

Función y disfunción del corazón derecho

CARMEN JIMÉNEZ LÓPEZ-GUARCH, ROCÍO TELLO DE MENESES BECERRA

Introducción

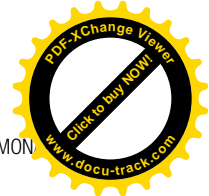
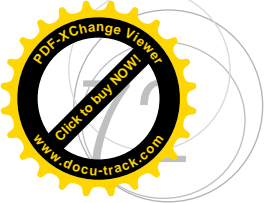
Históricamente, el estudio y conocimiento de la fisiopatología del ventrículo derecho (VD) ha ido por detrás del corazón izquierdo. Sin embargo, en los últimos años, varios estudios han demostrado la importancia pronóstica de la función del VD en distintas enfermedades adquiridas, como la insuficiencia cardíaca¹ o la hipertensión pulmonar², o congénitas, y esto ha generado un creciente interés.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es la consecuencia final de un proceso proliferativo vascular del árbol pulmonar que tienen en común varias enfermedades de distinto origen. Sin embargo, lo que marca la gravedad de los síntomas y el pronóstico de la HAP es la claudicación de la función del VD debido a una situación de incremento crónico de la postcarga. El conocimiento de los mecanismos de adaptación y las distintas formas de evaluación de la función del VD van a ser fundamentales para: 1) establecer el pronóstico, dirigiendo las posibles estrategias de tratamiento, 2)

valorar la respuesta a intervenciones terapéuticas y, 3) al igual que ocurre en la insuficiencia cardíaca izquierda, ahondar en el estudio e investigación de tratamientos que tengan como diana el propio VD o los mecanismos neurohumorales adaptativos que tienen lugar en esta enfermedad.

Anatomía y fisiología (“Función”) del corazón derecho

La importancia del VD ha sido subestimada durante mucho tiempo, considerándose únicamente un mero circuito de conductancia sin relevancia hemodinámica. Sin embargo, el VD tiene un papel esencial en la función de bomba cardíaca, ya que por una parte debe mantener la perfusión pulmonar homogénea en función de las condiciones de pre y postcarga, y por otra, debe evitar la elevación de la presión venosa central por la posibilidad de congestión venosa sistémica retrógrada.



La *configuración anatómica* del VD difiere significativamente de la del VI, aunque ambos ventrículos están estrechamente interrelacionados. El VD presenta una geometría compleja, y se divide en una porción de entrada (*sinus*), que abarca la válvula tricúspide, las cuerdas tendineas y los músculos papilares, la porción apical trabeculada y el infundíbulo (*conus*), separados estos últimos por la crista *supraventricularis* (Figura 1). Las fibras miocárdicas están dispuestas en múltiples capas superficiales y profundas, y predominan las fibras transversales en las capas epicárdicas y longitudinales en la región media y subendocárdica de la pared libre, y tienen una disposición predominante oblicua en la porción de salida (*conus*). El acortamiento longitudinal, más que el circunferencial, es el que contribuye de manera más importante a generar el volumen-latido del

VD, y es el tracto de entrada el que genera el 80% del volumen de eyección ventricular, por solo el 20% del *conus*³.

La contracción del VD es peristáltica o secuencial, de forma que el inicio de la sístole mecánica es en el tracto de entrada y se retrasa unos 50 msg. en el infundíbulo. El VD se contrae mediante 3 mecanismos: 1) el movimiento hacia dentro de la pared libre (acortamiento radial), 2) el acortamiento longitudinal del eje largo (acerca el anillo tricúspide hacia el ápex, es el más importante), y 3) tracción del VI desde los puntos de anclaje al septo. A diferencia del VI, el movimiento de torsión y rotación cobra mucha menos importancia.

La fisiología del VD se caracteriza por una situación hemodinámica de baja impedancia hidráulica (1/10 de las

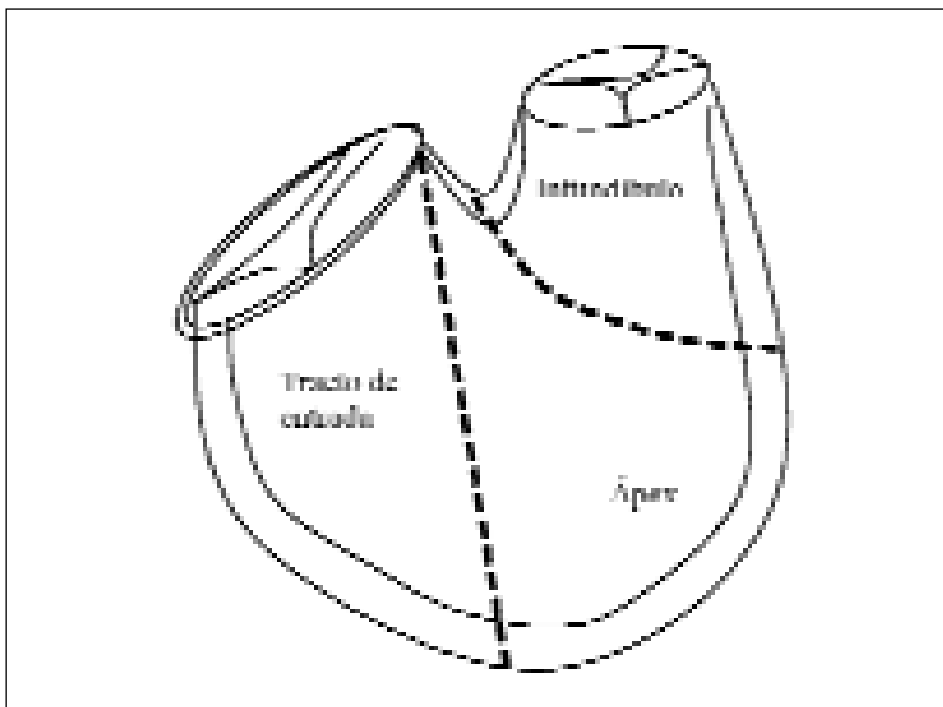


Figura 1.- Anatomía del ventrículo derecho.

resistencias sistémicas), y esto es debido a las características intrínsecas del lecho vascular pulmonar: grandes arterias proximales de gran distensibilidad y arteriolas distales no muscularizadas.

El gasto cardíaco que genera el VD es el mismo que el izquierdo, pero se consigue con un coste energético cuatro veces menor. Esto se explica no solo por las bajas presiones pulmonares, sino por las características únicas de la relación de las curvas de presión-volumen y el mecanismo de acoplamiento ventrículo-arterial. En condiciones normales, las presiones derechas son más bajas que las del VI.

La función sistólica del VD es un reflejo de la contractilidad, de la precarga y de la postcarga, pero también es-

tá influenciada por el ritmo cardíaco, la sincronía en la contractilidad y la interdependencia ventricular. Las curvas de presión-volumen del VD juegan un papel esencial en el entendimiento de la compleja relación de estos factores. Hasta 1988 no fueron bien definidas⁴, y se objetivó mediante medición simultánea, una curva de P-V con una morfología triangular, a diferencia del VI, que presenta una curva rectangular (Figura 2). Los tiempos de contracción y relajación isovolumétrica son muy cortos, porque en la contracción el VD alcanza rápidamente la baja presión pulmonar, y al final de la sístole la eyección a nivel del infundíbulo se mantiene prácticamente simultánea a la apertura de la válvula tricúspide en el tracto de entrada. La relación P-V, que se deriva de las curvas de P-V que se obtienen bajo diferentes con-

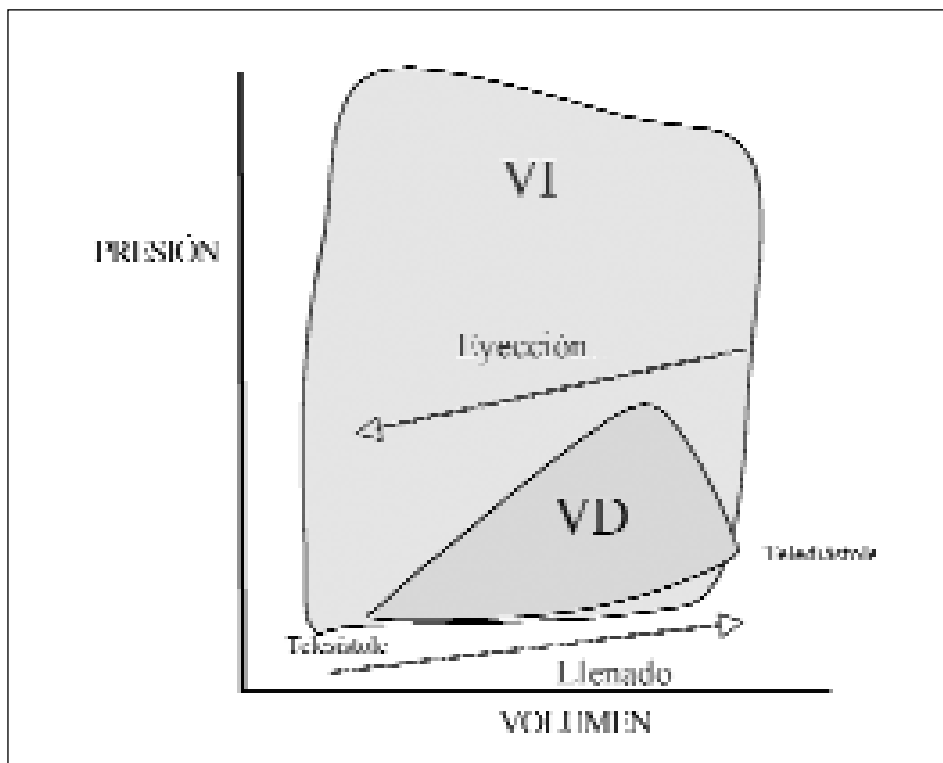
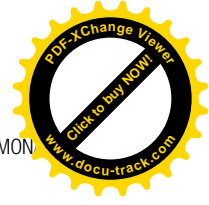
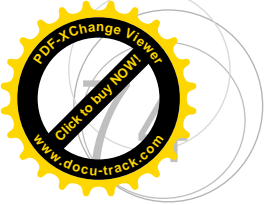


Figura 2.- Curvas de presión-volumen de los ventrículos derecho (VD) e izquierdo (VI).



diciones de precarga, permiten obtener los índices más precisos de función miocárdica intrínseca, y muestran que la eficiencia energética del VD es mayor y, a diferencia del VI, la elastancia máxima refleja mejor la contractilidad que la elastancia al final de la sístole.

La postcarga representa la oposición que se ejerce sobre el VD durante la eyección. La característica mecánica fundamental de la circulación pulmonar es la capacidad de mantener niveles de presión bajos incluso en presencia de alto flujo: es un sistema de baja resistencia y alta capacitancia. Habitualmente, cuando se habla de postcarga en los pacientes con HAP se determina por la resistencia vascular pulmonar (RVP), que es la relación entre la presión media y el flujo medio, y refleja la postcarga de un flujo continuo. La realidad es que el flujo pulmonar es pulsátil, y para entender la postcarga ventricular derecha se deben tener en cuenta los otros dos elementos que caracterizan la postcarga dinámica: la capacitancia y la impedancia pulmonares. La capacitancia vascular pulmonar es el cambio de volumen que se produce para un cambio de presión dado ($\text{mm}^3 / \text{mmHg}$) y es la expresión de la rigidez arterial. La impedancia es más difícil de aplicar a la práctica clínica, ya que depende de las propiedades de la inercia del flujo y del almacenamiento vascular. La arteria pulmonar juega un papel primordial en facilitar la transición de un flujo pulsátil desde el corazón derecho, a un flujo prácticamente continuo a nivel de lecho capilar pulmonar, con un mínimo coste energético. El mantenimiento de este acoplamiento ventrículo-arterial es esencial para una adecuada hemodinámica cardíaca y para preservar la función del VD.

“Disfunción” del corazón derecho

Los mecanismos adaptativos del corazón derecho van a ser diferentes en función del tipo de sobrecarga al

que se le someta. Así, por las características anatómicas y fisiológicas del VD y del árbol vascular pulmonar, la sobrecarga de volumen (cortocircuito izquierda-derecha supratricusípideo, insuficiencia pulmonar...) será mejor tolerada que la sobrecarga de presión aguda o crónica. Aunque la causa más frecuente de disfunción del VD es la insuficiencia cardíaca izquierda crónica, en este capítulo se hablará de los mecanismos de adaptación a la sobrecarga crónica de presión de los pacientes con HAP.

3.1- FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA DERECHA EN LA HAP

Como consecuencia de la ley de Laplace aplicada a una esfera, el incremento de la presión intraluminal da lugar a una elevación del estrés de pared (Figura 3). Para contrarrestar esa situación, se puede reducir el radio interno o aumentar el grosor de la pared. El VD se adapta a la sobrecarga crónica de presión aumentando el grosor de la pared miocárdica mediante *hipertrofia adaptativa* (incremento del tamaño de los miocitos mediante la adición de sarcómeros y la síntesis proteica), y asumiendo una geometría más esférica. El grado de hipertrofia es variable y parece existir evidencia de cambios en la expresión génica en algunos pacientes, sugiriéndose una diferencia genotípica, con un polimorfismo distinto de la enzima convertidora de angiotensina (DD) en los pacientes que se adaptan con mayor grado de hipertrofia para una postcarga similar⁶. En otro estudio reciente, se observó que los pacientes con HAP idiopática presentaban un déficit de expresión del gen de la cadena pesada de alfa-miosina con un incremento de la expresión del gen de la cadena pesada de la alfa-miosina⁶.

La respuesta adaptativa inicial de hipertrofia miocárdica va a generar un aumento desproporcionado del consumo miocárdico de O_2 , con una disminución de la perfusión miocárdica e isquemia. Aparece entonces

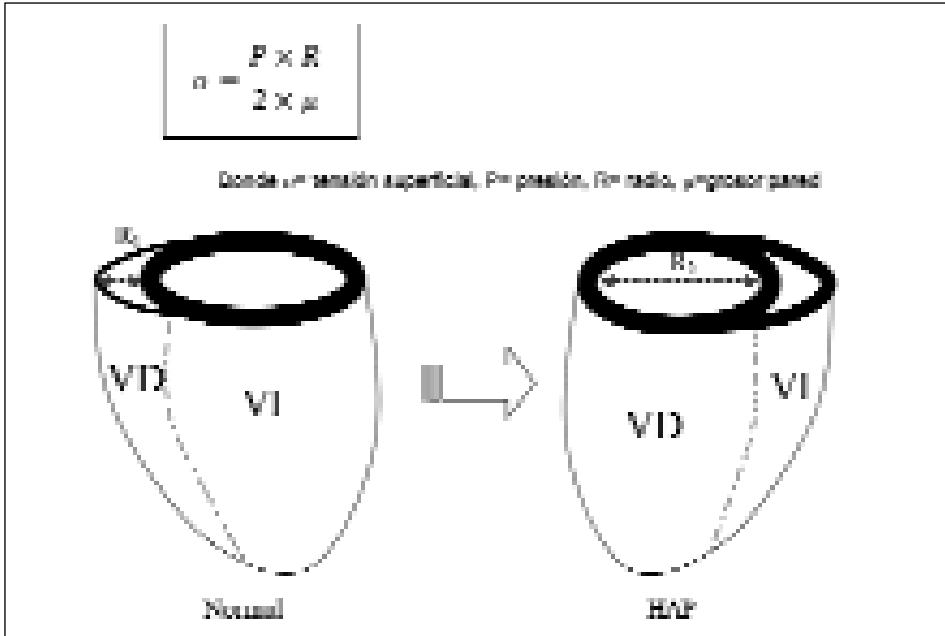


Figura 3.- Ley de Laplace: mecanismos de adaptación del ventrículo derecho

disfunción contráctil progresiva y la dilatación del ventrículo, que permite un aumento de la precarga para mantener el gasto cardiaco a pesar la reducción de la fracción de acortamiento (mecanismo de Frank-Starling). Los mecanismos que subyacen a la transición de hipertrofia a dilatación y disfunción contráctil no se conocen en profundidad, y se ha sugerido la importancia de la activación neurohormonal maladaptativa (sobrestimulación adrenérgica y del sistema renina-angiotensina-aldosterona), la activación inmunológica e inflamatoria (citoquinas pro-inflamatorias), el incremento de los radicales libres de O_2 y nitrogenados y finalmente la apoptosis de las células miocárdicas, mediada probablemente por todo lo anterior⁷.

Conforme la disfunción sistólica del VD progresa pueden aparecer signos de insuficiencia cardiaca derecha

descompensada, con elevación de las presiones de llenado, disfunción diastólica y reducción del gasto cardiaco (Figura 4).

3.2- INTERDEPENDENCIA VENTRICULAR

La interdependencia ventricular hace referencia al concepto de que el tamaño, morfología y distensibilidad de un ventrículo puede afectar al tamaño, forma y relación de curvas de presión-volumen del otro mediante interacciones mecánicas directas. El VD se relaciona con el VI de diferentes modos: 1) comparten el septo interventricular, 2) comparten fibras epicárdicas circunferenciales, 3) las fibras miocárdicas de la pared libre del VD se anclan en el septo anterior y posterior y 4) comparten un espacio pericárdico poco distensible. Por tanto, se deben considerar conjuntamente.

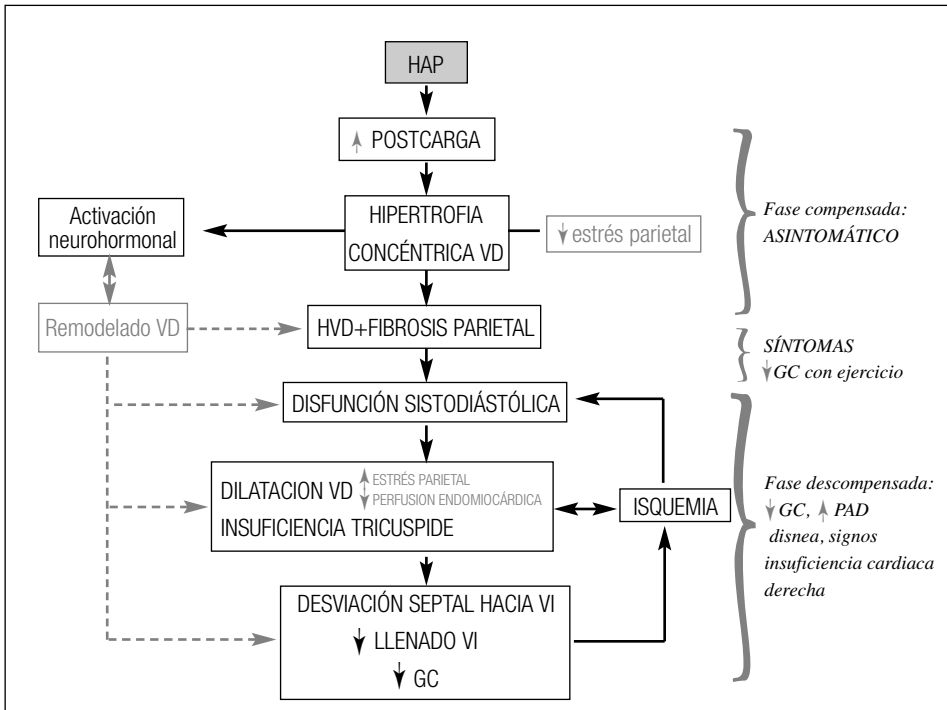


Figura 4.- Fisiopatología de la disfunción VD en la hipertensión arterial pulmonar.

En estudios de experimentación en animales, se observó que cuando el VD no está dilatado, la contracción del VI aisladamente genera una presión en el VD suficiente como para producir un volumen de eyección que supone el 30% del gasto cardíaco⁸. En una situación de sobrecarga crónica de presión, la alteración de la geometría del VD hace que esta contribución no sea eficaz, y es más, cuando el VD se dilata en un saco pericárdico intacto, la contractilidad del VI disminuye. Las causas de la reducción del volumen-latido son varias. En primer lugar, el abombamiento del septo interventricular hacia el VI durante la diástole hace que disminuya el llenado izquierdo (volúmenes bajos). Por otro lado, la contribución de la contractilidad septal se pierde, y la asincronía hace que disminuya la eficiencia de la contracción.

3.3- POSTCARGA ESTÁTICA Y POSTCARGA DINÁMICA

El remodelado vascular pulmonar que se produce como consecuencia final de las alteraciones biopatológicas de la enfermedad va a tener como consecuencia la elevación de la postcarga del VD. Por una parte, la reducción del área seccional a nivel de las arteriolas distales va a producir un aumento de las resistencias por una elevación de la presión pulmonar media (postcarga estática). Además, se han descrito alteraciones en las propiedades elásticas de las grandes vasos proximales pulmonares (arterias de capacitancia)⁹, de modo que si disminuye la elasticidad pulmonar y aumenta la rigidez de los vasos, se produce un incremento de la postcarga pulsátil o dinámica, una disminución del rendimien-

to contráctil miocárdico y un aumento de la energía de cizallamiento transmitida a los pequeños vasos pulmonares, con el consecuente daño vascular sobreañadido. Se desconoce si el aumento de la rigidez arterial es consecuencia de las elevadas presiones de distensión o a cambios estructurales independientes de la presión e inherentes a la propia biopatología de la enfermedad. Se sabe, sin embargo, que esta rigidez ocurre temprano en la evolución de la enfermedad, antes incluso de que se eleve la RVP en reposo¹⁰, y que ambos parámetros, resistencia y capacitancia, son inversamente proporcionales y su producto es una constante (R-C tiempo) en la evolución de la enfermedad (Figura 5). Así, cuando la HP es leve una pequeña disminución de

la RVP se asocia a un incremento más importante de la capacitancia pulmonar, mientras que en pacientes con RVP alta, la misma reducción de las presiones modifica poco la capacitancia¹¹.

Valoración funcional del VD

La evaluación de la estructura y función del VD es esencial en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipertensión pulmonar, pues es el principal marcador pronóstico. Aunque existen avances recientes en las técnicas de imagen, sigue habiendo gran dificultad para la adecuada evaluación de la función del VD. Por

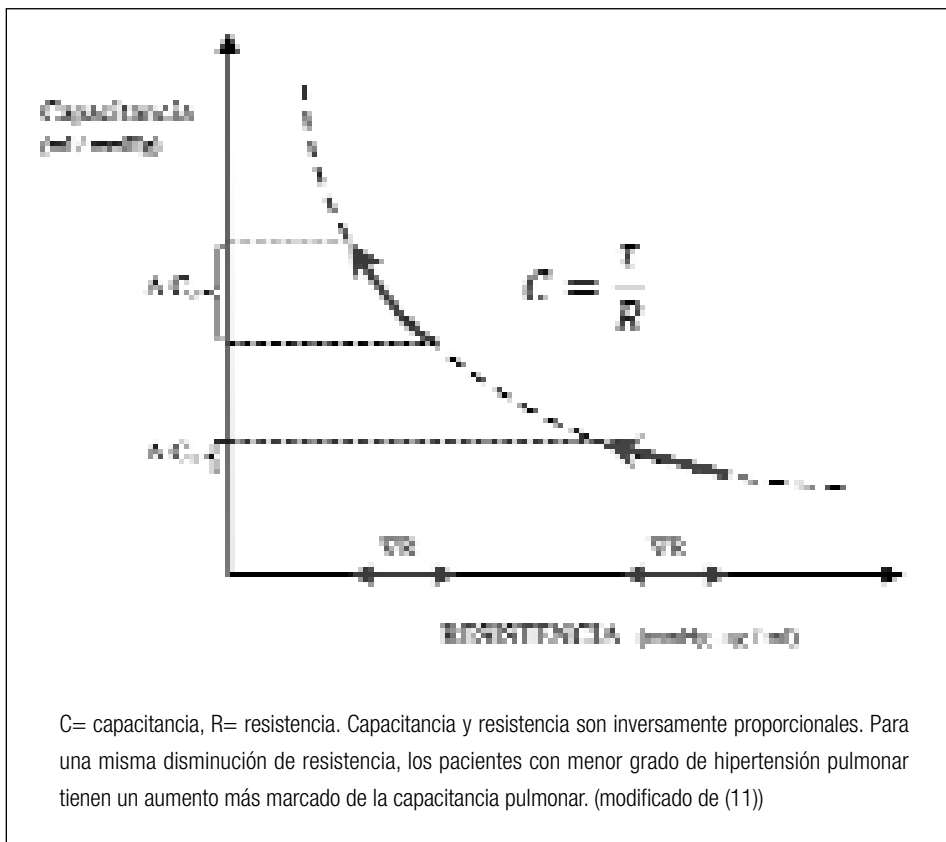
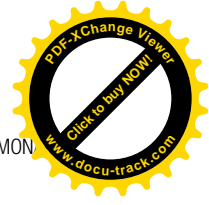
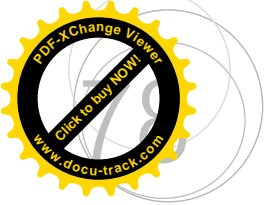


Figura 5.- Curvas de relación Capacitancia / Resistencia en el tiempo.



varias razones, como la compleja geometría, la difícil delimitación de los bordes endocárdicos por la importante trabeculación o la alta dependencia de la precarga de muchos de los índices ecocardiográficos de función VD más comunes.

Las técnicas disponibles que van a permitir la evaluación de la función del VD durante el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con HP son, por una parte *técnicas de imagen* como la ecocardiografía (2D y más recientemente 3D) o la cardi resonancia magnética (cardio-RM), que es el método más preciso para la evaluación de volúmenes ventriculares, y *marcadores séricos* de disfunción VD, como el NT-pro-BNP o la troponina. Otras técnicas de imagen, como las técnicas basadas en radionúclidos pueden ser útiles para la evaluación de volúmenes y fracción de eyección, aunque existe menos experiencia en los pacientes con HP. Las técnicas invasivas, como el cateterismo cardiaco o la determinación de las curvas de presión-volumen con catéter de conductancia de alta fidelidad proporcionan parámetros muy precisos y fiables de función sistólica (dP/dt , elastancia, distensibilidad, *stroke work*) y diastólica, pero no van a ser objeto de desarrollo específico de este capítulo.

4.1 - VALORACIÓN DE LA ESTRUCTURA DE VD

El primer signo visible mediante técnicas de imagen de sobrecarga de presión del VD es un cambio en su morfología (esfericidad, dilatación) y su masa (hipertrofia). La ecocardiografía permite una valoración cualitativa subjetiva inicial, ya que el VD no debe medir $> 2/3$ del VI en su diámetro transversal en 4 cámaras, y el ápex debe formar parte del VI. Sin embargo, la ecocardiografía bidimensional no es un método preciso para la valoración del volumen del VD, ya que en la adquisición, sólo se tiene en cuenta el tracto de entrada y la porción apical (el infundíbulo, que supone el 25-30% del volumen VD se desestima), y con el método de Simpson bi-

planar se asume un modelo elipsoide que difiere mucho de la morfología real del VD. Recientemente, la ecocardiografía tridimensional ha surgido como una técnica prometedora que ha mostrado una buena correlación con los volúmenes obtenidos por cardio-RM en individuos normales¹² y con cardiopatías congénitas, aunque hay menos experiencia en pacientes con HAP, que presentan una gran distorsión anatómica. Con las nuevas innovaciones de la eco-3D (tiempo real, adquisición en un solo latido, *software* de medición específico de VD) y por su disponibilidad y bajo coste es la técnica que más expectativas crea para el seguimiento de la función del VD. La cardio-RM se considera actualmente el patrón oro para la determinación de los volúmenes ventriculares: se obtienen imágenes tomográficas contiguas paralelas con alta resolución temporal, obviando las asunciones geométricas. En un reciente estudio, el volumen indexado telediastólico del VD, el bajo volumen latido obtenidos mediante cardio-RM, y el deterioro de ambos parámetros en el seguimiento a un año, fueron predictores pronósticos independientes de mortalidad en pacientes con HAP idiopática¹³.

La masa ventricular derecha se puede obtener también mediante cardio-RM, y es un signo que representa el grado de hipertrofia del VD. Dos estudios recientes de seguimiento tras intervención terapéutica con epoprostenol y sildenafilo respectivamente objetivaron una reducción significativa de la masa de VD¹⁴⁻¹⁵.

El realce tardío con gadolinio en la cardio-RM muestra áreas miocárdicas fibróticas, en contraste con las áreas de miocardio preservado. En los pacientes con HP se han descrito zonas de realce con gadolinio en la inserción de la pared anterior y posterior del VD en el septo¹⁶. Aunque aun no hay evidencia de la significación de este hallazgo, podría tener importancia pronóstica, al igual que en otras enfermedades del corazón izquierdo.

4.2- VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN SISTÓLICA DE VD

El parámetro ideal para valorar la contractilidad debería ser independiente de la precarga o postcarga, sensible a la administración de inotrópicos, fácil y seguro de aplicar y tener probada su validez clínica. A continuación se exponen los parámetros más comúnmente utilizados, los cuales están validados clínicamente o tienen un potencial futuro que merece atención.

- La *fracción de eyección* es el parámetro más frecuentemente utilizado en la práctica clínica, a pesar de que dista mucho de cumplir los criterios arriba mencionados (dependiente de la precarga). En condiciones normales, la FEVD es menor que la del VI (40-76%, según la técnica empleada). Las dificultades expresadas con anterioridad con respecto a la valoración de los volúmenes del VD son las mismas que para valorar la FE, que depende de los volúme-

nes. El ecocardiograma 2D no permite obtener una FEVD fiable, y la fracción de acortamiento solo valora en tracto de entrada y el ápex, asumiendo además un modelo geométrico irreal. La cardio-RM es en la actualidad el método más preciso para valorarla, mediante la obtención de los volúmenes telesistólico y telediastólico. En un estudio reciente de seguimiento de pacientes con HAP, la FEVD obtenida mediante cardio-RM no mostró ser un parámetro predictor independiente de mal pronóstico, si bien el grupo de pacientes era reducido¹³.

Debido a la reducida disponibilidad de la cardio-RM, y a las dificultades de la ecocardiografía para obtener una medida de la FE precisa, se han empleado índices de contractilidad que intentan sustituir a la FE y que se han correlacionado bien con la misma, habiendo demostrado además su utilidad clínica en pacientes con HP (Figura 6).

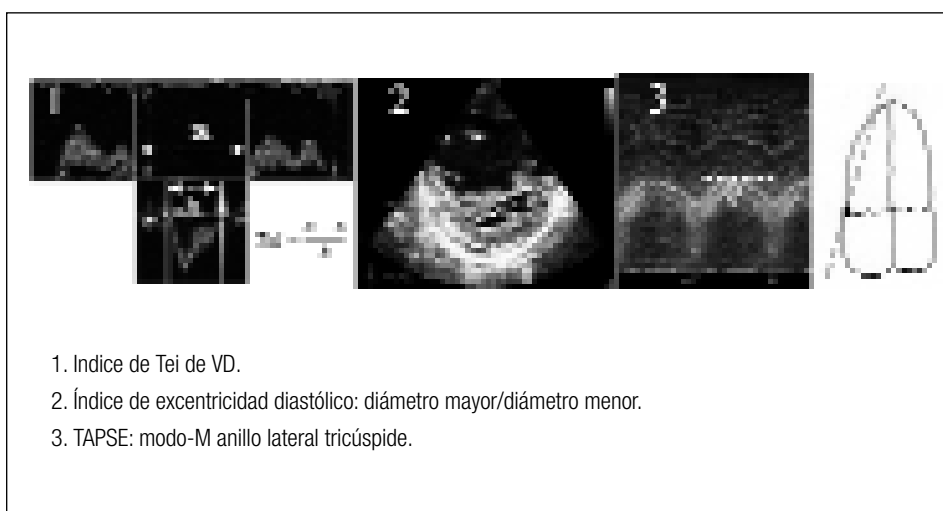
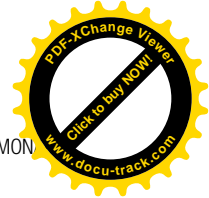
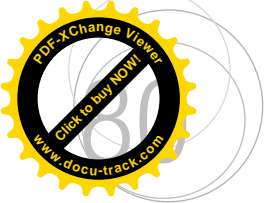


Figura 6.- Índices ecocardiográficos con utilidad clínica



- **TAPSE (Tricuspid Annulus Plane Systolic Excursion):** refleja el acortamiento longitudinal de la pared libre del VD (anillo tricúspide hacia el ápex), se mide en modo-M en plano apical 4C. Se correlaciona bien con la FE obtenida mediante cardio-RM¹⁷ y ha demostrado también tener validez pronóstica¹⁸.
- **Índice de Tei** o índice de *performance* miocárdico global: es un índice no geométrico de contractilidad y representa el ratio entre la suma de los tiempos de contracción y relajación isovolumétrica (tiempos “perdidos”) y el tiempo de eyección: conforme avanza la disfunción del VD el tiempo de eyección se acorta, y el VD sufre un fenómeno de “izquierdización”, con alargamiento de los tiempos de contracción (la presión que tiene que generar es mayor y se retrasa), y relajación (mayor masa, aumento de la rigidez). Todo ello conlleva un aumento del índice de Tei. Este parámetro se correlaciona con la FEVD medida mediante cardio-RM¹⁹ y ha demostrado significación pronóstica en los pacientes con HAP idiopática²⁰ y mejoría tras intervención terapéutica²¹. En situaciones de elevación muy marcada de la PTD o insuficiencia tricúspide severa, el índice de Tei puede “pseudonormalizarse”²², por el acortamiento del tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) (por tanto tiene dependencia de la precarga).
- **Doppler tisular:** las velocidades del tejido miocárdico se pueden medir mediante el Doppler tisular, y son otro índice indirecto de contractilidad. La velocidad máxima en sístole del anillo tricúspide disminuida (<8.8 cm/sg) se correlaciona con una FE <45% con una alta sensibilidad y especificidad²³. El IVA (*isovolumic acceleration*) es un parámetro derivado del Doppler que representa la aceleración del anillo tricúspide durante el tiempo de contracción isovolumétrica (pico máximo de velocidad / tiempo al pico). En un estudio realizado por Vo-

gel y cols. mostraron que este índice de correlaciona muy bien con la contractilidad miocárdica y que es independiente de pre y postcarga²⁴.

- **Strain y strain rate:** representan el grado de deformación miocárdica (*strain*) y la velocidad de deformación (*strain-rate*) durante la sístole con respecto a la posición inicial (telediástole). Es una medida de función sistólica regional con una buena correlación con índices de contractilidad obtenidos mediante microsonometría²⁵. En pacientes con HAP severa, el pico sistólico del strain longitudinal de la pared libre del VD disminuye, indicando una reducción del volumen latido y se correlaciona con la presión sistólica pulmonar²⁶. Aunque la técnica es prometedora porque parece detectar estadios subclínicos de disfunción del VD, aun queda por demostrar su validez clínica.
- **Gasto cardíaco:** en el estudio con cardio-RM, se puede obtener una medida precisa del volumen latido izquierdo y derecho mediante las secuencias de contraste de fases, con una excelente correlación con el GC obtenido invasivamente por Fick²⁷. En un reciente estudio, el volumen latido del VD fue un determinante pronóstico independiente en pacientes con HAP¹³. El ecocardiograma también permite estimar el volumen latido, si bien no hay estudios de correlación en pacientes con HAP, y no se ha descrito significación pronóstica independiente.

4.3- PARÁMETROS DE FUNCIÓN DIASTÓLICA Y ESTIMACIÓN DE PRECARGA

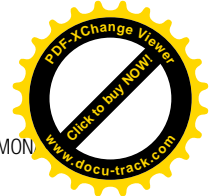
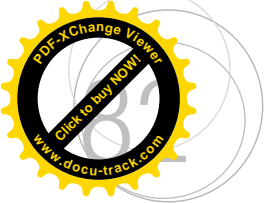
Los parámetros utilizados para valorar la diástole de VD son, por una parte la estimación de la presión telediastólica, por otra el patrón de llenado ventricular, y por último, la distensibilidad de la cámara (esta última sólo valorable mediante métodos invasivos).

- *Estimación de la presión media de AD:* mediante el método de diámetro y colapsabilidad de la vena cava inferior (VCI), de modo que si la VCI mide <1.7 cm y se colapsa $>50\%$, la presión media de aurícula derecha (PADm) es ≤ 5 mm Hg, y si mide >1.7 y no colapsa con la inspiración la PADm estimada es ≥ 15 mmHg²⁸. La presencia de insuficiencia tricúspide severa, con inversión del flujo sistólico en venas suprahepáticas, es un dato indirecto de elevación de la PADm.
- *Patrón de llenado por Doppler convencional tricúspideo:* La relación E/A >2 y el acortamiento del tiempo de deceleración <160 ms sugieren un patrón restrictivo de llenado.

4.4- VALORACIÓN DE LA POSTCARGA VD

En el estudio de la postcarga del VD mediante técnicas no invasivas en pacientes con HAP hay que tener en cuenta por una parte, la postcarga estática: estimación de presión pulmonar media, resistencia vascular pulmonar, y por otra parte está empezando a cobrar gran importancia clínica la postcarga dinámica, estimando la capacitancia pulmonar y la distensibilidad pulmonar.

- *Postcarga estática:* la presión pulmonar media se puede estimar mediante ecocardiografía por varios métodos. Recientemente se ha publicado un estudio en el que se observó una excelente correlación del gradiente medio de la curva de insuficiencia tricúspide obtenida por Doppler continuo (a la que se añadía la estimación de la PADm) con la presión pulmonar media²⁹. La resistencia vascular pulmonar se puede estimar con la fórmula clásica hemodinámica $RVPt = PAPm/GC$, estimando ambos parámetros con Doppler. Más recientemente se ha descrito un parámetro con una muy buena correlación con la RVP obtenida mediante cateterismo cardiaco, en la que se estiman mediante la relación entre la velocidad máxima de la insuficiencia tricúspide y la integral de la velocidad del flujo de arteria pulmonar³⁰.
- *Postcarga dinámica:* cada vez está adquiriendo más relevancia clínica, y parece que los parámetros son sensibles a cambios en estrategia terapéutica y además tienen significación pronóstica, a diferencia de la RVP, por lo que ya se está considerando su evaluación como *endpoints* primarios en estudios de intervención terapéutica en HAP. La capacitancia pulmonar es una medida de rigidez del árbol arterial pulmonar, a nivel de las grandes arterias elásticas. Se define como el cambio de volumen que experimenta el vaso pulmonar a una presión dada [Volumen latido/presión de pulso pulmonar, VL/(PSP-PAPD)]. Este parámetro demostró significación pronóstica tanto en la determinación mediante hemodinámica invasiva³¹, como en la estimación ecocardiográfica³², presentando ambos parámetros una excelente correlación. La cardio-RM permite la valoración de la pulsatilidad pulmonar, que es el porcentaje de cambio de área transversal del vaso pulmonar en sístole con respecto a la diástole. Este parámetro también ha sido estudiado en pacientes con HAP, habiéndose observado por una parte, que una pulsatilidad $<40\%$ tiene una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de HAP¹⁰ y por otra, predice la respuesta vasodilatadora positiva³³. También ha demostrado ser un factor independiente de mal pronóstico, con una mayor mortalidad en el seguimiento a 1 año de aquellos pacientes con una pulsatilidad $<16\%$ ³⁴. En un estudio reciente realizado con cardio-RM y cateterismo cardiaco conjuntamente en pacientes con HAP (en reposo y con ejercicio), se observó que los pacientes con HAP inducida por el ejercicio tenían una menor capacitancia pulmonar que los controles normales,



con una RVP normal en reposo¹⁰. Este hecho puede significar que en esos pacientes existe un remodelado vascular patológico, detectable precozmente con este parámetro, incluso con unas RVP (postcarga estática) normales en reposo. Probablemente la asociación de cateterismo cardiaco simultáneo a la cardio-RM, que permite la creación de curvas de presión-volumen muy precisas sea un método que cobrará gran importancia en el proceso de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con HAP.

4.5- INTERDEPENDENCIA VENTRICULAR

Como se ha descrito previamente en este capítulo, la estrecha relación entre ambos ventrículos juega un papel muy importante en el deterioro de la función sistólica derecha y en la disminución del gasto cardiaco.

- *Índice de excentricidad* (en sístole y en diástole): mide el grado de aplanamiento y compresión del septo interventricular hacia el VI, que es un reflejo del remodelado tan importante del VD en un saco pericárdico no distensible y del gradiente de presión transeptal que existe entre el VD y VI. El índice de excentricidad diastólico se correlaciona con otros parámetros ecocardiográficos de función sistólica y con el NT-pro-BNP³⁵, y ha demostrado tener importancia pronóstica en el seguimiento de pacientes con HAP³⁶.
- Ratio áreas VD/VI en diástole: es una expresión del mismo concepto descrito anteriormente, y también ha demostrado tener significación pronóstica.
- Volumen telediastólico de VI: en un reciente estudio se observó que un volumen bajo ($<40 \text{ ml/m}^2$), y la ausencia de mejoría al año de tratamiento fue factor pronóstico independiente de mortalidad¹³.

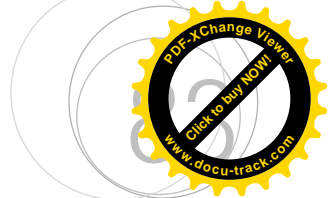
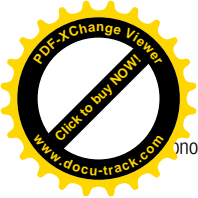
Marcadores séricos de función VD

En los últimos años, varios biomarcadores humorales han demostrado su utilidad como herramientas para evaluar la función ventricular derecha y como marcadores pronósticos en los pacientes con HAP. Se caracterizan por su facilidad de medida, que permite el seguimiento de sus niveles, y su reproducibilidad. Los biomarcadores, podrían ser particularmente útiles para la monitorización ambulatoria en la práctica clínica diaria, pudiendo evitar o reducir la frecuencia de pruebas más complejas, que requieren mayor tiempo o son invasivas.

5.1- NT-proBNP

El BNP (*Brain Natriuretic Peptide*) se sintetiza en los miocitos ventriculares y se libera inicialmente en forma de pro-hormona (pro-BNP). Posteriormente una endoproteasa lo escinde en 2 fragmentos: BNP la forma activa y el NT-proBNP el fragmento N-terminal biológicamente inactivo. Los estímulos para su síntesis y liberación son la sobrecarga de volumen y presión, pero también la isquemia, la endotelina-1, la angiotensina-II y los agonistas α y β adrenérgicos. La acción del BNP, mediada por el segundo mensajero GMPc, es estimular la diuresis, disminuir el volumen intravascular, inhibir los sistemas renina-angiotensina-aldosterona y simpático.

La elevación de los niveles séricos de NT-proBNP se correlaciona con variables ecocardiográficas y hemodinámicas que expresan fallo ventricular derecho: aumenta conforme lo hace la PADm, la RVP, y cuando disminuye el IC, la saturación de O_2 en arteria pulmonar y la tensión arterial sistémica, siendo la correlación menor con la PAPm³⁷. Un estudio reciente ha descrito un valor de NT-proBNP $>1685 \text{ pg/ml}$ como marcador de disfunción sistólica del VD



(FE<42%) valorada mediante cardio-RM, con una sensibilidad del 100% y especificidad del 94%³⁸.

El NT-proBNP también ha sido evaluado como marcador pronóstico, así en dos estudios recientes describieron puntos de corte para una menor supervivencia en pacientes con unos valores de NT-proBNP >1418pg/ml y >1400 pg/ml respectivamente³⁹⁻⁴⁰.

5.2- Troponina

La troponina es un complejo proteico que regula la contractilidad del músculo estriado y que consta de 3 componentes: C, I y T. La troponina t y la I son marcadores específicos establecidos de daño miocárdico. Existen muy pocos estudios sobre la importancia de la elevación de la troponina en pacientes con HAP y disfunción de VD. En un estudio llevado a cabo con 56 pacientes con HAP, la elevación de la troponina T por encima de valores normales fue un factor independiente pronóstico de mortalidad a los 2 años de seguimiento⁴¹. Sin embargo, el papel de este biomarcador en el seguimiento clínico aún está por definir.

5.3- Acido úrico

El ácido úrico no se puede considerar un marcador cardiaco en sí mismo, sino que su elevación es consecuencia del metabolismo oxidativo celular alterado por la reducción de la perfusión tisular periférica. En un estudio inicial, se observó una correlación de los niveles séricos con la PADm en 99 pacientes con HAP idiopática, y se redujo al iniciar prostaciclina i.v.

Por otra parte, se encontró que los niveles elevados de este marcador sérico era un factor pronóstico independiente de mortalidad⁴². Sin embargo, los diuréticos alteran los valores plasmáticos, y esto hace muy difícil su monitorización y por tanto tiene una utilidad clínica reducida.

Conclusiones

La disfunción ventricular derecha en los pacientes con HAP es el mayor determinante clínico, funcional y pronóstico. La comprensión de su funcionamiento normal y los mecanismos fisiopatológicos de adaptación que ocurren ante el incremento crónico de la postcarga son esenciales para el manejo clínico de la enfermedad. La compleja morfología hace difícil la valoración mediante ecocardiografía de la función sistólica, y por ello se han desarrollado otros parámetros no geométricos que permiten la evaluación de la función ventricular y tienen una buena correlación con parámetros invasivos de contractilidad. La resonancia magnética es el patrón oro para la valoración de la función sistólica y de los volúmenes ventriculares, pero la disponibilidad y el tiempo que consume hacen difícil su uso en el seguimiento habitual. Los biomarcadores séricos, como el NT-proBNP, expresan el grado de disfunción sistólica VD y son una herramienta útil para el seguimiento y la valoración pronóstica de los pacientes con HAP.

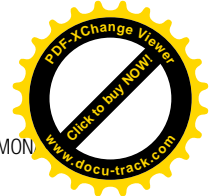
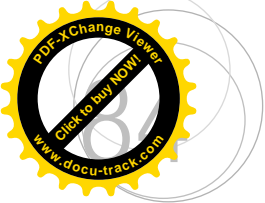
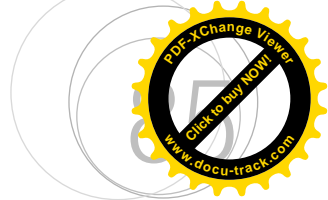
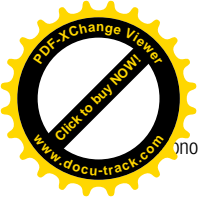


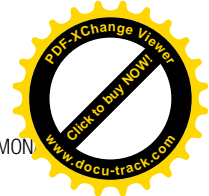
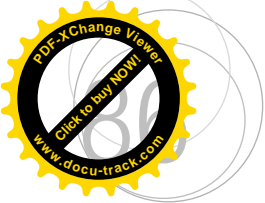
Tabla I.- Parámetros no invasivos de función de VD determinantes pronósticos en pacientes con HAP.

	ECOCARDIOGRAMA		CARDIO-RM	
	Parámetro	Punto corte	Parámetro	Punto corte
Tamaño	Área AD ³⁶	>19 cm ² / m	Vol. TD VD ¹³	>84 ml/m ²
Función sistólica	TAPSE ¹⁸	>1.8 cm	Vol-latido VD ¹³	<25ml/m ²
	Tei ²⁰	>0.83		
Precarga	Ins. tricúspide ⁴³	Mod-severa		
	Derrame ³⁶	Presencia		
Postcarga	Capacitancia ³²	<0.81 ml/mmHg	Pulsatilidad AP ³⁴	<16%
Interdependencia ventricular	Índice de exc.diastólico ³⁶	>1.80	Vol. TD VI ¹³	< 40 ml/m ²

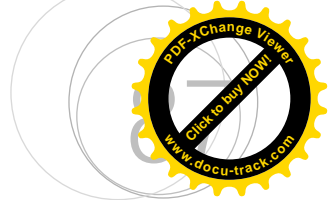
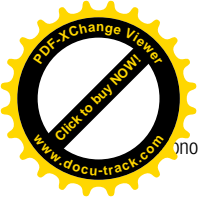


Bibliografía

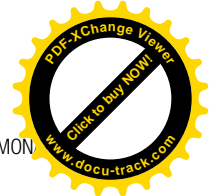
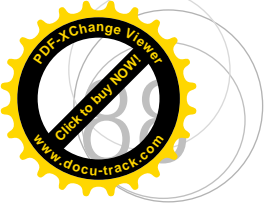
1. Gavazzi A, Berzuini C, Campana C, et al. Value of right ventricular ejection fraction in predicting short-term prognosis of patients with severe chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 1997 Jul;16(7):774-85.
2. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 115:343-49
3. Bucker G. The interventricular septum: the lion of the right ventricular function and its impact on right ventricular restoration. *Eur J Cardio Thorac Surgery* 2006; 29S: S272—S278
4. Redington AN, Gray HH, Hodson ME, et al. Characterisation of the normal right ventricular pressure-volume relation by biplane angiography and simultaneous micromanometer pressure measurements. *Br Heart J* 1988; 59:23–30.
5. Abraham WT, Reynolds MV, Badesch DB, et al. Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with primary pulmonary hypertension: increased frequency and association with preserved haemodynamics. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2003 4: 27-30
6. Lowes BD, Minobe W, Abraham WT, et al. Changes in gene expression in the intact human heart: downregulation of alpha myosin heavy chain in hypertrophied, failing ventricular myocardium. *J Clin Invest* 1997; 100:2315-2324
7. Bogaard HJ, Kohtaro A, Vonk Noordegraaf A, et al. The right ventricle under pressure. Cellular and molecular mechanisms of right heart failure in Pulmonary Hypertension. *Chest* 2009; 135:794-804
8. Damiano RJ Jr, La Follette P Jr, Cox JL, et al. Significant left ventricular contribution to right ventricular systolic function. *Am J Physiol* 1991;261:H1514–24.
9. Hopkins RA, Hammon JW Jr, McHale PA, et al. An analysis of the pulsatile hemodynamic responses of the pulmonary circulation to acute and chronic pulmonary venous hypertension in the awake dog. *Circ Res* 1980;47:902–10.
10. Sanz J, Kariisa M, Dellegrataglie S, et al. Evaluation of Pulmonary Artery Stiffness in Pulmonary Hypertension With cardiac magnetic resonance. *J Am coll Cardiol Img* 2009;2:286-295.
11. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ et al. Pulmonary vascular resistance and compliance stay inversely related during treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2008; 29:1688-1695.



12. Kjaergaard J, Petersen CL, Kjaer A et al. Evaluation of right ventricular volume and function by 2D and 3D echocardiography compared to MRI. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7:430-8.
13. Van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007;28:1250-57.
14. Roelleveld RJ, Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT et al. Effects of epoprostenol on right ventricular hypertrophy and dilatation in pulmonary hypertension. *Chest* 2004;125:572-79
15. Van Wolferen, Boonstra A, Marcus JT, et al. Right ventricular reverse remodelling after sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2006;92:1860
16. Sanz J, Dellegrottaglie S, Kariisa M, et al. Prevalence and correlates of septal delayed contrast enhancement in patients with pulmonary hypertension. *Am J Cardio*. 2007;100:731-5 17.- Nijveldt R, Germans T, Mc Cann GP et al. Semi-quantitative assessment of right ventricular function in comparison to a 3D volumetric approach: a cardiovascular magnetic resonance study. *Eur Radiol* 2008; 18:2399-2405.
18. Forfia P, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension., *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:1034
19. Sade LE, Gülmez O, Ozyer U et al. Tissue Doppler study of the right ventricle with a multisegmental approach: comparison with cardiac magnetic resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22:361-8
20. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, et al. Value of a Doppler-derive index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998; 81; 1157-1161
21. Sebbag I, Rudski LG, Therrien J, et al. Effect of chronic infusion of epoprostenol on echocardiographic right ventricular myocardial performance index and its relation to clinical outcome in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2001;88:1060-63
22. Yoshifuku S, Otsuji Y, Takasaki K et al. Pseudonormalize Doppler total ejection volume index in patients with right ventricular acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;91:527-531.
23. Wang J, Prakasa K, Bomma C et al. Comparison of novel echocardiographic parameters of right ventricular function with ejection fraction by cardiac magnetic resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007; 20:1058-64
24. Vogel M, Schmidt MR, Kristiansen SB. Validation of myocardial acceleration during isovolumic contraction as a novel noninvasive index of right ventricular contractility: comparison with ventricular pressure volume relations in an animal model. *Circulation* 2002; 105:1693-99
25. Jamal F, Bererot C, Argaud L et al. Longitudinal strain quantitates regional right ventricular contractile function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285:H2842-H2847.
26. Dambrasukaita V, Delcroix M, Claus P, et al. Regional right ventricular dysfunction in chronic pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:1172-80



27. Mauritz GJ, Marcus JT, Boonstra A et al. Non-invasive stroke volume assessment in patients with pulmonary arterial hypertension: left-sided data mandatory. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:51
28. Ommen SR, Nishimura RA, Hurrell DG et al. Assessment of right atrial pressure with 2-D and Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and echocardiographic study. *Mayo Clin Proc* 2000;75:24-9
29. Auden JV, Castello R, Lozano MM, et al. An alternative echocardiographic method to estimate mean pulmonary artery pressure: diagnostic and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22:814-19.
30. Abbas AL, Fortuin FD, Schiller NB, et al. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *JACC* 2003; 41:1021
31. Mahapatra S, Nishimura RA, Sorajja P, et al. Relationship of Pulmonary Arterial Capacitance and Mortality in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension *J Am Coll Cardiol* 2006 47: 799-803
32. Mahapatra S, Nishimura RA, Oh JM, et al The Prognostic Value of Pulmonary Vascular Capacitance Determined by Doppler Echocardiography in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Soc Echocardiography* 2006; 19:1045-50
33. Jardim C, Rochitte CE, Humbert m, et al. Pulmonary artery distensibility in pulmonary arterial hypertension: an MRI pilot study. *Eur Respir J* 2007; 29:476-81
34. Gan J, Lankhaar JW, Westerhof N et al. Noninvasively assessed pulmonary artery stiffness predicts mortality in pulmonary arterial hypertension. *CHEST* 2007; 132:1906–1912
35. Flox A. Tesis Doctoral “Factores determinantes de la respuesta al ejercicio en pacientes con hipertensión arterial pulmonar severa”. Universidad Complutense de Madrid. 2009
36. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1214-19
37. Souza R, Bogossian HB, Humbert M, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide as a hemodynamic marker in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;509-13
38. Gan CT, McCann GP, Marcus JT, et al. NT-proBNP reflects right ventricular structure and function in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006;28:1190-94
39. Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2006; 98:525-529
40. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, et al. –terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129:1313-21
41. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108:844-848



42. Nagaya N, Uetmatsu M, Satoh T, et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:487-92
43. Bustamante-Labarta m, Perrone S, de la Fuente RL et al. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiography* 2002; 15:1160-4.