

Insuficiencia ventricular derecha en la hipertensión arterial pulmonar. Consideraciones fisiopatológicas.

Julio Sandoval Zárate*

Resumen

Se revisan los factores involucrados en la patogénesis de la disfunción ventricular derecha (DVD) en el contexto de la sobrecarga crónica de presión del ventrículo derecho en las dos entidades representativas del Cor Pulmonale (CP) crónico: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) como ejemplo de las enfermedades que producen hipertensión arterial pulmonar (HAP) a través de hipoxemia y/o hipercapnia, y la HAP Primaria representativa de las enfermedades que condicionan HAP a través de obstrucción vascular. El curso clínico, el pronóstico y las estrategias terapéuticas del CP en una y otra entidad son diferentes. Desde el punto de vista fisiopatológico, la DVD del EPOC es una falla de tipo congestivo en donde la activación del sistema renina-angiotensina está involucrado. En la HAP Primaria, las manifestaciones de bajo gasto cardíaco son predominantes y el mecanismo de DVD no se conoce con certeza. Durante el curso, se analiza el potencial papel fisiopatológico de la isquemia, de la sobre-estimulación adrenérgica y el de la determinación genética en la génesis de esta DVD.

Summary

RIGHT VENTRICULAR FAILURE IN PULMONARY HYPERTENSION

The present review is focused on chronic RV pressure overload or Cor Pulmonale as it may occur in the setting of two distinct disorders: those associated with abnormal pulmonary gas exchange (hypoxemia and/or hypercapnia) where chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the leading cause, and those associated with pulmonary vascular obstruction where primary pulmonary hypertension (PDDH) is the representative example. The clinical course, prognostic, implications, and therapeutic strategies differ considerably in these two clinical entities. Right ventricular failure (RVF) may adversely influence the natural history and prognosis of patients with diverse cardiopulmonary disorders. It has been long established that right ventricular (RV) ischemia, RV overload, and RV pressure overload, alone or in combination, are the main factors involved in the pathogenesis of RVF. From the pathophysiologic point of view, RVF of COPD is more a congestive type of failure, in which activation of renin-angiotensin system is involved. In PPH, a low cardiac output state is predominant and the precise mechanism of RVF remains unknown. Current evidence in favor of the pathogenetic role of ischemia, adrenergic overdrive, and genetic determination are all reviewed during the course.

Palabras clave: Cor Pulmonale. Insuficiencia cardíaca. Hipertensión arterial pulmonar.

Key words: Cor Pulmonale. Right ventricular failure. Pulmonary hypertension.

Importancia clínica de la función ventricular derecha

Existe evidencia cada vez mayor de que la disfunción del VD (DVD) puede afectar de manera adversa ya sea el estado hemodinámico global, la calidad de vida, la historia natural o el pronóstico en diferentes condiciones clínicas. Éstas incluyen: la hipertensión arterial pulmonar

primaria (HAPP), la tromboembolia pulmonar (TEP) aguda y crónica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el infarto agudo del miocardio (IAM) con extensión al VD.¹⁻⁵ De la misma manera, la disfunción del VD es un marcador pronóstico o funcional en pacientes con disfunción ventricular izquierda secundaria a cardiopatía aterosclerosa, isquémica o valvular.^{1,5}

* Jefe del Servicio de Cardioneumología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH. Juan Badiano No. 1, 14080 México D.F.) Tel: 55 13 93 48. Fax: 55 13 93 48. E-mail: sandoval@compuserve.com.mx

Clasificación etiológica de la disfunción ventricular derecha

Son tres las causas principales de la DVD. La sobrecarga de volumen, la sobrecarga de presión y la isquemia ventricular.¹ Los cortocircuitos de izquierda a derecha, presentes en algunas cardiopatías congénitas con hiperflujo (como la comunicación interauricular), son el ejemplo clínico representativo de la sobrecarga de volumen. El infarto del miocardio del VD, o con mayor frecuencia la extensión al VD de un infarto posterior, secundario a enfermedad coronaria, tiene con frecuencia una evolución clínica de disfunción ventricular derecha que complica indudablemente su tratamiento. Como veremos, la sobrecarga de presión es con mucho la causa más frecuente de disfunción ventricular derecha.

Cabe señalar que dos o más de los factores condicionantes de falla arriba señalados pueden combinarse y estar presentes simultáneamente en el mismo paciente. Podría decirse incluso que la combinación de estos factores en un momento dado es necesaria para que la DVD sea manifiesta. Tal es el caso, por ejemplo, de la sobrecarga de presión en TEP aguda en donde la asociación con isquemia ventricular parece un requisito para condicionar la falla.⁴ El análisis de los factores fisiopatológicos involucrados en la génesis de la DVD, secundaria a sobrecarga de presión, representa el objetivo fundamental de esta comunicación.

El ventrículo derecho en la hipertensión pulmonar

De manera muy general podría señalarse que el diseño estructural del VD (paredes delgadas, gran distensibilidad), sirve perfectamente a su función primordial: el control del retorno venoso al corazón. El VD debe proveer al VI con adecuada precarga y debe mantener baja la presión en el segmento venoso del circuito vascular global.^{1,5} Debo señalar que no se trata de un simple conducto pasivo. Su función como bomba ha quedado manifiesta en recientes estudios experimentales en donde, a través del análisis de la impedancia de la circulación pulmonar (un componente fundamental de la poscarga), el VD exhibe una función de bomba casi equiparable a la del ventrículo izquierdo (VI).⁶

Dado que es una cámara diseñada para el manejo de volumen, no debiera sorprender el que ante una sobrecarga de presión el VD invariablemente fallara. Lo anterior posiblemente sea cierto en el contexto de sobrecarga aguda, como en la TEP. Sin

embargo, son múltiples las condiciones clínicas que ponen de manifiesto el hecho de que, cuando la sobrecarga de presión se instala de manera gradualmente progresiva, entran en operación mecanismos de compensación (hipertrofia entre otros) que le permiten mantener su función de manera adecuada y en ocasiones largamente sostenida.^{1,2} La remodelación estructural del VD ante la sobrecarga de presión puede ser de tal magnitud que llegue a asemejarse a su contraparte izquierda.^{1,2,5} Sin embargo, ante la sobrecarga de presión severa y crónicamente sostenida, y por razones aún no bien claras (ver después), el VD hipertrófico eventualmente se dilata y falla.

La DVD como resultado de sobrecarga de presión puede verse de manera aislada o pura, o bien asociada a la disfunción del VI en el contexto de la insuficiencia cardíaca global.^{1,5} Por su prevalencia, la causa más frecuente de DVD secundaria a incrementos de presión sería la insuficiencia ventricular izquierda.^{1,5} Para fines de esta discusión sin embargo, nos centraremos en la forma aislada o relativamente pura de DVD asociada a HAP: aquella que comúnmente conocemos como Cor Pulmonale (CP).

Clasificación etiológica del Cor Pulmonale

En la *Tabla I* se muestra la clasificación etiológica del CP.^{1,5,7} Como puede verse, el CP puede ser resultado de: 1. Enfermedades que causan alteración del intercambio gaseoso (hipoxemia, hipercapnia), en donde a su vez puede haber alteración parenquimatosa pulmonar o no, y 2. Enfermedades que causan obstrucción vascular. En estas últimas, el intercambio gaseoso está relativamente preservado. El hecho de establecer esta distinción en los 2 grupos tiene, en mi opinión, mucha importancia desde el punto de vista fisiopatológico.

Fisiopatología del Cor Pulmonale

Sin duda, el contexto clínico es importante y una primera separación en CP agudo y crónico es indiscutible. Los factores fisiopatológicos que intervienen y, en especial, los mecanismos de respuesta ventricular en una y otra situación son diferentes. La fisiopatología del CP agudo está aceptablemente definida y existen excelentes revisiones al respecto.⁴ La fisiopatología del CP crónico y en particular la causa final de la falla ventricular en esta situación está, como veremos, mucho menos definida. Considero que el problema principal ha sido querer encontrar un mecanismo fisiopatológico de DVD común a todas las formas crónicas de HAP. Nueva-

mente, el substrato clínico en todas ellas es diferente y por tanto la fisiopatología de la DVD debe también ser diferente.

En la *Tabla II* se muestran algunas diferencias que me parecen de la mayor importancia en el contexto clínico de las formas de CP de acuerdo a la clasificación etiológica. En especial quiero establecer las diferencias que existen en las dos formas representativas del CP crónico, aquella que ocurre en la HAP de la EPOC (como ejemplo de las formas asociadas a hipoxemia/hipercapnia) y la que se presentan en la HAP Primaria (que representa al grupo de obstrucción vascular). En el CP de la EPOC, la HAP es leve, el gasto cardíaco es normal o incluso alto, la dilatación del corazón ocurre tempranamente y las manifestaciones clínicas primordiales son las de congestión venosa sistémica.⁷ Por otro lado, en el CP de la HAP Primaria, la HAP es severa, el gasto cardíaco es bajo, la dilatación del corazón, cuando ocurre, es más tardía y las manifestaciones primordiales son las de bajo gasto (disnea, síncope) mientras que las congestivas, cuando ocurren, lo hacen en fase terminal.^{2,3}

Por otro lado, la implicación pronóstica de la DVD en la EPOC no es única ya que el pronóstico en esta enfermedad está más claramente asociado a

las variables de mecánica respiratoria (VEF-1) y a la hipoxemia⁷ y, de hecho, las manifestaciones de DVD desaparecen con sólo proporcionar oxígeno a largo plazo. Por el contrario, la implicación pronóstica de la DVD es muy clara en la HAP Primaria.^{2,3} El paciente estará razonablemente bien mientras no falle el VD, una vez con DVD el pronóstico es fatal a corto plazo y poco podemos ofrecer en la actualidad en este punto. Como puede verse entonces, el contexto clínico en una y otra forma de CP crónico es muy diferente e intuitivamente la fisiopatología de la DVD en ambas formas debe ser diferente. Es un error quererlas englobar bajo un mismo concepto y peor quererlas manejar bajo un mismo esquema.

La DVD en las enfermedades que cursan con hipoxemia

Por su frecuencia la EPOC es, con mucho, la causa más frecuente del CP crónico. A pesar de los muchos años de estudio, la causa de la falla ventricular derecha en esta condición no está claramente establecida.⁷ Ya señalamos en párrafos anteriores algunas características de su contexto clínico. Habría que añadir otros hechos importantes. Aunque existe evidencia de disfunción del VD en los pacientes con EPOC y edema, valorada con parámetros como la fracción de eyección (FE), una multitud de estudios, utilizando diferentes parámetros, no han demostrado un problema de contractilidad.^{1,7} La falla entonces, es más bien congestiva. Aquí, cobran importancia las alteraciones del intercambio gaseoso (hipoxemia e hipercapnia) no sólo en su capacidad de condicionar una alteración hemodinámica central (incremento de la RVP) e incapacidad para incrementar lo suficiente el gasto cardíaco durante el esfuerzo, sino en su interacción (activación) con el Sistema Renina-Angiotensina (SRA),^{7,8} en gran medida responsable de las alteraciones de la función renal descritas en estos pacientes y que terminarían en la retención de sodio y agua.

Desde el punto de vista terapéutico, la única intervención que hasta ahora ha probado mejorar la calidad de vida, la sobrevida, y que, de hecho, revierte las manifestaciones de congestión venosa sistémica, es la oxigenoterapia continua a largo plazo.⁷ También es importante mejorar la función pulmonar al máximo (broncodilatación, tratamiento oportuno de las exacerbaciones, etc.). En base a los pobres resultados y el potencial de efectos deletéreos (mayor hipoxemia) el uso de vasodilatadores tradicionales no parece justificado.⁷ Sin embargo, la ac-

Tabla I. Clasificación etiológica del Cor Pulmonale crónico

- Enfermedades que causan hipoxemia
 - Parénquima pulmonar anormal
 - EPOC, NID, Bronquiectasias, F. Quística
 - Parénquima pulmonar normal (hipoventilación)
 - SAOS, alteraciones: control ventilatorio, caja torácica, neuromusculares, obesidad.
- Enfermedades que causan obstrucción vascular
 - HAP Primaria y formas asociadas (colágena, anorexígenos, cortocircuitos, VIH, etc)
 - TEP crónica
 - Otras formas de arteritis

Tabla II. Contexto clínico del Cor Pulmonale

	Hipoxemia	Crónico Obstrucción vascular
Ejemplo clínico	EPOC	HAP Primaria
I. Gaseoso	Hipoxemia-Hipercapnea	Normal
Instalación HAP	Crónica	Crónica
Severidad HAP	Leve-moderada	Severa
Gasto Cardíaco	Normal-alto	Bajo
Ventrículo derecho	Hipertrofia-dilatación	Hipertrofia
Manifestación	Congestión	Bajo gasto
Implicación pronóstica	?	Definitiva
Tratamiento	O ₂ largo plazo	Vasodilatador

tivación del SRA en esta condición abre un potencial, no probado aún, de beneficio.⁸ Finalmente, permanecen en la controversia y con potencial efecto deletéreo, el uso de diuréticos, digital, anticoagulantes y las sangrías.^{1,5,7}

La DVD en las enfermedades que cursan con obstrucción vascular

Como señalé, en ninguna otra forma de HAP como en la HAP Primaria se ha mostrado una asociación tan clara entre la falla ventricular derecha y la sobrevida de los pacientes.^{2,3} A pesar de su importancia, la fisiopatología de la DVD no se ha establecido. El solo incremento de la poscarga no parece suficiente. Establecimos previamente que, remodelado por la hipertrofia, el VD es capaz de tolerar, por largos periodos, elevados niveles de presión que se han instalado paulatinamente. Del mismo modo es notable que, ante el mismo grado de alteración hemodinámica, unos enfermos desarrollan falla y otros no.^{2,3} Por lo anterior, en la actualidad se estudia el potencial fisiopatológico de otros factores en la génesis de la DVD. Específicamente, se investiga el papel de la isquemia ventricular⁹ y el de la sobre-estimulación adrenérgica.² Del mismo

modo se intenta establecer si la posibilidad de DVD en la HAP severa puede estar genéticamente prede-terminada.² La evidencia en favor de la posible participación de cada uno de estos factores será presentada durante el curso.

El tratamiento actual de la HAP Primaria se ha enfocado, con relativo éxito, a la solución del problema fundamental de esta enfermedad que es la obstrucción de la circulación al nivel de las pequeñas arteriolas. Las formas aceptadas de tratamiento (revisadas separadamente por el Dr. Pulido) incluyen el uso de vasodilatadores, anticoagulantes y del epoprostenol. Al disminuir la poscarga, estas intervenciones tienen un indudable y demostrado efecto en el alivio de la DVD.^{2,3}

Para el alivio de la DVD propiamente dicha, poco ofrecemos aparte de la septostomía interatrial¹⁰ y de la limitada opción del trasplante pulmonar. El extrapolar las intervenciones farmacológicas aplicables a la falla cardíaca biventricular (diuréticos, inotrópicos, etc.), no parece bien justificado. Es posible que con un mejor conocimiento de la fisiopatología de la DVD, en estas formas severas de HAP, aumenten nuestros recursos terapéuticos.

Referencias

1. BARNARD D, ALPERT JS: *Right ventricular function in health and disease*. Curr Probl Cardiol 1987; 12: 417-449.
2. BRISTOW M, ZIZMAN L, LANCES BD, ABRAHAM WT, BADESCH DB, GROVES B, VOELKEL NF, LYNCH DMB, QUARFIE RA: *The pressure-overloaded right ventricle in pulmonary hypertension*. Chest 1998; 114: 101S-106S.
3. SANDOVAL J, BAUERLE O, PALOMAR A, GÓMEZ A, MARTÍNEZ-GUERRA ML, BELTRÁN M, ET AL: *Survival in primary pulmonary hypertension: validation of a prognostic equation*. Circulation 1994; 89: 1733-44.
4. VLAHAKES GJ, TURLEY K, HOFFMAN JIE: *The pathophysiology of failure in acute right ventricular hypertension: Hemodynamic and biochemical correlations*. Circulation 1981; 63: 87-95.
5. FERLINZ J: *Right ventricular function in adult cardiovascular disease*. Prog Cardiovasc Dis 1982; 25: 225-267.
6. PIENE H: *Pulmonary arterial impedance and right ventricular function*. Physiol Rev 1986; 66: 606-651.
7. MACNEE W: *Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 833-852 (Part I); 1158-1168 (Part II).
8. CARGILL RI, KIELY DG, LIPWORTH BJ: *Hypoxemia and the renin-angiotensin system: New answers for old questions*. Pulm Pharmacol 1994; 7: 279-284.
9. ZAJARIAS A, GÓMEZ A, BIALOSTOZKY D, SANTOS LE, PALOMAR A, MARTÍNEZ-GUERRA ML, ARIAS A, SANDOVAL J: *Right ventricular ischemia in patients with primary pulmonary hypertension*. Chest 1999; 268S (Abstract).
10. SANDOVAL J, GASPAS J, PULIDO T, BAUTISTA E, MARTÍNEZ-GUERRA ML, ZEBALLOS M, ET AL: *Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment*. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 297-304.