



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
IGNACIO CHÁVEZ

EL PAPEL DE LOS EFECTORES VASCULARES EN LA PATOBIOLOGIA DE  
LA HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LA ESTENOSIS MITRAL

TESIS  
PARA OBTENER EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

PRESENTA:  
*DR. ARTURO CARRILLO MUÑOZ*

ASESORES:  
*DR. JULIO SANDOVAL ZÁRATE*  
*DR. FELIPE MASSÓ ROJAS*  
*DRA. VIRGILIA SOTO ABRAHAM*

MÉXICO, DF; AGOSTO 2011





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres Arturo y Lorena por su incondicional apoyo para darme la oportunidad de estudiar una carrera y que sin ellos no lo hubiera logrado

A mi esposa Jessica y a mi hijo Pablo Arturo por su compañía, apoyo y comprensión durante estos años de residencia.

A mi hermano Alfredo por su apoyo en los momentos difíciles de esta carrera.

A mis maestros y en especial al Dr. Julio Sandoval Zárate por ser guía y ejemplo de vida en el desarrollo de esta noble profesión.

A mis amigos por haberme apoyado en estos años.

A TODOS  
¡MUCHAS GRACIAS!

---

Dr. José Fernando Guadalajara Boo

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

---

Dr. Julio Sandoval Zárate

Médico adscrito al servicio de Cardioneumología

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

---

Dr. Felipe Massó Rojas

Jefe del Departamento de Biología Molecular

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

## ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. ANTECEDENTES	4
3. JUSTIFICACION	9
4. HIPOTESIS	10
5. OBJETIVO	11
6. MATERIAL Y MÉTODOS	12
7. RESULTADOS	16
8. DISCUSIÓN	23
9. CONCLUSIONES	27
10. BIBLIOGRAFÍA	28

## RESUMEN

*Objetivo:* Estudiar cuales son los efectores vasculares involucrados en la estenosis mitral, su influencia en el desarrollo de la hipertensión pulmonar (HP) y en la potencial reversibilidad de la HP en la estenosis mitral.

*Material y métodos:* Se estudiaron 2 grupos diferentes de sujetos. El primero: pacientes con estenosis mitral pura o predominante, con distinto grado de HP (n-14) y un grupo control de sujetos sanos (n-9); ambos pareados por edad y sexo. En los pacientes se realizaron mediciones hemodinámicas en el cateterismo cardiaco derecho pre-intervención (cambio valvular mitral). El cateterismo se repitió 12 meses después. En ambos cateterismos se realizaron mediciones de los siguientes efectores vasculares: Angiotensina II, Serotonina, Endotelina-1, Prostaciclina y Tromboxano  $\beta$ 2. Las mismas mediciones se realizaron en el grupo control en condiciones basales. Se realizó un análisis comparativo de los niveles de estos mediadores entre pacientes y controles en condiciones basales. En los pacientes, se estableció la correlación entre el grado de alteración hemodinámica pulmonar (HP) y el nivel sanguíneo de los efectores y se analizó también el comportamiento de estos efectores un año posterior a la intervención quirúrgica. Para el análisis se utilizó la t de student y el método de correlación simple.

*Resultados:* Del total de los sujetos de estudio, el 80% fueron mujeres. La media de edad fue de  $52 \pm 12$  (33-70) años. En clase funcional de la New York Heart

Association (NYHA) la media fue de  $2.3 \pm 0.7$  (1-3) y la caminata de 6 minutos de  $178 \pm 43$  (70-253) metros. De los controles sanos (n=9) la media de edad fue de  $51 \pm 12$  años, de los cuales el 80% fueron mujeres. Los niveles en las concentraciones basales de endotelina-1, tromboxano  $\beta_2$  y la relación tromboxano / prostaciclina (T/P) fueron más altos en los pacientes con estenosis mitral que en el grupo control ( $2.3 \pm 1.3$  vs  $1.2 \pm 1$  pg/ml,  $83 \pm 55$  vs  $30 \pm 12$  pg./ml y  $2.5 \pm 2$  vs  $0.3 \pm 0.14$  pg/ml, respectivamente ( $p < 0.05$ ). Al año de evolución, en los pacientes la presión arterial pulmonar disminuyó de  $50 \pm 12$  a  $30 \pm 8$  mmHg y la presión capilar pulmonar de  $30 \pm 6$  a  $14 \pm 7$  mmHg (ambas  $p < 0.001$ ) como resultado del incremento del área valvular de  $1.14 \pm 0.42$  a  $3.63 \pm 0.1$ ;  $p < 0.001$ . La concentración de endotelina y de la relación T/P disminuyó significativamente un año después del reemplazo valvular de  $2.02 \pm 1.07$  a  $1.1 \pm 0.28$  pg/ml ( $p = 0.01$ ) y de  $2.7 \pm 2.5$  a  $0.91 \pm 0.4$  ( $p = 0.04$ ) respectivamente. No existió correlación entre las concentraciones de los efectores vasculares y los niveles de presión pulmonar tanto en condiciones basales como a los 12 meses post cirugía.

*Conclusiones:* Comparados con los controles sanos, los pacientes con estenosis mitral e HP tienen aumento en la concentración de efectores vasculares mediadores de vasoconstricción (endotelina y tromboxano). La no existencia de correlación entre efectores vasculares y el nivel de la presión pulmonar sugiere que otros factores como cambios estructurales participan en la fisiopatología de la HP de la estenosis mitral. La endotelina y el tromboxano, que son también promotores de proliferación celular podrían ser los mediadores de los cambios estructurales.

*Palabras clave:* Hipertensión pulmonar, Hipertensión venosa pulmonar, Estenosis Mitral, Angiotensina II, Tromboxano  $\beta_2$ , Endotelina-1, Prostaciclina, Serotonina.



## ANTECEDENTES

Dada la aún elevada prevalencia de la valvulopatía reumática en nuestro país, la hipertensión pulmonar (HP) asociada a esta forma de cardiopatía es una de las formas más frecuentes de HP en nuestro medio. En estudios realizados con anterioridad la fisiopatología de la HP quedó claramente establecida. El momento de su aparición, su curso, la magnitud y su expresión clínica, quedaron también aceptablemente definidos (1)

La HP se define como una Presión Arterial Pulmonar media mayor a 25 mmHg. (2)

Tabla 1.

Tabla 1. Definición hemodinámica de la hipertensión pulmonar.

Definición	Características	Grupos clínicos <sup>a</sup>
Hipertensión pulmonar (HP) HP precapilar	PAP media $\geq$ 25 mmHg PAP media $\geq$ 25 mmHg PEP $\leq$ 15 mmHg; GC normal o reducido <sup>c</sup>	Todos 1. Hipertensión arterial pulmonar 3. HP causada por enfermedades pulmonares 4. HP tromboembólica crónica 5. HP por mecanismo poco claro o multifactorial
HP poscapilar Pasiva Reactiva (fuera de proporción)	PAP media $\geq$ 25 mmHg; PEP > 15 mmHg; GC normal o reducido <sup>c</sup> GPT $\leq$ 12 mmHg GPT > 12 mmHg	2. HP causada por cardiopatía izquierda

GC: gasto cardiaco; GPT: gradiente de presión transpulmonar (PAP media – PEP media); PAP: presión arterial pulmonar; PEP: presión de enclavamiento pulmonar.

<sup>a</sup>Todos los valores medidos en reposo.

<sup>b</sup>Según la tabla 4.

<sup>c</sup>Puede haber un GC alto en casos de enfermedad hiperquinética, como los cortocircuitos sistémicos-pulmonares (sólo en la circulación pulmonar), la anemia, el hipertiroidismo, etc.

Galie N. Guía Práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Versión corregida el 27 abril 2011. Res Esp Cardiol 2009;62 (12): 1464. E1-e58.

La clasificación clínica actualizada de hipertensión pulmonar se muestra en la tabla 2 (6) y las enfermedades de corazón izquierdo asociadas a HP se muestran en la tabla 3.

Tabla 2 Clasificación Actualizada de la hipertensión pulmonar (Dana Point 2008)

---

1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)
  - 1.1. Idiopática
  - 1.2. Heredable
    - 1.2.1. BMPR2
    - 1.2.2. ALK-1, endoglina (con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria)
    - 1.2.3. Desconocido
  - 1.3. Inducida por fármacos y toxinas
  - 1.4. Asociado a HAPA
    - 1.4.1. Enfermedades del tejido conectivo
    - 1.4.2. Infección por el VIH
    - 1.4.3. Hipertensión portal
    - 1.4.4. Enfermedad cardíaca congénita
    - 1.4.5. Esquistosomiasis
    - 1.4.6. Anemia hemolítica crónica
  - 1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
- 1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar
2. Hipertensión pulmonar causada por cardiopatía izquierda
  - 2.1. Disfunción sistólica
  - 2.2. Disfunción diastólica
  - 2.3. Enfermedad valvular
3. Hipertensión pulmonar por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia
  - 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
  - 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial
  - 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrones mixtos restrictivos y obstructivos
  - 3.4. Trastorno respiratorio del sueño
  - 3.5. Trastornos de hipoventilación alveolar
  - 3.6. Exposición crónica a la alta altitud
  - 3.7. Anomalías del desarrollo
4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
5. HP con mecanismos poco claros o multifactoriales
  - 5.1. Desórdenes hematológicos: desórdenes mieloproliferativos, esplenectomía
  - 5.2. Desórdenes sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis
  - 5.3. Desórdenes metabólicos: enfermedad del almacenamiento del glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos
  - 5.4. Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosa, insuficiencia renal crónica con diálisis

---

ALK-1: cinasa tipo 1 similar a los receptores de activina; BMPR2: receptor de proteínas morfogenéticas óseas tipo 2; HAPA: hipertensión arterial pulmonar asociada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 3. Clasificación de la hipertensión pulmonar Asociada a cardiopatías izquierdas

Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo  
  Miocardiopatía dilatada idiopática  
  Miocardiopatía dilatada isquémica  
Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo  
  Hipertensión arterial  
  Estenosis aórtica  
  Enfermedad arterial coronaria  
  Pericarditis constrictiva  
  Miocardiopatía hipertrófica  
  Miocardiopatía restrictiva  
Valvulopatía mitral  
  Estenosis mitral  
  Insuficiencia mitral  
*Cor triatriatum*  
Mixoma o trombo auricular izquierdo

---

Delgado JF. La Circulación Pulmonar en la Insuficiencia Cardiaca. Rev Esp Cardiol 2010; 63:334.

Las enfermedades del corazón izquierdo que conducen a enfermedad vascular pulmonar e HP tienen una anormalidad fisiológica básica. En las cardiopatías señaladas, la HP es resultado de la elevación de la presión venocapilar pulmonar, (PCP ) usualmente mayor a los 15 mmHg, que causa una transmisión retrograda de la presión hacia los lechos venosos y arterial pulmonar (componente pasivo), lo cual inicia una vasoconstricción en el lecho arterial (componente reactivo). Quizá como consecuencia de la persistencia del componente reactivo puede ocurrir una remodelación vascular pulmonar (componente “fijo”).(3,4,5)

La instalación relativamente lenta de la hipertensión venosa pulmonar, resultado de la obstrucción valvular, permite que entren en operación mecanismos de defensa, como los son el aumento del drenaje linfático, que evita, hasta cierto

límite, la aparición de edema pulmonar a pesar de la elevación importante de la PCP.

Recordemos que la transmisión (pasiva) retrógrada de esta presión determina, de manera lineal, el nivel de presión diastólica de la arteria pulmonar. Esto, sin embargo, no es todo el problema, al parecer como resultado del estado congestivo pulmonar crónico que tienen estos pacientes, se inicia una remodelación estructural del lecho vascular pulmonar que involucra venas, capilares, y de manera importante a las arteriolas post y pre-capilares. De los cambios estructurales vasculares de esta llamada “vasculopatía congestiva” destacan, la hipertrofia de la media (muscular) y la fibrosis de la íntima de los vasos pulmonares. Los cambios a nivel pre-capilar son particularmente importantes ya que llegan a constituir, al igual que la barrera mitral, una nueva resistencia (en serie) en el circuito pulmonar (7). Para algunos, esta nueva resistencia en serie tendría un efecto “protector” contra mayor congestión pulmonar. Al mismo tiempo la aparición de esta resistencia pre-capilar constituye un aumento importante de la poscarga del ventrículo derecho, hecho que determina en mucho el curso o la historia natural de esta enfermedad (8).

La hipertensión pulmonar de leve a moderada es una consecuencia obligada en la estenosis mitral, la cual es reversible después de un tratamiento apropiado (9,10).

La HP severa también puede ocurrir en estos pacientes (11) y ésta es un determinante en el tratamiento y de la evolución a largo plazo (9). Estos casos con HP severa hacen suponer la existencia de otros factores involucrados en la génesis de la HP, factores que tendrían que ver con cierta susceptibilidad

individual para responder de manera “exagerada” ante un mismo estímulo (mismo grado de estenosis o área valvular).

Poco se sabe de los mecanismos íntimos de daño vascular en estas formas de HP. A diferencia de lo que ha ocurrido en otras formas severas de HP, como la hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI), los mecanismos íntimos del daño vascular, esto es la patobiología, y los mediadores o efectores involucrados en la HP de la estenosis mitral no se conocen con certeza. Del mismo modo, existen todavía muchas preguntas acerca de la reversibilidad de la HP en este contexto clínico.

## JUSTIFICACION

Existen actualmente los elementos para profundizar en el conocimiento sobre la patobiología de esta frecuente forma de hipertensión pulmonar. Es importante la definición de la potencial participación o deficiencia de algunos de los efectores vasculares (vasoconstrictores y/o proliferadores o bien vasodilatadores y antiproliferadores). La información obtenida sería de gran utilidad ya que permitiría aumentar la información sobre los factores que determinan la reversibilidad de los cambios vasculares de HP y con ello su potencial manipulación terapéutica.

## **HIPÓTESIS**

- El nivel plasmático de los mediadores o efectores vasculares pulmonares está directamente relacionado con el nivel de hipertensión pulmonar en los pacientes con estenosis mitral.

## **HIPÓTESIS ALTERNA**

- El nivel plasmático de los mediadores o efectores vasculares pulmonares no está directamente relacionado con el nivel de hipertensión pulmonar en los pacientes con estenosis mitral.

## **OBJETIVO**

Estudiar cuales son los efectores vasculares principalmente involucrados en la estenosis mitral y su influencia en el desarrollo de hipertensión pulmonar y en la potencial reversibilidad de la misma en la estenosis mitral



## MATERIAL Y MÉTODOS

**Tipo de estudio:** Estudio de tipo observacional, longitudinal, prospectivo y descriptivo que se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez en el periodo de un año.

**Sujetos de estudio:** Se estudiaron 2 grupos diferentes. Uno, el de pacientes con estenosis mitral (n-14) y un grupo control de sujetos sanos (n-9). Ambos grupos pareados por edad y sexo. Se incluyó a pacientes de ambos sexos, con edad entre los 30 y 70 años, con diagnóstico establecido de estenosis mitral pura o muy predominante y que fueran candidatos a un primer reemplazo valvular quirúrgico. Se permitió un grado de afección tricuspídea funcional de grado ligero pero sin otra lesión valvular asociada. Estos enfermos fueron reclutados del servicio de cardiología de adultos del Instituto (Pisos 3 y 7). A todos los pacientes se les realizó historia clínica, caminata de 6 minutos y examen físico completo en cada una de las evaluaciones. Se realizó también electrocardiograma de 12 derivaciones, estudio ecocardiográfico y hemodinámico preoperatorio completo. El grupo de sujetos sanos se obtuvo de voluntarios sanos que laboran en el Instituto Nacional de Cardiología. Se obtuvo consentimiento informado por escrito, de los pacientes, controles y sus testigos. El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética de nuestra institución.

**Criterios de exclusión.** Pacientes con evidencia clínica de otras formas de hipertensión pulmonar como las asociadas a neumopatía (tabaco, humo de leña), obesidad (> 120% de IMC), tromboembolia pulmonar y colágena. Se excluyeron a los pacientes con insuficiencia tricuspídea moderada o severa que requerían doble cambio valvular o plastía tricuspídea.

### **Mediciones.**

**Nivel de efectores vasculares.** En forma simultánea al estudio hemodinámico pre-intervención (cambio valvular) se obtuvieron por medio de una punción venosa periférica la medición del nivel sérico de los siguientes efectores vasculares: Endotelina-1 (AssayDesigns®), Prostaciclina (CaymanChemical®), Tromboxano  $\beta_2$  (CaymanChemical®), Serotonina (Rocky Mountain®), Angiotensina II (Phoenix Pharmaceuticals®). Las muestras de sangre total fueron vertidas en tubos de plástico prefabricados con: EDTA 4 ml, Tubo plastificado 5 ml, Tubo con gel activador 5 ml, Jeringa 10 ml con heparina no fraccionada 0.5  $\mu$ g. Fueron llevados al servicio de biología molecular dentro de la media hora de la toma de la muestra. Cada una se centrifugó por 10 minutos. Se tomaron aliquotas para el almacenaje y manejo de las muestras. Las muestras fueron procesadas de acuerdo a las instrucciones señaladas por el fabricante de los kits para cada uno de los efectores vasculares señalados. Los niveles de efectores vasculares se midieron por la técnica de ELISA con un equipo marca Bio-Tek Instruments, tipo: Microplate Autoreader, modelo EC31. Estas mediciones se repitieron a los 12 meses, posteriores a la resolución quirúrgica de la obstrucción valvular mitral.

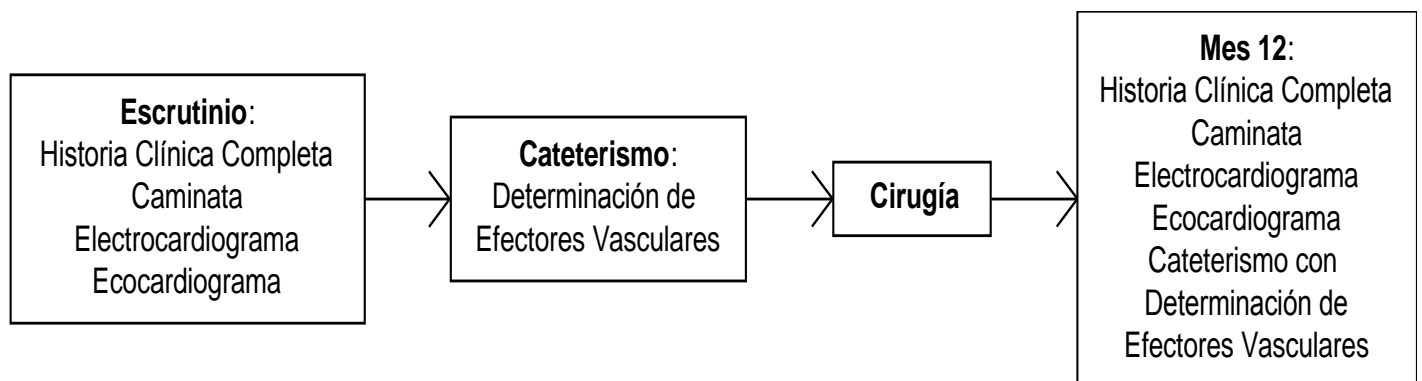
**Mediciones hemodinámicas cardiopulmonares.** Se realizó cateterismo cardiaco derecho preoperatorio con técnica de Seldinger, se avanzó catéter de flotación Swan-Ganz hasta la arteria pulmonar para la medición de presiones arteriales pulmonares y presión en cuña de la arteria pulmonar, se tomó el promedio de 3 gastos cardiacos por termodilución. Se retiró catéter de flotación hasta obtener presión del ventrículo derecho y la aurícula derecha. Las resistencias vasculares pulmonares fueron calculadas como la diferencia entre la presión arterial pulmonar media y la presión en cuña de la arteria pulmonar divididas entre el índice cardiaco ( $\text{mmHg/L/min/m}^2$ ). El gradiente transpulmonar (GTP) se obtuvo mediante la diferencia de la presión media de la arteria pulmonar (PAPm) menos la presión en cuña de la arteria pulmonar. Estas mismas mediciones se repitieron 12 meses después de la resolución quirúrgica de la obstrucción valvular mitral.

Todos los pacientes fueron evaluados mediante un ecocardiograma transtorácico para la obtención de áreas valvulares en condición basal. Se utilizó un ecocardiógrafo marca: Phillips modelo Sonos5500. Se utilizó un transductor marca: Phillips transtorácico de 2-3 MHz. Con la ecuación de continuidad el área valvular mitral fue calculada mediante el volumen sistólico dividido entre la integral velocidad-tiempo del flujo mitral. El gradiente transvalvular mitral máximo se obtuvo mediante la ecuación de Bernoulli por medio de la velocidad del flujo trans-mitral por Doppler continuo. Estas mediciones con la misma técnica se repitieron 12 meses después de la resolución quirúrgica de la obstrucción valvular mitral. El ecocardiograma permitió así mismo asegurar el buen funcionamiento de la prótesis durante la evolución.

**Mediciones de acuerdo a grupo.** El nivel de efectores vasculares, las mediciones hemodinámicas y el área valvular mitral por ecocardiografía se realizó en todos los pacientes con HP y estenosis mitral. El grupo de pacientes controles sanos sólo tuvo la medición basal del nivel de efectores vasculares.

**Análisis de Resultados.** Se efectuó un análisis comparativo de los niveles de efectores vasculares entre los diferentes grupos. En el grupo de pacientes con HP y estenosis mitral se correlacionó el grado de alteración hemodinámica pulmonar (HP) con el nivel sanguíneo de los diferentes efectores vasculares. En éste mismo grupo, se analizó el comportamiento del nivel de efectores vasculares posterior a la resolución quirúrgica y se correlacionó con el comportamiento hemodinámico subsecuente. Se utilizó t de student y el método de correlación simple. En la Figura 1 de muestra el flujograma del protocolo de estudio

Figura 1



## RESULTADOS

En el escrutinio inicial se incluyeron 14 pacientes con diagnóstico de estenosis mitral pura o muy predominante con hipertensión pulmonar y criterios de cambio valvular mitral. De igual forma se incluyeron 9 sujetos sanos. De los pacientes, solo 11 concluyeron el estudio a un año. Uno de los sujetos murió 3 meses después como resultado de una complicación post quirúrgica de miomatosis uterina. Dos pacientes no aceptaron el cateterismo final al año.

Las características demográficas, clínicas, ecocardiográficas y hemodinámicas de los pacientes estudiados se muestran en la Tabla 4. De los 14 pacientes iniciales el 80% fueron mujeres. La media de edad de los pacientes incluidos en este estudio fue de  $52 \pm 12$  (33-70) años. En clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) la media fue de  $2.3 \pm 0.7$  (1-3) y la caminata de 6 minutos de  $178 \pm 43$  (70-253) metros. De los controles sanos la media de edad fue de  $51 \pm 12$  años, de los cuales el 80% fueron mujeres.

De las mediciones ecocardiográficas basales, la media del área valvular mitral fue de  $1.08 \pm 0.4$  (0.6-1.9)  $\text{cm}^2$ , con un gradiente transvalvular mitral máximo de  $17 \pm 6$  (10-25) mmHg.

Con respecto a las mediciones hemodinámicas basales la media de la presión de aurícula derecha (PAD) fue de  $12 \pm 5$  (4-21) mmHg, la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) de  $71 \pm 20$  (47-105) mmHg, la presión diastólica de la arteria pulmonar (PDAP) de  $36.5 \pm 11$  (22-56) mmHg y la presión arterial pulmonar media (PAPm) de  $50 \pm 12$  (36-67) mmHg. La presión en cuña de la arteria pulmonar (PCP) fue de  $30.4 \pm 6$  (22-42) mmHg y el gradiente transpulmonar de  $19 \pm 9$  (7-34) mmHg.

El índice cardiaco (IC) fue de  $3.4 \pm 1.1$  (1.8-5.7) L.min.m<sup>2</sup> con un índice de resistencia vascular pulmonar (IRVP) calculado en  $6 \pm 3.6$  (2.5-13)U/m<sup>2</sup>.

Tabla 4. Características Demográficas, Clínicas, Ecocardiográficas y Hemodinámicas de los pacientes con Estenosis Mitral Basales (n-14)

	Media $\pm$ DS (rango ó %)
<b>Demográficas&amp;Funcionales</b>	
Edad, años	52 $\pm$ 12 (33 – 70)
Género, Femenino	11 (78.5%)
Clase Funcional NYHA	2.3 $\pm$ 0.7 (1 – 3)
Caminata 6-min, m	178 $\pm$ 43 (70 – 253)
<b>Ecocardiográficas</b>	
Area valvular mitral, cm <sup>2</sup>	1.08 $\pm$ 0.4 (0.6 – 1.9)
Gradiente transvalvular máximo	17 $\pm$ 6 (10 – 25)
<b>Hemodinámicas</b>	
Presión de auricular derecha, mmHg	12 $\pm$ 5 (4 – 21)
PAP sistólica, mmHg	71 $\pm$ 20 (47 – 105)
PAP diastólica, mmHg	36.5 $\pm$ 11 (22 – 56)
PAP media, mmHg	50 $\pm$ 12 (36 – 67)
PCP, mmHg	30.4 $\pm$ 6 (22 – 42)
Gradiente transpulmonar, mmHg	19 $\pm$ 9 (7 – 34)
Índice Cardiaco, L.min.m <sup>2</sup>	3.4 $\pm$ 1.1 (1.8 – 5.7)
IRVP, U/m <sup>2</sup>	6 $\pm$ 3.6 (2.5 – 13)
PAS media, mmHg	88 $\pm$ 9 (68 – 103)

Abreviaturas: NYHA: New York Heart Association; PAP: presión arterial pulmonar; PCP: presión en cuña de la arteria pulmonar; IRVP: Índice de Resistencia vascular pulmonar; PAS: presión arterial sistémica.

A un año de seguimiento los 11 pacientes que completaron el estudio mejoraron significativamente, el área valvular mitral que aumentó de  $1.14 \pm 0.42$  a  $3.63 \pm 0.1$

cm<sup>2</sup> (p < 0.001), la Clase funcional (NYHA) mejoró desde una media de 2.33 a clase 1 (p< 0.001), la caminata de 6 min aumentó de 148 ± 43 a 392 ± 57 m (p<0.001). En cuanto a la evolución hemodinámica en los pacientes con estenosis mitral la presión arterial pulmonar disminuyó de 50±12 a 30±8 mmHg y la presión capilar pulmonar de 30±6 a 14±7 mmHg (ambas p <0.001), esto como resultado del incremento del área valvular de 1.14±0.42 a 3.63±0.1cm<sup>2</sup>(p<0.001). El índice de resistencias vasculares pulmonares (IRVP) disminuyó de 5.3±3 a 2.6±0.8 U/m<sup>2</sup> (p<0.05). Tabla 5

Tabla 5 .Evolución hemodinámica de pacientes con estenosis mitral que completaron el estudio. (n = 11).

	Basal	1-año	Valor p
PAD, mmHg	12.5 ± 4	8.0 ± 6	0.012
PAP sistólica, mmHg	70 ± 22	45 ± 12	0.004
PAP diastólica, mmHg	36 ± 12	18 ± 7	0.002
PAP media, mmHg	50 ± 12	30 ± 8	0.000
PCP, mmHg	30 ± 6	14 ± 7	0.000
Gradiente Transpulmonar	18 ± 10	15 ± 10	0.393
Índice Cardíaco, L.min.m <sup>2</sup>	3.3 ± 0.9	5.5 ± 1.6	0.000
IRVP, U/m <sup>2</sup>	5.3 ± 3	2.6 ± 0.8	0.038
PAS media, mmHg	90 ± 9	85 ± 7	0.210

Abreviaturas: PAD: Presión de la aurícula derecha. PAP: presión arterial pulmonar; PCP: presión en cuña de la arteria pulmonar; IRVP: índice de Resistencia vascular pulmonar; PAS: presión arterial sistémica.

Se compararon los niveles de los diferentes efectores vasculares entre los sujetos sanos (n-9) y los pacientes con estenosis mitral (n-14). Los niveles en las concentraciones basales de los efectores vasculares entre controles y pacientes

fue de la siguiente manera: Prostaciclina  $88 \pm 14$  vs  $69.5 \pm 62$  pg/ml ( $p=NS$ ), Angiotensina II  $1.7 \pm 0.56$  vs  $1.4 \pm 0.83$  ng/ml ( $p=NS$ ), Serotonina  $138 \pm 49$  vs  $165 \pm 88$  ng/ml ( $p=NS$ ), Endotelina  $1.2 \pm$  vs  $2.3 \pm 1.3$  pg/ml ( $p=0.05$ ), Tromboxano  $\beta_2$   $30 \pm 2$  vs  $83 \pm 55$  pg/ml ( $p=0.01$ ), Relación Tromboxano / Prostaciclina (T/P)  $0.3 \pm 0.14$  vs  $2.5 \pm 2$  ( $p=0.01$ ). Tabla 6.

Tabla 6 .Niveles basales de efectores vasoactivos en pacientes con estenosis mitral comparados con controles sanos.

	Controles (n = 9)	Pacientes (n = 14)	Valor p
Edad, años	$51 \pm 12$	$52 \pm 12$	NS
Género, Femenino	7 (80%)	11 (80%)	NS
Prostaciclina	$88 \pm 14$	$69.5 \pm 62$	NS
Angiotensina	$1.7 \pm 0.56$	$1.4 \pm 0.83$	NS
Serotonina	$138 \pm 49$	$165 \pm 88$	NS
Endotelina-1	$1.2 \pm 1.0$	$2.3 \pm 1.3$	0.052
Tromboxano	$30 \pm 12$	$83 \pm 55$	0.01
Relación T/P	$0.3 \pm 0.14$	$2.5 \pm 2$	0.01

Abreviaturas: T / P: Tromboxano / Prostaciclina.

Como se puede observar los niveles en las concentraciones basales de endotelina-1 (Figura-1), tromboxano  $\beta_2$  (Figura-2) y la relación tromboxano  $\beta_2$ /prostaciclina (T/P) (Figura-3) fueron más altos en los pacientes con estenosis mitral que en el grupo control ( $p < 0.05$ ).



Figura-1

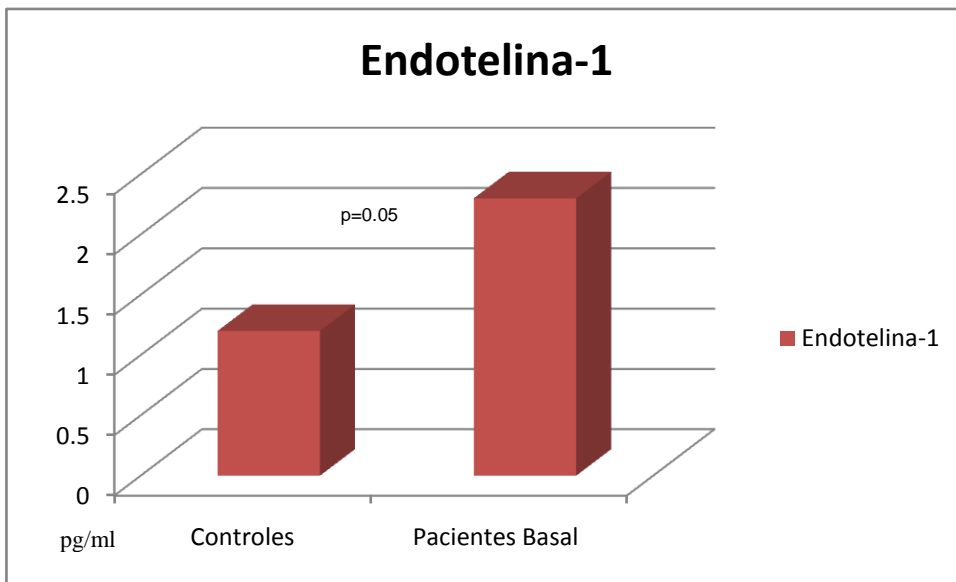


Figura-2

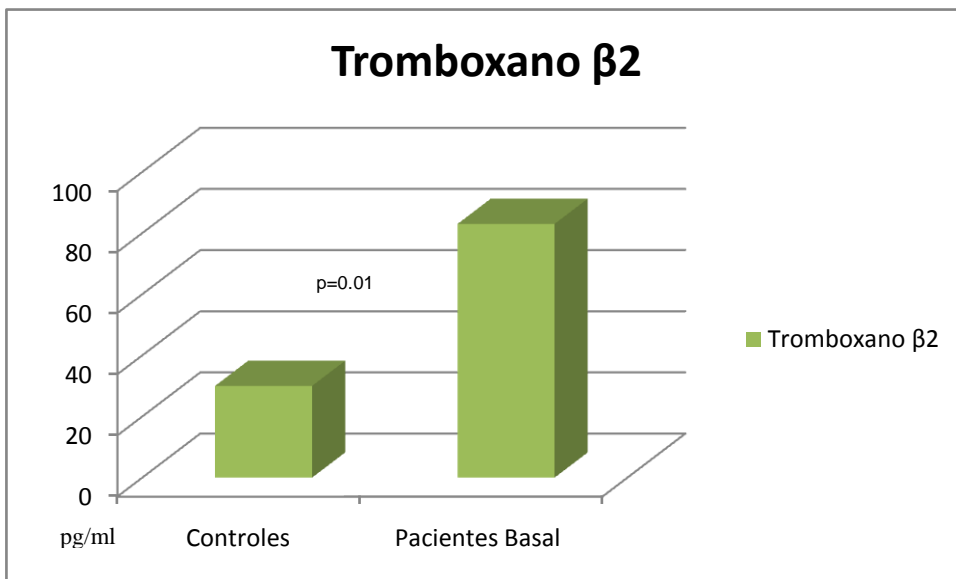
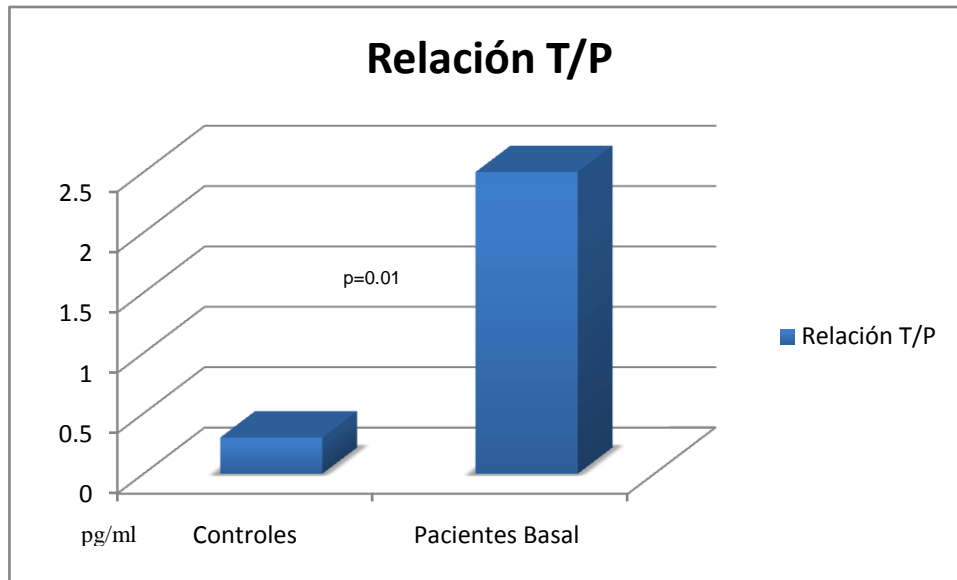


Figura-3



El comportamiento de los efectores vasculares en la evolución a un año posterior a la resolución quirúrgica fue: la prostaciclina disminuyó de  $64\pm 63$  a  $98\pm 49$  pg/ml ( $p=NS$ ), la angiotensina II disminuyó de  $1.47\pm 0.86$  a  $0.84\pm 1$  ng/ml ( $p=0.02$ ). La serotonina aumentó de  $164\pm 90$  a  $248\pm 196$  ng/ml ( $p=NS$ ), la endotelina-1 disminuyó de  $2.02\pm 1.07$  a  $1.1\pm 0.28$  pg/ml ( $p=0.01$ ), el tromboxano disminuyó de  $89\pm 61$  a  $80\pm 42$  pg/ml ( $p=NS$ ) y la relación tromboxano / prostaciclina (T/P) disminuyó de  $2.7\pm 2.5$  a  $0.91\pm 0.4$   $p=0.04$ . Tabla 7

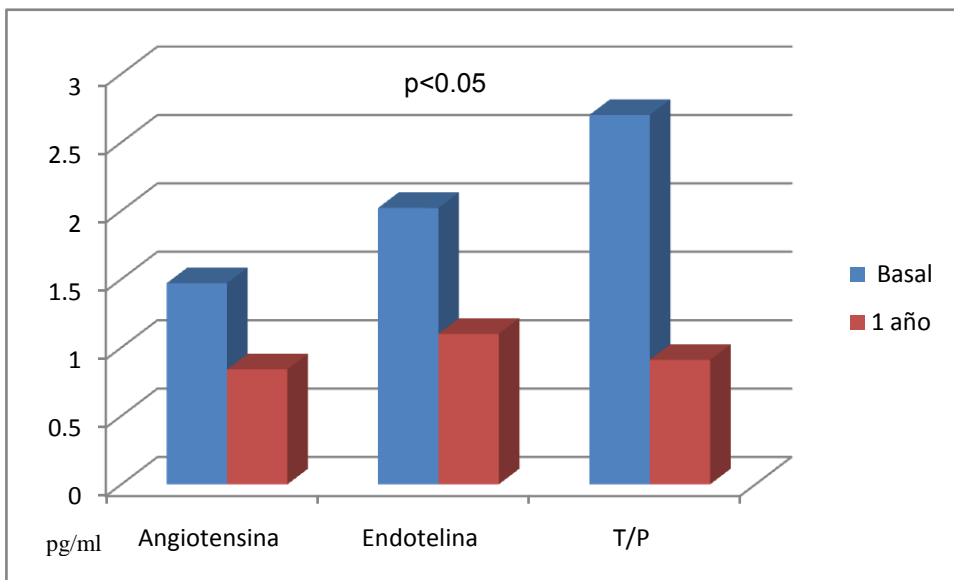
Tabla-7 Nivel de Efectores vasoactivos en pacientes con estenosis mitral basal y a una después del cambio valvular mitral .(n = 11).

	Basal	1-año	Valor de p
Prostaciclina	64.5 ± 63	98 ± 49	NS
Serotonina	164 ± 90	248 ± 196	NS
Angiotensina	1.47 ± 0.86	0.84 ± 1	0.023
Endotelina	2.02 ± 1.07	1.1 ± 0.28	0.014
Tromboxano	89 ± 61	80 ± 42	NS
Relación T/P.	2.7 ± 2.5	0.91 ± 0.4	0.045

Abreviaturas: T / P: Tromboxano / Prostaciclina.

De los resultados obtenidos se observó una disminución significativa de los niveles de Angiotensina II, Endotelina-1 y de la relación T/P a un año de haber iniciado el estudio ( $p < 0.05$ ). Figura 4

Figura-4



## DISCUSIÓN

El estudio de la patobiología del desarrollo de HP inició en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI), en donde se identificaron procesos bioquímicos relacionados con vasoconstricción, remodelado proliferativo y obstructivo del lecho pulmonar, inflamación y trombosis (2). En este proceso se identificaron una serie de efectores vasculares, así como anomalías en canales de potasio y procesos de disfunción endotelial. Como resultado de este conocimiento se generaron las intervenciones terapéuticas actuales para esta y otras formas de HAP (12,13,14,15,16,17,18,19,20,21). Teniendo el antecedente del involucro de efectores vasculares como uno de los relacionados en la patobiología de la HAPI, se trató de transportar estos mecanismos patobiológicos a la HP secundaria a enfermedades del corazón izquierdo, y explicar si el paso del componente reactivo al componente de remodelado vascular fijo es explicado por los mismos efectores vasculares relacionados en la HAPI. La endotelina-1 ha sido el efector vascular más estudiado en cualquier forma de HP, y no es la excepción para el Grupo 2. La endotelina es el más potente vasoconstrictor identificado hoy en día. Es un ácido peptídico de 21 aminoácidos producido por el endotelio que actúa a través de sus receptores ETA y ETB para activar los canales de voltaje dependientes de  $Ca^{++}$ (25). La endotelina no solo es vasoconstrictor sino es también un factor de proliferación celular (células endoteliales y células de músculo liso y de fibroblastos). Nosotros encontramos una diferencia significativa entre las concentraciones de endotelina de los pacientes con HP y los controles sanos; y no

solo eso sino también una diferencia significativa entre las concentraciones basales y las concentraciones después de un año del tratamiento quirúrgico cuando las presiones pulmonares disminuyeron. El hecho de no haber encontrado una correlación directa entre los niveles de endotelina y de presión pulmonar, traduce que en la génesis de la HP de la estenosis mitral participan, además de vasoconstricción (componente reactivo), otros factores de remodelación vascular y de daño estructural; que, dado el efecto proliferador de la endotelina, podrían ser mediados por éste efector vascular. Así, nuestros resultados sugieren que la endotelina es un efector vascular importante en el desarrollo de HP en la estenosis mitral, un hecho ya señalado por otros autores (13, 14, 16) y lo es también en otras formas de HP asociadas a cardiopatía izquierda (3, 4).

Otro de los efectores vasculares importantes en la patobiología de diferentes formas de HP es la prostaciclina. La prostaciclina (PGI) es el principal metabolito del ácido araquidónico secretado por el endotelio y que tiene un efecto vasodilatador y anti-plaquetario. En los pacientes con HAPI la enzima prostaciclina sintasa está disminuida en las pequeñas arterias y arteriolas como un dato de disfunción endotelial (28). En nuestro estudio no encontramos diferencia en los niveles séricos de PGI entre los sujetos enfermos y los controles sanos, tampoco existe diferencia a un año y no hubo correlación con los niveles de presión pulmonar. Sin embargo, sí encontramos una diferencia significativa entre pacientes y controles en condiciones basales en la relación tromboxano / prostaciclina, diferencia que fue dada por un mayor nivel de tromboxano en los pacientes. Además, esta relación tromboxano / prostaciclina disminuyó de manera significativa en el seguimiento a un año, lo cual ocurrió por un incremento no

significativo de la prostaciclina y por una disminución también no significativa del tromboxano. Estos dos efectores vasculares están relacionados desde el punto de vista bioquímico y en su efecto patobiológico (24). El Tromboxano  $\beta_2$  (TXB<sub>2</sub>), al igual que la PGI es un metabolito producto del ácido araquidónico. El TXB<sub>2</sub> es una molécula sin actividad biológica muy estable producto de la degradación del metabolito activo Tromboxano  $\alpha_2$  (TXA<sub>2</sub>), el cual tiene efectos muy importantes de vasoconstricción, agregación plaquetaria y broncoconstricción (15). Se ha sugerido, que los niveles plasmáticos de TXA<sub>2</sub> tienen una correlación directa con la presión pulmonar y síntomas respiratorios. El TXA<sub>2</sub> es un metabolito altamente inestable y difícil de cuantificar. En este estudio medimos los niveles de TXB<sub>2</sub> con el fin de acercarnos lo más posible a la biosíntesis del metabolito activo. Si bien los niveles séricos de TXB<sub>2</sub> no representan los de TXA<sub>2</sub>, los valores del primero reflejan con gran acercamiento los niveles del segundo. En nuestro estudio encontramos que existe una diferencia significativa entre los niveles circulantes venosos de TXB<sub>2</sub> de los enfermos comparados con los controles, sin embargo esta diferencia no fue significativa entre los mismos enfermos antes de la cirugía y a un año del inicio del estudio. Como se mencionó arriba sí hubo una disminución significativa en la relación T/P al final del estudio en los pacientes lo que sugiere que en condiciones basales existía mayor disfunción endotelial que al año posterior de la resolución quirúrgica. No podemos, sin embargo, descartar un papel también preponderante del tromboxano en la patobiología de la HP en la estenosis mitral. En base a los resultados de nuestro estudio, otros efectores vasculares como la angiotensina y la serotonina, no parecen jugar un papel preponderante en la patobiología de la HP en la estenosis mitral.

En resumen, en este trabajo se estudiaron diversos efectores vasculares potencialmente involucrados en la patobiología de la HP en pacientes con estenosis mitral. No encontramos una correlación entre éstos y los niveles de HP, pero si pudimos observar que algunos de los efectores vasculares (endotelina y tromboxano) si se modifican en la evolución de estos pacientes y que existe una diferencia en los niveles plasmáticos de éstos entre sanos y enfermos.

Actualmente la mayor parte de los avances en el tratamiento de la HP, ha sido entre los pacientes con HAPI. Es poco el progreso desde el punto de vista farmacológico el que ha tenido el tratamiento de la HP en enfermedades del corazón izquierdo. Se ha intentado, sin éxito, utilizar las mismas terapias farmacológicas en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca pero no han sido enfocados al tratamiento de la HP en ésta condición (2,4). El papel de la endotelina en la patobiología de la HP en la estenosis mitral sugerido por los resultados de nuestro estudio abre un potencial terapéutico para estos pacientes. El intento de contrarrestar el efecto de la endotelina en los pacientes con HP asociada a estenosis mitral quedará por definirse en estudios futuros.

## **CONCLUSIONES**

Comparados con los controles sanos, los pacientes con estenosis mitral e HP tienen aumento en la concentración de efectores vasculares mediadores de vasoconstricción (endotelina y tromboxano). La concentración de estos efectores vasculares disminuye significativamente al año de evolución.

La no existencia de correlación entre efectores vasculares y el nivel de la presión pulmonar sugiere que otros factores (cambios estructurales) participan en la fisiopatología de la HP de la estenosis mitral. La endotelina y el tromboxano, que son también promotores de proliferación celular podrían ser los mediadores de los cambios estructurales.

## **LIMITACIONES**

Entre las limitaciones de este trabajo se encuentra que a pesar del diseño prospectivo de seguimiento a un año, la cantidad de pacientes enrolados y que terminaron el estudio fue baja.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1.- Dexter L. Physiologic Changes In Mitral Stenosis. N Engl J Med. 1956. 254-829.
- 2.- Galie N. Guía Práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Versión corregida el 27 abril 2011. Res Esp Cardiol 2009;62 (12): 1464. E1-e58.
- 3.- Delgado JF. La Circulación Pulmonar en la Insuficiencia Cardiaca. Rev Esp Cardiol. 2010; 63:334.
- 4.- Oudiz RJ, Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. Clin Chest Med 2007 Mar;28(1):233-41.
- 5.- Benza RL, et al. Advances in Pulmonary Hypertension. 2006; 5 (1): 21-29.
- 6.- Simonneau G. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J. Am Coll Cardiol 2009; 54: S43-54.
- 7.- Heath D, Histological Changes in the lung in diseases associated with pulmonary venous hypertension. Br J Dis Chest 1959; 53: 8.
- 8.- Vincens JJ. Long-term outcome of cardiac surgery in patients with mitral stenosis and severe pulmonary hypertension. Circulation. 1995 Nov 1;92 (9) II 137-42.
- 9.- Umesan CV. Effect of Inoue balloon mitral valvotomy on severe pulmonary arterial hypertension in 315 patients with rheumatic mitral stenosis: immediate and long-term results. J Heart Valve Dis. 2000 Sep;9(5):609-15.
- 10.- Schlant RC. Altered Cardiovascular function of rheumatic heart disease and other acquired valvular disease. In Hurst JL, and Louge (eds): The Hurst 4<sup>th</sup> ed. New York, McGraw Hill Book Co. 1978 p 971.
- 11.- Otto MC. Et al. Relation Between Pulmonary Artery Pressure and Mitral Stenosis severity in Patients undergoing Balloon Mitral Commissurotomy. Am J Cardiol 1993: 71; 874.
- 12.- Snopek G. et al. Usefulness of endothelin-1 concentration in capillary blood in patients with mitral stenosis as a predictor of regression of pulmonary hypertension after mitral valve replacement or valvuloplasty. Am J Cardiol 2002 Jul 15; 90(2): 188-9.
- 13.- Stewart DJ. et al. Increased Plasma Endothelin -1 in pulmonary hypertension: Marker or mediator of disease?. Ann Intern Med 1991: 114; 464-469.

- 14.- Giaid A, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*: 1993; 328: 1732.
- 15.-Fuge S. et al. Plasma Thromboxane  $\beta_2$  concentration in pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. *Circulation* 1994; 90: 2952.
- 16.- Yamamoto, et al. Endothelin prediction in pulmonary circulation of patients with mitral stenosis. *Circulation* 1994. May 89: 2093-8.
- 17.-Herve et al. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am J Med* 1995; 99: 249-254.
- 18.- Egermayer R, et al. Role of serotonin in the pathogenesis of acute and chronic pulmonary hypertension. *Thorax* 1999; 54: 161-8.
- 19.-Friedland J, and Silverstein E. A sensitive fluorometric assay for serum angiotensin-converting enzyme. *Am J Clin Pathol* 1976; 66: 416-424.
- 20.- Schuster DP, Crouch EC, Parks WC, et al. Angiotensin converting enzyme expression in Primary Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1087-1091.
- 21.-Kiely DG, Cargill RI, Lipworth BJ. Angiotensin II receptor blockade and effects on pulmonary hemodynamics and hypoxic pulmonary vasoconstriction in humans. *Chest* 1996; 110: 698-703.
- 22.-Nishikimi T, Nagata S, Sasaki T, et al. Plasma concentrations of adrenomedullin correlate with the extent of pulmonary hypertension in patients with mitral stenosis. *Heart* 1997; 78: 390.
- 23.- Giaid A, and Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995; 333: 214-221.
- 24.-Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, Loyd JE. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 70-75
- 25.-Carballo F, et al. Endothelial Dysfunction in Pulmonary hypertension. *Arch Bronconeumol* 2005;41 (7): 389-92.
- 26.-Rondelet B. Expression of the serotonin 1b receptor in experimental pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2003; 22: 408-12.

27.- Rubin m, et al. Prostacyclin Synthase Expression Is Decreased in Lungs from Patients with Severe Pulmonary Hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 1999. 159: 1925-1932.

28.-Loscalzo J. Endothelial Dysfunction in pulmonary hypertension. N Engl J Med. 1992; 327: 70-75.