

COMPORTAMIENTO MECANICO DEL VENTRICULO DERECHO

Columnista Experto de SIIC
Dr. Juan Carlos Grignola Rial

Médico Intensivista, Magister en Ciencias Fisiológicas. Profesor Adjunto, Departamento de Fisiología, Fisiología Cardiovascular, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay



en colaboración con el doctor

Fernando Ginés Alvarez (Médico Cardiólogo, Hemodinamista. Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo)

Otro trabajo publicado: Ginés F, Grignola JC: «Synchronization of the contraction of the right ventricle against an acute afterload increase. Left ventricle-like mechanical function of the right ventricle», *Revista Española de Cardiología* 54(8):973-80, Ago 2001

Montevideo, Uruguay (**especial para SIIC**)

Fueron estudiadas experimentalmente en ovejas las propiedades mecánicas del ventrículo derecho en condiciones basales, durante un aumento agudo de la poscarga y durante un aumento de la contractilidad, por medio del registro de las presiones biventriculares, aórtica y pulmonar, el flujo pulmonar y los volúmenes ventriculares.

RESUMEN

En el presente trabajo se estudiaron las propiedades mecánicas del ventrículo derecho (VD) en condiciones basales, durante un aumento agudo de la poscarga y durante un aumento de la contractilidad. Para ello los autores midieron las presiones biventriculares, aórtica y pulmonar, el flujo pulmonar (FP) y los volúmenes ventriculares (sonomicrometría) en ovejas (de 20-30 kg) anestesiadas con pentobarbital i.v. Además, provocaron hipertensión arterial pulmonar (HP) mediante inyección i.v. de endotoxina de *E. coli* (EEC) y oclusión mecánica de la arteria pulmonar izquierda (OAP), y se aumentó la contractilidad por medio de una infusión de dobutamina (DOB) (5-10 µg/kg/min). El VD, a diferencia del ventrículo izquierdo (VI), presenta: bucle presión- volumen (P-V) triangular, elastancia máxima (Emáx) precoz y eyección en 2 fases (patrón de contracción asincrónica). El VD carece de fases isovolumétricas; la Emáx, la -dP/dt máx y el fin de eyección no coinciden temporalmente. La HP aguda (EEC, OAP) provocó en el VD un corrimiento de la Emáx hacia el fin de la eyección y un acortamiento del tiempo eyectivo. El bucle P-V adoptó una forma rectangular y la eyección puso de manifiesto una única fase. La precarga del VD no sufrió modificaciones, en tanto la contractilidad del VD aumentó significativamente (OAP).

Durante EEC, la contractilidad del VI disminuyó significativamente, sin modificar la contractilidad del VD. El FP se mantuvo constante. Durante DOB, la eyección del VD mostró una única fase y el bucle P-V mantuvo su forma triangular, en tanto que la Emáx, -dP/dt máx y el fin de eyección no coincidieron temporalmente. La contracción asincrónica del VD adoptó un patrón de contracción sincrónico tanto durante HP como durante DOB. Sin embargo, la HP produjo la «izquierdización» del VD, mientras que durante DOB el VD mantuvo sus características mecánicas propias. La función sistólica del VD se adaptó en forma aguda luego de la OAP con un aumento significativo de la contractilidad, pudiendo compensar la depresión miocárdica séptica durante EEC.

Palabras clave: contractilidad, endotoxemia, dobutamina, hipertensión pulmonar, ventrículo derecho.

ABSTRACT

We studied the right ventricular (RV) mechanical properties in basal conditions, during acute afterload increase and during an increase of contractility. The biventricular, aortic and pulmonary pressures, pulmonary flow (PF) and the ventricular volumes (sonomicrometry), were measured in sheep (20-30 kg), anesthetized with pentobarbital i.v. Pulmonary arterial hypertension (PH) was produced by *E. coli* endotoxemia (EEC), and by left pulmonary arterial occlusion (PAO). Contractility was increased by dobutamine (DOB) infusion (5-10 µg/kg/min). The RV, unlike the left ventricle (LV), presented a triangular-shaped pressure-volume (P-V) loop, an earlier maximum elastance (Emax), and an ejection with two phases (asynchronous pattern of contraction). The RV has no isovolumic phases, and Emax, -dP/dtmax, and the end of ejection did not occur at the same time. The acute PH (EEC, PAO) produced on the RV that the Emax shifted towards the end of the ejection and the ejection time is shortened.

The P-V loop became rectangular and the ejection showed a single phase. RV preload did not change and RV contractility increased significantly (PAO). During EEC LV contractility decreased significantly with no change in RV

contractility. PF was not changed significantly. During DOB the RV ejection showed a single phase, but RV P-V loop maintained its triangular shape and E_{max} , $-dP/dt_{max}$, and the end of ejection did not occur at the same time. Asynchronous RV contraction changed to a synchronic contraction pattern either during PH or during DOB. However, PH produced to the RV a left-ventricle like mechanical properties, meanwhile the own RV mechanical properties were maintained during DOB. RV performance adapted acutely after PAO with a significant increase in contractility, and could compensate the septic myocardial depression during EEC.

Key words: contractility, endotoxemia, dobutamine, pulmonary hypertension, right ventricle.

INTRODUCCION

Múltiples trabajos han estudiado en profundidad el ventrículo izquierdo (VI), y se ha asumido que el ventrículo derecho (VD) es idéntico a él en su comportamiento excepto por una presión sistólica notablemente inferior y por la fracción de eyección algo menor (55%), Concomitantemente, el VD ha sido relegado en importancia y su papel minimizado al de un mero conducto de sangre con discutida influencia en la hemodinamia y el mantenimiento de un gasto cardíaco adecuado.¹

No obstante, en la última década se ha reconocido la importancia funcional del VD tanto en adultos con cardiopatías adquiridas y en niños con cardiopatías congénitas como en el posoperatorio de cirugía cardíaca y el trasplante cardíaco ortotópico.² Por tal razón ha sido necesario el desarrollo de métodos seguros para estimar la función del VD. En ese sentido, la medida del volumen ventricular en función del tiempo y la presión (bucle presión-volumen) resultan esenciales para el cálculo de los índices de función cardíaca.² El VD está compuesto por 2 unidades anatómica y embriológicamente diferentes: (a) el sinus o cámara de entrada y (b) el infundíbulo o cámara de salida.³ Varias observaciones filogenéticas sugieren que el infundíbulo aparece en los primeros cordados. El sinus, en cambio, tiene desarrollo más tardío en la filogenia, y su aparición se registra en los vertebrados, más precisamente en el cocodrilo. Esto podría estar vinculado con el desarrollo de una bomba pulmonar especializada para mejorar la eficiencia de la unidad cardiorrespiratoria en animales de respiración terrestre.^{4,5} La compleja geometría del VD y el tipo de patrón de contracción han constituido serias limitaciones para la exacta evaluación cuantitativa de su mecánica.^{1,3} El desarrollo de técnicas de imagen (tomografía computada, resonancia magnética nuclear, ecocardiografía acústica), así como la sonomicrometría y los métodos de conductancia por catéter, han permitido en los últimos tiempos estimar el volumen del VD en forma dinámica y obtener su bucle presión-volumen.^{2,3,6-10} Nuestro grupo ha estado trabajando en ovejas anestesiadas, utilizando la técnica sonomicrométrica y aplicando el modelo de sustracción elipsoidal de Feneley; esto ha permitido no sólo cuantificar en forma dinámica el volumen del VD sino realizar estudios comparativos de la mecánica de ambos ventrículos en el mismo ciclo.^{8,10,11} El objetivo del presente trabajo es presentar y discutir algunos aspectos de la mecánica del VD en condiciones basales¹⁰ así como su adaptación a cambios agudos de la poscarga¹¹ y su respuesta a drogas inotrópicas positivas (datos aún no publicados).

MATERIAL Y METODO

Preparado quirúrgico

Los experimentos fueron realizados en ovejas de raza merino con peso promedio de 28 ± 5 kg, anestesiadas con pentobarbital sódico intravenoso a una dosis de 35 mg/kg.

Los animales fueron traqueotomizados; la respiración fue mantenida con un respirador a presión positiva (Dragger Polyred 20I) y una fracción inspirada de oxígeno de 40%.

Se controlaron las presiones parciales de O_2 y CO_2 arteriales; el volumen corriente y la frecuencia respiratoria fueron ajustados para mantener la pO_2 superior a 90 mm Hg, la pCO_2 en niveles de 35 a 40 mm Hg y el pH entre 7.35 y 7.4. Se introdujo un catéter de polietileno en la vena safena para la administración de la solución anestésica y fluidos de reposición. Un catéter con microtransductor en su extremo distal (Millar Mikro-tip, SPC 370 7F) fue ubicado en la aorta abdominal a través de la arteria femoral y conectado a su unidad de control (Millar TC 5I0). Los animales fueron colocados en decúbito lateral derecho y se expuso el corazón por medio de una toracotomía lateral izquierda a nivel del quinto espacio intercostal. El pericardio fue abierto y utilizado como una cuna de sostén para el corazón. Alrededor de la vena cava posterior supradiaphragmática se colocó un oclisor neumático hecho con un manguito de goma siliconada conectado a una jeringa con suero fisiológico. A nivel de la arteria pulmonar se colocó un transductor de flujo Doppler (A-Series flowprobe, Transonic Systems Inc.) y distal a él se colocó un oclisor neumático de similares características que el oclisor en la vena cava. Tres microtransductores (Konigsberg P7, 1200 Hz) fueron introducidos: uno en el VD, otro en el VI y otro dentro de la arteria pulmonar, a través de incisiones en las paredes de estas estructuras. Se implantaron 4 pares de cristales piezoeléctricos de 3 MHz y 5 mm de diámetro a nivel epicárdico, siguiendo una disposición ortogonal a través de los diámetros del ventrículo izquierdo con un eje mayor ápex-base y un eje menor anteroposterior (a y b, respectivamente), así como a través de los diámetros septum- pared libre del VI y del VD (c y d, en ese orden). Estos dos últimos se obtuvieron con un cristal de doble faz (2 mm de diámetro) implantado en el septum interventricular y un cristal (5 mm de diámetro) en cada una de las paredes libres del VI y del VD.^{10,11}

Protocolo experimental

Los transductores ultrasónicos fueron conectados al sonomicrómetro (Triton Technology, modelo I20, 100 Hz) con

confirmación de óptima calidad de señal por medio de un osciloscopio. El sensor de flujo pulmonar fue conectado a un flujímetro ultrasónico (Transonic Systems Inc.) sincronizado con el sonomicrómetro. Los microtransductores de presión fueron calibrados *in vitro* a 37 °C. Luego de la preparación quirúrgica, los registros se realizaron en las siguientes condiciones experimentales:

- a. Condiciones basales (CTL).
- b. Durante un aumento agudo de la poscarga del VD. La hipertensión arterial pulmonar (HTP) fue provocada por:
 - i. la infusión i/v en bolo de 1 mg de endotoxina de *Escherichia coli* (EEC), y
 - ii. mediante diferentes grados de oclusión de la arteria pulmonar (HP), alcanzando una presión arterial pulmonar sistólica de 25, 30 y 35 mm Hg.
- c. Durante la infusión de dobutamina 5-10 µg/kg/min (DOB).

Tanto en HP como en DOB los registros fueron realizados luego de 10 min de la oclusión e inicio de la infusión respectivamente. Se realizaron oclusiones rápidas y transitorias (durante un máximo de 12 segundos) de la vena cava posterior con el objetivo de calcular la relación trabajo sistólico y volumen diastólico final (TSVDF). Los experimentos fueron realizados siguiendo las normas éticas y las recomendaciones internacionales sobre investigación en animales de laboratorio, ratificadas en Helsinki y actualizadas en 1985 por la Sociedad Americana de Fisiología.¹²

Adquisición de datos

Las presiones ventriculares, de aorta y arteria pulmonar, así como el flujo pulmonar y las señales ultrasónicas de los diámetros ventriculares, fueron controladas simultáneamente en tiempo real y digitalizadas *on-line* cada 5 msec con un conversor analógico-digital (Data Translation 2808) acoplado a un microprocesador.

Los datos digitalizados fueron procesados *off-line* por medio de un programa especialmente desarrollado en nuestro laboratorio.

En cada ciclo cardíaco, el inicio de la eyección se definió en el momento del pico positivo de la dP/dt, el cual coincidió con el inicio de la caída de la curva de volumen correspondiente, mientras que el fin de la eyección se determinó en el momento del mínimo valor del volumen ventricular, el cual coincidió para el VD con un flujo pulmonar de 0. El punto en el cual se alcanzó el máximo valor del cociente entre presión y volumen del VD y VI (Emáx), fue definido como el punto sistólico final. El fin de la diástole fue definido como el momento en el cual comienza el ascenso rápido de la dP/dt. Por tanto cada ciclo fue individualizado desde el fin de la diástole previa al fin de la diástole presente.

Necropsia

Al concluir el experimento, el animal fue sacrificado con una inyección intravenosa de cloruro de potasio bajo anestesia profunda. Extraído el corazón, se confirmó la posición correcta de los cristales piezoeléctricos implantados. Luego se escindieron las aurículas y el tejido valvular; la pared libre del VD fue separada del VI y sus volúmenes, por separado, se cuantificaron por desplazamiento de agua.⁸

Cálculos

Asumiendo el modelo elipsoidal de la cavidad ventricular izquierda,⁸ el VVI fue calculado de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$VVI = a.b.c.\pi/6 - VMV$$

donde VMV es el volumen desplazado por la masa del VI determinada posmortem, como se describió antes; a, b y c son los diámetros externos del VI (ápex-base, anteroposterior y septum-pared libre, respectivamente).

El volumen del VD (VVD) fue calculado de acuerdo con el modelo elipsoidal de sustracción,⁸ según el cual el volumen de la pared libre del VD y el volumen del VI (dentro de sus límites epicárdicos) se restan del volumen total de ambos ventrículos (dentro de sus límites epicárdicos). El volumen biventricular se calculó hallando sus tres diámetros axiales (a, b, c+d) de la fórmula general del volumen de un elipsoide, donde d es el diámetro septum-pared libre del VD. El volumen de la pared libre del VD (VPV) fue determinado posmortem al igual que VMV.

Por tanto, la fórmula que calcula el VVD es la siguiente:

$$\begin{aligned} VVD &= a.b.(c+d).\pi/6 - a.b.c.\pi/6 - VPV \\ &= a.b.d.\pi/6 - VPV \end{aligned}$$

Se calcularon las resistencias vasculares pulmonares (RVP) por medio del cociente entre la diferencia de presiones en el circuito pulmonar y el gasto cardíaco (GC). La presión auricular media fue estimada por la presión diastólica

final (PDF) del VD.

$$RVP = PAPM - PDFVD/GC$$

donde la PAPM es la presión arterial pulmonar media.

El volumen de eyección (VE) fue calculado de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$VE = GC/FC$$

donde FC es la frecuencia cardíaca.

Los primeros latidos inmediatos a la oclusión de la vena cava posterior fueron descartados, para seleccionar los latidos tras la producción de una caída significativa de las presiones y volúmenes. Los latidos seleccionados fueron consecutivos y se descartaron los latidos extrasistólicos y posextrasistólicos. Utilizando los latidos seleccionados, se calculó la relación TSVDF mediante el análisis de regresión lineal.

Dicha relación fue ajustada de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$TS = M_{WV} \cdot (VDF - V_{WV})$$

donde TS es el trabajo sistólico, M_{WV} es la pendiente, VDF es el volumen diastólico final y V_{WV} es la intersección sobre el eje de volumen. El M_{WV} constituye el índice de contractilidad miocárdica más confiable debido a que es independiente de las condiciones de carga, geometría y frecuencia cardíaca.^{15,16} Las primeras derivadas de las presiones del VD y del VI (dP/dt) se calcularon digitalmente, así como la primera derivada de los volúmenes ventriculares (dV/dt).

Análisis estadístico

Los datos se expresaron como media \pm desviación estándar. Se compararon los datos mediante el uso del test no paramétrico para muestras pareadas (test de Wilcoxon). La significación estadística fue establecida para valores de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Características del ciclo cardíaco y del bucle presión-volumen del ventrículo derecho¹⁰

Observando las figuras 1 y 2 se aprecian varias características propias del ciclo cardíaco del VD que lo diferencian del VI.

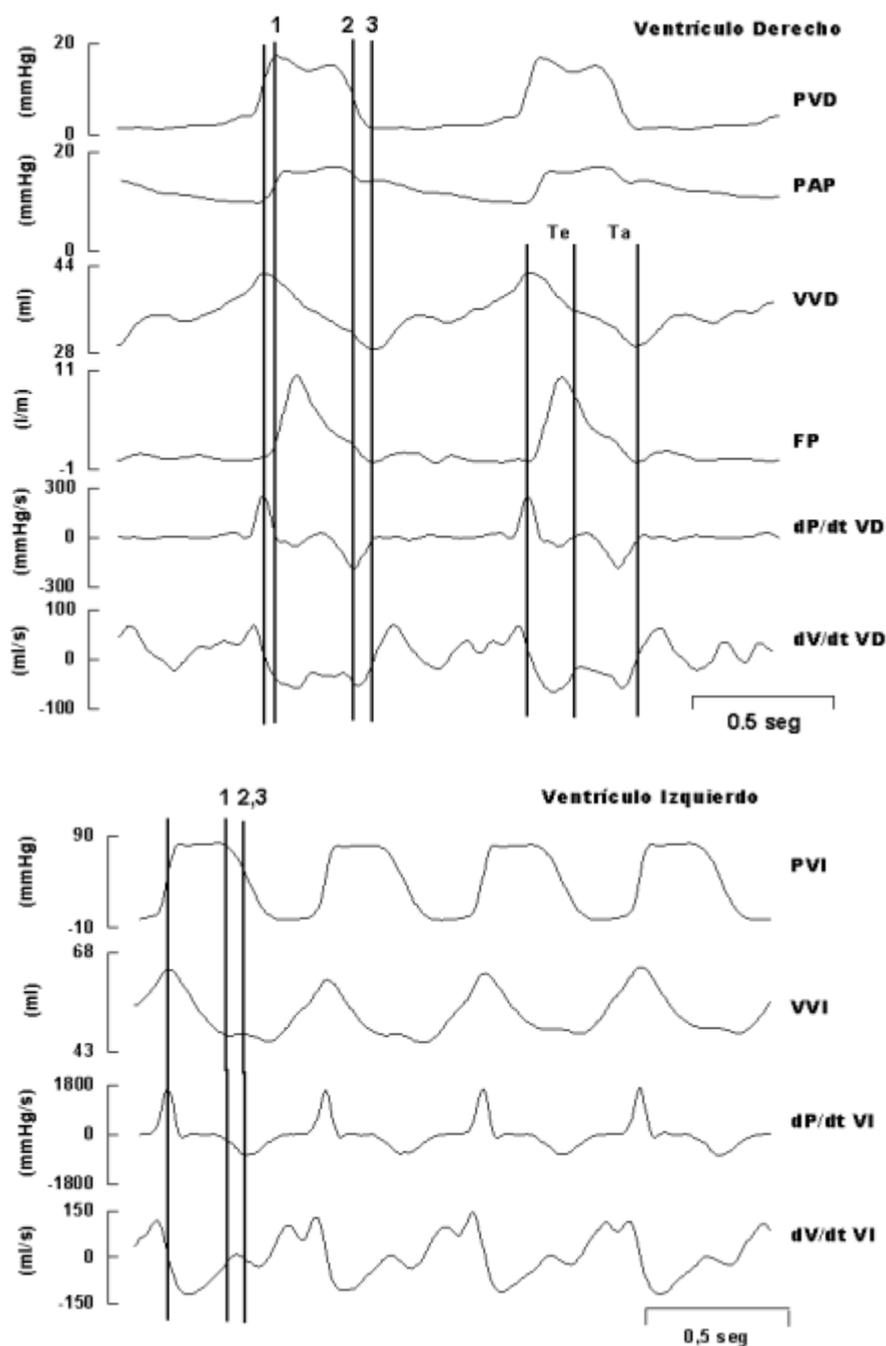


Figura 1. Registros hemodinámicos de ambos ventrículos en condiciones basales. **dP/dt VD** y **VI**, primera derivada de la presión ventricular derecha e izquierda. **dV/dt VD** y **VI**, primera derivada del volumen ventricular derecho e izquierdo. **FP**, flujo pulmonar. **PAP**, presión arterial pulmonar. **PVD** y **PVI**, presión ventricular derecha e izquierda.

VVD y **VVI**, volumen ventricular derecho e izquierdo. **Te** y **Ta**, eyección temprana y tardía. **1**, elastancia máxima. **2**, -dP/dt máx. **3**, fin de la eyección.

Desde el inicio del aumento de la presión del VD se observó una caída concomitante del volumen ventricular derecho. El máximo valor de presión alcanzado por el VD ocurrió precozmente en la fase de eyección y luego descendió durante el resto de la fase. En la curva de volumen VD se observó una fase temprana (Te) y otra tardía (Ta) en la fase de eyección, lo que resultó más claramente visible en la curva de la primera derivada del volumen mediante la presencia de 2 picos negativos; en cambio, en el VI se realizó de una sola vez (un solo pico), reflejando así los patrones de contracción asincrónica y sincrónica, respectivamente. El volumen mínimo alcanzado en la curva de volumen coincidió con el flujo pulmonar 0 y una presión diastólica del VD próxima a 0 mm Hg (0-4 mm Hg). Inmediatamente después se produjo un aumento del volumen VD (llenado ventricular). Estos hechos justifican el perfil triangular que adoptó el bucle presión-volumen del VD (figura 2).

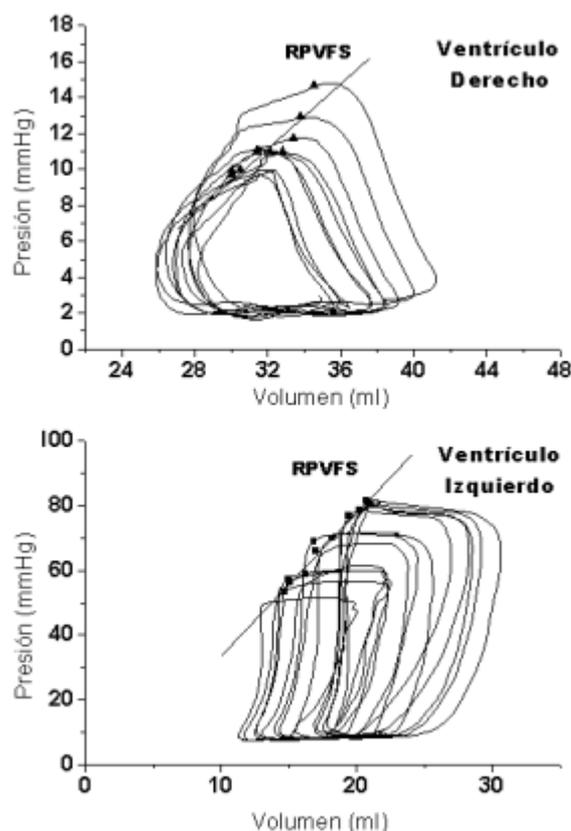


Figura 2. Bucles P-V del ventrículo derecho e izquierdo en condiciones basales, con la relación P-V de fin de sístole (RPVFS), registrados durante la oclusión de la vena cava posterior.

A su vez, midiendo el tiempo entre el inicio de la eyección (dado por el pico positivo de la dP/dt : $+dP/dt$ máx) y la elastancia máxima ($E_{máx}$), el pico negativo de la derivada primera de la presión ($-dP/dt$) y el fin de la eyección se constata (ver tabla1):

TABLA I. Tiempo desde el inicio de la eyección hasta el fin de la sístole, pico negativo de la dP/dt y fin de la eyección para ambos ventrículos con presión arterial pulmonar normal.

	Fs (ms)	-dP/dt (ms)	Fey (ms)
Ventrículo derecho	73 ± 14†	300 ± 20†	387 ± 12†
Ventrículo izquierdo	194 ± 23	280 ± 18††	283 ± 16††

Referencias: valores medios ± desviación estándar; n = 7. **Fs**, fin de la sístole. **-dP/dt**, pico negativo de la primera derivada de la presión ventricular. **Fey**, fin de la eyección. †p < 0.05 entre s. †† p < 0.05 con respecto a Fs.

- durante la eyección, la $E_{máx}$ se alcanzó precozmente para el VD (73 ± 14 ms) y tardíamente para el VI (194 ± 23 ms)
- la duración de la eyección del VD fue significativamente mayor que la del VI (387 ± 12 ms y 283 ± 16 ms, respectivamente)
- el pico negativo de la dP/dt y el fin de la eyección ocurrieron en tiempos diferentes para el VD (300 ± 20 ms y 387 ± 12 ms, respectivamente), mientras que en el VI coincidieron temporalmente (280 ± 18 ms y 283 ± 16 ms, respectivamente).

Por último, la significativa mayor duración de la fase eyectiva del VD con respecto a la del VI determinó que el VD continúa eyectando mientras que el VI está en diástole como se observa en la figura 3 (relajación isovolumétrica y fase de llenado rápido).¹³

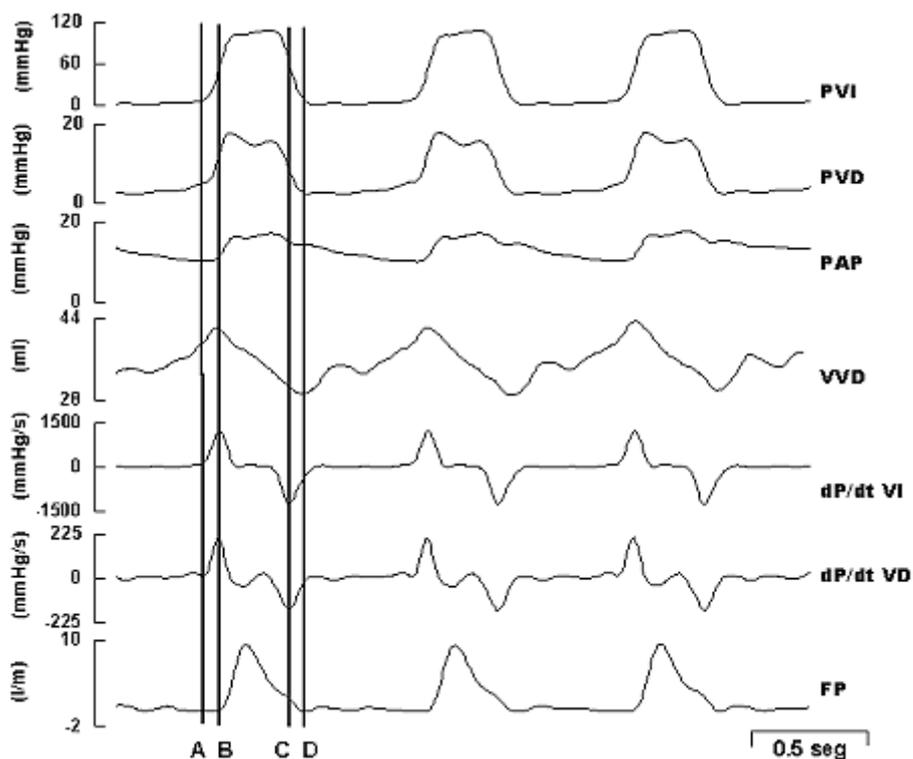


Figura 3. Registros hemodinámicos en condiciones basales. Asincronismo del ciclo cardíaco entre ambos ventrículos: **A**, fin de diástole. **B**, inicio de la eyección. **C**, pico negativo de la dP/dt (fin de la eyección VI). **D**, fin de la eyección VD. dP/dt VD y VI, primera derivada de la presión ventricular derecha e izquierda. FP, flujo pulmonar. PAP, presión arterial pulmonar. PVD y PVI, presión ventricular derecha e izquierda.

VVD, volumen ventricular derecho.

Adaptación del ventrículo derecho frente a un aumento agudo de su poscarga¹¹

Modelo de endotoxemia aguda. Luego de 15 minutos de infusión i.v. de endotoxina de *E. coli*, la poscarga del VD medida por la presión arterial pulmonar media aumentó de 11.9 ± 13 a 24 ± 3.6 mm Hg ($p < 0.05$), con incremento significativo de la RVP (121%). No se produjeron modificaciones significativas de la frecuencia cardíaca, gasto cardíaco, presión arterial media, VDF y M_{VW} del VD. El aumento agudo de la poscarga produjo los siguientes cambios en la mecánica del VD: por un lado, la morfología del bucle P-V del VD adoptó una forma rectangular, con la aparición de fases isovolumétricas sistólica y diastólica, y la presión del VD alcanzó su máximo valor al fin de la eyección (figura 4); y por otro lado, el patrón de contracción se hace uniforme y sincrónico, con una única fase de eyección (figura 5).

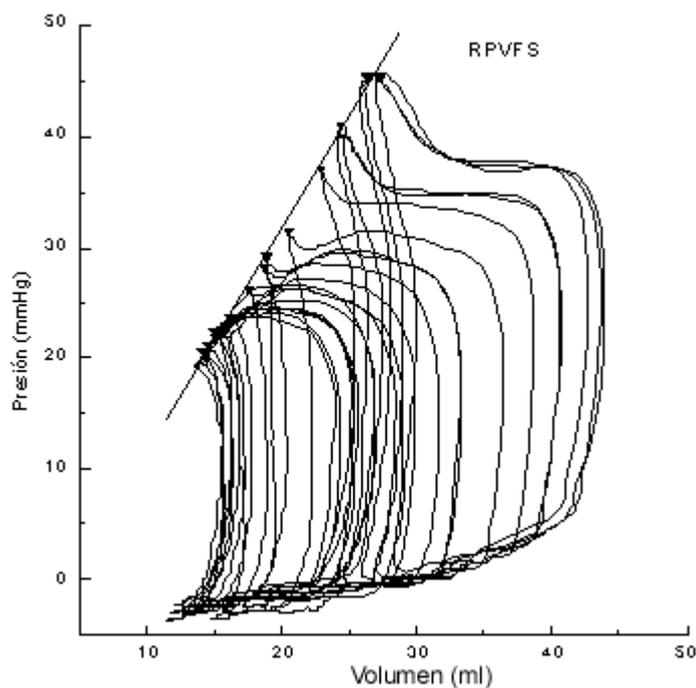


Figura 4. Bucle P-V del ventrículo derecho durante la hipertensión pulmonar aguda. ▼, elastancia máxima. **RPVFS**, relación presión-volumen de fin de sístole.

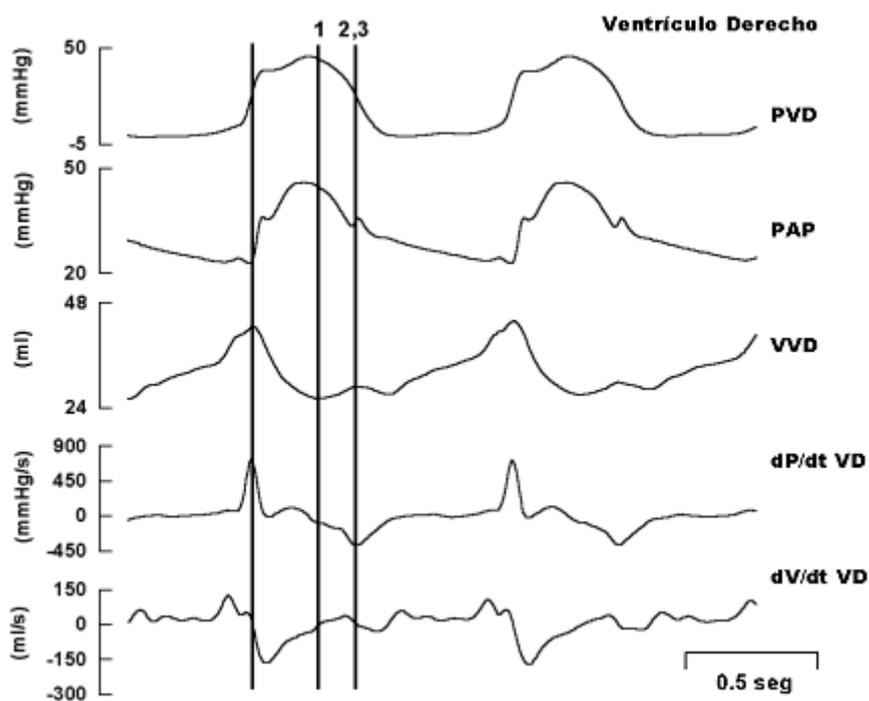


Figura 5. Registros hemodinámicos del ventrículo derecho durante la hipertensión pulmonar. **dP/dt VD**, primera derivada de la presión ventricular derecha. **dV/dt VD**, primera derivada del volumen ventricular derecho.

PAP, presión arterial pulmonar. **PVD**, presión ventricular derecha.

VVD, volumen ventricular derecho. **1**, E_{máx}. **2**, -dP/dt máx.

3, fin de la eyección.

La E_{máx} se desplazó hacia el fin de la eyección (127.5 ± 18.5 ms) y el tiempo de eyección se acortó (57.5 ± 20.3 ms), de manera que -dP/dt máx coincidió con el fin de la eyección (tabla 2).

TABLA 2. **Tiempo desde el inicio de la eyección hasta el fin de la sístole, pico negativo de la dP/dt y fin de la eyección para ambos ventrículos durante la hipertensión pulmonar séptica.**

	Fs (ms)	-dP/dt (ms)	Fey (ms)
Ventrículo derecho	200 ± 17*	310 ± 22†	330 ± 33†*
Ventrículo izquierdo	195 ± 26	293 ± 26	295 ± 27

Referencias: valores medios ± desviación estándar; n = 7. **Fs**, fin de la sístole. **-dP/dt**, pico negativo de la primera derivada de la presión ventricular. **Fey**, fin de la eyección. † p < 0.05 con respecto a Fs. * p < 0.05 con respecto a las condiciones basales.

- **Oclusión mecánica de la arteria pulmonar.** Durante la hipertensión pulmonar mecánica se produjeron aumentos de la presión arterial pulmonar media del orden de 43%, 85% y 100% respecto de los valores basales (tabla 3).

TABLA 3. **Cambios relativos de los parámetros hemodinámicos durante la oclusión de la arteria pulmonar y la infusión de dobutamina en relación con las condiciones basales.**

	Basal	PAPS 25	PAPS 30	PAPS 35	Dobutamina
FC, lpm	111.5 ± 9.8	0.07 ± 0.11	0.02 ± 0.12	0.13 ± 0.15	0.85 ± 0.25†
VES, ml	21.1 ± 7.9	0.06 ± 0.22	0.18 ± 0.38	-0.07 ± 0.13	-0.26 ± 0.06†
GC, l/min	2.32 ± 0.79	0.12 ± 0.19	0.21 ± 0.43	0.06 ± 0.3	0.37 ± 0.18†
PAPM, mm Hg	11.23 ± 0.86	0.43 ± 0.19†	0.85 ± 0.31†	1.00 ± 0.35†	0.22 ± 0.39
VDF VD, ml	34.3 ± 12.8	-0.02 ± 0.06	-0.05 ± 0.17	0.07 ± 0.05	-0.27 ± 0.11†
TSRP VD, mm Hg	13.9 ± 2.7	0.44 ± 0.44	0.53 ± 0.22†	0.01 ± 0.02	1.06 ± 0.67†
PS VI, mm Hg	82.6 ± 18.3	0.03 ± 0.06	0.02 ± 0.04	0.02 ± 0.13	0.38 ± 0.22†

Referencias: valores medios ± desviación estándar; n = 5. **FC**, frecuencia cardíaca. **VES**, volumen de eyección sistólico. **GC**, gasto cardíaco. **PAPM**, presión arterial pulmonar media. **VDF**, volumen diastólico final. **TSRP**, trabajo sistólico reclutable por precarga. **TS**, trabajo sistólico. **PS VI**, presión sistólica ventricular izquierda. **VD**, ventrículo derecho. † p < 0.05 respecto del basal.

En cuanto a la mecánica del VD, se observaron consecuencias similares a las ocurridas durante la fase de HTP en la endotoxemia. A nivel del ciclo cardíaco se produjo un corrimiento de la Emáx hacia el fin de la eyección (11 ± 1.4% al 36 ± 11% del ciclo cardíaco, p < 0.01), con un acortamiento del tiempo eyectivo del 61 ± 1.4% al 52 ± 8.2% del ciclo cardíaco (p < 0.05) (figura 6).

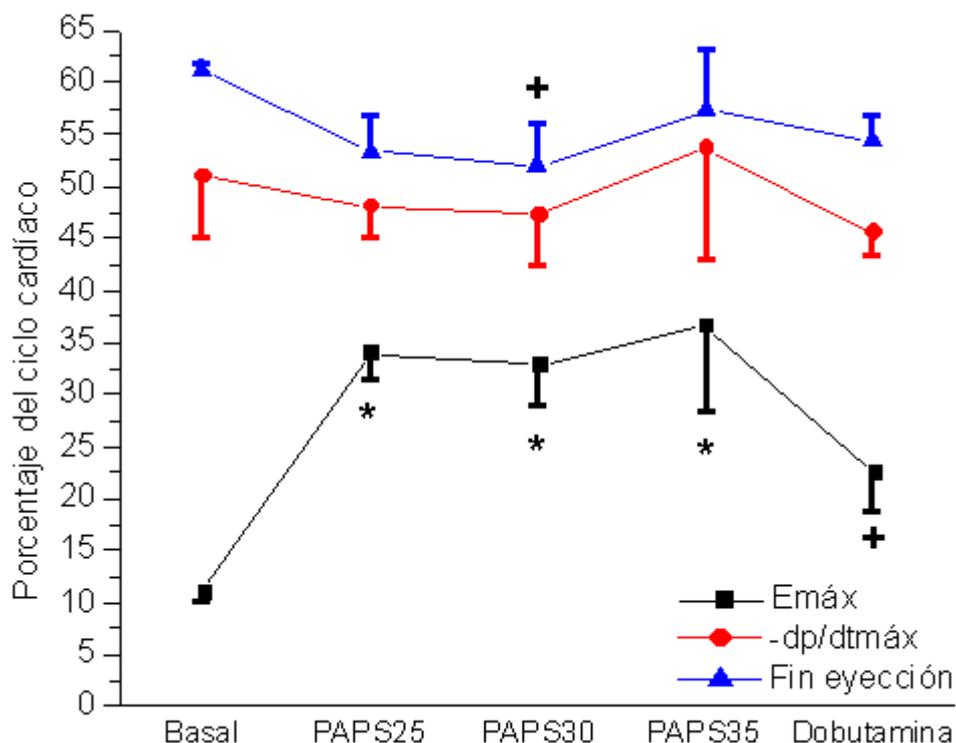


Figura 6. Tiempo desde el inicio de la eyección hasta el fin de sístole (Emáx), pico negativo de la primera derivada de la presión ventricular derecha (-dp/dt máx) y fin de la eyección del ventrículo derecho durante la oclusión de la arteria pulmonar y la infusión de dobutamina (valores medios \pm EE; n = 5). *, p < 0.01 respecto del basal. +, p < 0.05 respecto del basal.

El patrón de contracción cambió de 2 fases (peristáltico o asincrónico) a realizarse en una única fase (sincrónico) (ver curva de volumen ventricular en figura 7). El bucle presión-volumen del VD se hizo rectangular, con fases isovolumétricas más claramente marcadas (figura 8).

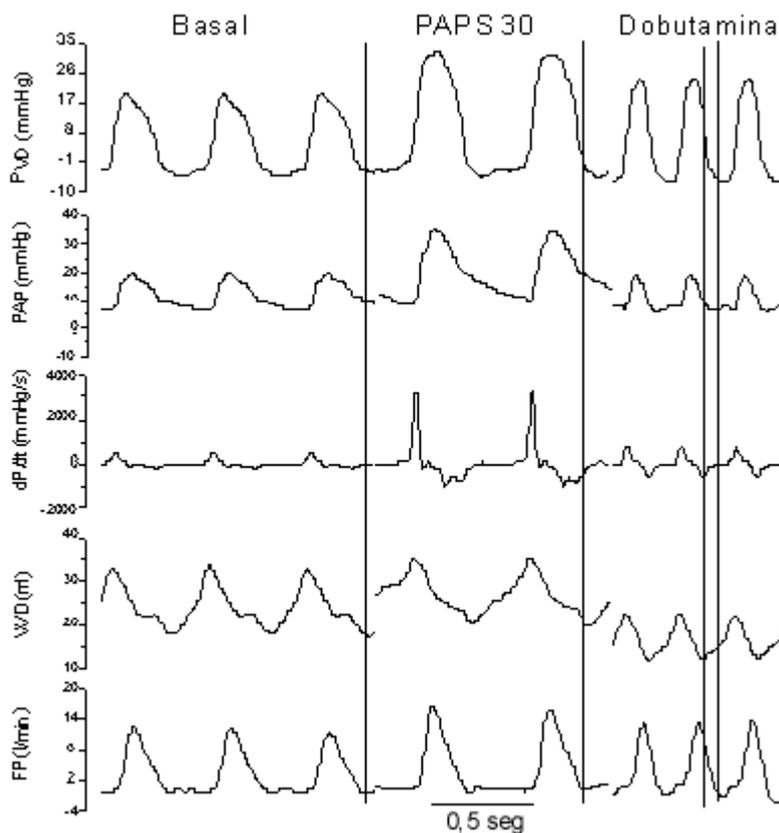


Figura 7. Registros hemodinámicos durante las condiciones basales, hipertensión pulmonar mecánica (PAO) y dobutamina. **dP/dt**, primera derivada de la presión VD. **FP**, flujo pulmonar. **PAP**, presión arterial pulmonar.

PVD y VVD, presión y volumen ventricular derechos.

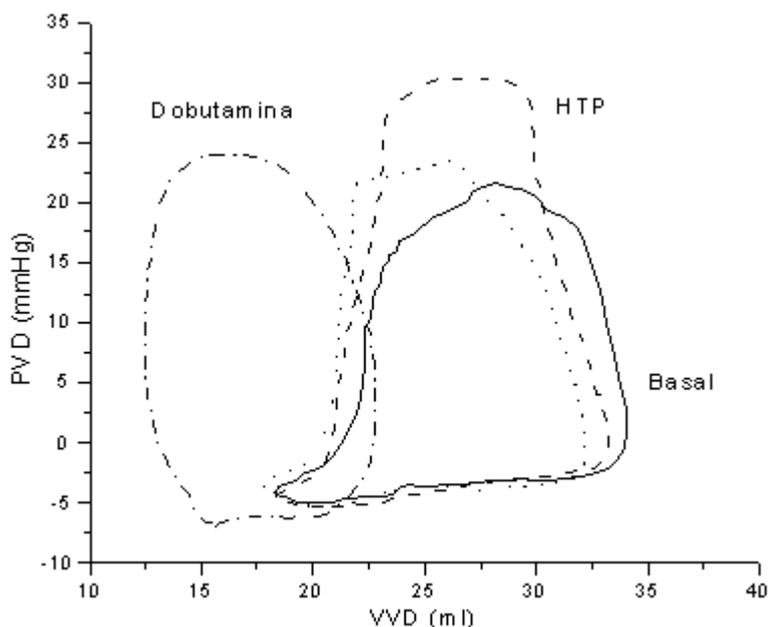


Figura 8. Bucles presión volumen del VD durante la HTP (25 y 30 mm Hg) y dobutamina.

En cuanto al rendimiento del VD, el M_W aumentó significativamente ($53 \pm 22\%$) para niveles de presión pulmonar media de 20.8 ± 2.2 mm Hg (PAPS 30 mm Hg) (tabla 3). Ello implica aumento de la contractilidad ventricular con un incremento en el trabajo sistólico de $69 \pm 23\%$ respecto del basal. En estas circunstancias, el VDF no sufrió modificaciones y el gasto cardíaco tiende a aumentar a expensas fundamentalmente del volumen de eyección sistólico. A mayores valores de presión arterial pulmonar (PAPS 35) se produjo una caída relativa de la contractilidad, volviendo a valores basales. Concomitantemente, el VDF tuvo tendencia a aumentar, manteniéndose el gasto cardíaco.

Respuesta al aumento del inotropismo

En cuanto a la mecánica cardíaca, se observó que la dobutamina sincroniza la contracción de ambas cámaras, evidenciado por la eyección en una fase (figura 7). Se observó la superposición del inicio del llenado ventricular con la fase final de la eyección, de manera que mientras el VD está eyectando, el VI se está llenando (figura 7). En cuanto al ciclo cardíaco y los tiempos sistólicos (figura 6), si bien se produjo un corrimiento significativo de la $E_{máx}$ hacia el fin de la eyección, ésta fue de menor magnitud que en HTP. La presión pulmonar media no sufrió cambios significativos. El bucle mostró una morfología triangular con corrimiento hacia a la izquierda debido al descenso significativo del VDF ($-27 \pm 11\%$) (figura 8).

En cuanto al rendimiento, se observó un aumento significativo de la contractilidad ($106 \pm 67\%$), con aumento del gasto cardíaco, debido al aumento de la frecuencia cardíaca (tabla 3). El trabajo sistólico aumentó $97 \pm 67\%$.

DISCUSIÓN

Existen claras diferencias del comportamiento mecánico entre ambos ventrículos. Las características de la fase de eyección, prolongada en el tiempo, con un fin de eyección tardío (que ocurre significativamente con posterioridad al pico negativo de la dP/dt) y con la presencia de 2 picos en la primera derivada del volumen ventricular derecho, reafirma el *patrón de contracción asincrónico (peristáltico)* del VD. Tanto los estudios electrofisiológicos como de acortamiento regional (sonomicrometría) indican que la activación y el inicio del acortamiento del sinus comienza entre 25 y 50 ms previo a la del infundíbulo, a la vez que el acortamiento de éste se mantiene aún habiendo descendido la presión ventricular derecha hasta valores próximos a 0 mm Hg.^{14,15} A su vez, Armour y colaboradores¹⁶ observaron que el retraso del inicio de la tensión desarrollada por el tracto de salida aumentaba de 25 a 43 ms durante la bradicardia producida por la estimulación vagal, en tanto que se acortaba a 5 ms durante la estimulación del ganglio estrellado derecho. De manera que, en condiciones de poscarga normal, la contracción del VD es una contracción peristáltica que avanza de su porción de entrada (sinus) a su porción de salida (infundíbulo), claramente diferente del patrón de contracción sincrónico del VI. Ello también se ha comprobado recientemente en el hombre por medio de ecocardiografía cuantificada acústica, fonocardiografía y resonancia magnética simultánea,³ demostrándose que:

- a. el sinus comprende más del 80% del volumen ventricular derecho total, en tanto el infundíbulo constituye menos del 20%
- b. la contracción de la cámara de entrada contribuye aproximadamente a un 85% del volumen de descarga sistólica, mientras el infundíbulo sólo aporta un 15% o menos
- c. la secuencia de contracción-relajación de estas cámaras es de naturaleza peristáltica, donde el infundíbulo sigue al sinus en aproximadamente un 15% de la duración del ciclo cardíaco. De hecho el infundíbulo continúa acortándose aún después del segundo ruido. Tomando en cuenta que el sinus contribuye en más del 80% del volumen de eyección sistólico y que el conus permanece contraído durante la eyección tardía, surgen los conceptos de seno o cámara «generadora de flujo» y cono o cámara «reguladora de presión», esta última en función de elemento resistivo que evitaría la trasmisión de una elevada presión a la arteria pulmonar.^{17,18} Realizando el registro presórico simultáneo de la aurícula derecha, cámara de entrada y de salida del VD y arteria pulmonar, nuestro grupo observó un retardo de entre 20 y 25 ms entre los picos positivos de la dP/dt de cada cámara. A su vez, mientras que el pico positivo de la dP/dt de la cámara de entrada coincide con el cruce de las presiones auricular y ventricular (*inlet*) derechas, el pico positivo de la dP/dt de la cámara de salida coincide con el cruce de las presiones ventricular (*outlet*) y arterial pulmonar (datos aún no publicados).

La ausencia de fases isovolumétricas sistólica y diastólica, así como el alcance precoz de la Emáx luego de iniciada la eyección, determinan una morfología del *bucle presión-volumen del VD típicamente triangular*, a diferencia de la forma rectangular del bucle ventricular izquierdo con fases isovolumétricas bien definidas. La eyección del VD continúa hasta el inicio de su llenado. De esta manera, fin de sístole (definida por la Emáx) y fin de eyección no sólo conceptualmente son diferentes, sino que en el VD no coinciden durante el ciclo cardíaco. De este modo, no es posible utilizar el pico negativo de la dP/dt como marcador del fin de la eyección, a diferencia de lo comprobado en el VI donde el pico negativo de la dP/dt marca el fin de su eyección.¹⁹ En relación con la morfología del bucle presión-volumen que adopta cada ventrículo en situación basal, Redington²⁰ definió el concepto de «eficiencia de ciclo».

Con él se expresa el cociente entre el área o integral del bucle presión-volumen (es decir el trabajo ventricular real durante un ciclo cardíaco) y el máximo trabajo posible a realizar, dados el mismo volumen de eyección sistólica y el mismo cambio de presión intraventricular (base x altura). En ese sentido, el VD presenta una eficiencia de ciclo del $56 \pm 8\%$ dado por su triangularidad y el VI entre el 72 y 84%, en concordancia con la forma rectangular de su bucle presión-volumen.

Observando la figura 1 resulta evidente que desde el inicio del aumento de la presión intraventricular derecha se produce una caída del volumen ventricular derecho cuando el flujo pulmonar es 0 (previo al inicio de la eyección del VD). Esto nos obliga a admitir la existencia de una fuga de sangre hacia la aurícula derecha a través de la válvula tricúspide. En relación con ello, Pollack y colaboradores,²¹ utilizando Doppler color, encontraron alta prevalencia de insuficiencia tricuspídea fisiológica sobre todo en individuos entrenados (24% en sedentarios, 57% en sujetos entrenados y 93% en atletas de alta competición). En forma hipotética podríamos explicar este fenómeno (insuficiencia tricuspídea fisiológica) a través del asincronismo de contracción de ambas cámaras del VD, unido a las características anatómicas de la válvula tricúspide y de los músculos papilares que conforman el aparato valvular tricuspídeo descritos previamente. El VI, en cambio, tiene un patrón de contracción sincrónico, con músculos papilares bien desarrollados e integrados a este tipo de contracción, todo lo cual impide la existencia de dicha insuficiencia valvular fisiológica a nivel mitral.

En cuanto a la ausencia de relajación isovolumétrica se plantean 2 posibilidades: a) el asincronismo ya mencionado entre contracción y relajación del sinus y el conus,^{3,22} en coincidencia con el concepto de *hangout* o estrangulación definido por Shaver y colaboradores para explicar el retraso de 30 a 80 ms del componente pulmonar del segundo ruido²³ y b) la baja impedancia del árbol pulmonar. En ese sentido Redington y nosotros planteamos que la diferente morfología de los bucles presión-volumen ventriculares reflejarían las diferentes condiciones de carga en ellos, con especial referencia a la diferente poscarga a la que están sometidos.^{24,25} Por último, la ausencia de relajación isovolumétrica cuestiona el valor y la interpretación de la constante de tiempo (τ) del VD durante la caída de presión intraventricular como índice de «relajación ventricular».^{13,26} La coincidencia temporal entre el fin de la eyección del VD y el comienzo del llenado del VI (figura 3) nos lleva a plantear la existencia de un *mecanismo de interdependencia* entre ambos ventrículos durante el ciclo cardíaco normal, no descrito en la bibliografía y secundario al asincronismo de las fases del ciclo cardíaco entre los ventrículos.¹³ Nosotros pensamos que es factible la existencia de un apoyo de la diástole del VI a la fase tardía de la eyección del VD, lo que estaría de acuerdo con el mecanismo de «bulge» septal planteado por Raizada.²⁷ Se acepta en la actualidad que el aumento de poscarga determina disminución de la fracción de eyección del VD.⁹ Para un determinado estado contráctil; la habilidad del VD de aumentar el volumen de eyección para un nivel de poscarga, o para mantener dicho volumen de eyección frente a un aumento de poscarga, depende de su capacidad de aumentar el volumen de fin de diástole. Sin embargo, al analizar el comportamiento del VD frente a un aumento de su poscarga, es esencial tomar en cuenta el grado de dicho aumento y las condiciones en que se realiza (agudas o crónicas). En nuestros experimentos con HTP aguda,¹¹ así como en el aumento de poscarga ventricular derecha crónica,²⁴ se comprueba que el bucle presión-volumen del VD adquiere una morfología rectangular, con fases isovolumétricas bien definidas, y por ende con una eficiencia de ciclo mayor, próximo al 100%, similares a lo descrito para el VI (ver figura 7). Estas observaciones están de acuerdo con Zwissler y colaboradores,²⁸ quienes demostraron que luego de una microembolización pulmonar y alcanzando una hipertensión pulmonar moderada, los bucles presión-longitud, tanto del tracto de entrada como de salida, adquieren forma rectangular. Las fases del ciclo cardíaco también se hacen similares a las del VI. De este modo, frente al aumento de poscarga, el VD adquiere características mecánicas similares a las del VI. Por

esta razón, nuestro grupo definió esta situación como *fenómeno de izquierdización* del VD frente al aumento de su poscarga.^{11,25,29} En los animales en los que se realizó el registro de presión en ambas cámaras del VD se observó ausencia del retardo de los picos positivos de la dP/dt de ambas cámaras, coincidiendo con los cruces de las presiones auricular derecha y pulmonar con las presiones ventriculares de ambas cámaras (datos aún no publicados).

En cuanto al rendimiento del VD en situaciones de poscarga aumentada, es importante tener en cuenta el grado de dicho aumento. En el aumento moderado de poscarga del VD (presión sistólica ventricular derecha de 40-45 mm Hg) no se produce isquemia, comprobándose un aumento del flujo sanguíneo coronario derecho por vasodilatación, con redistribución del flujo hacia el endocardio.³⁰ Cuando el aumento de poscarga ventricular derecha es severo (presión sistólica del VD igual o superior a 60 mm Hg) se produce disminución del gasto cardíaco con hipotensión arterial sistémica severa. Schwartz y colaboradores demostraron que el inicio de la falla ventricular derecha luego del aumento de su poscarga coincide con el agotamiento de la reserva vasodilatadora coronaria y por ende con la aparición de isquemia ventricular derecha.

No es posible descartar la existencia concomitante de un factor mecánico primario en la instalación de esta falla ventricular derecha, vinculada a sobredistensión ventricular.³⁰ En este sentido, experimentos realizados en perros demostraron que cuando el pericardio permanece abierto, como en el trasplante cardíaco, la máxima presión que el VD puede soportar sin caída del gasto cardíaco ni hipotensión arterial sistémica es significativamente menor que con el pericardio cerrado (52 ± 6.7 mm Hg y 73 ± 8.6 mm Hg de presión sistólica ventricular derecha, respectivamente).³¹ Otro mecanismo planteado es el del compromiso mecánico del VI (por isquemia y/o edema) y de los mecanismos de interdependencia.^{32,33} Experimentos realizados en ovejas a tórax abierto demostraron que el uso del balón intraaórtico de contrapulsación mejoró la función de ambos ventrículos durante una sobrecarga severa de presión ventricular derecha con aumento concomitante de la perfusión ventricular izquierda.³³ Estos autores plantean que la mejoría de la función ventricular derecha estaría vinculada al aumento de la presión de perfusión coronaria y la mejoría de la función del VI. Nuestro grupo demostró que el cambio del patrón de contracción asincrónico (secuencial o peristáltico) del VD con PAP normal a un patrón de contracción sincrónico (uniforme) con HTP aguda y moderada le permite al VD mantener su función sistólica (GC) sin modificar su precarga (VDF). Este patrón de contracción sincronizado que adquiere el VD durante un aumento agudo y moderado de su poscarga, adoptando además las características mecánicas y de ciclo propias del VI, nos permite plantear un nuevo mecanismo de reserva mecánica del VD, aún no descrito, y al cual denominamos «izquierdización» del comportamiento mecánico del VD. Por tanto, el VD tendría otro mecanismo de adaptación fásico (latido a latido), además de los mecanismos de Frank-Starling e inotrópicos, para regular su rendimiento mecánico. Trabajos recientes demuestran que pacientes con insuficiencia cardíaca y retardo en la conducción intraventricular presentan significativa mejoría de la función contráctil estimulando eléctricamente con marcapaso la región con activación retardada.^{34,35} La estimulación aguda con marcapaso en corazones normales produce descoordinación del movimiento de la pared reduciendo la función contráctil, en tanto que la estimulación con marcapaso de la región con retardo patológico de la activación (y con un apropiado retardo auriculoventricular con marcapaso bicameral) podría mejorar la sincronía de la contracción y la función sistólica.³⁵ Estos trabajos concuerdan con nuestros hallazgos, con la diferencia que nosotros describimos la sincronización de la contracción del VD frente a un aumento agudo y moderado de su poscarga, y a partir de un VD que en condiciones fisiológicas (poscarga normal) tiene un patrón de contracción asincrónico.

En cuanto al comportamiento de la contractilidad del VD durante la HTP valorada por el M_{WV} , se observa que durante la endotoxemia no sufre modificaciones, en tanto que la contractilidad del VI desciende significativamente. Ello permite plantear la compensación de la depresión miocárdica séptica precoz del VD por el mecanismo de sincronización. Dicha depresión miocárdica, reflejada en la caída del M_{WV} del VI, sería secundaria a la producción de óxido nítrico a partir de la estimulación de la óxido nítrico sintetasa constitutiva del miocardio por la propia endotoxina.³⁶ En cambio, durante la HTP mecánica se observa aumento significativo de la contractilidad para valores de presión pulmonar sistólica de hasta 30 mm Hg, sin cambios del VDF y con tendencia a aumentar el GC (datos aún no publicados). En acuerdo con nosotros, Chen y colaboradores³⁷ demostraron un aumento de contractilidad del VD en perros sometidos a trasplante, a los que se les produjo previamente una HTP moderada inducida por monocrotalina, utilizando como índice de contractilidad el M_{WV} . Esto pone en duda el papel que juega la HTP en la falla del VD en el posoperatorio inmediato del trasplante cardíaco ortotópico, dándole un rol protagónico a la situación de muerte cerebral del donante y al alto nivel de catecolaminas a que es sometido el VD del órgano donante.³⁸ Por último, De Vroomen y colaboradores,³⁹ trabajando con ovejas recién nacidas, describieron aumento de la contractilidad del VD en respuesta al incremento de su poscarga sin aumento del VDF. Estos autores intentan explicar sus hallazgos a través de supuestos mecanismos de aumento de la actividad del calcio, de catecolaminas o intermediado por el endotelio endocárdico, sin demostrar experimentalmente su eventual existencia.

En cuanto a la regulación adrenérgica del VD, la dobutamina genera una sincronización de la contracción ventricular derecha, con aumento del inotropismo sin cambios significativos de la poscarga. Dicha sincronización sería diferente de la sincronización por aumento de la poscarga, con superposición entre las fases de llenado y eyección. Podríamos afirmar que la sincronización secundaria a la HTP lleva a la «izquierdización» del VD, no así cuando se produce un aumento inotrópico primario como en la infusión de dobutamina; en él se logra sincronizar sin izquierdizar manteniendo las características mecánicas propias del VD: bucle presión-volumen triangular y fin de sístole precoz con eyección prolongada (datos preliminares, aún no publicados). En relación con ello, se ha comprobado que durante la estimulación simpática o mediante la infusión de isoproterenol se produce un gradiente de presión entre las cámaras de entrada y de salida de unos 15 a 25 mm Hg, con una reducción concomitante del retardo de la contracción entre ambas cámaras.⁴⁰

CONCLUSIONES

Ha quedado atrás el viejo concepto de considerar al VD como la «hermana débil» (*the weak sister*) de la circulación. El VD muestra características anatómicas, embriológicas y fisiológicas que lo definen y lo diferencian claramente del ventrículo izquierdo. Por lo analizado en el presente trabajo, resulta evidente que además de tener sus rasgos propios en el funcionamiento como bomba, el VD presenta mecanismos de adaptación propios frente al aumento de la poscarga, así como su respuesta a la estimulación inotrópica.

Los avances analizados en este trabajo así como futuras investigaciones en los próximos años permitirán, por un lado, comprender los aciertos y fracasos de muchas de las medidas terapéuticas que hoy se utilizan empíricamente para el tratamiento de la falla ventricular derecha; y por otro, el desarrollo de nuevas armas terapéuticas basadas en un mejor conocimiento de su fisiología.

BIBLIOGRAFIA

1. Zarco P. Diferencias hemodinámicas entre el ventrículo derecho e izquierdo. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52:973-980.
2. White PA, Redington AN. Right ventricular measurement: can conductance do it better?. *Physiol Meas* 2000; 21:R23-R41.
3. Geva T, Powell AJ, Crawford EC, Chung T, Colan SD. Evaluation of regional differences in right ventricular systolic function by acoustic quantification echocardiography and cine magnetic resonance imaging. *Circulation* 1998; 98:339-345.
4. Robb JS. Comparative basic cardiology. New York: Grune and Stratton, 1965; 48 y 76.
5. Clark EB, Van Mierop LHS. Development of the cardiovascular system. En: Adams FH, Emmanouilides GC, Reimenschneider TA, editores. *Heart diseases in infants, children and adolescents* (4ª ed.). Baltimore, Md: Williams Wilkins, 1989; 2-15.
6. Stamato T, Szwarc RS, Benson LN. Measurement of right ventricular volume by conductance catheter in closed-chest pigs. *Am J Physiol* 1995; 269: H869-H876.
7. Redington AN, Rigby ML, Shinebourne EA, Oldershaw PJ. Changes in the pressure-volume relation of the right ventricle when loading conditions are modified. *Br Heart J* 1990; 63:45-49.
8. Feneley MP, Elbeery JR, Gaynor W, Gall SA, Davis JW, Rankin JS. Ellipsoidal shell subtraction model of right ventricular volume. Comparison with regional free wall dimensions as indexes of right ventricular function. *Circ Res* 1990; 67:1427-1436.
9. Karunanithi MK, Michniewicz J, Copeland SE, Feneley MP. Right ventricular preload recruitable stroke work, end-systolic pressure-volume, and dP/dtmax-end-diastolic volume relations compared as indexes of right ventricular contractile performance in conscious dogs. *Circ Res* 1992; 70:1169-1179.
10. Grignola JC, Pontet J, Vallarino M, Ginés F. Own properties of the right ventricle cardiac cycle phases. *Rev Esp Cardiol* 1999a; 52:37-42.
11. Ginés F, Grignola JC. Right ventricular contraction synchronization due to acute afterload increase. Left ventricle-like mechanical properties of the right ventricle. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54:973-980.
12. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. National Institutes of Health (NIH Publication N° 86-23, revised 1985).
13. Grignola JC, Pontet J, Vallarino M, Ginés F. Study of the relaxation phase of the right ventricle. *Arch Inst Cardiol Méx* 69: 12-16; 1999b.
14. Tobin JR, Blundell PE, Goodrich RG, Swan HJC. Induced pressure gradients across infundibular zone of the right ventricle in normal dogs. *Circ Res* 16: 162-73; 1965.
15. Raines RA, LeWinter MM, Covell JW. Regional shortening patterns in canine right ventricle. *Am J Physiol* 231: 1395-1400; 1976.
16. Armour JA, Pace JB, Randall WC. Interrelationship of architecture and function of the right ventricle. *Am J Physiol* 218: 174-79; 1970.
17. Hurford WE, Zapol WM. The right ventricle and critical illness: a review of anatomy, physiology and clinical evaluation of its function. *Int Crit Care* 14(Suppl 2): 448-457; 1988.
18. Stephanazzi J, Guidon-Attali C, Escarment J. Fonction ventriculaire droite: bases physiologiques et physiopathologiques. *Ann Fr Anesth Réanim* 16: 165-86; 1997.
19. Abel FL. Maximal negative dp/dt as indicator of end systole. *Am J Physiol* 240:H676-679, 1981.
20. Redington AN, Gray HH, Hodson ME, Rigby ML, Oldershaw PJ. Characterisation of normal right ventricular pressure-volume relation by biplane angiography and simultaneous micromanometer pressure measurements. *Br Heart J* 59: 23-30; 1988.
21. Pollack SJ, McMillan SA, Knopff WD. Cardiac evaluation of women distance runners by echocardiographic color doppler flow mapping. *J Am Col Cardiol*, 11:89-93; 1988.
22. Pouleur H, Lefevre J, Mechelen HU, Charlier AA. Free wall shortening and relaxation during ejection in the canine right ventricle. *Am J Physiol* 239: H601-613; 1980.
23. Shaver JA, Nadolny RA, O'Toole JD, Thompson ME, Reddy PS, Leon DF et al. Sound pressure correlates of the second heart sound. *Circ* 49: 316-325; 1974.
24. Redington AN, Rigby ML, Shinebourne EA, Oldershaw PJ. Changes in the pressure-volume relation of the right ventricle when loading conditions are modified. *Br Heart J* 63: 45-9; 1990.
25. Ginés F, Grignola JC. "Right ventricular function". En: *Cardiovascular failure. Pathophysiological bases and management*. Eds.: E.I.C Fischer; A.I Christen; J.C. Traini. Fundación Universitaria Dr René Favaloro; BsAs-Argentina. Chapter 2, pp47-72.
26. Mhyre ESP, Slinker BK, LeWinter MM. Absence of right ventricular isovolumic relaxation in open-chest anesthetized dogs. *Am J Physiol* 263: H1587-H1590; 1992.

27. Raizada V, Sahn DJ, Covell JW. Factors influencing late right ventricular ejection. *Cardiovasc Res* 22: 244-48; 1988.
28. Zwissler B, Forst H, Messmer K. Acute pulmonary microembolism induces different regional changes in preload and contraction pattern in canine right ventricle. *Cardiovasc Res* 24: 285-95; 1990.
29. Zarco P. Right ventricle revisited. *Rev Esp Cardiol* 54:938-940; 2001.
30. Schwartz GG, Steinman S, García J, Greyson C, Massie B, Weiner MW. Energetics of acute pressure overload of the porcine right ventricle. *J Clin Invest* 89: 909-18; 1992.
31. Borrego JM, Ordóñez A, Gutiérrez E, Hernández A, Pérez-Bernal J, García-Tejero P, Prieto M. Integrity of the pericardium. Its beneficial effects on the protection of the right ventricle in the presence of acute pulmonary hypertension. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 4: 322-325; 1998.
32. Davis KL, Mehlhorn U, Laine GA, Allen SJ. Myocardial edema, left ventricular function, and pulmonary hypertension. *Am J Physiol* 78: 132-37; 1995.
33. Darrah WC, Sharpe MD, Guiraudon GM, Neal A. Intraaortic balloon counterpulsation improves right ventricular failure resulting from pressure overload. *Ann Thorac Surg* 64: 1718-24; 1997.
34. Kass DA, Chen Ch-H, Curry C, Talbot M, Berger R, Fetis B, et al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 99: 1567-1573; 1999.
35. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, Mansourati J, Munier S, Bosch J, et al. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure. Results of an acute hemodynamic study. *Circulation* 96: 3273-3277; 1997.
36. Kumar A, Krieger A, Symeonides S, Kumar A, Parrillo JE. Myocardial dysfunction in septic shock: Part II. Role of cytokines and nitric oxide. *J Cardiothorac Vasc Anesthesia*. 15:485-511; 2001.
37. Chen EP, Bittner HB, Davis RD, Van Trigt P. Right ventricular adaptation to increased afterload after orthotopic cardiac transplantation in the setting of recipient chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 96 (Suppl II): 141-147; 1997.
38. Bittner HB, Chen EP, Biswas ShS, VanTrigt P, Davis D. Right ventricular dysfunction after cardiac transplantation: primarily related to status of donor heart. *Ann Thorac Surg* 68:1603-1611; 1999.
39. De Vroomen M, Lopes Cardozo RH, Steendijk P, Van Bel F, Baan J. Improved contractile performance of right ventricle in response to increased RV afterload in newborn lamb. *Am J Physiol* 278: H100-105; 2000.
40. Tobin JR, Blundell PE, Goodrich RG, Swan HJC. Induced pressure gradients across infundibular zone of the right ventricle in normal dogs. *Circ Res* 16: 162-73; 1965.

SINDROME DEL CORAZON IZQUIERDO HIPOPLASICO: SUPERVIVENCIA, RIESGO DE MORTALIDAD Y TENDENCIAS EN EL TRATAMIENTO

Columnista Experta de SIIC

Dra. Pamela C. Jenkins, MD, PhD

Profesor Adjunto de Pediatría, Departamento de Pediatría, Dartmouth Medical School, Hanover, EE.UU.

Otro trabajo publicado: Jenkins PC, Flanagan MF, Sargent JD y colaboradores. «A comparison of treatment strategies for hypoplastic left heart syndrome using decision analysis», *Journal of the American College of Cardiology* 38(4):1181-1187, 2001

Hanover, EE.UU. **(especial para SIIC)**

Las investigaciones futuras, además de modificar los factores de riesgo de mortalidad de cada opción terapéutica, también deberán considerar aspectos de la calidad de vida de los pacientes con síndrome de corazón izquierdo hipoplásico.

RESUMEN

El síndrome del corazón izquierdo hipoplásico (SCIH) es una cardiopatía congénita mortal. Actualmente, gracias a la disponibilidad de dos opciones quirúrgicas, la supervivencia a 1 año es superior al 50% en muchos centros. Mediante el empleo del análisis por intención de tratar, la comparación de la supervivencia entre el trasplante y la cirugía escalonada demostró que el primero producía una mayor supervivencia a 1 año y a largo plazo. En el brazo de tratamiento con trasplante, la tasa fue de 61% en comparación con 42% para la cirugía escalonada ($p = 0.01$). Noventa por ciento de la mortalidad total de ambas estrategias terapéuticas se registró en el primer año de vida.

Los factores de riesgo de mortalidad en lactantes con SCIH fueron: peso de nacimiento menor de 3 kg (odds ratio [OR] = 2.3; $p = 0.01$), creatinina ≥ 2 mg/dl (OR = 2.5; $p = 0.02$) y defecto restrictivo del tabique interauricular que requería septostomía (OR = 2.5, $p = 0.02$). La atresia de una o ambas válvulas cardíacas del lado izquierdo aumentó el riesgo de mortalidad a 1 año en la cirugía escalonada, con OR de 3.8 ($p = 0.002$) y 9.8 ($p < 0.001$), respectivamente, en comparación con la estenosis mitral y la estenosis aórtica. En el trasplante, el riesgo de mortalidad no se modificó según el tipo anatómico. Recientemente, los resultados del trasplante y de las intervenciones quirúrgicas escalonadas mejoraron en algunas instituciones. Es posible que los factores de riesgo de mortalidad también se modifiquen paralelamente al cambio en la evolución de la supervivencia. Además, debemos considerar la calidad de vida y la forma de mejorarla en pacientes con SCIH.

Palabras clave: cardiopatía congénita, trasplante, supervivencia, factor de riesgo.

ABSTRACT

Hypoplastic left heart syndrome is a lethal congenital heart malformation; now with the success of two surgical options, one-year survival is better than 50% at many centers.

A comparison of survival between transplantation and staged surgery, using intention- to-treat analysis, showed that transplantation produced a higher one-year and longer survival. Unadjusted one-year survival for the transplantation arm was 61%, compared to 42% for staged surgery ($p = 0.01$). Ninety percent of the total mortality for both strategies occurred in the first year of life. Risk factors for mortality in babies with HLHS were birth weight < 3 kg (odds ratio [OR] = 2.3; $p = 0.01$), creatinine ≥ 2 mg/dL (OR = 4.2; $p < 0.01$), and restrictive atrial septal defect requiring septostomy (OR = 2.5; $p = 0.02$). Atresia of one or both left-sided valves increased one-year mortality risk in staged surgery, with ORs of 3.8 ($p = 0.002$) and 9.8 ($p < 0.001$) respectively compared to mitral stenosis and aortic stenosis. In transplantation, mortality risk did not change by anatomic subtype. Recently transplantation and staged surgical outcomes have improved at some institutions. As survival outcomes improve, risk factors for mortality may also change. Further, we need to understand quality of life and how it can be improved in patients with HLHS.

Key words: congenital heart disease, transplantation, survival, risk factor

INTRODUCCION

La evolución natural del síndrome del corazón izquierdo hipoplásico (SCIH) -que es la muerte por lo general en el primer mes- mejoró con el desarrollo de dos técnicas quirúrgicas: las intervenciones paliativas del corazón nativo y el trasplante cardíaco.

Recientemente se reavivaron las controversias acerca de las tasas de supervivencia y los factores de riesgo de mortalidad de cada una de estas estrategias. Las diferencias en la supervivencia surgidas del análisis de los

tratamientos recibidos no fueron concluyentes. Los análisis por intención de tratar consideran la evolución de todos los lactantes en quienes se intentó una estrategia quirúrgica; por lo tanto, ofrecen una perspectiva más real del riesgo de mortalidad. Mis colegas y yo utilizamos esta metodología para comparar la supervivencia a uno y a cinco años con las dos estrategias terapéuticas e investigamos los factores de riesgo de mortalidad en lactantes con SCIH.¹ Nuestro objetivo era identificar la estrategia terapéutica con mayor tasa de supervivencia. También deseábamos identificar los factores preoperatorios que aumentaban el riesgo de mortalidad a un año. De este modo, los lactantes con características preoperatorias de mayor riesgo para una de las opciones terapéuticas podrían ser asignados a la otra opción para mejorar sus probabilidades de supervivencia.

EVOLUCION DE LA SUPERVIVENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD

El estudio (de cohorte) analizó los datos de 231 lactantes con SCIH nacidos entre 1989 y 1994 internados en uno de cuatro centros quirúrgicos para el tratamiento de su malformación. Los centros participantes fueron: *Children's Healthcare de Atlanta*, el *Children's Hospital de Boston*, el *Loma Linda University Children's Hospital* y el *St. Louis Children's Hospital*. Las modificaciones en los grupos de tratamiento asignados originalmente (pacientes en lista de espera para trasplante que recibieron cirugía paliativa o pacientes tratados con trasplante después de la primera intervención paliativa) no se tuvieron en cuenta para el análisis sino que los niños fueron mantenidos en sus grupos originales. Existía información preoperatoria de 221 pacientes y se utilizó en el análisis de factores de riesgo. La relación entre variables preoperatorias y mortalidad al año se evaluó mediante regresión logística con el análisis por intención de tratar.

Los pacientes asignados al tratamiento con trasplante tuvieron mejor supervivencia que quienes recibieron intervenciones paliativas escalonadas. La supervivencia a 1 año, no ajustada, para el grupo que recibió trasplantes fue de 61%, en comparación con 42% para la cirugía escalonada ($p = 0.01$); la supervivencia a 1 año, ajustada según las diferencias en la incidencia de insuficiencia tricuspídea y el año de la intervención, fue de 70% para el trasplante y de 42% para la cirugía paliativa ($p = 0.01$). La mortalidad en la lista de espera representó el 63% de la mortalidad del grupo asignado al tratamiento con trasplante en el primer año. La mortalidad después de la primera intervención paliativa representó el 78% de la mortalidad durante el primer año para esa estrategia terapéutica. El 93% de la mortalidad a 5 años de la cirugía paliativa se produjo en el primer año.

Los factores de riesgo de mortalidad en los lactantes con SCIH fueron: peso de nacimiento inferior a 3 kg (*odds ratio* [OR] = 2.3; $p = 0.01$), creatinina ≥ 2 mg/dl (OR = 4.2; $p < 0.01$) y defecto restrictivo del tabique interauricular que requería septostomía (OR = 2.5; $p = 0.02$). La atresia de una o ambas válvulas cardíacas izquierdas aumentó el riesgo de mortalidad a 1 año en la cirugía paliativa, con OR de 3.8 ($p = 0.002$) y 9.8 ($p < 0.001$), respectivamente, en comparación con las estenosis mitral y aórtica. En el trasplante, el riesgo de mortalidad no se modificó según el subtipo anatómico. Desarrollamos una ecuación de predicción para transformar estos *odds ratios* en probabilidades de mortalidad. Cualquier paciente con SCIH con alguno de los factores de riesgo mencionados tuvo un riesgo de mortalidad a 1 año de 18% con cualquiera de las opciones quirúrgicas. Un paciente con atresia mitral y aórtica como único factor de riesgo tuvo una probabilidad de mortalidad a 1 año de 71% con el procedimiento de Norwood modificado y de 18% con el trasplante.

El diagnóstico prenatal (realizado en 19% de los pacientes) y el diagnóstico previo al alta de neonatología se contaron entre las características preoperatorias que no afectaron la supervivencia. El 17% de los niños fue enviado a sus hogares antes del diagnóstico. La diferencia de mortalidad entre el diagnóstico prenatal y el posnatal fue de apenas 7%; para esta característica, el escaso número de pacientes analizado permitió detectar una diferencia de mortalidad superior a 20%.

DISCUSION

El trasplante produjo mejores tasas de supervivencia en todas las edades hasta los 5 años. Alrededor de 90% de la mortalidad total para ambas estrategias se registró en el primer año de vida. Estos resultados fueron apoyados por las conclusiones del análisis de supervivencia realizado por Jacobs y colaboradores con el método de intención de tratamiento para las intervenciones quirúrgicas en el SCIH.² Las variables preoperatorias pueden indicar cuál es la opción terapéutica más adecuada para estos pacientes. Los niños con atresia de una o ambas válvulas cardíacas izquierdas tendieron a experimentar una mortalidad elevada en la cirugía paliativa y su supervivencia fue mejor con la estrategia de trasplante.

Las diferencias de mortalidad basadas en el subtipo anatómico fueron considerables en este estudio, pero éste no ha sido un hallazgo constante en la bibliografía. El factor de riesgo de mortalidad más constante en los estudios publicados fue la necesidad de septostomía interauricular antes del tratamiento quirúrgico.^{3,4} En nuestro estudio, el diagnóstico prenatal no afectó la supervivencia a 1 año, pero no es posible extraer conclusiones en este sentido debido al bajo poder estadístico de la prueba realizada.

ASPECTOS ACTUALES EN EL MANEJO DEL SCIH

Aunque estos análisis de supervivencia con anterioridad ya habían demostrado una ventaja para el trasplante, la imposibilidad de cubrir la demanda con los niveles actuales de donación de órganos ha limitado el uso del trasplante para el tratamiento del SCIH. Algunas instituciones que concentraron la realización del trasplante

cardíaco neonatal informaron caída en las tasas de donación (datos de UNOS, en <http://www.patients.unos.org/tpd>). Se ignora la causa de esta disminución. Tal vez la donación de órganos ha perdido el favor de la población general o, si la tasa se mantiene estable, tal vez los órganos disponibles se distribuyan entre un número cada vez mayor de centros. La falta de disponibilidad, ya sea absoluta o relativa, combinada con las conocidas complicaciones de la atención a largo plazo de los receptores de trasplantes, ha convencido a los expertos de muchos centros de cardiocirugía pediátrica a utilizar la cirugía paliativa escalonada como su estrategia terapéutica de elección.

De la información reciente se desprende que la supervivencia de la cirugía escalonada mejoró en algunas instituciones entre 1994 y 1998,⁵⁻⁷ con tasas de supervivencia a un año de 70% a 80%. La evolución de los trasplantes durante el mismo lapso también aumentó a 85% en algunos centros.⁸ Algunas instituciones no informaron aumento del riesgo de mortalidad para la atresia mitral y aórtica en comparación con la estenosis de ambas válvulas en la cirugía escalonada, aunque, en nuestro estudio, la diferencia de mortalidad entre los subtipos anatómicos fue elevada. Esta contradicción implica que el factor de riesgo de la anatomía es real pero el poder estadístico de otros estudios es demasiado bajo para detectarlo o que el subtipo anatómico no es un factor de riesgo importante en todos los centros. Es probable que la última posibilidad sea válida, debido al número de casos informados por Mahle y colaboradores.⁷ En todos los centros existe una oportunidad de contrarrestar el exceso de mortalidad asociada con el subtipo anatómico.

Los resultados de la supervivencia en pacientes con SCIH dependen del centro que realiza la intervención quirúrgica. Los cardiocirujanos pediátricos y sus equipos de asistencia crítica saben que el periodo de aprendizaje para realizar con éxito estos procedimientos, en especial las intervenciones escalonadas, es prolongado. Un elevado volumen de pacientes aumenta la probabilidad de supervivencia posquirúrgica.^{9,10} Debido a que la supervivencia depende esencialmente de la experiencia del equipo quirúrgico, sólo los centros con mayor volumen de pacientes deberían realizar estas intervenciones, o los que obtienen mejores resultados deberían compartir su experiencia con aquellos que informan evoluciones menos satisfactorias. Es más probable que la primera opción mejore la supervivencia de los lactantes con SCIH en virtud de la relación entre el volumen de pacientes y los resultados. La exposición continua a todos los aspectos de la atención permite mantener un nivel elevado de capacitación en todos los miembros del equipo. También es posible obtener excelentes resultados en centros con volúmenes más bajos de pacientes, pero los resultados son menos constantes.

Si bien la frecuencia de la decisión de no intervenir aparenta estar en disminución,¹⁰ la aceptación de esta opción para el manejo de los pacientes terminales preocupa a algunos. Varias razones explican la persistencia de esta decisión a pesar de la mejoría informada en las tasas de mortalidad a 1 año. En primer lugar, la mayoría de los centros quirúrgicos no comunica sus resultados de supervivencia; el cardiólogo pediátrico probablemente ignora el riesgo real de mortalidad de un neonato con SCIH al enviarlo a su centro de derivación, y la cifra informada puede ser bastante elevada. En segundo lugar, debido a la frecuencia de retraso del desarrollo y otros problemas crónicos que deberán enfrentar estos niños, la carga para las familias puede ser grande, tal vez excesiva para evitar la desintegración matrimonial y financiera. Tercero, las familias pueden considerar que el sufrimiento del niño durante la cirugía y en las actividades cotidianas sería demasiado intenso. Por estas razones, muchas familias a las que se les informa un diagnóstico prenatal de SCIH prefieren interrumpir el embarazo.¹¹ El mismo razonamiento se aplica ante el diagnóstico posnatal.

Actualmente se investigan diversas opciones para mejorar la evolución de los pacientes con SCIH. Se obtuvieron algunos resultados satisfactorios con los intentos para disminuir o eliminar el tiempo de paro circulatorio, junto con los cambios en las técnicas de bombeo y perfusión.¹² La colocación de *stents* en el conducto arterioso, junto con los procedimientos de *banding* de la arteria pulmonar, que permiten combinar en un solo tiempo las dos primeras intervenciones paliativas tradicionales, podría disminuir el riesgo quirúrgico.¹³ Aún se investiga la posibilidad de identificar a los candidatos más aptos para la reparación biventricular.¹⁴ La oxigenación extracorpórea con membrana (OECM) en el período posoperatorio -utilizada con frecuencia creciente- junto con el cierre tardío del esternón, mejoran la recuperación. La demostración de un beneficio en la supervivencia o la morbilidad con el diagnóstico prenatal podría incrementar la vigilancia con ecografía fetal.¹⁵⁻¹⁷ La nueva generación de agentes inmunosupresores ofrece la esperanza de un mayor intervalo saludable a los pacientes que reciben trasplantes. Ignoro si se ha producido algún cambio en las tasas de donaciones de corazones infantiles en EE.UU.

La profundización del conocimiento de los factores de riesgo de mortalidad, y la forma de superarlos, para cada estrategia terapéutica así como el aumento de las tasas de donación ofrecen esperanzas para mejorar la supervivencia en el SCIH. En el futuro, es probable que se obtengan mejores resultados en estos niños al tener un único hospital o centro regional como centro de excelencia y derivar hacia él a los pacientes con esta cardiopatía compleja.

Hasta ahora, la mortalidad ha sido el parámetro de evolución más decisivo en el manejo del SCIH, pero la calidad de vida también es un factor importante cuando los padres deben decidir la opción terapéutica más adecuada para sus hijos. Actualmente se conoce más información sobre este tema, a medida que los pacientes sobrevivientes alcanzan una edad adecuada para la realización de diferentes evaluaciones. Se informaron trastornos cognitivos en algunos pacientes tratados con cualquiera de las opciones terapéuticas^{18,19} y cada estrategia tiene sus propios riesgos de morbilidad. A medida que se conozcan más

datos sobre la calidad de vida de los niños mayores con SCIH corregido podremos analizar cómo mejorar su calidad de vida a largo plazo con la atención prenatal y neonatal.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue subvencionado por la *Doris Duke Charitable Foundation Mentored Clinical Scientist Development Award* y por la *Agency for Healthcare Research and Quality Mentored Clinical Scientist Award*.

BIBLIOGRAFIA

1. Jenkins P, Flanagan M, Jenkins K, Sargent J, Canter C, Chinnock R, et al. Survival analysis and risk factors for mortality in transplantation and staged surgery for hypoplastic left heart syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(4):1178-85.
2. Jacobs M, Blackstone E, Bailey L, Congenital Heart Surgeons Society. Intermediate survival in neonates with aortic atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116(3):417-31.
3. Canter C, Moorhead S, Huddleston C, Spray T. Restrictive atrial septal communication as a determinant of outcome of cardiac transplantation for hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 1993;88[part 2] (5):456-60.
4. Forbess J, Cook N, Roth S, Serraf A, Mayer J, Jonas R. Ten-year institutional experience with palliative surgery for hypoplastic left heart syndrome: risk factors related to stage I mortality. *Circulation* 1995;92 (suppl II)(9):II262-II266.
5. DeBilio J, Jenkins P, Gauvreau K, Piercey G, Jenkins K. Time trends in survival following staged repair for hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Research* 2002;51(4):39A.
6. Azakie T, Merklinger S, McCrindle B, Van Arsdell G, Lee K, Benson L, et al. Evolving strategies and improving outcomes of the modified Norwood procedure: a 10- year single-institution experience. *Ann Thorac Surg* 2001;72(4):1349-53.
7. Mahle W, Spray T, Wernovsky G, Gaynor J, Clark B. Survival after reconstructive surgery for hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 2000;102 Suppl III:III-136-41.
8. Boucek M, Faro A, Novick R, Bennett L, Keck B, Hosenpud J. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fourth official pediatric report - 2000. *J Heart Lung Transplant* 2001;20(1):39-52.
9. Gutgesell H, Gibson J. Management of hypoplastic left heart syndrome in the 1990s. *Am J Cardiol* 2002;89(7):842-6.
10. Chang R, Chen A, Klitzner T. Clinical management of infants with hypoplastic left heart syndrome in the United States, 1988-1997. *Pediatrics* 2002;110(2):292-8.
11. Sharland G, Rollings S, Simpson J, Anderson D. Hypoplastic left heart syndrome. *Lancet* 2001;357:722.
12. Imoto Y, Kado H, Shiokawa Y, Minami K, Yasui H. Experience with the Norwood procedure without circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122(5):879-82.
13. Akintuerk H, Michel-Behnke I, Valeske K, Mueller M, Thul J, Bauer J, et al. Stenting of the arterial duct and banding of the pulmonary arteries: basis for combined Norwood stage I and II repair in hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 2002;105(9):1099- 103.
14. Tchervenkov C. Two-ventricle repair for hypoplastic left heart syndrome. *Seminars in Thorac and Cardiovasc Surg. Pediatr Cardiac Surg Annual*. 2001;4:83-93.
15. Andrews R, Tulloh R, Sharland G, Simpson J, Rollings S, Baker E, et al. Outcome of staged reconstructive surgery for hypoplastic left heart syndrome following antenatal diagnosis. *Arch Dis Child* 2001;85(6):474-7.
16. Tworetzky W, McElhinney D, Reddy V, Brook M, Hanley F, Silverman N. Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 2001;103(9):1269-73.
17. Verheijen P, Lisowski L, Stoutenbeek P, Hitchcock J, Brenner J, Copel J, et al. Prenatal diagnosis of congenital heart disease affects preoperative acidosis in the newborn patient. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121(4):798-803.
18. Mahle W, Clancy R, Moss E, Gerdes M, Jobses D, Wernovsky G. Neurodevelopmental outcome and lifestyle assessment in school-aged and adolescent children with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr* 2000;105(5):1082-9.
19. Baum M, Freier C, Freeman K, Chinnock R. Developmental outcomes and cognitive functioning in infant and child heart transplant recipients. *Prog Pediatr Cardiol* 2000;11:159-63.

VENTILACION NO INVASIVA CON PRESION DE SOPORTE EN EL EDEMA AGUDO DE PULMON CARDIOGENICO. ASPECTOS ACTUALES

Columnista Experto de SIIC
Dr. Josep Masip Utset



Especialista en Cardiología y Medicina Intensiva. Jefe de Servicio de la Unidad de Vigilancia Intensiva. Hospital Creu Roja de Barcelona. Profesor de la Universidad de Barcelona, Barcelona, España

en colaboración con

Joaquín Páez González, Médico Adjunto de la Unidad de Vigilancia Intensiva, Hospital Creu Roja de Barcelona

Otro trabajo publicado: «Indicacions de la ventilació no invasiva en l'edema agut cardiogènic», *Revista de la Societat Catalana de Cardiologia* 4(S):47, 2002

Barcelona, España (**especial para SIIC**)

Aunque todos los pacientes con edema agudo de pulmón cardiogénico puedan beneficiarse de la ventilación no invasiva con presión de soporte y PEEP, existen unos criterios de riesgo que permiten detectar los casos más severos, en los que su utilización puede resultar esencial.

RESUMEN

En la última década se ha establecido que la ventilación no invasiva (VNI) con presión de soporte (PS) es una técnica de primera línea en los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda (IRA) severa secundaria a enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Sin embargo, en el edema agudo de pulmón cardiogénico (EAP) no había evidencia de su efectividad. Por ello se planteó un estudio aleatorio con pacientes afectados de EAP severo y se realizó la comparación entre la VNI (con PS y presión positiva al final de la espiración [PEEP]) y la oxigenoterapia convencional. Los resultados evidenciaron mejoría más rápida y significativa de la IRA y reducción de la tasa de intubación orotraqueal (IOT) del 33% al 6%. En concordancia con otros estudios, los pacientes con hipercapnia fueron los que más se beneficiaron de esta técnica. Analizando posteriormente todos los pacientes con EAP tratados de forma convencional en nuestro centro en los últimos 5 años, comprobamos que la acidosis severa ($\text{pH} < 7.25$) y la presión arterial sistólica baja (< 140 mm Hg) al ingreso, entre otras, eran variables independientes predictoras de la necesidad de IOT. Por tanto, aunque todos los pacientes con EAP puedan beneficiarse de la VNI con PS y PEEP, existen unos criterios de riesgo que permiten detectar los casos más severos, en los que su utilización puede resultar esencial.

Palabras clave: ventilación no invasiva, presión de soporte, edema agudo de pulmón.

ABSTRACT

In the last decade, non-invasive ventilation (NIV) with pressure support (PS) has been established as a first line treatment in patients with severe acute respiratory failure (ARF) secondary to chronic obstructive pulmonary disease. However, there was no evidence about its efficacy in the acute cardiogenic pulmonary edema (APE). Therefore, a prospective randomized study was planned to compare NIV with PS and PEEP with conventional oxygen therapy. The results of the study clearly demonstrated a faster and significant improvement in ARF and a reduction in the intubation rate from 33% to 6%. Hypercapnic patients were those who showed the maximum benefit in accordance to other studies. Analysing all patients with severe APE admitted to our institution in the last 5 years, we found out that severe acidosis ($\text{pH} < 7.25$) as well as low systolic blood pressure (< 140 mm Hg) were independent variables predictive of the necessity of intubation. Thus, although all patients with APE may benefit with the use of NIV with PS and PEEP, there are some risk criteria allowing the detection of the most severe cases in whom the use of NIV may be essential.

Key words: non-invasive ventilation, pressure support, acute cardiogenic pulmonary edema.

INTRODUCCION

Hacia la mitad del siglo XX, la posibilidad de administrar aire y oxígeno con presión positiva mediante un respirador mecánico y a través de un tubo orotraqueal supuso uno de los principales avances, si no el más relevante, en el campo de la medicina intensiva. Así quedaron relegadas a un segundo plano todas las técnicas ventilatorias previas, como el «pulmón de acero», basadas en generar presión negativa externa. En la última década, sin embargo, se ha vivido el auge de la ventilación no invasiva (VNI), también sobre la base de la administración de aire y oxígeno con presión positiva, pero utilizando mascarillas en lugar de tubos orotraqueales (figura 1).

Figura 1.



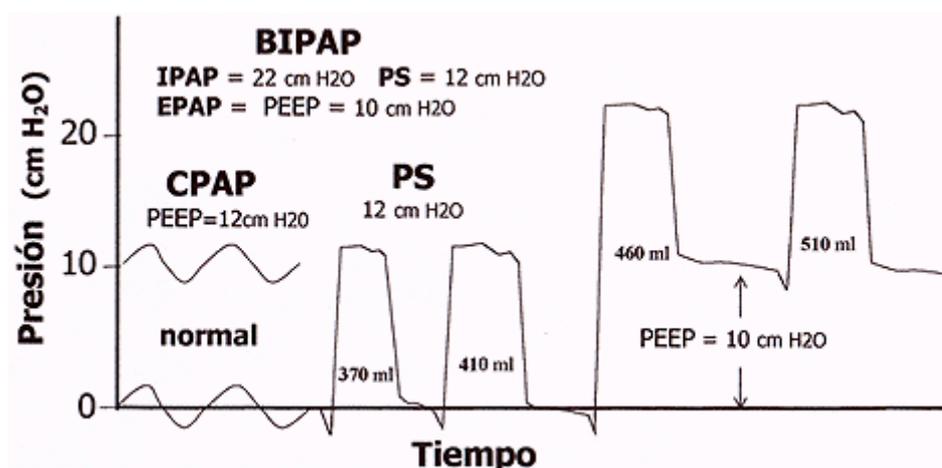
Las mascarillas pueden ser nasales, buconasales (las más utilizadas), faciales totales (que abarcan toda la cara) e incluso pueden contener toda la cabeza («*helmet*»). Las principales ventajas de la VNI consisten en evitar el arriesgado procedimiento de la intubación orotraqueal (IOT) y no requerir sedación. Secundariamente puede acortar las estancias hospitalarias y reducir la incidencia de infección nosocomial y la mortalidad.

MODALIDADES DE VNI EN LA PRACTICA CLINICA

Las más utilizadas son la presión continua en la vía aérea (CPAP) y la asistencia inspiratoria o presión de soporte (PS). Se está ensayando la asistencia proporcional.

La CPAP es la presión continua en la vía aérea que se puede conseguir al aplicar una mascarilla hermética, que tenga una válvula espiratoria (válvula de PEEP) conectada a una fuente de oxígeno que renueve el aire inspirado. PEEP es un acrónimo anglosajón que significa presión positiva al final de la espiración. Aunque con la CPAP o PEEP el paciente no recibe ninguna ayuda para la inspiración, la presión positiva constante es beneficiosa al mantener los alveolos desplegados, lo que facilita el intercambio gaseoso y mejora la oxigenación. La CPAP está muy extendida en el tratamiento de la apnea del sueño y también se suele utilizar PEEP en la mayoría de pacientes en asistencia respiratoria mecánica de manera invasiva. Para la PS, sin embargo, es necesario el concurso de un respirador mecánico que insufla aire hasta alcanzar un nivel de presión en la vía aérea prefijado, nivel que se mantiene durante un intervalo de tiempo gracias a un flujo decelerado, cuya duración depende en gran medida de la acción inspiratoria del paciente (figura 2).

Figura 2.



Así, el respirador se adapta a la demanda del paciente, de modo que éste puede regular la frecuencia respiratoria a sus necesidades y, en gran parte, el volumen corriente respirado, que resulta distinto en cada ciclo, aunque también depende del nivel de presión prefijado.⁴ Cuando se utiliza la PS sobre una base de PEEP, también recibe el nombre registrado comercialmente como «*bilevel*» o BiPAP.

EXPERIENCIA CLINICA CON VNI EN LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

Existe probada evidencia de la efectividad de la VNI con PS en la insuficiencia respiratoria por enfermedad

pulmonar obstructiva crónica descompensada, ya que reduce las necesidades de IOT, las estancias hospitalarias y la mortalidad. También se ha demostrado su utilidad en neumonías graves, en pacientes inmunodeprimidos, en el *weaning* y como alternativa a la IOT. Sin embargo, los resultados en la insuficiencia respiratoria aguda no hipercápnica han sido menos concluyentes.

VNI EN EL EDEMA AGUDO DE PULMON CARDIOGÉNICO (EAP)

Nuestro grupo inició un estudio prospectivo y aleatorio en 1996 para valorar la utilidad de la ventilación no invasiva con presión de soporte (NIPSV) en pacientes con edema agudo de pulmón cardiogénico severo (EAP), comparándola con la oxigenoterapia convencional. Los pacientes recibieron de promedio una presión de soporte de 15 cm H₂O asociada a una PEEP fija de 5 cm H₂O, suministrada mediante un respirador convencional Puritan Bennett 7200. Al finalizar el estudio, que incluyó 40 pacientes, demostramos que la NIPSV resolvía el cuadro agudo más precozmente (figura 3) y reducía significativamente la tasa de IOT del 33% al 6% (figura 4). El impacto se producía fundamentalmente por una rápida mejoría de la oxigenación (figura 5) y el beneficio parecía ser más evidente en los pacientes hipercápnicos, que constituían cerca del 50% de los pacientes con EAP severo. Los resultados fueron publicados y tuvieron amplia difusión en los medios de comunicación.

Figura 3.

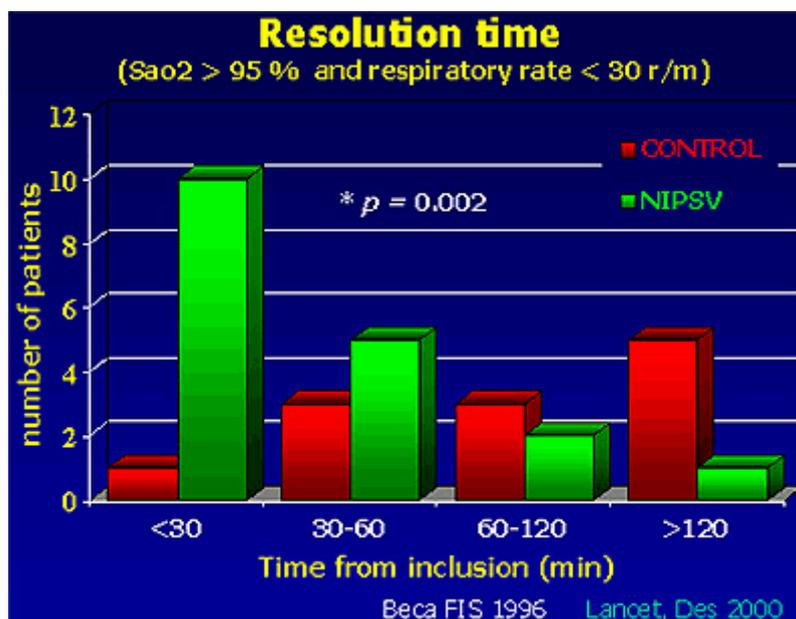


Figura 4.

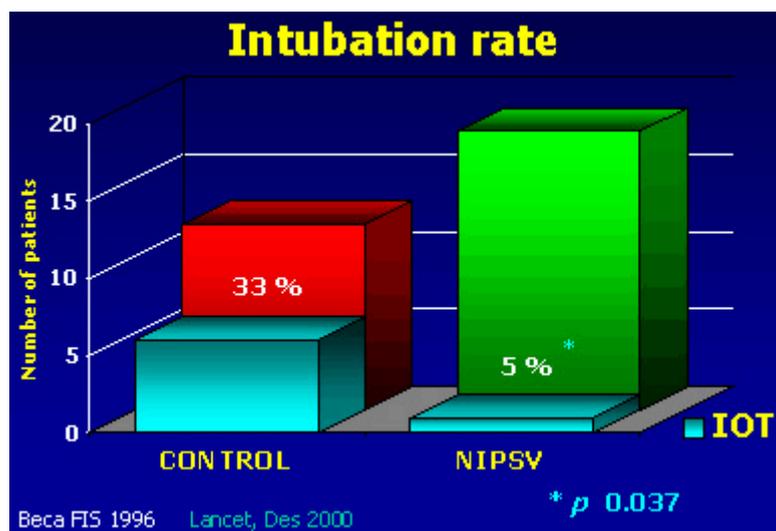
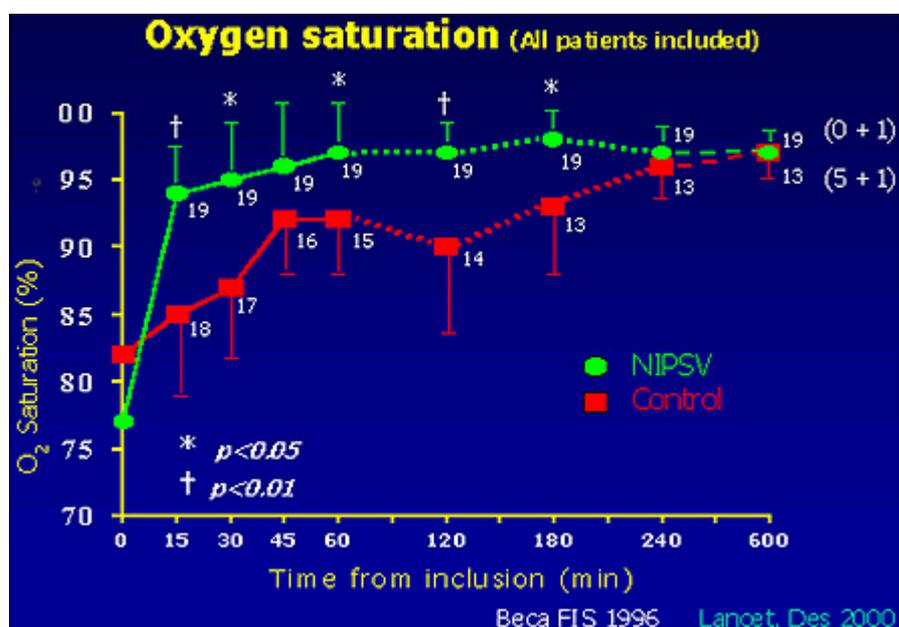


Figura 5.



Nuestro estudio fue el primer ensayo que demostró la utilidad de la NIPSV en el EAP. Previamente se había demostrado que la CPAP también era efectiva en este tipo de pacientes; pero como la técnica no suministra ningún tipo de ayuda inspiratoria, en los casos severos con fatiga muscular, generalmente identificables por presentar hipercapnia (PaCO_2 elevada), el beneficio podría ser inferior. De hecho, hubo un estudio no finalizado que comparó la CPAP con la BiPAP en el EAP y encontró mejor respuesta con esta última. Casi al mismo tiempo de la aparición de nuestro trabajo se publicó un estudio polémico efectuado por un grupo israelí, en el que se aplicaba BiPAP en ambulancias a pacientes con EAP. En él se encontró que la tasa de intubación, la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) y la mortalidad eran mayores en los pacientes tratados con VNI respecto de los que recibieron dosis altas de vasodilatadores. Los resultados fueron altamente sorprendentes; la tasa de intubación en pacientes con EAP era excesivamente alta (80%) y, al analizar las características del estudio, se vio que los pacientes del grupo VNI además de recibir menores dosis de vasodilatadores y de morfina fueron tratados con PS promedio de 5 cm H_2O y PEEP de 4 cm H_2O ; por lo tanto, y aunque desgraciadamente los equipos utilizados no permitían medir este parámetro, es casi seguro que en su mayoría los pacientes estuvieron hipoventilados. Parece muy probable, entonces, que la hipoventilación y quizá la poca experiencia precipitaron estos malos resultados, favorecidos por la utilización de equipos con monitorización insuficiente. En este mismo sentido, una publicación reciente demostraba aumento del edema

alveolar al ventilar a los pacientes con bajos volúmenes, debido al incremento de la presión negativa intratorácica generada por el mayor esfuerzo inspiratorio. La publicación de este ensayo en ambulancias motivó algunos elementos de reflexión. El más relevante era que parecía quedar claro que la VNI mal utilizada podía ser incluso peligrosa y que por tanto, su uso requeriría experiencia, atención intensiva y equipos adecuados. Por este motivo nos propusimos analizar los pacientes con EAP tratados con oxigenoterapia convencional que habían ingresado en nuestro centro en los últimos 5 años. Así aprovechamos el registro iniciado con el estudio aleatorio para definir los pacientes con riesgo elevado de IOT, que serían los que más podrían necesitar la técnica. El estudio incluyó pacientes reclutados de manera prospectiva y retrospectiva que cumplieron los 3 criterios de EAP definidos por disnea de aparición reciente, signos físicos coincidentes (estertores pulmonares bilaterales) y radiografía de tórax característica. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que no presentaban disnea evidente no fueron incluidos aunque tuvieran patrón alveolar en la radiografía de tórax, al igual que los que presentaban neumonía. Encontramos que un pH < 7.25, el IAM como causa del EAP y la tensión arterial sistólica (TAS) < 140 mm Hg eran variables independientes predictoras de la necesidad de IOT en el análisis multivariante. Por el contrario, ningún paciente con hipocapnia o alcalosis y muy pocos de los que presentaban una TAS > 180 mm Hg requirieron IOT, definiendo un subgrupo de pacientes de bajo riesgo. Así planteamos una estrategia de selección de pacientes para la VNI como primera indicación, considerando especialmente los de riesgo alto o intermedio y reservando a los de riesgo bajo para tratamiento convencional.

El fundamento de esta estrategia se basa en la evidencia de que más del 70% de los pacientes responden bien al tratamiento con oxigenoterapia convencional y que la VNI supone mayor carga de asistencia, de modo que resulta incómoda e innecesaria en muchos pacientes que podrían mostrar rápida respuesta al tratamiento convencional. Un estudio multicéntrico italiano reciente aún no publicado abogaría por la misma tendencia de restringir las indicaciones de la VNI, al haber encontrado que ésta era sólo efectiva en los pacientes hipercápnicos con EAP, en quienes redujo la tasa de intubación del 28% al 14%. Aunque este estudio demostró mejoría más precoz en los índices de disnea y de oxigenación, sus resultados en términos de necesidad de intubación pudieron estar influidos por las diferencias en los servicios de urgencias donde se realizó, con distintos grados de entrenamiento, empleo de un ventilador muy sencillo y criterios de intubación muy estrictos, lejos de la práctica clínica habitual.

No obstante, las ventajas de la VNI en esta patología quedan reflejadas en un registro multicéntrico reciente europeo de 354 pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave tratados con VNI, con una tasa global de fracasos del 30%. Los porcentajes de fracaso fueron mayores en los individuos con distrés respiratorio del adulto o con neumonía comunitaria grave (50%); por el contrario, los pacientes con EAP fueron los que presentaron mejores resultados, con una tasa de fracaso del 10%.

RECOMENDACIONES PARA LA VNI EN EL EAP

A pesar de que existe sobrada evidencia del beneficio de la VNI en el EAP, tanto con la modalidad CPAP como con la NIPSV, su utilización no está suficientemente extendida. Todavía es corriente encontrar publicaciones de revisiones o presentaciones en mesas redondas en las que no se menciona e incluso está especificada en muchas guías clínicas de la insuficiencia cardíaca de las sociedades científicas internacionales. Aunque hay varias interpretaciones para justificar este olvido, es probable que la causa fundamental sea el retraso normalmente presente entre el establecimiento de la evidencia científica y la práctica médica generalizada, sin olvidar el hecho de que es una técnica que requiere equipamiento específico y cierto grado de experimentación.

En nuestra experiencia, para el éxito de la VNI en el EAP se deben contemplar varios puntos clave:

- En primer lugar, y al igual que en otras patologías, la adaptación de la mascarilla es crucial, especialmente si no se utilizan respiradores que compensen fugas. La supervisión de esta adaptación supone la constante vigilancia del equipo de atención, que ha de recurrir frecuentemente a la presión manual de la mascarilla en las fases críticas y ha de proporcionar el estímulo y las explicaciones necesarias para lograr la máxima colaboración del paciente.
- En segundo lugar, debe utilizarse una PEEP habitualmente superior a 4 cm de H₂O y una presión de soporte generalmente superior a 8-10 cm H₂O que permita obtener unos volúmenes corrientes mayores de 400 ml. Debe evitarse por todos los medios que el paciente hipoventile.

Cuando se usen los respiradores BiPAP, la IPAP será de 12-15 cm H₂O y la EPAP de 5 cm H₂O.

- En tercer lugar, el uso generoso de la morfina endovenosa, útil en todo EAP, aquí es fundamental ya que mejora la adaptación a la técnica (mascarilla- ventilador), reduce la agitación y la frecuencia respiratoria, con escaso riesgo de hipoventilación ya que el respirador asegura un volumen corriente mínimo.

- En cuarto lugar, debe administrarse una FiO_2 elevada de entrada (si es posible 100%) ya que existe metabolismo anaeróbico con acidosis láctica en más de la mitad de los casos y hemos observado respuesta espectacular al incremento de la FiO_2 en pacientes que evolucionaban desfavorablemente. Para analizar la evolución y la respuesta, es fundamental monitorizar la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno (SaO_2) mediante pulsioximetría. Una frecuencia respiratoria anormalmente baja asociada a parámetros gasométricos severos o a una SaO_2 en descenso, son señales inequívocas de fatiga muscular inminente y necesidad de IOT.
- En quinto lugar, la aplicación de la VNI no debe retrasar para nada la administración de vasodilatadores, diuréticos (a dosis bajas) y morfina, además del uso de digoxina o inotrópicos cuando sean necesarios.
- Por último, cabe recordar que los pacientes con acidosis severa e hipercapnia son los de mayor riesgo de intubación y, por tanto, los que deben ser tratados con VNI de forma inmediata. Por el contrario, los que presentan hipocapnia o una $TA > 180$ mm Hg pueden manejarse de forma convencional.

En cualquier caso, cuando se observe una mala evolución con caída progresiva de la SaO_2 , debe intentarse la VNI antes de proceder a la IOT, ya que en algunos pacientes en fase de agotamiento y encefalopatía, puede observarse buena respuesta a la VNI, ocasionalmente utilizando ventilación controlada por volumen.

AGRADECIMIENTOS

A los doctores Antonio Jordi Betbesé, Francisco Vecilla, Rosario Cañizares, Josep Ballús, Teresa Catá y Josep Anton Ferreres, por su colaboración; y a los equipos de enfermería de Urgencias y de la UVI de nuestro hospital, especialmente este último, sin el cual no habría sido posible la realización del estudio original.

BIBLIOGRAFIA

1. Carlucci A, Richard JCH, Wysocki M, Lepage E, Brochard L and the SRLF Collaborative Group on Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 874-880
2. Girou E, Schortgen F, Delcalux C, Burn-Buisson C, Blod F, Lefort Y, Lemaire F, Brochard L. Association of non-invasive ventilation with nosocomial infection and survival in critical ill patients. *JAMA* 2000; 284: 2361-2367
3. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. State of the Art. *Am J Resp Crit Care Med* 2001 163 540-577
4. Masip J. Ventilación mecánica no invasiva en el edema agudo de pulmón. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1023-1028
5. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J, Warn D. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. A meta-analysis update. *Crit Care Med* 2002; 30: 555-562
6. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 817-22
7. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1799-1806
8. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicenter randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1931-35
9. Wysocki M, Tric L, Wolf MA, Millet H, Herman B. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. A randomized comparison with conventional therapy. *Chest* 1995; 107: 761-68
10. Confalonieri M, Potena A, Carbine G, Della Porta R, Tolley EA, Meduri U. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1585-1591
11. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 344:481-7
12. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine. Non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2001;27:166-178
13. Delclaux C, L'Her E, Alberti C, Mancebo J, Abroug F, Conti G, et al. Treatment of acute hypoxemic non-hypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by face mask. A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 2352-2360
14. Wood KA, Lewis L, Von Harz B, Kollef MH. The use of noninvasive positive pressure ventilation in the emergency department: results of a randomized clinical trial. *Chest* 1998; 113: 1339-46
15. Masip J, Betbesé AJ, Páez J, Vecilla F, Cañizares R, Padró J, et al. Non- invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised study. *Lancet* 2000; 356: 2126- 2132
16. Räsänen J, Heikkilä J, Downs J, Nikki P, Väisänen I, Viitanen A. Continues positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Cardiol* 1985; 55: 296-300
17. Bersten AD, Holt AW, Vedig AE, Skowronski GA, Baggoley CJ. Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med* 1991;

- 325: 1825-30
18. Lin M, Yang YF, Chiang HT, Chang MS, Chiang BN, Cheitlin MD. Reappraisal of continuous positive airway pressure therapy in acute cardiogenic pulmonary edema. Short-term results and long-term follow-up. *Chest* 1995; 107: 1379-86
 19. Mehta S, Jay GD, Woolard RH, Hipona RA, Connolly EM, Cimini DM, et al. Randomized, prospective trial of bilevel versus continuous positive airway pressure in acute pulmonary edema. *Crit Care Med* 1997; 25: 620-628)
 20. Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, Moshkovitz Y, Milovanov O, Polak R, et al. High/dose intravenous isosorbide/dinitrate is safer and better than BiPAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 832-837.
 21. Kallet RH, Alonso JA, Luce JM, Matthay MA. Exacerbation of acute pulmonary edema during assisted mechanical ventilation using a low-tidal volume, lung- protective ventilator strategy. *Chest* 1999; 116: 1826-32
 22. Masip J, Betbesé AJ, Páez J, Vecilla F. Support ventilation versus conventional oxygen. *Lancet* 2001; 357: 1125-1126
 23. Nava S, Carbone G, DiBattista, Bellone A, Giostra F. Bilevel ventilation reduces endotracheal intubation rate compared to standard medical therapy during acute respiratory failure due to cardiogenic pulmonary edema, but only in the hypercapnic patients. *Am J Resp Crit Care Med* 2001;163:A163
 24. Antonelli M, Conti G, Moro ML, Esquinas A, Gonzalez-Díaz G, Confalonieri M. Predictors of failure of noninvasive positive ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Medicine* 2001; 27: 1718-1728

● LA SERTRALINA ES SEGURA Y EFICAZ EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA



Dr. Alexander Glassman

Profesor de Psiquiatría Clínica. College of Physicians and Surgeons, Columbia University.

Ultimo trabajo publicado: *Sertraline Treatment of Major Depression in Patients With Acute MI or Unstable Angina*, Journal of the American Medical Association 288:701-709, 2002.

Nueva York, EE.UU. (**especial para SIIC**)

La depresión recurrente en los pacientes con enfermedad coronaria aguda puede tratarse con sertralina, de acuerdo con las observaciones del **doctor Alexander Glassman**. El investigador explicó además, en una entrevista exclusiva con **SIIC**, que los resultados preliminares **"indican que el tratamiento con sertralina reduce la incidencia de episodios cardiovasculares con riesgo de muerte"**.

El **doctor Glassman**, que se desempeña como Profesor en el área de Psiquiatría Clínica en la Columbia University, ha publicado trabajos de investigación en revistas como American Journal of Psychiatry y Journal of the American Medical Association, entre otras.

Recientemente, dirigió una investigación en la cual se evaluó la seguridad y la eficacia de la sertralina en el tratamiento de la depresión mayor, en pacientes con infarto agudo de miocardio o angina inestable.

El trabajo se llevó a cabo en 40 clínicas de cardiología de los Estados Unidos, Canadá, Europa y Australia. Más de 360 participantes fueron incluidos; tenían una edad promedio de 57 años, y una media de 19.6 puntos en la escala de depresión de Hamilton. Al azar, se los distribuyó en dos grupos que recibieron dosis diarias de 50 a 200 miligramos de sertralina o un placebo, durante 24 semanas.

El fármaco, explicó el **doctor Glassman**, resultó seguro, y no alteró los parámetros de la función cardíaca en estos pacientes. La incidencia de episodios cardiovasculares graves fue del 14% en el grupo tratado, y del 22% en el grupo que recibió el placebo. El experto detalló estas observaciones en su diálogo con **SIIC**.

SIIC: Doctor Glassman, ¿cuál es la relación entre depresión y enfermedad cardíaca? ¿La depresión es una consecuencia de esta patología?

Dr. Alexander Glassman: La razón exacta por la cual existe una relación entre la depresión y la enfermedad cardíaca no se conoce. Existen numerosos factores en la depresión que podrían aumentar las probabilidades de sufrir un ataque cardíaco. A nivel psicológico, las personas deprimidas se cuidan poco a sí mismas. Además, también desde el punto de vista psicológico, por razones que no se conocen bien, las plaquetas de los pacientes con depresión tienen más probabilidades de agregarse, en un efecto que es el opuesto al de la aspirina. Esto incrementa las oportunidades de un ataque cardíaco.

También existen anomalías autonómicas en la depresión, que incrementarían las probabilidades del paciente de morir después de un ataque cardíaco.

SIIC: ¿Cuáles son las características farmacológicas de la sertralina, que la hacen segura para los pacientes cardíacos?

A.G.: Esta pregunta plantea el problema al revés. La cuestión no es qué características hacen que la droga sea segura, sino el hecho de que no tiene características que la hagan peligrosa.

Nosotros no vimos evidencias de efectos adversos de la sertralina entre casi cuatrocientos pacientes que habían sufrido infarto de miocardio. Sin embargo, este es solamente un número moderado de personas, y podrían existir efectos raros o poco comunes que no fueron observados con este tamaño de muestra. Una preocupación sería si estas drogas pueden favorecer las hemorragias, ya que tienen actividad antiplaquetaria.

SIIC: ¿Cómo se evaluó la presencia de depresión en estos pacientes?

A.G.: El diagnóstico de depresión se realizó con una entrevista clínica estructurada, y la gravedad de este cuadro se determinó tanto con la escala de depresión de Hamilton como con la Clinical Global Impression Improvement Scale (CGI-I).

SIIC: Ustedes informaron que la incidencia de efectos adversos cardiovasculares graves fue menor en el grupo tratado con sertralina que en el que recibió el placebo. ¿Cómo se explica este hallazgo?

A.G.: Nuestro estudio indica que el tratamiento con sertralina reduce la incidencia de episodios cardiovasculares con riesgo de muerte. Sin embargo, los resultados no fueron significativos desde el punto de vista estadístico, y la muestra nunca tuvo el tamaño suficiente como para esperar que esta hipótesis pudiese ser probada de manera concluyente.

Existe una indicación fuerte, con aproximadamente una probabilidad en ocho de que el resultado se haya debido a la casualidad. Además, ciertos otros datos apoyan esta conclusión. Sin embargo, se necesita realizar un estudio con el poder adecuado para establecer de manera definitiva los resultados sugeridos. Este es un tema con amplias consecuencias clínicas, y debe ser establecido en una forma definitiva.

SIIC: *¿En qué casos estaría contraindicado este tratamiento?*

A.G.: Nosotros estudiamos a personas con angina inestable y con infarto agudo de miocardio. Los pacientes con otras enfermedades médicas que pudiesen complicar el cuadro fueron excluidos. Es importante que los resultados de este trabajo no sean extrapolados a otras poblaciones diferentes a la que fue evaluada, y de esta forma no se dispondrá de una respuesta final hasta que se estudien poblaciones más numerosas y con mayor diversidad.

SIIC: *¿Debería rastrearse la depresión en todos los pacientes con síndromes coronarios agudos?*

A.G.: Sí, yo creo que los médicos deberían rastrear la presencia de depresión en todos los pacientes con estos cuadros. Existen evidencias que indican, especialmente si la enfermedad es recurrente, que el tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina es eficaz.

Aún si los estudios con más pacientes no pudieran mostrar que el tratamiento con sertralina reduce la mortalidad médica, la depresión es una enfermedad dolorosa, y es claro que afecta tanto la calidad de vida del paciente como su capacidad para colaborar en su tratamiento. Solamente por esta razón la depresión debería identificarse y tratarse.

Si se trata del primer episodio, y no es grave, el médico puede esperar algunas semanas para ver si los síntomas desaparecen de manera espontánea. En nuestro grupo, las remisiones espontáneas ocurrieron con frecuencia. Sin embargo, si el cuadro es recurrente, persistente o grave, el paciente debe ser tratado.

Las observaciones del doctor Glassman muestran que la sertralina puede ser administrada de manera segura a los pacientes con depresión y enfermedades coronarias agudas, y que incluso podría reducir la morbilidad y mortalidad asociada con estas últimas.

EL NAPROXENO REDUCIRIA EL RIESGO DE INFARTO DE MIOCARDIO

Dr. Daniel H. Solomon

Director. Health Services Research. Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomics. Division of Rheumatology. Brigham and Women's Hospital. Harvard Medical School.

Ultimo trabajo publicado: *Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction*, Archives of Internal Medicine 162(10):1099-1104, 2002.

Boston, EE.UU. (**especial para SIIC**)

Los individuos tratados con naproxeno tienen un menor riesgo de padecer infarto agudo de miocardio, explicó el **doctor Daniel Solomon** una entrevista con **SIIC**. De acuerdo con el experto, **"es posible que el naproxeno se asocie con una menor incidencia del infarto agudo de miocardio por su inhibición prolongada de la enzima COX-1"**.

La aspirina, por su propiedad de inhibir la agregación plaquetaria, se utiliza ampliamente en la prevención de las enfermedades coronarias. El equipo del **doctor Solomon**, en la Harvard Medical School, analizó la existencia de un efecto similar asociado con otros antiinflamatorios no esteroides.

La investigación se realizó a partir de un numeroso grupo de casos y controles seleccionados en una base de datos: más de 4 400 pacientes que habían sido internados a causa de un infarto entre 1991 y 1995, y más de 17 700 controles. En cada caso, se analizó el uso previo de los fármacos de esta familia.

Los resultados mostraron que el 25% de los participantes había recibido alguna droga de este tipo en los seis meses anteriores al infarto (en el grupo de casos) o a una fecha índice asignada al azar (en los controles). En general, los individuos tratados con antiinflamatorios tenían un riesgo similar al de los no tratados; sin embargo, se observó una reducción importante de las probabilidades de sufrir un infarto entre los tratados con naproxeno.

El **doctor Solomon** explicó estas observaciones en su diálogo con **SIIC**.

Anteriormente, el experto ha publicado trabajos en revistas como Archives of Internal Medicine, Journal of the American Medical Association y Journal of Rheumatology, entre otras.

SIIC: El efecto antiplaquetario de la aspirina está mediado por la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa, un mecanismo que no es compartido por otros antiinflamatorios no esteroides.

¿Por qué se propuso que otros fármacos de esta familia podían también reducir el riesgo de infarto de miocardio?

Dr. Daniel Solomon: Todos los antiinflamatorios no esteroides, además de la aspirina, inhiben también la enzima ciclooxigenasa de tipo 1 (COX-1), que es la principal responsable de la agregación plaquetaria. También tienen un efecto antiinflamatorio débil, y aparentemente los síndromes coronarios agudos tienen un componente inflamatorio.

No estamos seguros sobre cuál de los aspectos de los antiinflamatorios no esteroides subyace a la asociación con el infarto agudo de miocardio, pero los datos del ensayo VIGOR indican que el naproxeno se asocia potencialmente con un efecto protector.

SIIC: ¿Podría describir la base de datos que se utilizó en este estudio?

D.S.: Nosotros cruzamos los datos de un programa de beneficios en la prescripción de drogas con información de Medicare, el programa que brinda atención para la salud a las personas de más de 65 años. La base de datos contiene registros de más de un millón de personas, e incluye más de diez millones de prescripciones. Todos los otros aspectos referidos a la salud, incluyendo los diagnósticos, las internaciones y los procedimientos, también estaban incluidos en la base de datos.

SIIC: ¿Cuáles son los antiinflamatorios no esteroides más frecuentemente usados, y con qué indicaciones?

D.S.: El naproxeno y el ibuprofeno son los dos antiinflamatorios no esteroides, además de la aspirina, que encontramos con mayor frecuencia en la base de datos. Esta no contiene información sobre la indicación de un medicamento dado, pero pudimos examinar los diagnósticos contenidos en el registro de cada paciente. El diagnóstico más frecuentemente asociado con la prescripción de antiinflamatorios no esteroides fue el de osteoartritis.

SIIC: ¿Cuál es el mecanismo que explica el papel del naproxeno en la prevención del infarto agudo de miocardio?

D.S.: Como mencioné antes, el mecanismo de acción no está claramente dilucidado. Es posible que el naproxeno se asocie con una menor incidencia del infarto agudo de miocardio por su inhibición prolongada de la enzima COX-1.

También es importante notar que nadie sabe todavía si el naproxeno previene el infarto de miocardio. Aparentemente, los pacientes que toman este fármaco tienen menos incidencia de infarto, pero es posible que este efecto esté mediado por un factor de confusión no determinado.

SIIC: ¿Existen otras evidencias previas de este efecto?

D.S.: Sí. Varios estudios pequeños de farmacocinética han indicado que la inhibición de la ciclooxigenasa 1 mediada por el naproxeno es más prolongada que la lograda por otros antiinflamatorios no esteroides.

SIIC: ¿Qué otros estudios deben llevarse a cabo antes de que esta droga pueda ser usada en la profilaxis del infarto de miocardio?

D.S.: En este momento, definitivamente no debe asumirse que el naproxeno sea una terapia profiláctica para el infarto agudo de miocardio. La aspirina ha mostrado, en varios estudios con grupos numerosos de casos y controles asignados al azar, que previene un primer infarto de miocardio y sus recurrencias. No existen estudios similares con respecto al naproxeno.

Los estudios de observación coinciden todos en un posible efecto protector del naproxeno, pero se necesitarán trabajos de casos y controles asignados al azar para comprender si este es realmente un efecto de esta droga, o una confusión epidemiológica.

Las observaciones del doctor Solomon indican que es posible que el naproxeno tenga un efecto protector frente al infarto de miocardio. Las investigaciones futuras estarán dirigidas a probar que este efecto existe, y a identificar los mecanismos que la determinan.