

Dirección:

**Dr. Miguel Ángel
Gómez Sánchez**

Servicio de Cardiología.

Hospital General Nuestra Sra. del Prado.
Talavera de la Reina (Toledo)

Test agudo vasodilatador con óxido nítrico

Acute vasoreactivity testing with nitric oxide

L. Morán Fernández, C. Ortiz BautistaUnidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante. Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

El test agudo vasodilatador debería realizarse en el momento en que se lleva a cabo el cateterismo cardíaco derecho diagnóstico para identificar a aquellos pacientes que podrían beneficiarse de una terapia a largo plazo con bloqueadores de los canales del calcio, siendo únicamente recomendado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hipertensión arterial hereditaria o aquella asociada al consumo de drogas, con una clase de recomendación I y nivel de evidencia C, según las últimas guías para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea Respiratoria publicadas en agosto de 2015 en el *European Heart Journal*¹.

Este test debería realizarse únicamente con fármacos vasodilatadores pulmonares potentes, de acción rápida y vida media corta, seguros y fáciles de administrar, sin efectos sistémicos (o muy limitados), que puedan ser titulados y en centros con experiencia para minimizar los riesgos.

El óxido nítrico es un vasodilatador pulmonar selectivo con efectos sistémicos mínimos que, administrado de forma inhalada, se difunde rápidamente desde los alveolos hacia el interior del músculo liso vascular gracias a su alta liposolubilidad, produciendo una relajación del músculo mediante la activación de la guanilato ciclasa y el incremento de los niveles intracelulares del GMP cíclico. No tiene ningún efecto sobre la resistencia vascular sistémica, pues se desactiva con rapidez adhiriéndose a la hemoglobina (metahemoglobina) y no causa aumento del gasto cardíaco.

El óxido nítrico es el vasodilatador pulmonar que refleja de manera más fiable los cambios en el tono vascular pulmonar, y parece ser el mejor factor pronóstico de la respuesta a largo plazo al tratamiento con bloqueadores de los ca-

Dirección para correspondencia:L. Morán Fernández. Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante. Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid.
Correo electrónico: lauramoranfernandez@gmail.com

SUMARIO

**Test agudo
vasodilatador
con óxido nítrico**Acute vasoreactivity testing
with nitric oxide

L. Morán Fernández, C. Ortiz Bautista

**Hipertensión pulmonar
y fracaso ventricular
derecho en el área de
cuidados intensivos**Pulmonary hypertension and
right ventricular failure in the
intensive care unit

I. Rovira Canudas

**Manejo del fracaso
del ventrículo derecho
en la embolia aguda
de pulmón**Management right ventricular
failure in patients with acute
pulmonary embolism

R. Otero Candelera

AVANCES EN hipertensión pulmonar

nales del calcio; gracias a ello, su administración inhalada a 10 o 20 partes por millón es el *gold standard* para el test agudo vasodilatador.

Se administra con el paciente tumbado en la camilla de hemodinámica a través de una máscara, y combinándolo con oxígeno al 100%, lo que permite ofrecer una vasodilatación pulmonar adicional en estos pacientes, en comparación con la administración aislada de óxido nítrico. Para liberar la concentración adecuada de óxido nítrico se requiere un dispositivo especial (figura 1).

Los pasos que deben seguirse en el test agudo vasodilatador son los siguientes:

- Tras la inserción del catéter de Swan-Ganz, se registran los datos hemodinámicos basales (presión de la aurícula derecha, presión arterial pulmonar media, presión capilar pulmonar media, gasto cardiaco, resistencias vasculares pulmonares, presión arterial sistémica no invasiva, frecuencia cardiaca, saturación venosa mixta y saturación arterial periférica).
- Administración inhalada del óxido nítrico a 10 o 20 partes por millón junto con oxígeno en mascarilla al 100% durante 10 minutos. Se repiten los registros durante los 5 minu-

tos finales de la inhalación, sin interrumpir la inhalación hasta que se hayan recogido todas las mediciones, debido a su corta vida media.

- El aumento en la dosis debería interrumpirse si ocurre lo siguiente: 1) una bajada de la presión arterial sistémica del 30% o por debajo de los 85 mmHg; 2) un aumento de la frecuencia cardiaca del 40% o >100 lpm; 3) una caída de la frecuencia cardiaca <65 lpm con hipotensión sintomática; 4) efectos adversos no tolerables, y 5) respuesta positiva conseguida.
- No es necesaria la medición sistemática de la metahemoglobinemia durante los tratamientos breves con óxido nítrico.
- Se considera que se ha producido una respuesta vasorreactiva aguda positiva si se cumplen los tres criterios siguientes:



Figura 1. Dispositivo para la administración de óxido nítrico

- Reducción de la presión arterial pulmonar media ≥ 10 mmHg.
- Alcanzar un valor absoluto de la presión arterial pulmonar media ≤ 40 mmHg.
- Gasto cardiaco que no se modifica o aumenta.

En nuestra unidad recomendamos la realización del test agudo vasodilatador con óxido nítrico inhalado como método de referencia en el primer cateterismo cardiaco derecho diagnóstico en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, hereditaria o por drogas; según nuestra experiencia, se trata de un método seguro, fácil de administrar y reproducible, con escasos efectos secundarios si se realiza en un centro con experiencia².

La figura 2 muestra un registro de presión de la arteria pulmonar con criterios de respuesta positiva.

Bibliografía

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2015 Aug 29 [epub ahead of print].
2. Escribano Subías P, Gómez Sánchez MA. Protocolos de actuación en hipertensión pulmonar. Madrid: Editores médicos, S.A., EDIMSA, 2014.

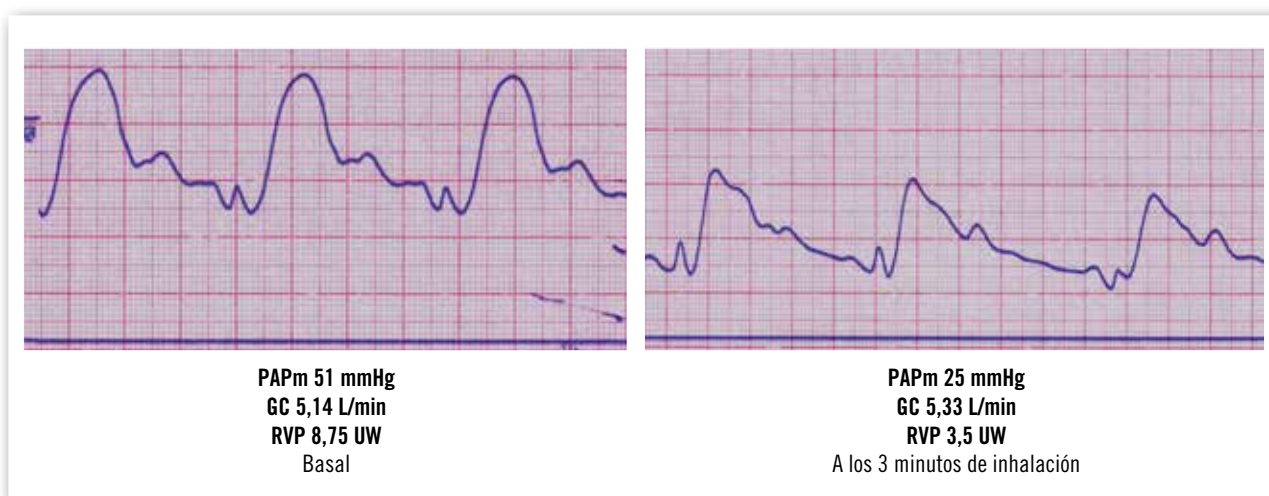


Figura 2. Registro hemodinámico de presión en la arteria pulmonar, tras inhalación de óxido nítrico a 20 ppm, en una paciente con hipertensión arterial pulmonar idiopática. GC: gasto cardiaco; PAPm: presión arterial pulmonar media; RVP: resistencia vascular pulmonar. Cortesía del Dr. Adam Torbicki

Hipertensión pulmonar y fracaso ventricular derecho en el área de cuidados intensivos

Pulmonary hypertension and right ventricular failure in the intensive care unit

I. Rovira Canudas

Servicio de Anestesiología y Reanimación. Unidad de Cuidados Intensivos de Cirugía Cardíaca. Hospital Clínic de Barcelona. Universidad de Barcelona

Introducción

La hipertensión pulmonar (HTP) y el fracaso secundario del ventrículo derecho son entidades clínicas que tienen múltiples etiologías y diferentes niveles de gravedad. La asociación de ambas entidades es de difícil manejo y conlleva una elevada morbimortalidad.

En las unidades de cuidados intensivos (UCI) generales es frecuente encontrar pacientes con grados moderados de HTP (habitualmente pacientes con una HTP previa) secundaria a sepsis o a disnea y que raras veces causa fracaso del ventrículo derecho. En las unidades coronarias, la HTP suele ser secundaria a insuficiencia cardíaca izquierda y el fracaso del ventrículo derecho secundario a infarto de ventrículo derecho; en cambio, en las unidades específicas de postoperados de cirugía cardíaca la HTP y fracaso del ventrículo derecho es más frecuente y se asocia a la corrección quirúrgica de valvulopatías o coronariopatías evolucionadas, a la implantación de sistemas de asistencia circulatoria izquierda o al trasplante cardíaco o pulmonar. La HTP aguda y fracaso del ventrículo derecho asocia-

do a embolia pulmonar aguda o crónica puede encontrarse en cualquier unidad de atención al paciente crítico.

El grado de HTP no siempre refleja el grado de función del ventrículo derecho. El aumento progresivo de las resistencias vasculares pulmonares, sea cual sea la causa, condiciona inicialmente hipertrofia del ventrículo derecho para vencer esta poscarga elevada, pero si este aumento persiste o se produce de forma aguda el ventrículo derecho se dilata y fracasa, condicionando insuficiencia tricuspídea, bajo volumen sistólico (VS) y, a su vez, disminución de la HTP. Por lo tanto, una reducción del grado de HTP puede reflejar el fracaso del ventrículo derecho para mantener el VS. Se ha demostrado que es la función del ventrículo derecho, y no el grado de HTP, lo que determina el pronóstico, y la peor asociación es la disfunción del ventrículo derecho con HTP¹. El diagnóstico precoz de la causa de la HTP y su repercusión sobre la función del ventrículo derecho nos permitirá dirigir la terapia para mantener el VS del ventrículo derecho, lo que constituye el objetivo del tratamiento de estos pacientes.

En este artículo se revisan la etiología, las causas desencadenantes, el diagnóstico y evaluación y las medidas terapéuticas de la HTP asociada a fracaso del ventrículo derecho en el paciente crítico.

Etiología de la hipertensión pulmonar y fracaso ventricular derecho en el paciente crítico

En las unidades de atención al paciente crítico podemos encontrar cualquiera de los tipos de HTP según la clasificación del 5.º Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar²: 1) hipertensión arterial pulmonar (idiopática, hereditaria, de origen desconocido, asociada a drogas y tóxicos, conectivopatías, infecciones, congénita, enfermedad venooclusiva); 2) HTP asociada a cardiopatía izquierda (disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo, valvulopatías adquiridas o congénitas); 3) HTP secundaria a enfermedad pulmonar o hipoxia; 4) HTP tromboembólica crónica, y 5) HTP multifactorial (enfermedades hematológicas, sistémicas, metabólicas, proliferativas o tumorales).

Dirección para correspondencia:

Irene Rovira Canudas. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Clínic de Barcelona. Villarroel, 170. 08036 Barcelona. Correo electrónico: irovira@clinic.ub.es

AVANCES EN hipertensión pulmonar

Aunque cualquiera de estas etiologías de HTP puede causar fracaso del ventrículo derecho, las causas más frecuentes en el paciente de UCI son la HTP del grupo 1 o idiopática, la HTP del grupo 2 asociada a cardiopatía izquierda y la HTP del grupo 4 o HTP tromboembólica crónica. El fracaso del ventrículo derecho puede ocurrir también en ausencia de HTP, como en el infarto de ventrículo derecho, la miocarditis, las cardiomiopatías o las valvulopatías derechas. En el contexto del paciente crítico, tanto la HTP como la disfunción del ventrículo derecho pueden estar agravadas por sepsis, sobrecarga de volumen, hipoxemia, arritmias o por la propia ventilación mecánica³, y además en muchos casos se acompaña también de disfunción del ventrículo izquierdo.

En la tabla 1 se resumen las causas y los factores agravantes más comunes de la HTP y fracaso del ventrículo derecho en el paciente crítico.

Diagnóstico de la hipertensión pulmonar y fracaso ventricular derecho en el paciente crítico

El paciente crítico ingresado en una UCI normalmente está sometido a una monitorización hemodinámica más o menos estricta, desde la medición de la presión venosa central hasta la monitorización con catéter de arteria pulmonar. En algunos casos la HTP ya está diagnosticada antes del ingreso, ya que forma parte de la enfermedad de base; en otros casos puede ser aguda o precipitada por factores agravantes.

La *exploración física y la historia clínica* pueden hacer sospechar la presencia de HTP y/o disfunción del ventrículo derecho, como pueden ser

la ingurgitación yugular, la presencia de edemas maleolares, la congestión hepática o un soplo de insuficiencia tricuspídea (IT).

La *radiografía de tórax* siempre es difícil de interpretar en el paciente ingresado en la UCI, pero puede orientar con signos indirectos de HTP, como por ejemplo el aumento de los hilios pulmonares; más difícil resulta, por su posición anterior, evaluar el tamaño del ventrículo derecho.

Por otra parte, el simple *análisis de la onda de pulso* de la presión venosa central puede hacer sospechar la existencia de HTP y de IT secundaria al observar una onda *v* muy pronunciada. Sin embargo, es la *monitorización con catéter de arteria pulmonar*⁴ el método que nos permite medir de manera continua la presión arterial pulmonar (PAP) sistólica, diastólica y media, la presión venosa central, la presión capilar pulmonar (PCP) y el gasto cardiaco derecho por termodilución. Además, podemos analizar la saturación venosa mixta, calcular el gradiente transpulmonar ($GTP = PAP \text{ media} - PCP$), las resistencias vasculares pulmonares y el índice de trabajo sistólico del ventrículo derecho. Por ello, el catéter de arteria pulmonar ha sido y sigue siendo el *gold standard* para el diagnóstico y la evaluación de la HTP. Por su parte, la *ecocardiografía transtorácica* (ETT) o *transesofágica* (ETE) está siendo cada vez más utilizada en la UCI para la monitorización hemodinámica no invasiva, y a diferencia del catéter de arteria pulmonar, ofrece información más precisa de la función ventricular, en este caso del ventrículo derecho. Mediante ecocardiografía^{5,6} podemos estimar la PAP sistólica midiendo con Doppler continuo la velocidad de regurgitación tricuspídea, que siempre se asocia a HTP grave y fra-

caso del ventrículo derecho. Además, podemos estimar el tamaño y grosor del ventrículo derecho y la función del ventrículo derecho a través del desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo (TAPSE), que se correlaciona con la fracción de eyección del ventrículo derecho medida por angiografía isotópica. El valor normal sería de 2,4-2,7 cm, mientras que unos valores $<1,8$ cm indicarían disfunción del ventrículo derecho. También podemos valorar el movimiento del septo interventricular, lo que permitirá determinar si el fracaso del ventrículo derecho es por sobrecarga de volumen (aplanamiento del septo en diástole y recuperación en sístole) o por sobrecarga de presión (septo aplanado tanto en sístole como en diástole). Asimismo, mediante la ecocardiografía es posible diagnosticar la presencia de otras valvulopatías, la función del ventrículo izquierdo o la existencia de derrame pericárdico. También permite evaluar de forma dinámica el estado de la volemia mediante el diámetro e índice de colapsabilidad de la vena cava inferior y los efectos de la ventilación mecánica sobre el corazón. La ETT/ETE y el catéter de arteria pulmonar son dos métodos que se complementan para el diagnóstico, seguimiento y evaluación terapéutica de los pacientes con HTP en la UCI.

La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética cardiaca (RMC) también se han utilizado en el estudio de pacientes con HTP. La RMC⁷ es el método más sensible para evaluar la función del ventrículo derecho, aunque no siempre es factible realizarla en el paciente ingresado en la UCI.

En la tabla 1 se resumen los principales métodos diagnósticos y de evaluación de la HTP y fracaso del ventrículo derecho en el paciente crítico.

Tabla 1. Causas y factores agravantes, métodos diagnósticos y de evaluación y medidas terapéuticas de la hipertensión pulmonar asociada a fracaso ventricular derecho en el paciente de UCI

Causas y factores agravantes	Métodos diagnósticos y de evaluación	Medidas terapéuticas
<p>Causas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HTP primaria o idiopática • HTP tras operación de cirugía cardíaca • HTP tromboembólica crónica • Infarto de VD • Miocarditis o cardiomiopatías • Trasplante cardíaco o pulmonar 	<p>Exploración física:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ingurgitación yugular • Edemas maleolares • Congestión hepática • Soplo de IT <p>Electrocardiograma Radiografía de tórax</p>	<p>Medidas generales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diuréticos, hemofiltración • Ventilación mecánica protectora • Normotermia • Corregir la anemia • Antiarrítmicos, antibióticos • Decúbito prono
<p>Factores desencadenantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoxia/hipercapnia (SDRA) • Infección/sepsis • Anemia • Arritmias • Hipervolemia • Ventilación mecánica • Tromboembolia pulmonar 	<p>Monitorización:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presión venosa central, onda v • Catéter de arteria pulmonar (PAP, PCP, GC, GTP) • Ecocardiografía: tamaño y grosor VD, IT, velocidad máxima IT, PAP sistólica, TAPSE, movimiento septo interventricular 	<p>Medidas farmacológicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vasodilatadores pulmonares: iNO, iloprost nebulizado, epoprostenol, sildenafil, bosentan • Fármacos inotrópicos/inodilatadores: dobutamina, milrinona, levosimendán • Vasopresores: norepinefrina, epinefrina, vasopresina
	<p>TC RMC</p>	<p>Soporte circulatorio y/o cirugía:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECMO venoarterial • Asistencia ventricular derecha • Septostomía auricular • Trasplante
<p>ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; GC: gasto cardíaco; GTP: gradiente transpulmonar; HTP: hipertensión pulmonar; iNO: óxido nítrico inhalado; IT: insuficiencia tricuspídea; PAP: presión arterial pulmonar; PCP: presión capilar pulmonar; RMC: resonancia magnética cardíaca; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; TAPSE: desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo; TC: tomografía computarizada; VD: ventrículo derecho.</p>		

Tratamiento de la hipertensión pulmonar y fracaso ventricular derecho en el paciente crítico

El manejo y tratamiento del paciente con HTP en la UCI no es fácil y, cuando la HTP se asocia a fracaso del ventrículo derecho, aún es más complejo. En el paciente crítico muchas veces se asocian a la enfermedad crónica de base unos factores desencadenantes⁸ que precipitan en este caso el fracaso del ventrículo derecho: una excesiva precarga (sobrecarga de volumen), una poscarga elevada (aumento de resistencias vasculares pulmonares) o una disminución de la contractilidad del ventrículo derecho (isquemia miocárdica).

Generalmente la enfermedad crónica de base (insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, HTP crónica, etc.) suele ser irreversible, y el tratamiento debe diri-

girse a controlar los factores precipitantes del fracaso ventricular. Entre los objetivos del tratamiento se incluyen: 1) optimizar la precarga (tanto la hipovolemia como el exceso de fluidos empeoran la función del ventrículo derecho); 2) reducir la poscarga (al disminuir las resistencias vasculares pulmonares mejorarán la HTP y la función del ventrículo derecho), y 3) aumentar la contractilidad del ventrículo derecho, manteniendo una buena perfusión coronaria.

Así, el manejo y tratamiento de la HTP y del fracaso del ventrículo derecho en el paciente crítico se basa en tratar la causa desencadenante (si existe) y conseguir mantener el gasto cardíaco y la presión arterial sistémica evitando la dilatación del ventrículo derecho. Para ello disponemos de las siguientes medidas⁹⁻¹²:

1. *Medidas generales.* Ha de buscarse la normalización de la volemia

mediante fluidoterapia en caso de hipovolemia o mediante la administración de diuréticos e incluso el uso de hemofiltración continua en caso de hipervolemia o sobrecarga de volumen. Hay que evitar la hipotermia y corregir la anemia. Deben corregirse la hipoxemia, la hipercapnia y la acidosis, ya que producen vasoconstricción pulmonar e incrementan la poscarga del ventrículo derecho al aumentar las resistencias vasculares pulmonares. Se optimizará la ventilación mecánica evitando las presiones alveolares elevadas e hiperinsuflación pulmonar mediante ventilación protectora. Mantener el ritmo sinusal es esencial, y hay que prevenir y tratar las arritmias como el *flutter* o la fibrilación auricular con antiarrítmicos o con cardioversión eléctrica.

2. *Medidas farmacológicas.* El tratamiento farmacológico va dirigido a

disminuir la poscarga del ventrículo derecho y a mantener el gasto cardiaco y la presión arterial sistémica. Para reducir la poscarga del ventrículo derecho (resistencias vasculares pulmonares y PAP) son ideales los vasodilatadores pulmonares selectivos, ya que no modifican la presión arterial sistémica. Entre los disponibles figuran el óxido nítrico inhalado que actúa aumentando la formación de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) y las prostaciclina nebulizadas, epoprostenol e iloprost, que actúan aumentando el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). Las prostaciclina nebulizadas administradas por vía intravenosa pierden su efecto selectivo pulmonar. Otros fármacos vasodilatadores pulmonares son los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 como el sildenafil, que también aumentan la concentración intracelular de GMPc, y los inhibidores de los receptores de la endotelina 1 como el bosentán; ambos medicamentos se administran por vía oral. Para mejorar la contractilidad del ventrículo derecho y la posible disfunción del ventrículo izquierdo asociada, se emplean fármacos inotrópicos/inodilatadores (dobutamina, milrinona o levosimendán), pero a costa de producir también vasodilatación sistémica y taquicardia. Para mantener la presión arterial en caso de hipotensión o *shock*, hay que asociar al tratamiento fármacos vasopresores como la norepinefrina, la epinefrina y también la vasopresina (arginina-vasopresina); esta última puede ser una alternativa a la norepinefrina en pacientes con hipotensión, RVS bajas y fracaso del ventrículo derecho. Se pueden usar combinaciones de uno o más de estos fármacos para obtener un efecto sinérgico o aditivo.

3. Medidas de soporte circulatorio. Cuando a pesar de las medidas generales y farmacológicas persiste el fracaso del ventrículo derecho y ello conlleva un estado de bajo gasto cardiaco y *shock*, pueden implantarse sistemas de soporte circulatorio¹³. Estos sistemas de asistencia ventricular derecha drenan la sangre desde la vena cava o la aurícula derecha hasta la arteria pulmonar, descargando así al ventrículo derecho. Están indicados en caso de infarto del ventrículo derecho, fracaso del ventrículo derecho poscirculación extracorpórea, tras la implantación de una asistencia de ventrículo izquierdo o después de trasplante. Pero en muchas de estas situaciones el fracaso es biventricular, por lo que se debe implantar también una asistencia ventricular izquierda como puente a la recuperación o como puente a una asistencia de larga duración. En casos de HTP grave, una asistencia ventricular derecha puede ser insuficiente para restablecer el flujo al ventrículo izquierdo y a la circulación sistémica, de modo que puede ser necesario utilizar un sistema de oxigenación por membrana extracorpórea venoarterial, que drena el flujo de la vena cava-aurícula derecha hasta la circulación sistémica, normalmente la aorta, proporcionando soporte tanto circulatorio como respiratorio.

Otros procedimientos terapéuticos son la cirugía de revascularización miocárdica en caso de infarto del ventrículo derecho, la embolectomía quirúrgica o por catéter en caso de embolia pulmonar aguda y la endarterectomía pulmonar en la enfermedad pulmonar tromboembólica crónica. También se ha utilizado la septostomía atrial¹⁴, consistente en la creación de un cor-

tocircuito intracardiaco (derecha-izquierda) para disminuir las presiones de llenado del ventrículo derecho, a costa de crear cierto nivel de hipoxemia, pero con mala respuesta. Incluso se ha descrito, en niños y para disminuir la HTA suprasistémica, la creación de un *shunt* entre la arteria pulmonar y la aorta descendente o *shunt* de Potts¹⁵.

En la tabla 1 se resumen todas las medidas terapéuticas disponibles para el manejo del paciente con HTP asociada a fracaso del ventrículo derecho.

Conclusiones

Sea cual sea su causa, la HTP tiene ya de por sí un mal pronóstico, y aún más si se asocia a fracaso del ventrículo derecho. Es fundamental tratar las causas agravantes, como la sepsis, la hipoxemia/acidosis o la anemia. Hay que procurar reducir la poscarga del ventrículo derecho mediante vasodilatadores pulmonares selectivos, aumentar la contractilidad del ventrículo derecho mediante fármacos inotrópicos y mantener la presión de perfusión mediante vasopresores. Si las medidas farmacológicas no son suficientes y la causa del fracaso del ventrículo derecho es reversible, consideraremos la implantación de sistemas de soporte circulatorio (oxigenación por membrana extracorpórea o asistencia ventricular derecha) como puente a la recuperación o a un posible trasplante. Sin embargo, estas terapias conllevan muchas complicaciones (hemorragia, trombosis, sepsis) y existe poca evidencia sobre su efectividad en el paciente crítico. Por otro lado, la investigación más novedosa en este campo incluye fármacos moduladores de la disfunción mitocondrial¹⁶ o células madre para revertir la HTP y el fracaso del ventrículo derecho¹⁷.

Bibliografía

1. Saydain G, Awan A, Manickam P, Kleinow P, Badr S. Pulmonary hypertension an independent risk factor for death in intensive care unit: correlation of hemodynamic factors with mortality. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2015; 9: 27-33.
2. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: D34-D41.
3. Repessé X, Charron C, Vieillard-Baron A. Right ventricular failure in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anesthesiol*. 2012; 78: 941-948.
4. Vincent JL. The pulmonary artery catheter. *J Clin Monit Comput*. 2013; 26(5): 341-345.
5. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J*. 1984; 107: 526-531.
6. Jurcut R, Giusca S, La Gerche A, Vasile S, Ghingina C, Voigt JV. The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010? *Eur J Echocardiogr*. 2010; 11(2): 81-96.
7. Leong DP, Grover S, Molaee P, Chakrabarty A, Shirazi M, Cheng YH, et al. Non-volumetric echocardiographic indices of right ventricular systolic function: validation with cardiovascular magnetic resonance and relationship with functional capacity. *Echocardiography*. 2012; 29(4): 455-463.
8. Green EM, Givertz MM. Management of acute right ventricular failure in the intensive care unit. *Curr Heart Fail Rep*. 2012; 9: 228-235.
9. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(25): D22-D33.
10. Grinstein J, Gomberg-Maitland M. Management of pulmonary hypertension and right heart failure in the intensive care unit. *Curr Hypertens Rep*. 2015; 17: 32.
11. Price LC, Wort SJ, Finney SJ, Marino PS, Brett SJ. Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management: a systematic literature review. *Crit Care*. 2010; 14(5): R169.
12. Ventetuolo CE, Klinger JR. Management of acute right ventricular failure in the intensive care unit. *Ann Am Thorac Soc*. 2014; 11(5): 811-822.
13. Lahm T, McCaslin CA, Wozniak TC, Ghuman W, Fadl YY, Obeidat OS, et al. Medical and surgical treatment of acute right ventricular failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(18): 1.435-1.446.
14. Rich S, Dodin E, McLaughlin VV. Usefulness of atrial septostomy as a treatment for primary pulmonary hypertension and guidelines for its application. *Am J Cardiol*. 1997; 80(3): 369-371.
15. Blanc J, Vouhé P, Bonnet D. Potts shunt in patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2004; 350(6): 623-633.
16. Nagendran J, Gurtu V, Fu DZ, et al. A dynamic and chamberspecific mitochondrial remodeling in right ventricular hypertrophy can be therapeutically targeted. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136: 168-78.
17. Wairiuko GM, Crisostomo PR, Wang M, et al. Stem cells improve right ventricular functional recovery after acute pressure overload and ischemia reperfusion injury. *J Surg Res* 2007;141:241-46.

Manejo del fracaso del ventrículo derecho en la embolia aguda de pulmón

Management right ventricular failure in patients with acute pulmonary embolism

R. Otero Candelera

Facultativa Especialista. Área de Neumología. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Introducción

La embolia pulmonar es la tercera causa más frecuente de enfermedad cardiovascular, con una incidencia media anual de 100-200 por 100.000 habitantes¹. Las estimaciones epidemiológicas sobre una población de 454,4 millones, en 6 países de la

Unión Europea en 2004, dan cifras de 317.000 muertes relacionadas con la enfermedad tromboembólica venosa. De estos casos, el 34% se iniciaron como una embolia pulmonar mortal y el 59% fueron fallecimientos resultantes de embolia pulmonar no diagnosticada en vida. Sólo

el 7% de los pacientes que fallecieron prematuramente fueron correctamente diagnosticados de embolia pulmonar antes de la muerte². Los pacientes de más de 40 años de edad presentan un riesgo más alto de embolia pulmonar que los más jóvenes, y el riesgo se duplica cada década

Dirección para correspondencia:

R. Otero Candelera. Área de Neumología. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. Correo electrónico: rotero@separ.es

AVANCES EN hipertensión pulmonar

da a partir de esta edad. Dada la tendencia del envejecimiento de la población, se espera que aumente la cifra de pacientes que sufran embolia pulmonar en un futuro.

Bases fisiopatológicas de la afectación del ventrículo derecho en la embolia pulmonar

El impacto de la obstrucción brusca trombotica de las arterias pulmonares repercute en el intercambio gaseoso y en la circulación pulmonar. El fracaso del ventrículo derecho debido a una sobrecarga de presión se considera la primera causa de muerte en la embolia pulmonar grave. La presión en la arteria pulmonar se incrementa sólo si más del 30-50% del total del área superficial de las arterias pulmonares han sido ocluidas por material trombotico embolizado. También contribuye al incremento de la resistencia vascular pulmonar la liberación de tromboxano A_2 y serotonina, que ocurre tras una embolia pulmonar³, efecto que puede ser revertido por fármacos va-

sodilatadores. El abrupto incremento de la resistencia vascular pulmonar provoca una dilatación del ventrículo derecho, lo que altera sus propiedades contráctiles. El incremento de la presión y el volumen del ventrículo derecho lleva a un incremento en la tensión de la pared y un mayor estiramiento de los miocitos. Estos mecanismos compensatorios, junto con la vasoconstricción sistémica, incrementan la presión en la arteria pulmonar, mejorando el flujo a través del lecho vascular obstruido y, al menos temporalmente, estabiliza la presión sistémica⁴. La adaptación inmediata es limitada, ya que la delgada pared del ventrículo derecho es incapaz de generar una presión media arterial pulmonar por encima de 40 mmHg. La excesiva activación neurohumoral en la embolia pulmonar puede deberse a una anormal tensión de la pared del ventrículo derecho y del *shock* circulatorio. El hallazgo de infiltrados masivos en el miocardio del ventrículo derecho en los pacientes que mueren a causa de una embolia pulmonar aguda podría explicarse por los

altos niveles de epinefrina liberados que inducirían una miocarditis⁵. Esta respuesta inflamatoria podría explicar la secundaria desestabilización hemodinámica, que a veces ocurre entre 24 y 48 horas después de una embolia pulmonar aguda, aunque las recurrencias tempranas de la embolia pulmonar sería otra explicación alternativa. Finalmente, la isquemia del ventrículo derecho puede ocurrir en la fase aguda de la embolia pulmonar, como demuestran los niveles elevados de biomarcadores de daño miocárdico, aunque el infarto no es frecuente tras una embolia pulmonar. En la figura 1 se resumen los efectos de la embolia pulmonar sobre el ventrículo derecho.

Tratamiento de pacientes con embolia pulmonar y fracaso del ventrículo derecho

Las embolias pulmonares que cursan con insuficiencia del ventrículo representan el grupo de alto riesgo de mortalidad. El mejor predictor clínico de

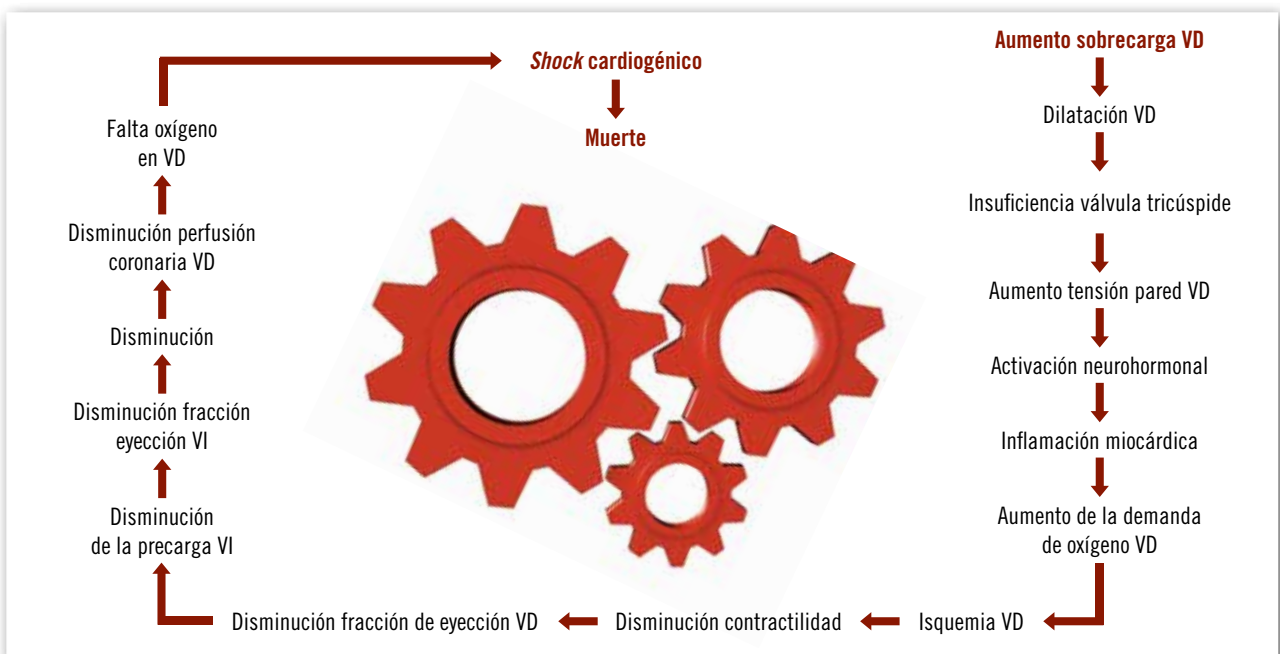


Figura 1. Efectos de la embolia pulmonar sobre el ventrículo derecho. PA: tensión arterial; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo

alto riesgo en los pacientes con embolia pulmonar es la hipotensión arterial. El objetivo terapéutico en este grupo es la restauración rápida del flujo sanguíneo por los vasos pulmonares y, mientras tanto, el soporte hemodinámico. El riesgo de muerte por una embolia pulmonar se estima cercano al 70% si se produce una parada cardiorrespiratoria (presente aproximadamente en el 1% de los casos) y del 30% si se necesita tratamiento inotrópico de soporte⁶.

Tratamiento de soporte hemodinámico

En los pacientes con embolia pulmonar que tengan un índice cardiaco bajo y una presión arterial (PA) normal, ciertas cantidades moderadas de fluidos (500 mL) pueden contribuir a mejorar la situación hemodinámica⁷. La expansión de volumen de forma intensa puede empeorar la función del ventrículo derecho por una sobrecarga mecánica o por mecanismos reflejos que deprimen la contractilidad.

Entre los fármacos vasoactivos, la norepinefrina –cuyo uso debe limitarse a los pacientes hipotensos– parece mejorar la función del ventrículo derecho a través de un efecto inotrópico positivo directo, además de mejorar la perfusión coronaria del ventrículo derecho por estimulación de los receptores alfa periféricos vasculares y por el aumento de la PA sistémica.

La dobutamina y/o la dopamina pueden considerarse en los pacientes con embolia pulmonar, aunque los estudios disponibles al respecto son escasos; además, elevar potencialmente el índice cardiaco por encima de los valores fisiológicos puede agravar el cociente ventilación/perfusión pulmonar secundario al flujo adicional de redistribución de vasos no obstruidos a vasos obstruidos.

La epinefrina combina las propiedades beneficiosas de la norepinefrina y la dobutamina, sin los efectos vasodilatadores sistémicos de esta última. Su empleo en pacientes con embolia pulmonar y *shock* puede ejercer efectos beneficiosos.

Los vasodilatadores disminuyen la presión en la arteria pulmonar y las resistencias vasculares pulmonares, pero la principal preocupación es la falta de especificidad de estos fármacos al territorio vascular pulmonar cuando se usan por vía intravenosa. Según datos de estudios pequeños, la inhalación de óxido nítrico mejoraría el estatus hemodinámico y el intercambio de gases en los pacientes con embolia pulmonar⁸.

El levosimendán potencia la sensibilidad al calcio de las proteínas contráctiles mediante la unión a la troponina C cardiaca, por un mecanismo dependiente del calcio. Además, abre los canales de potasio sensibles al ATP en el músculo liso vascular, lo que propicia la vasodilatación de los vasos arteriales de resistencia sistémicos y coronarios, así como los vasos venosos. Existen datos preliminares que sugieren que este fármaco puede restaurar el acoplamiento arterial ventricular-pulmonar derecho en la embolia pulmonar aguda mediante la combinación de vasodilatación pulmonar y un aumento de la contractilidad del ventrículo derecho⁹.

La hipoxemia se suele revertir con la administración de oxígeno. Cuando se requiere ventilación mecánica, se debe tener cuidado en limitar sus efectos hemodinámicos adversos. En particular, la presión positiva intratorácica inducida por la ventilación mecánica puede reducir el retorno venoso y empeorar la insuficiencia del ventrículo derecho en pacientes con embolia pulmonar masiva. Habría

que manejar volúmenes corrientes bajos (aproximadamente de 6 mL/kg) para mantener la presión meseta (*plateau*) teleinspiratoria por debajo de 30 cmH₂O. La circulación extracorpórea cardiopulmonar podría ser efectiva en embolia pulmonar hemodinámicamente inestable, aunque los estudios al respecto sólo son experimentales.

Tratamiento orientado a restaurar el flujo sanguíneo

Lo fundamental del tratamiento de los pacientes con embolia pulmonar es la restauración rápida del flujo sanguíneo que está comprometiendo la función del ventrículo derecho.

Tratamiento fibrinolítico

Las guías de práctica clínica actuales sobre el tratamiento del paciente con embolia pulmonar asociada a hipotensión (PA sistólica <90 mmHg) y sin riesgo de hemorragias sugieren la utilización de tratamiento fibrinolítico, ya que restaura el flujo sanguíneo con más rapidez que la heparina. Las evidencias que soportan esta sugerencia están basadas en una reducción de la mortalidad y de la recurrencia de la embolia pulmonar, así como en la asociación a un incremento de hemorragias mayores; sin embargo, la valoración sobre la calidad de tales evidencias difieren según las recomendaciones consultadas: desde un grado 2C para la guía del American College of Chest Physicians (ACCP)¹⁰ a un grado 1B para la guía del European Society of Cardiology (ESC)¹¹. Las diferencias pueden deberse a la dificultad de realizar ensayos clínicos en estas situaciones. Es preferible un régimen acelerado administrado durante 2 horas frente a las infusiones prolongadas de agentes trombolíticos de primera generación durante 12-24 horas. Los regímenes de fármacos fibrinolíticos aprobados y sus contraindicaciones

se muestran en las tablas 1 y 2. La infusión de heparina no fraccionada debe interrumpirse durante la administración de estreptoquinasa o uroquinasa, aunque se puede continuar durante la infusión de rtPA. En los pacientes que recibieron heparina de bajo peso molecular o fondaparinux en el momento en que se inicia la trombolisis, la infusión de heparina no fraccionada debe retrasarse hasta 12 horas después de la última inyección de heparina de bajo peso molecular (2 veces al día), o hasta 24 horas después de la última heparina de bajo peso molecular o inyección de fondaparinux (si se administra 1 vez al día). Dado el riesgo de sangrado asociado con la trombolisis y la posibilidad de que puede ser necesario interrumpir o revertir el efecto anticoagulante de la heparina inmediatamente, parece razonable continuar la anticoagulación con heparina no fraccionada durante varias horas después del final del tratamiento trombolítico antes de cambiar a heparina de bajo peso molecular o fondaparinux. La mayoría de las contraindicaciones para la trombolisis deben considerarse como relativas en un paciente en situación vital y embolia pulmonar de alto riesgo¹².

En los pacientes con embolia pulmonar sin compromiso hemodinámico, aun con datos ecocardiográficos de disfunción del ventrículo derecho, los beneficios clínicos de la trombolisis se han considerado controvertidos durante muchos años. En este contexto se realizó el ensayo clínico PEITHO¹³, que no detectó un beneficio en términos de mortalidad en favor del tratamiento fibrinolítico durante los primeros 7 días después de la aleatorización. Aunque no se recomienda realizarlo de forma sistemática, la decisión de utilizar tratamiento trombolítico en este grupo de pacientes dependerá de su riesgo de sangrado (edad y comor-

Tabla 1. Fármacos fibrinolíticos para la embolia pulmonar

- Estreptoquinasa**
- 250.000 UI en 30 min, seguidos de 100.000 UI/h durante 12-24 h
 - Pauta acelerada: 1,5 millones de UI en 2 h
- Uroquinasa**
- 4.400 UI/kg en 10 min, seguidos de 4.400 UI/kg/h en 12-24 h
 - Pauta acelerada: 3 millones UI en 2 h
- rtPA**
- 100 mg en 2 h, o
 - 0,6 mg/kg en 15 min (máxima dosis: 50 mg)

Modificada de Konstantinides et al.¹¹.

Tabla 2. Contraindicaciones de los fármacos fibrinolíticos

- Contraindicaciones absolutas:**
- Antecedente de ictus hemorrágico o ictus de etiología desconocida
 - Ictus isquémico en los 6 meses previos
 - Lesión o tumor del sistema nervioso central
 - Traumatismo mayor/cirugía/lesión en la cabeza en las 3 semanas previas
 - Sangrado gastrointestinal en el mes previo
 - Sangrado de origen desconocido
- Contraindicaciones relativas:**
- Accidente isquémico transitorio en los 6 meses previos
 - Tratamiento anticoagulante oral
 - Embarazo o parto menos de 1 semana antes
 - Lugar de punción no compresible
 - Resucitación traumática
 - Hipertensión refractaria (presión arterial sistólica >180 mmHg)
 - Enfermedad hepática avanzada
 - Úlcera péptica activa
 - Endocarditis infecciosa

bilidades) y de la gravedad del cuadro clínico.

Otras perspectivas

Dosis reducidas de fibrinolíticos

El empleo de dosis reducidas podría ejercer el mismo efecto beneficioso en la lisis del coágulo que las dosis completas, y favorecer una disminución del riesgo hemorrágico asociado a dicho tratamiento. En el ensayo MOPETT¹⁴, 121 pacientes con embolia pulmonar, normotensos pero con datos de disfunción del ventrículo derecho, fueron aleatorizados a recibir alteplasa en dosis de 50 mg frente a placebo sobre el tratamiento anticoagulante con heparina. No se detectó ningún sangrado mayor en ninguno de los grupos. Además, el grupo que recibió alteplasa en dosis

reducidas presentó una disminución significativa de la variable combinada de mortalidad y embolia pulmonar recurrente.

Fibrinólisis potenciada por ultrasonidos

Esta técnica de la fibrinólisis ha sido evaluada en el ensayo multicéntrico ULTIMA¹⁵, en el que 59 pacientes fueron aleatorizados a recibir anticoagulación estándar frente a anticoagulación y fibrinólisis acelerada por ultrasonidos. Los pacientes que recibieron fibrinólisis acelerada por ultrasonidos presentaron una reducción del cociente ventrículo derecho/ventrículo izquierdo a las 24 horas ($p < 0,001$), y no hubo ninguna mejoría significativa en el grupo control. Además, esta mejoría se man-

tuvo a los 90 días de seguimiento. No se produjo ningún sangrado mayor en los 2 grupos del estudio. Una revisión sistemática sobre el uso de esta técnica, que incluyó a 197 pacientes, puso de manifiesto una mejoría de diferentes parámetros hemodinámicos, con un bajo riesgo de sangrado mayor asociado.

Embolectomía quirúrgica

Los equipos multidisciplinares que se implican de forma activa y precoz en la cirugía cardíaca han reintroducido recientemente el concepto de embolectomía quirúrgica para la embolia pulmonar de alto riesgo, y también para pacientes seleccionados con embolia pulmonar de riesgo intermedio-alto, sobre todo si la fibrinólisis está contraindicada o ha fallado. En los casos con embolectomía antes del colapso hemodinámico, en los que se ha realizado un enfoque rápido y multidisciplinario, se han documentado unas tasas de mortalidad perioperatoria menores al 6%. La trombolisis perioperatoria aumenta el riesgo de sangrado, pero no es una contraindicación absoluta para la embolectomía quirúrgica.

Bibliografía

1. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28: 370-372.
2. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007; 98: 756-764.
3. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res.* 2000; 48: 23-33.
4. Molloy WD, Lee KY, Girling L, Schick U, Prewitt RM. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis.* 1984; 130: 870-874.
5. Begieneman MP, Van de Goot FR, Van der Bilt IA, Vonk Noordegraaf A, Spreeuwenberg MD, Paulus WJ, Van Hinsbergh VW, Visser FC, Niessen HW. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart.* 2008; 94: 450-456.
6. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Lancet.* 1999; 353: 24-27.
7. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med.* 1999; 27: 540-544.
8. Szold O, Khoury W, Biderman P, Klausner JM, Halpern P, Weinbroum AA. Inhaled nitric oxide improves pulmonary functions following massive pulmonary embolism: a report of four patients and review of the literature. *Lung.* 2006; 184: 1-5.
9. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, Mekkaoui C, Guieu R, Fesler P, et al. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med.* 2007; 35: 1.948-1.954.
10. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9.^a ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141: 419S-494S.
11. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014; 35: 3.033-3.080.
12. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation.* 2004; 110: 744-749.
13. The PEITHO Steering Committee. Single-bolus tenecteplase plus heparin compared with heparin alone for normotensive patients with acute pulmonary embolism who have evidence of right ventricular dysfunction and myocardial injury: rationale and design of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *Am Heart J.* 2012; 163: 33-38.
14. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the MOPETT Trial). *Am J Cardiol.* 2013; 111: 273-277.
15. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation.* 2014; 129: 479-486.

Edita:



©2016 EDICIONES MAYO, S.A.
Aribau, 168-170
08036 Barcelona

C/ López de Hoyos, 286
28043 - Madrid

Depósito legal:
B-38.889-2003

Reservados todos los derechos. Queda prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos, aun citando la procedencia, sin la autorización del editor. El contenido de esta revista es responsabilidad exclusiva de los autores.

www.edicionesmayo.es

Este número se ha publicado con ayuda de una beca
sin restricciones de Ferrer