (PAP media 29,5 ± 3,3), con mortalidad a un año mayor en los pacientes con HP (28% *vs* 5%, p < 0.002).

Muy recientemente, el grupo de Cottin ha publicado una nueva serie retrospectiva de pacientes[22] con diagnóstico de alguna enfermedad del tejido conectivo (ETC): artritis reumatoide, esclerosis sistémica, enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de Sjögren, dermatomiositis/polimiositis y además con criterios de CFPE. Se incluyeron 34 pacientes, que se compararon con los casos recogidos en el estudio previo del año 2005 del mismo grupo[7]. Los pacientes con CFPE y ETC eran significativamente más jóvenes y había mayor número de mujeres, aunque el antecedente de tabaquismo era similar en ambos. Respecto al perfil funcional, no existían diferencias significativas en los volúmenes pulmonares, pero sí en la DLCO, con menor descenso en el grupo de CFPE y ETC. Las enfermedades del tejido conectivo más frecuentemente observadas eran la artritis reumatoide (53%) y la esclerosis sistémica (29%). Las alteraciones radiológicas que se observaron en la TCAR incluían, además del enfisema centrolobulillar y paraseptal en lóbulos superiores, patrones radiológicos de NIU y de neumonía intersticial no específica (NINE). Se realizó ecocardiograma a 28 pacientes (82%), que reveló una PAPS ≥ 35 mmHg en 12 (42%) y una PAPS ≥ 45 mmHg en 6 (21%) y cateterismo cardiaco derecho a 7 pacientes, demostrándose HP precapilar en 5 pacientes, todos con esclerosis sistémica. La diferencia en la prevalencia de HP, comparada con los pacientes con CFPE sin ETC, sugiere que podría deberse a un mecanismo patogénico diferente, más en relación con la propia ETC que con la CFPE. La tasa de supervivencia era del 100% al año, del 94% a los 2 años y del 73% a los 5 años, similar a la del grupo de CFPE sin HP.

En la actualidad disponemos también de datos respecto a la posible prevalencia de la CFPE en fumadores, tras la publicación del trabajo de Washko *et al*.[23], que estudian una cohorte de 2.416 fumadores (tabaquismo acumulado > 10 paquetes/año) a los que se realiza espirometría y TCAR. Los investigadores encuentran evidencia radiológica de anormalidades pulmonares intersticiales en 194 fumadores (8% de la población); y de éstos, en un 6% las alteraciones son compatibles con enfermedad pulmonar intersticial y corresponden en su mayor parte a CFPE.

Conclusiones y consideraciones

La combinación de FPI y enfisema presenta, por tanto, varios aspectos distintivos: aparición en varones con antecedente de tabaquismo y disnea importante; exploración física en la que predominan las características de FPI; espirometría poco alterada (efecto opuesto de la hiperinsuflación debida al enfisema y la pérdida de volumen debida a la fibrosis); descenso severo y desproporcionado de la DLCO e hipoxemia importante con el ejercicio (probablemente por el efecto aditivo o sinérgico del enfisema, la fibrosis y la enfermedad vascular pulmonar); hallazgos radiológicos característicos con enfisema centrolobulillar y pa-

raseptal en lóbulos superiores y patrón de NIU en lóbulos inferiores con presencia en algunos casos de vidrio deslustrado, que puede corresponder a NINE fibrótica, NID y BR-EPI; desarrollo de HP precapilar más frecuente, más precoz y más severa que en los pacientes con FPI sin enfisema, que condiciona un mal pronóstico y representa el principal determinante de mortalidad.

La HP que aparece en las enfermedades pulmonares, en las que se incluye la CFPE, se ha considerado una complicación secundaria a múltiples mecanismos patofisiológicos, como la vasoconstricción hipóxica, la tensión mecánica de los pulmones hiperinsuflados, la pérdida de capilares, la inflamación y los efectos tóxicos del humo del tabaco[18]. Asimismo, en la HP asociada a EPID existen datos que respaldan un desequilibrio vasoconstrictor-vasodilatador causado por el endotelio, con múltiples mediadores implicados, como la endotelina I, el factor transformador de crecimiento beta-1 (TGF-β1), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento de tejido conjuntivo (CTGF)[24]. La incidencia y prevalencia de HP en la FPI varía ampliamente según las series[25], dependiendo de la población estudiada, la severidad de la enfermedad y el método diagnóstico empleado, con prevalencia que varía entre el 31,6% en la serie de Lettieri *et al*.[22] y el 86% en pacientes en el momento del trasplante en la serie de Nathan[26]. La HP es más frecuente y más severa en la CFPE que en la FPI y el enfisema aislado; desconocemos si se trata del efecto aditivo de 2 procesos independientes asociados con HP o si existe una vía común en individuos susceptibles, mediada por la inflamación crónica producida por el humo del tabaco que origina fibrosis, enfisema y remodelado vascular[27, 28].

Aún quedan muchas preguntas por responder respecto a la CPFE. No sabemos si la CFPE representa un fenotipo/síndrome clínico concreto de FPI en fumadores, con unos factores predisponentes genéticos diferenciados y un pronóstico diferente, o si el enfisema constituye simplemente comorbilidad[8, 29].

En lo que concierne al diagnóstico, ya que el enfisema y las alteraciones intersticiales pulmonares tienen efectos opuestos en los volúmenes pulmonares, no es factible identificar a los pacientes con CFPE sólo con espirometría, siendo necesaria la determinación de la DLCO y la valoración de hipoxemia con el esfuerzo, por lo que probablemente se encuentra infradiagnosticada. El diagnóstico de la CFPE requiere la realización de TCAR, que como hemos visto puede proporcionar importante información en fumadores con TLC inesperadamente normal[30]. Los volúmenes pulmonares, como la FVC, utilizada en FPI para la valoración y monitorización de estos pacientes, no son tan útiles en la CFPE. En un estudio muy reciente, el FEV_1 parece ser el mejor predictor funcional de mortalidad en CFPE[31].

También hay que determinar si está justificada la realización de ecocardiograma anual para la detección de HP en pacientes con CFPE, dada su alta prevalencia y su importante papel pronóstico, aunque sin olvidar las limitaciones derivadas de las dificultades en su realización en estos pacientes.

Respecto a la búsqueda de biomarcadores útiles para seguimiento y con capacidad pronóstica, es bien conocido el valor de las concentraciones plasmáticas de BNP (péptido natriurético cerebral) elevadas y en aumento como determinantes del pronóstico en HAP. La insuficiencia del VD es la principal causa de muerte en la HAP y las concentraciones de BNP reflejan la gravedad de la disfunción del VD[18]. También se ha demostrado que el aumento de la concentración de BNP en suero es un predictor de mortalidad global en pacientes con EPID[32], lo que hace muy probable la utilidad del BNP como marcador pronóstico en la CFPE.

Al igual que en los pacientes con HP, algunos autores han propuesto ya la cardiorresonancia magnética (CRM) para evaluar la hemodinámica cardiaca derecha, especialmente con objetivos de seguimiento, en pacientes con CFPE. En un estudio publicado en 2010 por Sergiacomi *et al*.[33] se utilizó la angiografía por resonancia magnética tridimensional para estudiar a 18 pacientes con CFPE y 13 controles, a los que se realizó, además, cateterismo cardiaco derecho. Se determinaron 2 parámetros hemodinámicos, tiempo medio de tránsito (MTT) y tiempo del pico de realce (TTP), y se valoró su correlación con parámetros hemodinámicos obtenidos mediante cateterismo. Los autores encontraron que los valores medios de MTT y TTP están prolongados de forma significativa en los pacientes con CFPE comparados con el grupo control ($p < 0.001$). En el análisis de

regresión lineal múltiple el valor de MTT se correlacionó directamente con la PAPm y el índice de resistencia vascular pulmonar (IRVP) determinados por cateterismo.

Finalmente, las opciones de tratamiento, además del abandono del tabaquismo, son muy limitadas en la CFPE. El uso de la terapia específica de fármacos para la HAP no se recomienda en los pacientes con HP causada por enfermedades pulmonares (Clase de recomendación III, Nivel de evidencia C)[18]. En la recién publicada Guía Clínica de FPI, se afirma que la HP no debería tratarse en la mayoría de los pacientes con FPI, pero en aquellos con HP demostrada mediante cateterismo cardiaco derecho y PAPm > 35 mmHg podría estar indicado un ensayo terapéutico con tratamiento vasodilatador pulmonar (recomendación débil, con muy baja calidad de la evidencia)[8]. Es necesaria la inclusión de la población de pacientes con CFPE, tanto con HP como sin ella, en ensayos clínicos, aunque es preciso considerar que su inclusión en ensayos clínicos de fármacos dirigidos al tratamiento de la FPI podría infravalorar el efecto del tratamiento en los pacientes, por lo que deberían ser cuidadosamente estratificados según la presencia de enfisema. Los pacientes jóvenes deberían ser evaluados precozmente para trasplante pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

1 - Wiggins J, Strickland B, Turner-Warwick M. Combined cryptogenic fibrosing alveolitis and emphysema: the value of high resolution computed tomography in assessment. Respir Med 1990;84:365-9.

2 - Ancochea J, Gómez J, Vilar J, Xaubet A. Consenso para el diagnóstico de las neumonías intersticiales idiopáticas. Arch Bronconeumol 2010;46(Supl 5):1-21.

3 - Guía de práctica clínica de diagnostico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. SEPAR-ALAT, 2009. www.separ.es.

4 - Hiwatari N, Shimura S, Takishima T. Pulmonary emphysema followed by pulmonary fibrosis of undetermined cause. Respiration 1993;60:354-8.

5 - Doherty MJ, Pearson MG, O'Grady EA, Pellegrini V, Calverley PM. Cryptogenic fibrosing alveolitis with preserved lung volumes. Thorax 1997;52: 998-1002.

6 - Grubstein A, Bendayan D, Schactman I, Cohen M, Shitrit D, Kramer MR. Concomitant upper-lobe bullous emphysema, lower-lobe interstitial fibrosis and pulmonary hypertension in heavy smokers: report of eight cases and review of the literature. Respir Med 2005;99:948-54.

7 - Cottin V, Nunes H, Brillet P, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. Eur Respir J 2005;26:586-93.

8 - Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788-824.

9 - Attili AK, Kazerooni EA, Gross BH, Flaherty KR, Myers JL, Martinez FJ. Smoking-related interstitial lung disease: radiologic-clinical-pathologic correlation. Radiographics 2008;28:1383-96.

10 - Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suarez T, Alonso D, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. Chest 2009;136:10-5.

11 - American Thoracic Society/European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:646-64.

12 - Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009; 54:S43-S54.

13 - Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, St John SM, Zisman DA, Blumenthal NP, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advance lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:735-40.

14 - Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, Hassoun PM, Minai OA, Scharf SM, et al. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. Eur Respir J 2007;30:914-21.

15 - Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, Saggar R, Belperio JA, Ross DL, et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med 2008;102:1305-10.

16 - Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. Eur Respir J 2010;35:105-11.

17 - American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:277-304.

18 - Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barberá JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Respir J 2009;34:1219-63.

19 - Pulmonary hemodynamics as predictors of mortality in patients awaiting lung transplantation. Selimovic N, Andersson B, Claes-Håkan CH, Mårtensson G, Nilsson F, Bech-Hanssen O. Transplant Int 2008; 21:314-9.

20 - Corte TJ, Wort SJ, Gatzoulis MA, Macdonald P, Hansell DM, Wells AU. Pulmonary vascular resistance predicts early mortality in patients with diffuse fibrotic lung disease and suspected pulmonary hypertension. Thorax 2009;64:883-8.

21 - Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2006;129:746-52.

22 - Cottin V, Nunes H, Mouthon L, Gamondes D, Lazor R, Hachulla E, et al. Combined pulmonary fibrosis an emphysema syndrome in connective tissue disease. Arthritis & Rheumatism 2011;63:295-304.

23 - Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, Nishino M, Okajima Y, Yamshiro T, et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. N Engl J Med 2011;364:897-906.

24 - Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. Eur Respir J 2008;31:1357-67.

25 - Nathan SD, Noble PW, Tuder RM. Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension. Connecting the dots. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:875-80.

26 - Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, Koch J, Barnett SD, Ad N, et al. Serial development of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respiration 2008;76:288-94.

27 - Munson JC. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a high-pressure situation. Eur Respir J 2010;35:9-11.

28 - Portillo Carroz K, Roldán Sánchez, Morera Prat J. Combinación de fibrosis pulmonar y enfisema. Arch Bronconeumol 2010;46:646-65.

29 - Raghu G. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: guidelines for diagnosis and clinical management have advanced from consensus-based in 2000 to evidence-based in 2011. Eur Respir J ;37:743-6.

30 - King TE. Smoking and subclinical interstitial lung disease. N Engl J Med 2011;364:968-9.

31 - Schmidt SL, Nambiar AM, Tayob N, Sundaram, Han MK, Gross BH, et al. Pulmonary function measures predict mortality differently in Idiopathic Pulmonary Fibrosis versus Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema ERJ Express, 2010. Doi: 10.1183/09031936.00114010.

32 - Corte TJ, Wort SJ, Gatzoulis MA, Engel R, Giannakoulas G, Macdonald P, et al. Elevated brain natriuretic peptide predicts mortality in interstitial lung disease. Eur Respir J 2010;36:819-25.

33 - Sergiacomi G, Bolacchi F, Cadioli M, Angeli ML, Fucci F, Crusco S, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: 3D time-resolved MR angiographic evaluation of pulmonary arterial mean transit time and time to peak enhancement. Radiology 2010;254:601-8.

Controversias en la prueba de 6 minutos caminando en el control de la HAP

Carlos Vilariño Pombo[1], Adolfo Baloira Villar[2], María Luisa Torres Durán[1]

[1]*Servicio de Neumología. Complexo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo.*
[2]*Sección de Neumología. Complexo Hospitalario de Pontevedra. Pontevedra.*

RESUMEN. La limitación al esfuerzo que presentan los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) puede evaluarse con la prueba de 6 minutos caminando (P6MC), que es una prueba sencilla, barata, reproducible y segura. Debe realizarse siguiendo las recomendaciones de la ATS para evitar que su resultado esté influido por factores distintos al estado cardio-pulmonar del enfermo. La distancia recorrida en la P6MC se ha asociado con la mortalidad en HAP. También se ha utilizado con éxito como objetivo primario en la mayoría de los ensayos controlados en HAP.
Palabras clave: hipertension arterial pulmonar, test de ejercicio, prueba de la marcha de 6 minutos.

ABSTRACT. The effort limitation that appears in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) may be evaluated with the 6 minutes walk, which is a simple, inexpensive, reproducible and safe test. It should be performed following the recommendations of the ATS to ensure that its outcome is influenced by factors others than cardiopulmonary status of the patient. Distance walked during the six-minute walk test has been shown to have a association with mortality for PAH. Also it has been successfully used as a primary endpoint in most of the randomized controlled trials for PAH.
Key words: pulmonary arterial hypertension, exercise test, six-minute walk test.

Correspondencia: Carlos Vilariño Pombo – Servicio de Neumología – Complexo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI) – Pizarro, 22 – 36204 Vigo (Pontevedra) – E-mail: carlos.vilarino.pombo@sergas. es

La Hipertensión Arterial Pulmonar o HAP (grupo 1 de la clasificación de Dana Point de la Hipertensión Pulmonar) engloba a un grupo de enfermedades que parecen compartir una fisiopatología y una histología comunes, aunque difieren significativamente en cuanto a su contexto clínico. Los síntomas que va a producir en el paciente son, fundamentalmente, disnea, dolor torácico, (pre)síncopes y clínica de insuficiencia cardíaca derecha. La disnea es el síntoma más frecuente y el principal condicionante de la limitación en la capacidad de ejercicio del enfermo.

Históricamente se consideró que el ejercicio físico estaba contraindicado en estos pacientes por el elevado riesgo que suponía para ellos. A finales de los años 90 del pasado siglo, se comenzaron a utilizar, de forma controlada, las pruebas de esfuerzo para evaluar su gravedad y pronóstico, sin que se registrasen complicaciones importantes por ello. Además, cada vez existe más evidencia de que la actividad física en estos enfermos puede incluso ser beneficiosa, con estudios que muestran efectos tan satisfactorios como el tratamiento farmacológico[1].

La valoración de la capacidad de ejercicio en los pacientes con HAP nos aporta una valiosa información:

- Indica su situación funcional: el grado de limitación que presentan para realizar ciertos esfuerzos.

- Aporta información sobre su pronóstico vital: el consumo de O_2 (VO_2) pico en la prueba de esfuerzo cardio-pulmonar parece el mejor predictor de supervivencia en HAP idiopática[2].

- Indica el grado de respuesta a un tratamiento: se ha utilizado como objetivo primario en la mayoría de los ensayos clínicos en HAP.

Las pruebas de esfuerzo más utilizadas actualmente en los enfermos con HAP son la prueba de la marcha de 6 minutos y la prueba de esfuerzo cardio-pulmonar. La primera es la más utilizada porque es sencilla, barata, reproducible y segura[3].

Sus principales inconvenientes son que no define la fisiopatología de la limitación funcional, depende de forma importante de varios factores (especialmente antropométricos) y no detecta el fracaso ventricular derecho, sobre todo, en pacientes más jóvenes.

Metodología de la P6MC

A lo largo de los años se han utilizado múltiples protocolos para su realización, generando importantes diferencias en los resultados obtenidos. Además, existen factores que pueden influenciar las mediciones finales de forma significativa. Por todo ello, es fundamental seguir un protocolo estandarizado para que las variaciones inter e intraindividuales sean achacables únicamente a la enfermedad del paciente. La American Thoracic Society (ATS) publicó en 2002 una guía para la realización de este test[4]. Según la misma, la prueba debe realizarse en un pasillo recto, con suelo duro y sin pendiente, preferiblemente sin circulación de otras personas que puedan interferir con la marcha del enfermo. Se recomienda que la longitud del corredor sea de 30 metros, aunque no se han objetivado diferencias en la distancia recorrida con circuitos de entre 15 y 50 metros[4, 5], y los valores de referencia para la distancia recorrida son similares para corredores de entre 20 y 50 metros[6, 7]. Se deben colocar unos conos de tráfico a 50 cm de los extremos (hacia el interior del circuito), para permitir el giro durante el recorrido (Figura 1). Deben existir marcas en el suelo o en la pared para indicar el punto de inicio, y cada 3 metros para facilitar la medición de la distancia recorrida. El paciente vestirá con ropa y calzado cómodos que no le molesten durante la prueba. La ingesta previa debe haber sido ligera. Es recomendable no realizar ejercicio físico intenso en las dos horas anteriores. El enfermo debe tomar su medicación habitual.

Antes de iniciar la prueba, el paciente debe permanecer sentado en una silla durante, al menos, 10 minutos. En ese tiempo se realizarán mediciones de la frecuencia cardíaca, la tensión arterial, la escala de Borg para valoración de la disnea y la fatiga, y la saturación de oxígeno por pulsioximetría. Esto último se considera opcional según la guía de la ATS[4], aunque es una práctica habitual y lo ideal es utilizar un dispositivo que

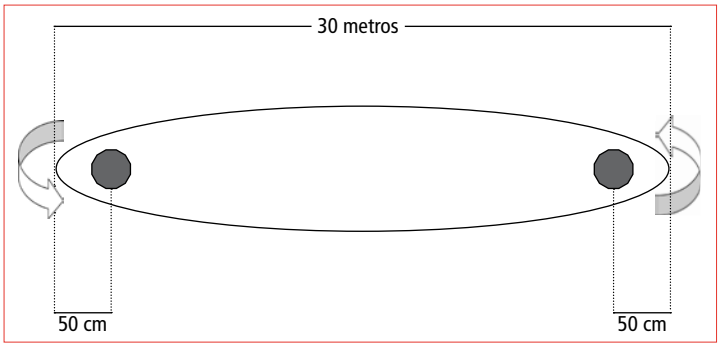

Figura 1.- Esquema del recorrido durante la P6MC.

permita la grabación de la saturación de oxígeno y de la frecuencia cardíaca, indicando los valores máximos, mínimos y medios a lo largo de la prueba. Los mismos parámetros se determinarán también al finalizar el estudio, y se medirá el tiempo que tarda en recuperar sus valores iniciales. Se le debe explicar correctamente la metodología de la prueba al paciente antes del inicio, para su óptima colaboración y, cada minuto, se le debe estimular verbalmente con frases cortas estandarizadas, indicándole además el tiempo que le queda para completar la prueba. El técnico encargado de la exploración no debe caminar con el paciente para no influir en su ritmo de paseo. Se debe contabilizar el número de vueltas recorridas añadiendo los metros adicionales de la última vuelta con la ayuda de las marcas de control. Algunos estudios sugieren la existencia de un efecto "aprendizaje", es decir, que la distancia recorrida se incrementa al repetir el test en el plazo de horas o algunos días. No obstante, este incremento es inferior al 10% y la duración de dicho efecto no parece persistir más allá de algunas semanas y, por tanto, no influye en las variaciones de la distancia recorrida cuando se realiza la prueba con una periodicidad mayor. Además, los valores de referencia para la distancia caminada durante la exploración se han calculado con una única prueba, sin repeticiones[7, 8]. Los pacientes que están a tratamiento con oxigenoterapia deben realizar la prueba con la misma y al flujo habitual, portando el dispositivo o mochila.

El personal que realiza la P6MC estará entrenado en maniobras de reanimación cardio-pulmonar básica y, preferiblemente, avanzada (no es imprescindible la presencia de un médico, aunque sí su rápido acceso ante una urgencia). Se debe disponer del material y la medicación necesarios para la atención de situaciones graves. La explo-

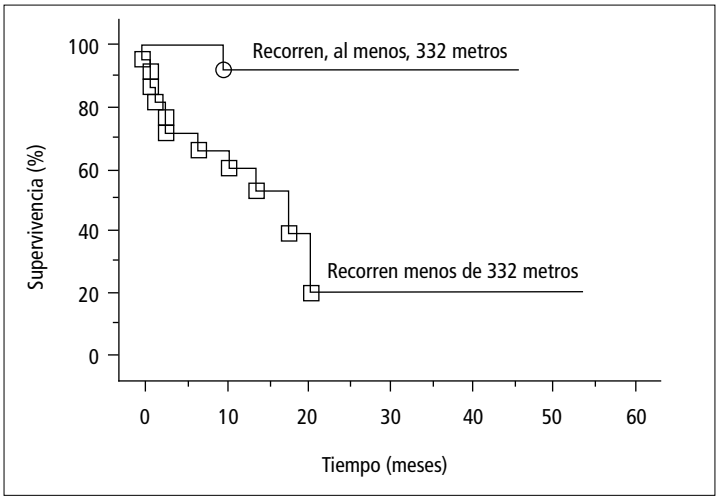

Figura 2.- Supervivencia a medio-largo plazo en función de la P6MC (modificado de Miyamoto et al. 2000).

ración se interrumpirá en caso de dolor torácico, disnea incapacitante, inestabilidad en la marcha u otros signos de afectación previsiblemente grave[4]. En estas situaciones se debe sentar o acostar al paciente, y solicitar una evaluación médica. Únicamente se han descrito 2 contraindicaciones absolutas: la enfermedad coronaria inestable y el infarto de miocárdico en el mes previo. En el caso de la HAP, la presencia de síncopes con el esfuerzo también puede considerarse. Las contraindicaciones relativas son taquicardia importante en reposo (FC >120 lpm), tensión arterial sistólica mayor de 180 mmHg, tensión arterial diastólica mayor de 100 mmHg y enfermedades que limitan la deambulación (artritis, enfermedad neuromuscular o esquelética, etc.).

Interpretación de la P6MC

Aunque se obtienen varias mediciones, la más importante es la distancia recorrida durante la prueba en metros. Este parámetro se puede comparar con los puntos de corte específicos que en cada enfermedad tienen significado pronóstico. Los pacientes con HAP que recorren menos de 332 metros presentan un pronóstico vital peor que los que recorren más de dicha distancia[9] (Figura 2). Debido a que existen múltiples factores que pueden influenciar esta distancia[10] (Tabla I), se han elaborado fórmulas matemáticas que permiten estimar la distancia teórica que debería recorrer cada individuo. Existen 4 ecuaciones de predicción[11, 6-8] que presentan diferencias significativas entre ellas y no se han validado adecuadamente. La mayoría de los estudios se realizaron en población blanca y la metodología del test varía entre unos estudios y otros. Además, su utilización no parece aportar más información que el valor absoluto de la distancia recorrida en la HAP[12].

También es importante la evolución de dicho parámetro a lo largo del tiempo, es decir, su comparación con mediciones anteriores, especialmente para determinar el grado de respuesta a una intervención terapéutica. Se ha intentado establecer la variación mínima con significado clínico, es decir, el cambio más pequeño en la distancia recorrida que supone un cambio real en el estado cardio-respiratorio del enfermo, y no es reflejo de la variación intraindividual fisiológica. Los distintos estudios arrojan cifras dispares que varían desde 35 a más de 100 metros[13-15]. Probablemente la variación significativa en la distancia recorrida sea diferente en función de las características antropométricas, la enfermedad del paciente, la gravedad de la misma y el tiempo transcurrido entre una y otra exploración. En la EPOC parece que la cifra aceptada son los 54 metros. En HAP no se ha establecido claramente. También es posible que la magnitud de esta medida sea distinta cuando existe mejoría y cuando hay un empeoramiento[14].

Existen otros parámetros extraídos de la P6MC que pueden aportar información valiosa aunque están menos validados. Algunos se comentarán en otros apartados.

TABLA I

Factores que influyen en la distancia recorrida en la prueba de 6 minutos	
- Edad. - Sexo. - Altura. - Peso. - Condición física. - Longitud del corredor.	- Repetición del test. - Motivación. - Defectos cognitivos. - Oxigenoterapia suplementaria. - Enfermedades cardio-vasculares, respiratorias, músculo-esqueléticas…

Respuesta al ejercicio en la HAP

La limitación al esfuerzo en la HAP está en relación, fundamentalmente, con la dificultad del ventrículo derecho para vencer la sobrecarga de presión del lecho vascular pulmonar, condicionando menor gasto cardíaco que en un individuo normal

para el mismo nivel de ejercicio. Todas estas alteraciones tienen repercusiones a tres niveles:

- Ventilatorio: la ventilación está conservada, siendo la reserva respiratoria en el pico de ejercicio normal (ventilación/ventilación voluntaria máxima en esfuerzo máximo menor de 85). Estos pacientes muestran un patrón de hiperventilación, tanto en reposo como en el esfuerzo, por mecanismos no bien aclarados. El cociente de ventilación y perfusión pulmonar (V/P) está elevado por la existencia de zonas bien ventiladas y mal perfundidas, llegando a presentar un aumento del espacio muerto fisiológico. Al aumentar las demandas metabólicas con el ejercicio, se precisa un incremento de la ventilación mayor que en un individuo normal para responder ellas (aumento de los equivalentes ventilatorios para el O_2 y el CO_2).

- Intercambio de gases: es frecuente la desaturación de O_2 arterial durante el ejercicio en relación con un aumento de la diferencia arterio-venosa de O_2. Esto ocurre por el incremento del flujo sanguíneo pulmonar a través de un lecho vascular reducido, haciendo que el tiempo de tránsito de los eritrocitos por el capilar pulmonar sea inferior al necesario para la correcta oxigenación de la hemoglobina.

- Cardio-vascular: los pacientes con HAP moderada-grave tienen una sobrecarga importante del ventrículo derecho, que les impide aumentar de forma significativa el volumen eyectado en cada latido ante un incremento de las demandas metabólicas durante el ejercicio. Por tanto, el único mecanismo que les permite responder al esfuerzo es el aumento de la frecuencia cardíaca, para un nivel de esfuerzo dado[16].

Respuesta fisiológica a la P6MC en la HAP

En la P6MC, los pacientes con HAP presentan un aumento de la ventilación, del VO_2, de la producción de CO_2 (VCO_2) y de la frecuencia cardíaca durante los 3 ó 4 primeros minutos, manteniéndose posteriormente estables hasta el final del test[17]. El umbral anaeróbico (UA) está relativamente elevado en relación al VO_2 pico[18]. El RER o cociente respiratorio (VCO_2/VO_2), que es un reflejo del esfuerzo realizado, permanece inferior a 1 durante toda la prueba (indica que no se alcanza el UA) y la escala de disnea de Borg se incrementa levemente. Parece, por tanto, que el tener dicho umbral relativamente elevado les permite un esfuerzo relativamente importante, manteniéndose por debajo del mismo como mecanismo de protección para prevenir el agotamiento precoz y la disnea intolerable que produciría una carga ventilatoria adicional causada por la acidosis metabólica. Realizan un ejercicio de intensidad submáxima en condiciones aeróbicas.

La distancia recorrida en la P6MC en los pacientes con HAP es proporcional al VO_2 pico, al equivalente ventilatorio para el CO2 (ventilación/VCO_2) y al gasto cardíaco, pero no se correlaciona con la presión arterial pulmonar media (PAPm)[9]. El VO_2 alcanzado durante la prueba puede ser más alto que el consumo máximo alcanzado con el test de ejercicio cardio-pulmonar[18]. Esto estaría en relación con el hallazgo de Valli *et al.*[19] de que pedalear y caminar tienen efectos diferentes en las alteraciones ventilatorias y en el intercambio de gases en pacientes con HAP idiopática, encontrando que el caminar refleja mejor el grado de afectación en el intercambio de gases de estos enfermos. Los autores sugieren que la postura corporal puede influir significativamente en la mecánica respiratoria y en la perfusión pulmonar, explicando dichos hallazgos.

Dado que la distancia recorrida en la P6MC es proporcional al VO_2 pico estimado en el test de ejercicio cardio-pulmonar[9], se ha diseñado una fórmula matemática para calcular este último a partir de la P6MC[20]. Aunque la correlación es buena, se observa una elevada dispersión, que la invalida para su utilización en la práctica clínica. Tal vez, el haber incorporado algunos factores correctores, como el peso del paciente o los valores de referencia, hubiese mejorado los resultados.

El gasto cardíaco (GC) durante el esfuerzo, en la HAP, es la variable que más nos interesa, ya que refleja la capacidad del corazón derecho para vencer la resistencia que supone un menor lecho vascular pulmonar, conocido como "acoplamiento ventrículo-arterial pulmonar". Mediante la P6MC se puede hacer una estimación aproximada del mismo, dado que la distancia recorrida es proporcional al VO_2 pico y éste es el producto del GC por la diferencia arterio-venosa de O_2 (constante durante la prueba). Así, el GC sería el VO_2 pico (reflejado por la distancia recorrida) dividido por la diferencia arterio-venosa de O_2. Esta ex-

plicación no es aceptada por todos los autores ya que las correlaciones no son tan precisas, como se comentó previamente.

Utilidad de la P6MC para el manejo de la HAP

La capacidad de ejercicio medida por la P6MC se ha utilizado como objetivo primario en la mayoría de los ensayos controlados y aleatorizados que han permitido la aprobación de diversos tratamientos farmacológicos para la HAP en las últimas 2 décadas. Esto sucede porque es el único criterio de valoración de ejercicio aceptado por la FDA americana y por la EMA europea para los estudios que evalúan el efecto de un tratamiento en la HAP. El objetivo terapéutico en esta enfermedad es la mejoría de la calidad de vida y de la supervivencia, ya que, sin tratamiento, sobreviven menos de 3 años. La utilización de la tasa de mortalidad como objetivo primario en los ensayos clínicos que evalúan el efecto de los fármacos en la HAP supone dificultades técnicas y metodológicas. Hasta ahora se ha asumido que el aumento en la distancia recorrida en la P6MC es un indicador de menor mortalidad, aunque no existe suficiente evidencia para afirmarlo. Un reciente metaanálisis[21], que incluyó 23 ensayos clínicos, ha observado que los pacientes que consiguen un aumento en los metros caminados durante la prueba, después de unas semanas de tratamiento, muestran una mejoría en el estado funcional, en la hemodinámica y en la supervivencia. También se ha utilizado esta prueba como parte de objetivos combinados que permitan detectar precozmente el deterioro clínico, para establecer estrategias de tratamiento guiadas por objetivos[22].

Además de la distancia recorrida, la P6MC nos informa de otros parámetros interesantes que nos pueden ser útiles. Uno de ellos es la saturación de O_2 durante la prueba. Se ha observado que un descenso de la misma mayor de un 10% respecto a la basal, a lo largo de la prueba, implica una peor supervivencia en pacientes con HAP evolucionada, independientemente de la distancia recorrida[23]. Se ha visto también que en los pacientes que mejoran la distancia caminada hay un descenso de la frecuencia cardíaca para el mismo nivel de esfuerzo, lo que reflejaría una mejoría del funcionamiento del ventrículo derecho con aumento del volumen sistólico[24].

Existe un grupo de pacientes que recorren una mayor distancia en la prueba (más de 450 metros), que han sido excluidos tradicionalmente de los estudios y ensayos clínicos en HAP, ya que se consideraban más leves y menos sensibles a las intervenciones terapéuticas. Degano *et al*.[25] estudiaron retrospectivamente los casos con estas características incluidos en el registro francés, observando que eran más jóvenes, altos y delgados que los que recorrían distancias menores. Además, los tratamientos que consiguen mejorías en la clase funcional y en las determinaciones hemodinámicas de estos enfermos, no demuestran cambios significativos en los metros recorridos respecto al estudio inicial. Esto se denomina "efecto techo" de la prueba y está en relación con el hecho de que los pacientes con escasa afectación funcional mantienen una reserva cardio-pulmonar que no se agota con ese nivel de esfuerzo, necesitarían correr o realizar una actividad física más enérgica para alcanzar el mismo nivel de stress metabólico que enfermos más graves[26]. Por ello, en estos casos se debe realizar la valoración funcional y el seguimiento con otro tipo de exploraciones (la prueba de lanzadera o la prueba de ejercicio cardio-pulmonar máximo).

Existen pocos datos sobre las posibles diferencias entre las distintas entidades englobadas en la HAP en cuanto a la respuesta a la P6MC. En el estudio de Deboeck *et al.*[17], que incluyó 20 pacientes con varias etiologías, se observaron parámetros similares durante la prueba para todos ellos, excepto en la desaturación de O2, que fue significativamente mayor en la HAP con cortocircuito derecha-izquierda.

BIBLIOGRAFÍA

1 - Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. Circulation 2006;114:1482-89.

2 - Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension. Importance of cardiopulmonary exercise testing. Circulation 2002;106:319-24.

3 - Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, et al. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. Chest 2003;123:387-98.

4 - American Thoracici Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:111-7.

5 - Sciurba F, Criner GJ, Lee SM, et al. Six-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease: reproducibility and effect of walking course layout and length. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:1522-7.

6 - Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, et al. Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. J Cardiopulm Rehabil 2001;21:87-93.

7 - Troosters T, Gosselink R, Decramer M, et al. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. Eur Respir J 1999;14:270-4.

8 - Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:1384-7.

9 - Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardio-pulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:487-92.

10 - Rich S. The current treatment of pulmonary arterial hypertension: time to redefine success. Chest 2006;130:1198-202.

11 - Camarri B, Eastwood PR, Cecins NM, et al. Six minute walk distance in healthy subjects aged 55-75 years. Respir Med 2006;100:658-65.

12 - Lee WT, Peacock AJ, Johnson MK. The role of percent predicted 6-min walk distance in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2010;36:1294-301.

13 - Wise RA, Brown CD. Minimal clinically important differences in the six-minute walk test and the incremental shuttle walk test. COPD 2005;2:125-9.

14 - Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, et al. Interpreting small differences in functional status: the six minute walk test in chronic lung disease patients. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1278-82.

15 - Patel SA, Sciurba FC. Emerging concepts in outcome assessment for COPD clinical trials. Semin Respir Crit Care Med 2005;26:253-62.

16 - Holverda S, Gan CT, Marcus JT, et al. Impared stroke volume response to exercise in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2006;47:1732-3.

17 - Deboek G, Niset G, Vachiery JL, et al. Physiological response to the six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2005;26:667-72.

18 - Deboek G, Niset G, Lamotte M, et al. Exercise testing in pulmonary arterial hypertension and in chronic heart failure. Eur Respir J 2004;23:747-51.

19 - Valli G, Vizza CD, Onorati P, et al. Pathophysiological adaptations to walking and cycling in primary pulmonary hypertension. Eur J Appl Physiol 2008;102:417-24.

20 - Ross RM, Murthy JN, Wollak ID, et al. The six-minute walk test accurately estimates mean peak oxygen uptake. BCM Pulmonary Medicine 2010;10:31.

21 - Galiè N, Manes A, Negro L, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2009;30:394-403.

22 - Badesch DB, Champion HC, Gomez Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54(1 suppl):S55-S66.

23 - Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, et al. Oxygen desaturation on the six-minute test and mortality in untreated pulmonary hypertension. Eur Respir J 2001;17:647-52.

24 - Provencher S, Chemla D, Herve P, et al. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2006;27:114-20.

25 - Degano B, Sitbon O, Savale L, et al. Characterization of pulmonary arterial hypertension patients walking more tan 450 m in 6-min at diagnosis. Chest 2010;137:1297-303.

26 - Naije R. The 6-min walk distance in pulmonary arterial hypertension. "Je t'aime, moi non plus". Chest 2010;137:1258-60.

Figuras 1 y 2.- Angio-TC: se observa trombo mural que ocupa la luz de la arteria principal desde el punto de su bifurcación y que se extiende por ambas ramas principales derecha e izquierda. En el lado derecho, este trombo tiene una longitud de aproximadamente 7 cm y se introduce en el comienzo de la arteria interlobar. La arteria pulmonar izquierda aparece completamente ocluida por un trombo que se extiende por la ramas segmentarias del lóbulo superior e inferior.

Sarcoma de la arteria pulmonar simulando HPTEC

Gustavo A. Prieto, José M. Cortina

Servicio de Cirugía Cardiaca.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Madrid.
E-mail: jmcortina@gmail.com

Paciente de 39 años que ingresa por cuadro de 3 meses de evolución de disnea de moderados esfuerzos con rápido deterioro de su clase funcional en las semanas previas a su consulta. Estudio ecocardiográfico urgente objetiva disfunción ventricular derecha e hipertensión pulmonar severa. Angio-TC torácico compatible con tromboembolismo pulmonar masivo. No hubo evidencia de TVP en miembros inferiores. Se inició manejo con fibrinolisis (rTPA), anticoagulación con heparina de bajo peso molecular y posterior anticoagulación oral durante 3 meses.

Tras este periodo, el paciente no presenta mejoría clínica, persistiendo disnea de pequeños esfuerzos, nuevo Angio-TC no muestra cambios significativos. Se decide traslado a la Unidad de Hipertensión Pulmonar de nuestra institución donde se repite estudio diagnóstico encontrando imagen compatible con gran trombo a nivel de la bifurcación de la arteria pulmonar (Figuras 1 y 2).

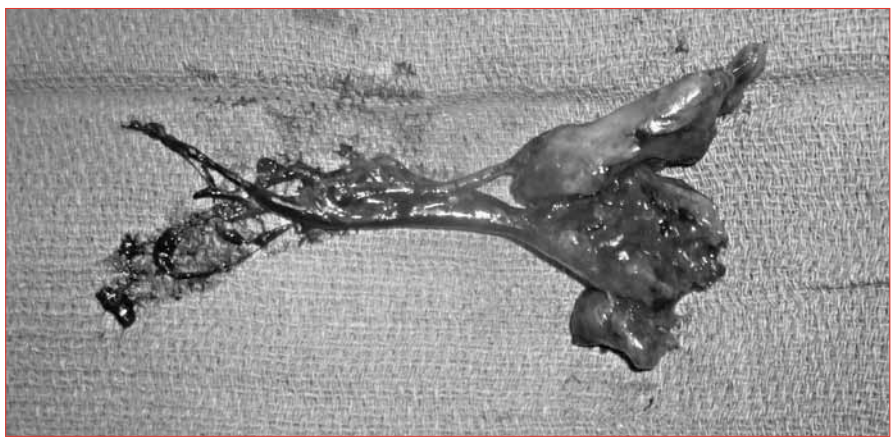

Figura 3.- Pieza quirúrgica (orientación anatómica).

Se evalúa el caso en sesión médico-quirúrgica en donde, en vista de las características de las imágenes del Angio-TC y los pocos cambios a pesar de manejo con fibrinolisis inicial y anticoagulación, se considera necesario descartar el diagnóstico de sarcoma de la arteria pulmonar. Se programa biopsia endovascular; sin embargo, el paciente presenta rápido deterioro de su situación que obliga a programar de forma urgente su intervención quirúrgica.

El paciente entra a quirófano en situación de insuficiencia respiratoria presentando parada cardiorrespiratoria que requirió maniobras de RCP avanzada que resultaron poco efectivas, por lo que se realiza esternotomía media e instauración de *bypass* cardiopulmonar emergente, tras lo cual se realiza tromboendarterectomía pulmonar bilateral (Figura 3), se envió material resecado para estudio anatomopatológico intraoperatorio el cual informa: "material fibrinohemático con proliferación mesenquimal sugestiva de sarcoma". El paciente falleció en el postoperatorio temprano en el seno de *shock* postcardiotomía refractario.

BIBLIOGRAFÍA

1 - Shanda H. Blackmon, David C. Rice, Arlene M. Correa, Reza Mehran, Joe B. Putnam, W. Roy Smythe, Jon-Cecil Walkes, Garrett L. Walsh, Cesar Moran, Harsh Singh, Ara A. Vaporciyan, Michael Reardon. Management of Primary Pulmonary Artery Sarcomas. Ann Thorac Surg 2009;87:977-84.

2 - Fernández-Golfín C, Escribano P, Cortina J, Tello R, Hernández F, López-Rios F, Delgado Jiménez J, Saenz de la Calzada C. Management of primary pulmonary artery sarcoma: experience of a single center. Angiology 2008 Oct-Nov;59(5):636-9. Epub 2008 Apr 2.

Artículos de interés de revistas internacionales

Pedro Rigueiro Veloso
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico de Santiago. Santiago de Compostela (La Coruña)
E-mail: perive@gmail.com

The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States. How REVEAL differs from historic and non-US contemporary registries

Frost AE, Badesch DB, Barst RJ, et al.
CHEST 2011;139(1):128-137.

El análisis de los datos demográficos del registro REVEAL en HAP en Estados Unidos y su comparación con el registro clásico del NIH (1981) y con registros contemporáneos no americanos, como el registro francés y el escocés, es la base de esta reciente publicación. Los autores pretenden responder a si han cambiado las características demográficas de los pacientes con HAP del grupo I de Dana Point actuales respecto al registro histórico, y también se preguntan si los actuales pacientes incluidos en el registro americano tienen las mismas características demográficas que en otros registros no americanos. Para ello se utilizó la base del registro REVEAL, que incluyó a 2967 pacientes con HAP del grupo I diagnosticados con estudio hemodinámico en el que participaron 54 centros de Estados Unidos, se ajustaron las características de eligibilidad a la de los otros registros para poder realizar la comparación. Se evidenció que los pacientes actuales incluidos en el REVEAL eran de mayor edad que los del registro histórico (47 años de media frente a 36,4 años), con una mayor proporción de mujeres (78% frente a 64% del registro NIH), mientras que la proporción de mujeres en el registro francés y escocés es similar al registro histórico americano. Destacaba también el aumento de HAP relacionado con toma de anorexígenos (5% en el NIH, 9,5% en el registro francés y 15,3% en el REVEAL); esto se pone en posible relación con la epidemia de obesidad en Estados Unidos, destacando que un 32% de los pacientes incluidos en REVEAL eran obesos frente al 14,8% del registro francés. Sin embargo, la HAP relacionada con VIH era mayor en el registro francés que en REVEAL (6,2% frente a 2,3%) que se trata de explicar con un mayor diagnóstico y por tanto seguimiento y valoración de complicaciones en Francia debido a la organización sanitaria. En cuanto a la hemodinámica no ha cambiado sustancialmente en el registro actual frente al histórico, quizá una ligera disminución no significativa de los niveles de PAP media y tampoco la clase funcional al diagnóstico que sigue siendo III-IV en más del 70% de los pacientes en todos los registros. La prevalencia de HAP en el registro REVEAL es menor que el registro Francés y esto se pone en relación con limitaciones metodológicas y estadísticas del actual registro americano que no permiten una adecuada valoración y se precisará de un mejor diseño del registro para evaluar adecuadamente esta en futuros estudios. Por tanto, y como conclusión, la comparación del registro actual americano con el histórico y estos con los no americanos muestran diferencias significativas en cuanto a edad (pacientes más añosos), y a pesar de ello similar clase funcional y hemodinámica, predominio de sexo femenino (mayor proporción de mujeres), con mayor relación con anorexígenos en el REVEAL y con VIH en el registro francés.

Dexamethasone reverses monocrotaline induced pulmonary arterial hypertension in rats

Price LC, Montani D, Tcherakian C, et al.
Eur Respir J 2011;37:813-22.

El hallazgo patológico principal en HAP es la remodelación de las pequeñas arterias pulmonares y la marcada proliferación de células del músculo liso arterial pulmonar. La inflamación juega un papel evidente en el desarrollo de la enfermedad vascular pulmonar (y se ha visto clara asociación con enfermedades autoinmunes), así se evidencia elevación de citoquinas proinflamatorias como la IL-6. Las mutaciones del gen BMPR2 también se ha relacionado con insuficiente cantidad de receptor que podría ser la base de el aumento en la proliferación celular y disminución de la apoptosis. El objetivo del estudio que se presenta fue determinar los efectos de la dexametasona sobre la hemodinámica pulmonar, la IL-6 y la expresión de BMPR2 en fases asintomáticas y sintomáticas del desarrollo de HAP inducido por monocrotalina (MCT) en ratas. Para ello se incluyó un grupo control, un grupo expuesto a MCT y un grupo expuesto a MCT y posteriormente tratado con dexametasona, este último con un subgrupo de tratamiento más precoz (días 1-14 y 1-28) y otro de tratamiento más tardío (días 14-28 y 21-35). El primer resultado fue la mejoría significativa de la supervivencia en el grupo dexametasona sobre el grupo sin tratamiento, así como de la hemodinámica e hipertrofia ventricular derecha; no sólo eso, sino que era capaz de revertir el remodelado vascular pulmonar establecido por la HAP inducida por MCT, reducía además la expresión de IL-6 en células inflamatorias a nivel de la adventicia e inhibía la expresión de IL-6 a nivel pulmonar, incrementando la expresión de BMPR2 a nivel pulmonar que estaba muy disminuido en las ratas con HAP inducida por MCT. Dexametasona incrementaba los niveles de BMPR2 y disminuía la expresión de IL-6 en células del músculo liso vascular pulmonar. Los autores concluyen que esta es la demostración de que el tratamiento con dexametasona en este modelo mejora la hemodinámica, reduce la remodelación y mejora la supervivencia con normalización de la expresión de BMPR2 y las respuestas inflamatorias. Estos resultados proporcionan una nueva visión del potencial rol de los inmunosupresores en el tratamiento de la HAP en humanos a través de la regulación de la BMPR2 y vías de la IL-6.

Quantitative analysis of right ventricular function in patients with pulmonary hypertension using three-dimensional echocardiography and a two-dimensional summation method compared to magnetic resonance imaging

Tomoko Morikawa, Mitsushige Murata, Shigeo Okuda, et al.
Am J Cardiol 2011;107:484-9.

La resonancia magnética (RM) es considerada el estándar de referencia para la valoración de la función y volúmenes de ventrículo derecho (VD). El desarrollo de la ecocardiografía de tres dimensiones en tiempo real (Eco-3DTR) podría competir con la RM en esta valoración. Los autores presentan este estudio para validar la viabilidad, precisión y reproducibilidad del Eco-3DTR (con método de sumación 2D) y la correlación de estos datos con la RM. Estudiaron a 45 pacientes (15 controles con corazón normal y 30 con hipertensión pulmonar del grupo I y grupo IV de Dana Point); a todos se les realizó eco-3DTR y RM. Se excluyeron los pacientes con arritmias, con contraindicación para RNM y aquellos mayores de 70 años o menores de 20. Se valoraron volúmenes telediastólicos (VTD), volúmenes telesistólicos (VTS), fracción de eyección ven-

tricular derecha (FE) y presión sistólica pulmonar (PSP); el análisis del eco-3DTR fue realizado por dos observadores independientes, se promediaron sus medidas y se comparó con las de la RM, existiendo una buena correlación (VTD: -9 ± 12 ml/m2, VTS: -3,5 ± 9,6 ml/m2, FE: -3,1 ± 5,4%). Se analizó también la variabilidad en el análisis de eco-3DTR interobservador (VTD: -19 ± 42ml/m2,VTS: 6 ± 16 ml/m2 y FE: -1 ± 10%), así como intraobservador (VTD: -0,4 ± 4 ml/m2,VTS: -0,5 ± 12ml/m2 y FE: 0,6 ± 9%). Los autores concluyen que en la valoración del ventrículo derecho, en donde la ecocardiografía 2D aislada tiene importantes limitaciones y el estándar sigue siendo la RM, la eco-3DTR (con el método utilizado que permite un análisis similar al usado por la RM) tiene una buena correlación en el estudio de volúmenes y función de VD con la RM. Dada la duración del estudio con resonancia, la escasa disponibilidad, la limitación en pacientes con dispositivos y la dificultad de apnea prolongada en este tipo de pacientes, el estudio realizado con eco-3DTR sería una buena alternativa para valoraciones repetidas en estos pacientes, siendo las limitaciones de esta técnica los frecuentes artefactos y la presencia de arritmias, dado que se necesita la adquisición de 5 ciclos consecutivos, el futuro desarrollo tecnológico para la adquisición de datos con el eco-3DTR es necesaria para superar esta limitación.

Inappropriate exercise-induced increase in pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis

D'Alto M, Ghio S, D'Andrea A, et al.
Heart 2011;97:112-7.

Las actuales guías de hipertensión pulmonar recomiendan *screening* anual de pacientes afectos de esclerosis sistémica (ES) con ecocardiograma para valorar la presencia de HAP; otros autores sugieren BNP o difusión de monóxido de carbono para su valoración. Los rangos de presión pulmonar en reposo están bien establecidos, no así los valores con el ejercicio ya que aunque las presiones pulmonares aumentan con el ejercicio, en algunos pacientes con ES se produce una respuesta exagerada. Los autores del presente estudio se propusieron evaluar la reserva vascular pulmonar y los cambios en la función ventricular derecha inducida por el ejercicio en pacientes con ES y sin HAP significativa. Para ello incluyeron a 172 pacientes con ES consecutivos en clase funcional I-II, con un pico de velocidad de insuficiencia tricuspídea no superior a 3 m/seg frente a 88 pacientes que se tomaron como control. Se excluyeron pacientes con cardiopatía isquémica, valvulopatía significativa, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular o *flutter*, aquellos diagnosticados de HAP o que tomarán tratamiento especifico para HAP, así como los que tenían una importante alteración diastólica (EE´ ≥15) o con enfermedad pulmonar intersticial importante (Score Kazerooni de fibrosis ≥15 o capacidad vital forzada <60%). Se realizó ecocardiograma en reposo y eco de estrés limitado por síntomas o por alcanzar la frecuencia cardiaca >85% de la máxima. En los pacientes con ES se evidenció un significativo aumento de la PSP respecto a sujetos control (altamente significativa en aquellos que tenían enfermedad intersticial moderada o alteración diastólica subclínica), la variabilidad de la PSP en reposo mostró una distribución normal en ambos

grupos, pero con el ejercicio la distribución fue normal en el grupo control, pero bimodal en el grupo ES, identificándose un subgrupo de pacientes (13%) con un pico mucho mayor de elevación de PSP. En cuanto a la función ventricular derecha se evidenció un mayor tiempo de relajación en pacientes con ES, y los pacientes con mayor elevación de la PSP en este grupo presentaron una significativa disminución del TAPSE al realizar ejercicio. Pese a las limitaciones del estudio (cifras de presión pulmonar estimadas por ecocardiograma, no valores hemodinámicos invasivos y que no existe seguimiento a largo plazo) este estudio indica que es necesario actuar con prudencia a la hora de interpretar los resultados de la ecocardiografía de ejercicio en pacientes con ES, ya que un resultado anormal puede estar relacionado con la presencia de leve a moderada enfermedad intersticial o disfunción diastólica subclínica; sin embargo, sí que se identifica un pequeño subgrupo con un comportamiento exagerado de la presión pulmonar, siendo la presión en reposo normal, que pueden revelar anomalías de la circulación pulmonar, aunque se desconoce si estos pacientes están realmente en riesgo de desarrollo futuro de HAP y será preciso ensayos con una mayor población y seguimiento a largo plazo para poder confirmarlo.

Ambulatory rehabilitation improves exercise capacity in patients with pulmonary hypertension

Fox BD, Kassirer M, Weiss I, et al.
J Cardiac Fail 2011;17:196-200.

El esfuerzo físico ha sido tradicionalmente desaconsejado en pacientes con hipertensión pulmonar. Recientes ensayos sobre rehabilitación pulmonar en pacientes hospitalizados han demostrado mejoría de la capacidad funcional en pacientes hipertensos pulmonares. Los autores de este estudio pretenden valorar la evolución de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) sometidos a rehabilitación ambulatoria. Para ello, de forma prospectiva y no randomizada, se incluyeron 22 pacientes (diagnosticados de HAP del grupo I, excepto relacionada con cardiopatias congénitas y del grupo IV de Dana Point), se asignaron 11 a rehabilitación y 11 a grupo control, los pacientes se encontraban estables, a tratamiento con medicación específica y en clase funcional II o III. Se realizó seguimiento durante 12 semanas con test de la marcha, ergoespirometría, ecocardiograma y NT-Pro BNP. Se realizaron 24 sesiones de 1 hora de rehabilitación en las 12 semanas de seguimiento en un centro de rehabilitación dirigidas por un fisioterapeuta con experiencia y supervisadas por un médico del estudio. Se evidenció un significativo aumento de la distancia caminada en el test de 6 minutos (+ 32 metros) y en el pico de consumo de oxígeno (+ 1mL Kg^{-1} min^{-1}), sin evidenciarse cambios significativos en los parámetros ecocardiográficos ni en el pro BNP. No se presentaron efectos adversos en el grupo de rehabilitación. Los autores del estudio concluyen que a pesar de los problemas metodológicos (como un diseño del estudio no aleatorio) se evidencia un efecto positivo en la capacidad de ejercicio con la rehabilitación ambulatoria, aunque la magnitud de ésta y el mecanismo por el cual se produce este efecto no está del todo claro y debe ser confirmado con estudios multicéntricos de mayor tamaño, aunque la escasa evidencia actual postula que los beneficios de esta

rehabilitación en pacientes con HAP sería a través de la mejora de la función músculo esquelética y no por cambios hemodinámicos, siendo esta modalidad de tratamiento complementario de la terapia médica convencional.

Safety and efficacy of ambrisentan for the treatment of portopulmonary hypertension

Cartin-Ceba R, Swanson K, Iyer V, et al.
CHEST 2011;139(1):109-14.

La hipertensión portopulmonar (POPH) es una complicación poco frecuente de los pacientes con hipertensión portal, que se incluye en el grupo I de la clasificación de Dana point. El tratamiento se ha extrapolado de estudios en hipertensión pulmonar idiopática. El fármaco mejor estudiado en estos pacientes es el epoprostenol, aunque la dificultad para su uso ha llevado a incluir en pequeños ensayos tratamientos vía oral como inhibidores de la fosforiesterasa 5 o antagonistas de la endotelina. En el presente estudio los autores pretenden describir la respuesta hemodinámica y clínica de los pacientes con POPH al tratamiento con un antagonista selectivo de la endotelina como es ambrisentan. Se incluyeron 13 pacientes con hipertensión portopulmonar (11 cirróticos y 2 pacientes con sdm de Budd-Chiari), media de MELD score 10 y clasificación de Child Pugh A, todos ellos con PAm >35 mmhg. Se inició ambrisentan 5 mgrs y si buena tolerancia se aumentó la dosis a 10 mgrs a las 4 semanas y se realizó un seguimiento medio de 613 días con ecocardiograma y cateterismo derecho inicial y durante el seguimiento, así como seguimiento clínico y análisis de enzimas hepáticas mensuales. Un paciente suspendió ambrisentan por edemas y dos pacientes murieron por causas no relacionadas con el tratamiento. Hubo mejoría significativa del gasto cardiaco y disminución significativa de PAP media y resistencias pulmonares, así como mejoría significativa de la clase funcional (basal 3, media al año 1,5), los niveles de BNP disminuyeron progresivamente durante el estudio. No hubo aumentos significativos de AST, ALT, bilirrubina ni INR en el seguimiento al año de pacientes tratados con ambrisentan. Un paciente fue rescatado para realizar transplante hepático con éxito. Aun asumiendo las limitaciones del estudio: observacional, no randomizado y con pequeño número de pacientes. Los autores concluyen que ambrisentan en monoterapia es eficaz y seguro para el tratamiento de pacientes con POPH, mejorando significativamente la respuesta hemodinámica pulmonar sin efectos adversos sobre la función hepática. La utilización de ambrisentan para facilitar el trasplante hepático en estos pacientes requiere más estudios.

AGOSTO

27-31 **ESC (European Society of Cardiology) Congress 2011**
París (Francia).
http://www.escardio.org/congresses/esc-2011/Pages/welcome.aspx

SEPTIEMBRE

22-24 **2011 Pulmonary Hypertension Professional Network Symposium**
Arlington (EE UU).
http://www.phassociation.org/phrn/symposium

24-28 **ERS (European Respiratory Society) 2011**
Amsterdam (Holanda).
http://www.erscongress2011.org

OCTUBRE

13-15 **CardioVilla 2011**
Santa Clara (Cuba).
http://www.secardiologia.es/formacion-y-becas/eventos/details/664-cardiovilla-2011

20-22 **SEC 2011, el Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares**
Maspalomas, Gran Canaria (España).
http://www.congresosec.org

22-26 **Congreso anual de la American College of Chest Physicians**
Honolulu, Hawaii (USA).
http://2011.accpmeeting.org/

23-26 **9th International Congress on Coronary Artery Disease**
Venecia (Italia).
http://www.secardiologia.es/formacion-y-becas/eventos/details/592-9th-international-congress-on-coronary-artery-disease

NOVIEMBRE

3-5 **Heart, Vessels & Diabetes European Conference**
Atenas (Grecia).
http://www.secardiologia.es/formacion-y-becas/eventos/details/680-heart-vessels-a-diabetes-european-conference

18 **II Jornada de Novedades en Tratamiento Anticoagulante**
Madrid (España).
http://www.secardiologia.es/formacion-y-becas/eventos/details/688-ii-jornada-novedades-en-tratamiento-anticoagulante

19 **LAA 2011 - How to close the Left Atrial Appendage**
Frankfurt am Main (Alemania).
http://www.secardiologia.es/formacion-y-becas/eventos/details/680-heart-vessels-a-diabetes-euro

DICIEMBRE

7-10 **Congreso de la European Association of Echocardiography**
Budapest (Hungría).
http://www.escardio.org/congresses/euroecho2011/Pages/welcome.aspx.

NORMAS DE PUBLICACIÓN

ENVÍO DE MANUSCRITOS

1.- Los trabajos deberán ser enviados para su publicación a la siguiente dirección de correo electrónico: redaccion@revistahp.es

2.- Los trabajos serán evaluados para su publicación siempre en el supuesto de no haber sido ya publicados, aceptados para publicación o simultáneamente sometidos para su evaluación en otra revista. Los originales aceptados quedarán en propiedad de la revista y no podrán ser reimpresos sin permiso de Revista Española de Hipertensión Pulmonar.

3.- La Secretaría acusará recibo de los originales e informará de su aceptación. Asimismo, y cuando lo estime oportuno el Comité de Redacción, serán propuestas modificaciones, debiendo los autores remitir el original corregido en un plazo de 15 días a partir de la recepción del citado informe.

SECCIONES DE LA REVISTA

Originales. Trabajos de tipo prospectivo, de investigación clínica o farmacológica, y las contribuciones originales sobre etiología, fisiopatología, anatomía patológica, epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. La extensión máxima del texto será de 12 folios y se admitirán 8 figuras y/o tablas, equivalente a 6 páginas de revista incluyendo figuras, tablas, fotos y bibliografía.

Revisiones. Trabajos amplios sobre un tema de actualidad, donde el autor estudia el tema y revisa la bibliografía escrita hasta la fecha sobre el mismo. Los textos se elaborarán por encargo específico del comité de Redacción a un autor concreto; no obstante, se admiten sugerencias de temas que deberán remitirse a la Secretaria de Redacción por correo electrónico a la siguiente dirección: redaccion@revistahp.es. La extensión máxima del texto será de 12 folios y se admitirán 8 figuras y/o tablas, equivalente a 6 páginas de revista incluyendo figuras, tablas, fotos y bibliografía.

La imagen. Una ilustración (fotografía, radiografía, etc.) relacionada con la hipertensión pulmonar, comentada en 15 líneas de texto.

Novedades bibliográficas. Resumen comentado sobre seis originales publicados recientemente en publicaciones de relieve internacional. La extensión no debe sobrepasar los 4 folios.

PRESENTACIÓN DE LOS ORIGINALES

Los originales deberán ser mecanografiados a doble espacio (30 líneas, 60 pulsaciones), en DIN-A4 por una sola cara, con un margen no inferior a 25 mm, y con las páginas numeradas correlativamente.

Primera página. En la primera página figurarán en el orden que se citan:

1.- Título: debe ser conciso e informativo.

2.- Nombre completo y 2 apellidos de los autores.

3.- Centro y Departamento en que se realizó el trabajo.

4.- Nombre del autor y dirección para correspondencia (incluido e-mail)

5.- Título corto, inferior a 40 caracteres.

Resumen y palabras clave. Se acompañará un resumen en castellano de unas siete líneas y el mismo traducido al inglés, con palabras clave (7 máximo) también en ambos idiomas.

Bibliografía. Las citas se presentarán según el orden de aparición en el texto, con numeración correlativa en superíndices, vaya o no acompañada del nombre de los autores en el texto. Las citas se comprobarán sobre los originales y se ordenarán según las normas de Vancouver disponibles en http://www.icmje.org

Ilustraciones. Se podrán publicar en blanco y negro; si se utilizan fotografías de personas identificables, es necesario tener la autorización para su publicación. Las microfotografías deben incluir escala de medidas. Si las ilustraciones son originales sobre papel o transparencia, las fotos han de ser de buena calidad, bien contrastadas. No remita fotocopias.

Ilustraciones digitales. Si puede aportar las ilustraciones en formato digital, es recomendable utilizar formato bmp, jpg o tiff, con un mínimo de 300 puntos por pulgada. Si las figuras no son originales, aun cuando cite la procedencia o las modifique, debe obtener permiso de reproducción del autor o de la editorial donde se publicó originalmente.