



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ**

TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**Especialidad en Cardiología**

TÍTULO

**Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica: Acoplamiento ventrículo-arterial pulmonar y resultado pronóstico en pacientes sometidos a Tromboendarterectomía en un periodo de 10 años del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.**

PRESENTA

**Dr. Juan Carlos Mandujano Magdaleno**

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

**Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández**

DIRECTOR DE TESIS

**Dra. Nayeli Guadalupe Zayas Hernández**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2021.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

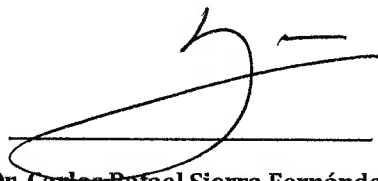
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

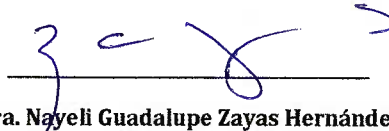
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

TESIS:

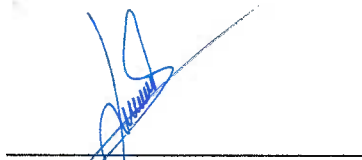
**Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica: Acoplamiento ventrículo-arterial pulmonar y resultado pronóstico en pacientes sometidos a Tromboendarterectomía en un periodo de 10 años del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.**



**Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández**  
Director de enseñanza  
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



**Dra. Nayeli Guadalupe Zayas Hernández**  
Asesor de Tesis. Médico adjunto del departamento de Cardíoneumología  
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



**Dr. Juan Carlos Mandujano Magdaleno**  
Residente de tercer año, curso de especialización en Cardiología.  
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Ciudad de México, julio de 2021

**DR. JUAN CARLOS MANDUJANO MAGDALENO**

Residente de tercer año, curso de especialización en Cardiología  
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"  
Juan Badiano 1, Col. Belisario Domínguez -Sección XVI, Tlalpan, Cd. México  
CP 14080, Teléfono 9651064193 Correo: [jmandujanomagdaleno@gmail.com](mailto:jmandujanomagdaleno@gmail.com)

**DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNANDEZ**

Director de Enseñanza Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"  
Juan Badiano 1, Col. Belisario Domínguez-sección XVI, Tlalpan, Cd. México  
CP 14080, Teléfono 55732911

**DRA. NAYELI GUADALUPE ZAYAS HERNÁNDEZ**

Médico adjunto al departamento de Cardioneumología  
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"  
Juan Badiano 1, Col. Belisario Domínguez-Sección XVI, Tlalpan, Cd. México  
CP 14080, Teléfono 55732911



## ÍNDICE

I.	Agradecimientos.....	5
II.	Introducción.....	6
III.	Marco teórico.....	7
	<b>Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica</b>	
	a) Definición y epidemiología.....	7
	b) Patogénesis.....	8
	c) Diagnóstico y tratamiento.....	9
	d) Tromboendarterectomía pulmonar.....	15
	e) Pronóstico.....	18
	<b>Acoplamiento ventrículo-arterial</b>	
	f) Concepto.....	19
	g) Aplicación clínica diagnóstica y pronóstico.....	22
	h) Medición no invasiva del acoplamiento V-A.....	22
	<b>Evaluación ecocardiográfica del acoplamiento ventrículo-arterial derecho</b>	
	.....	23
	<b>Disfunción del ventrículo derecho</b>	
	i) Generalidades.....	24
	j) Adaptación del ventrículo derecho sobrecarga de presión en pacientes con HPTEC.....	25
IV.	Planteamiento del problema.....	26
V.	Justificación.....	27
VI.	Pregunta de investigación.....	27
VII.	Objetivos.....	28
VIII.	Hipótesis.....	28
IX.	Material y métodos.....	28
	1) Diseño de investigación.....	
	2) Población y muestra.....	
	3) Criterios de inclusión.....	
	4) Criterios de exclusión.....	
	5) Métodos.....	
	6) Variables.....	29
	7) Análisis estadístico.....	31
IX.	Resultados.....	32
X.	Discusión.....	36
XI.	Conclusiones.....	38
XII.	Consideraciones éticas.....	39
XIII.	Referencias.....	40

## **I. Agradecimientos**

Agradezco infinitamente a mis padres, quienes han estado apoyándome incondicionalmente en toda mi vida, no solo en la carrera y ámbito profesional, ellos quienes han confiado y creído en mí y en mis expectativas, gracias a mi familia que ha confiado en mí.

Agradezco a mi asesor de tesis y a las personas que me apoyaron en este proceso de realización, quienes me brindaron el tiempo, capacidad y su conocimiento científico durante todo el desarrollo de esta tesis.

Gracias a la vida por este nuevo triunfo.

Agradezco a esta gran institución de cardiología en donde he aprendido todo y me he formado con el apoyo de grandes profesores que transmiten sus conocimientos y reconozco su dedicación en la enseñanza de todos los aspectos.

## **II. Introducción**

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica es una enfermedad compleja con gran impacto en la calidad de vida del paciente, que conlleva a insuficiencia cardíaca derecha y muerte. Con incidencia variable de hasta 4% en paciente con antecedente de tromboembolia pulmonar aguda y que aumenta hasta el 10% en paciente con tromboembolia pulmonar de repetición. Los lineamientos internacionales de tratamiento actualmente han estado en constante evolución, que además de la anticoagulación crónica, todo paciente debe ser evaluado para tromboendarterectomía pulmonar, considerado como el tratamiento recomendado. Para los casos técnicamente inoperables, la terapia farmacológica dirigida (endotelio, vías de la prostaciclina y óxido nítrico) está recomendado y la angioplastia pulmonar debe ser considerada.

Es interesante ver en este contexto que la sobrecarga de presión impuesta al ventrículo derecho es determinante en la severidad, resultados clínicos y hemodinámicos de esta patología. Esta relación que guarda el ventrículo derecho y el sistema vascular pulmonar (elastancia ventrículo-arterial), es una medida eficaz y confiable del rendimiento cardiovascular, es decir función mecánico ventricular y modulación dinámica vascular. Este acoplamiento ventrículo-arterial ha sido utilizado en escenarios de insuficiencia cardíaca e hipertensión pulmonar, evaluados con estudios hemodinámicos invasivos y pocos estudios utilizando resonancia magnética. Dicho modelo nos ayudaría a entender parte de la fisiopatología y podría ser un marcador pronóstico de los pacientes con hipertensión pulmonar, debido a que caracteriza como el ventrículo derecho se adapta a cambios de postcarga en pacientes con HPTEC antes y después de la tromboendarterectomía, que sugiere reserva energética residual del ventrículo derecho.



### III. Marco Teórico

#### Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

##### 1. Definición y epidemiología

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (Grupo IV de la actual clasificación 6th WSPH in 2018) definida hemodinámicamente como hipertensión pulmonar precapilar (PAPm >20 mmHg, PCP <15 mmHg y RVP >3 UW) es una forma secundaria a obstrucción de la arteria pulmonar, específicamente de un evento tromboembólico no resuelto en él se encuentran defectos gammagráficos persistentes de la perfusión pulmonar y signos indirectos de tromboembolia pulmonar observados por métodos de imagen como la Angio TC y/o angiografía pulmonar después de 3 meses de anticoagulación eficaz.

Ver el siguiente cuadro:

#### Clasificación clínica de hipertensión pulmonar

<b>1. Hipertensión arterial pulmonar</b>
*Idiopático *Hereditario *Inducido por drogas y tóxicos *Asociado a: Enfermedades del tejido conectivo, infección por VIH, hipertensión portal, cardiopatía congénita y esquistosomiasis. *Respondedores a largo plazo de calcio antagonistas *Enfermedad veno-oclusiva pulmonar y hemangiomatosis capilar *Persistente del recién nacido
<b>2. Hipertensión pulmonar por cardiopatía izquierda</b>
*Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada *Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida *Valvulopatía mitral o aórtica *Cardiopatías adquiridas o congénitas que condiciona HP postcapilar
<b>3. Hipertensión pulmonar por neumopatía y/o hipoxia</b>
*Neumopatía obstructiva *Neumopatía restrictiva *Otras neumopatías con patrón mixto *Hipoxia sin neumopatía *Alteraciones del desarrollo pulmonar
<b>4. Hipertensión pulmonar por obstrucción de arteria pulmonar</b>
*Tromboembólica crónica *Otras obstrucciones de la arteria pulmonar
<b>5. Hipertensión pulmonar de mecanismo incierto y/o multifactorial</b>
*Alteraciones hematológicas (anemia hemolítica y síndromes mieloproliferativos), metabólicos, sistémicos (sarcoidosis), cardiopatías congénitas complejas y otras (insuficiencia renal y mediastinitis fibrosante).

Hay una clara diferencia en la epidemiología de la HPTEC, algunos registros indican que el 75% de pacientes con esta entidad tienen el antecedente de tromboembolismo pulmonar agudo, mientras que en otras regiones es bajo en 15 a 33%. Es más frecuente en mujeres. Hay gran variabilidad de estos datos epidemiológicos y de marcadores de inflamación, trombofilia y autoinmunidad, que además se ha demostrado variables de expresión genética en las células endoteliales de la arteria pulmonar en pacientes con HPTEC. La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica es una importante causa de hipertensión pulmonar.

En estudios prospectivos, confirmado con parámetros hemodinámicos, hay una incidencia que va del 0.4% al 6.2%, incidencia global de 3.4%. Es muy probable que la incidencia de esta enfermedad sea subdiagnosticada, ya que muchos de los pacientes tienen síntomas inespecíficos, dificultad para diferenciar los síntomas de un evento de TEP aguda de una HPTEC preexistente mala interpretación de un estudio de imagen y sesgo de referencia.

Los factores de riesgo más frecuentes y condiciones predisponentes son los que están relacionados directamente a un evento de tromboembolismo agudo, tales como trombo arterial pulmonar grande, signos ecocardiográficos de disfunción ventricular e hipertensión pulmonar, hallazgos sugestivos de tromboembolismo crónico preexistente, así como enfermedades crónicas concomitantes, los cuales son antecedente de esplenectomía, líneas intravenosas crónicas infectadas, trombofilias, particularmente síndrome de anticuerpo antifosfolípido, hipotiroidismo, cáncer, síndrome mieloproliferativo, enfermedad inflamatoria intestinal y osteomielitis crónica.

## **2. Patogénesis**

Patológicamente se caracteriza por material tromboembólico organizado (transformación fibrótica del trombo en la arteria pulmonar), redistribución de flujo por obstrucción mecánica y por remodelado vascular alterado, el cual es iniciado por defecto de la angiogénesis, fibrinólisis alterada y disfunción endotelial, creando así, incremento de la resistencia vascular pulmonar. La HPTEC sobreviene cuando el lecho vascular pulmonar queda obstruido más de 40%. Sin embargo, su patogénesis precisa aún continúa incierto.

La HPTEC es una complicación poco frecuente del tromboembolismo pulmonar y una de las pocas formas curables de la hipertensión pulmonar mediante tromboendarterectomía pulmonar en pacientes aptos para este procedimiento, aunque en aquéllos no elegibles la enfermedad es susceptible de tratamiento médico o intervencionista con resultados favorables. La recanalización observada en la resolución normal de un coágulo es un proceso basado en la angiogénesis, lo que sustenta la hipótesis de la inhibición de la angiogénesis normal o una angiogénesis defectuosa. La teoría del fibrinógeno resistente a la lisis probablemente sea causada por alteraciones fibrinolíticas o mutaciones en el gen del fibrinógeno. Se ha demostrado un aumento del inhibidor del activador del plasminógeno y disminución del activador del plasminógeno tisular, lo cual indica que la interacción del endotelio con el trombo podría estar alterada.

Una característica del trombo establecido es la presencia de miofibroblastos, si bien se desconoce si tienen un efecto positivo en la reparación fibrótica. En los pacientes con HPTEC se han identificado cinco variantes de fibrinógeno, con la correspondiente mutación genética heterocigota y dos polimorfismos en el gen HLA-B\*5001 positivo.

La inflamación también juega un papel importante. Estudios in vitro demuestran un incremento de la concentración de proteína C reactiva y del factor de Von Willebrand (FvW). Existe también una correlación entre las concentraciones de la proteína quimiotáctica de monocitos y las resistencias vasculares pulmonares y otros cambios hemodinámicos observados en los individuos con HPTEC. En las muestras de endarterectomía también se ha identificado una cifra elevada del factor de necrosis tumoral (TNF, tumor necrosis factor) y la interleucina. Otra vía fisiopatológica la constituye el daño microvascular localizado en el lecho vascular no obstruido y en los vasos distales a la obstrucción crónica.

Este daño microvascular se caracteriza por lesiones vasculares muy similares a las encontradas en otras formas de HP, como la hipertensión arterial pulmonar (HAP) idiopática.

### 3. Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico primeramente se establece que se debe considerar la enfermedad e identificar los factores de riesgo, determinar el estado funcional del ventrículo derecho y el grado de hipertensión pulmonar, excluir diagnósticos diferenciales de sarcomas u otros tumores endovasculares, compresión excéntrica, congénito y confirmar con estudios de angiografía pulmonar para localizar los trombos y cateterismo derecho.

Ver el siguiente cuadro.

#### Cuadro de hipertensión pulmonar debido a obstrucción de la arteria pulmonar

1. Tromboembolismo crónico
2. Otras obstrucciones arteriales pulmonares *Sarcoma o angiosarcoma *Otros tumores malignos: Carcinoma renal, uterino tumor testicular de células germinales. *Tumores no malignos: Leiomioma uterino *Arteritis sin enfermedad del tejido conectivo *Estenosis congénita de la arteria pulmonar *Parásitos: Hidatidosis

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica definida por la presencia de material trombótico crónico en las arterias pulmonares y causar hipertensión pulmonar precapilar, el cual consiste en presión media de la arteria pulmonar >20 mmHg, resistencia vascular pulmonar >3 unidades Wood y una presión de oclusión capilar pulmonar <15 mmHg.

Se debe tener un alto índice de sospecha, ya que su retraso contribuye a la progresión de vasculopatía secundaria. Clínicamente el paciente se presenta con deterioro de la clase funcional, intolerancia al ejercicio y/o disnea de esfuerzo, el cuál fisiológicamente parece estar

relacionado a limitación en el gasto cardíaco, así como un incremento del espacio muerto ventilatorio. La enfermedad progresa a disfunción ventricular derecha, signos periféricos de congestión, angina y síncope. Se puede presentar hemoptisis debido probablemente a circulación colateral arterial bronquial.

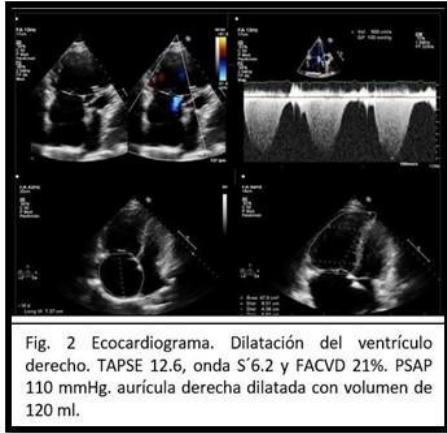
La severidad clínica de la HP, de cualquier etiología, se clasifica de acuerdo con el sistema descrito originalmente para los síntomas de fallo cardíaco por la New York Heart Association (NYHA) y modificado posteriormente por la World Health Organization (WHO) para pacientes con HP. La clase funcional tiene utilidad pronóstica, terapéutica y en el seguimiento clínico.

El test de la marcha de 6 minutos ofrece una medición objetiva de la tolerancia al esfuerzo. El resultado se correlaciona con capacidad aeróbica en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar. Es una prueba sencilla y no costosa que, además de registrar la distancia recorrida en metros, la aparición de disnea y la saturación de O<sub>2</sub>, da información de la severidad de la HP y su repercusión en el VD. Esta prueba se correlaciona con la clase funcional y tiene valor pronóstico.

Los exámenes de laboratorio pueden ayudar a proveer información pronóstica. Con respecto a los biomarcadores, tenemos dos proteínas séricas, el pro-péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) y el péptido natriurético cerebral (BNP) ampliamente utilizados, y se consideran excelentes marcadores de la severidad de la disfunción del VD. Su valor se incrementa con la progresión de la clase funcional y disminuye si se produce una respuesta positiva al tratamiento.

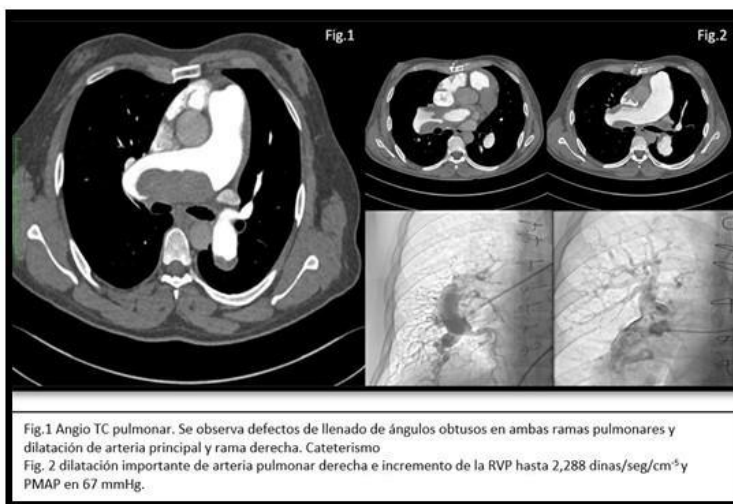
El electrocardiograma es poco sensible y específico, puede dar información sobre las cámaras derechas en estadios más avanzados. La radiografía de tórax es irrelevante. La prueba de función respiratoria nos ayuda a descartar o apoyar sobre neumopatías funcionales.

La ecocardiografía transtorácica nos aporta inicialmente la evidencia objetiva de hipertensión pulmonar, tamaño y función del ventrículo derecho. Es un examen imprescindible como método de detección. Esta técnica es particularmente útil para evaluar de forma no invasiva la función de VD y ventrículo izquierdo (VI), estimar la presión sistólica en arteria pulmonar (PSAP) y la presión de AD y determinar la severidad de la insuficiencia tricúspide. Los hallazgos típicos en pacientes con HPTEC incluyen la dilatación, hipertrofia y disfunción sistólica del ventrículo derecho, la dilatación de la vena cava inferior (sugere de presión elevada en las cavidades derechas) y el desplazamiento del septo interventricular indicativo de presión elevada en el VD. La función del VI normalmente está preservada.



El Gammagrama V/Q es la principal modalidad de imagen para la detección de HPTEC y posee una sensibilidad de 90 al 100% y especificidad de 94 a 100% y se caracteriza por alteraciones cuneiformes en la perfusión mayores de 15% con un patrón de ventilación normal. Esta prueba tiene un valor predictivo negativo  $\geq 98\%$ , si bien puede subestimar la extensión de la obstrucción vascular e incluso ser negativa en casos de tromboembolismo pulmonar relacionado con circulación colateral y confundirse con mediastinitis fibrosante, tumores intravasculares y enfermedad veno-oclusiva.

La angiografía pulmonar por tomografía multidetector posee una sensibilidad de 76% y especificidad de 96% para el diagnóstico de enfermedad tromboembólica, el cual dependerá de la localización de los trombos, llegando a tener sensibilidad y especificidad de 89-100% en arterias principales y lobares y de 95-100% en segmentarias, respectivamente, además provee información adicional del parénquima pulmonar (observando el patrón en mosaico frecuentemente), nódulos linfáticos del mediastino y arterias bronquiales colaterales. Ver las siguientes figuras 1 y 2.



La angiografía pulmonar durante el cateterismo cardiaco derecho representa una herramienta diagnóstica esencial y se considera el patrón de referencia para el diagnóstico de HPTEC debido a que la sensibilidad y especificidad se aproximan al 100% y provee información radiográfica y hemodinámica. La angiografía pulmonar delinea la extensión y distribución de la enfermedad y contribuye a precisar si el paciente es elegible para endarterectomía pulmonar (EP).

Por otro lado, con el cateterismo cardiaco se establece la hemodinámica pulmonar de manera completa, lo cual puede influir en la decisión quirúrgica. Los hallazgos angiográficos incluyen el contorno de la pared del vaso irregular, estrechamiento del vaso en forma de banda, estructuras en forma de red dentro del lumen del vaso, estrechamiento o desaparición temprana de los vasos y defectos en "fondo de saco" con obstrucción completa y ausencia de vasos grandes.

Actualmente otras técnicas se están incorporando al diagnóstico de la HPTEC. La Resonancia magnética tiene la ventaja de la ausencia de radiación, la reconstrucción en tres dimensiones y la posibilidad de valorar de forma no invasiva la situación hemodinámica. La tomografía de coherencia óptica es una técnica invasiva con catéter que aporta imágenes de alta resolución en dos dimensiones de la vasculatura pulmonar y detalles casi histológicos de la pared vascular.

Aunque su uso intracoronario ha sido introducido en la práctica clínica, no ha ocurrido lo mismo en el estudio del árbol vascular pulmonar, y la literatura a este respecto es escasa. Un pequeño estudio de 31 pacientes demostró la potencial factibilidad de la técnica para distinguir la HPTEC de la HAP.

Los lineamientos de tratamiento actualmente se inician con continuar la anticoagulación, tradicionalmente con antagonistas de la vitamina K y referir a un centro experto en el tratamiento de estos pacientes con hipertensión pulmonar, en donde se deberá evaluar si el paciente es operable o no.

El objetivo de la anticoagulación es prevenir la trombosis arterial pulmonar in situ y los tromboembolismos venosos recurrentes. El tratamiento debe continuar a lo largo de la vida del enfermo, incluso después de la cirugía. Aunque no existen estudios controlados aleatorizados de anticoagulantes en la HPTEC, la experiencia con los antagonistas de la vitamina K indica que el riesgo de TEP recurrentes o TVP es bajo. Las limitaciones más importantes a la hora de su uso son: el estrecho rango terapéutico, las interacciones con alimentos y otros fármacos y la necesidad de test de laboratorios repetidos.

Si el paciente es operable, deberá realizarse tromboendarterectomía pulmonar como tratamiento de elección. El objetivo de la cirugía es la extracción del material obstructivo y la disminución de forma inmediata de las RVP. La operabilidad de estos pacientes está determinada por múltiples factores, no todos ellos fáciles de estandarizar, que se refieren a la comorbilidad del paciente, la experiencia del equipo quirúrgico y la disponibilidad de recursos.

Los criterios generales incluyen el diagnóstico de HP, las clases funcionales II-IV de la WHO y la accesibilidad del trombo en las arterias pulmonares principales, lobares o segmentarias. Para aquellos pacientes que no lo son, el mejor nivel de evidencia apoya iniciar tratamiento farmacológico dirigido y considerar angioplastia pulmonar con balón.

El tratamiento médico óptimo para la HPTEC consiste además en dar diuréticos y oxígeno en casos de fallo cardiaco o hipoxemia. La terapia farmacológica dirigida está justificada en estos pacientes no operables técnicamente y aquellos con persistentes. Los antagonistas de los

receptores de la endotelina actúan bloqueando los receptores A de forma selectiva, o A y B no selectivamente, previniendo la vasoconstricción y la acción proliferativa de la endotelina 1.

El Macitentan ha sido investigado en otro estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo: el estudio MERIT-1. Los resultados se han publicado en octubre de 2017. El estudio incluyó 80 pacientes con HPTEC inoperable; los pacientes incluidos estaban en clase funcional II-IV de la WHO, con RVP de al menos 400 dinas.s.cm<sup>-5</sup> y una distancia recorrida de 150-450 m en la PC6M. A las 16 semanas, las RVP habían disminuido significativamente en los pacientes tratados con Macitentan respecto al grupo placebo, resultado primario a analizar. Además, a las 24 semanas, la distancia recorrida en la PC6M, resultado secundario sometido a análisis, había aumentado significativamente en este mismo grupo.

La prostaciclina, un potente vasodilatador que puede inhibir la agregación plaquetaria y la proliferación de células musculares lisas, se produce en las células endoteliales. Los niveles de prostaciclina están reducidos en la HAP y, por ello, fármacos análogos de la prostaciclina han sido utilizados en esta patología. El NO, un vasodilatador endógeno producido en el endotelio, inhibe la agregación plaquetaria y el crecimiento de las células musculares lisas.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (5-IPDE) impiden la degradación del cGMP, mientras que los estimuladores de la sGC, como el Riociguat, aumentan la síntesis de cGMP. Este último como único fármaco aprobado para la HPTEC inoperable.

Su eficacia y seguridad, fue evaluada en el estudio CHEST-1, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Los pacientes (n = 261) tenían HPTEC inoperable, como se validó prospectivamente por un comité de cirujanos expertos en TEA, o HP residual o recurrente tras la TEA. La PC6M estaba entre 150 y 450 m, las RVP >300 dinas.s.cm<sup>-5</sup> y la PAPm ≥25 mmHg. Los pacientes elegidos se aleatorizaron a recibir placebo o Riociguat. Después de 16 semanas, la PC6M, resultado primario, había aumentado desde el basal una media de 39 m en el grupo de Riociguat comparado con 6 m de descenso en el grupo placebo (p <0,001). Las RVP, resultado secundario, disminuyeron en 246 dinas.s.cm<sup>-5</sup> (p <0,001). Además, más pacientes del grupo de Riociguat mejoraron o estabilizaron su clase funcional (33% y 62% respectivamente) comparado con el grupo placebo (15% y 78% respectivamente; p = 0,003), aunque no hubo diferencia significativa en la incidencia de episodios de empeoramiento clínico.

Basándose en los resultados del estudio CHEST-1, el Riociguat fue aprobado para su uso, en Europa, en el tratamiento de adultos en clase funcional II/III de la WHO e HPTEC inoperable o residual/recurrente tras la TEA. Existe menor evidencia sobre bosentan (BENEFIT) con menor efecto en caminata de 6 minutos (2 metros) e impactó de -24% en reducir la resistencia vascular pulmonar y sobre Macitentan (MERIT-1) +34 metros y -16%, respectivamente.

La angioplastia pulmonar con balón ha ido evolucionando como una alternativa de tratamiento desde el año 2012 para aquellos paciente no candidatos a cirugía, que en algunos estudios se reporta hasta del 40% y ha reportado mejoría hemodinámica importante, de los síntomas, capacidad funcional y función ventricular con un índice de complicaciones muy baja.

En el año 2001, Feinstein et al., en Estados Unidos, publicaron una serie de 18 pacientes con HPTEC no operable que fueron sometidos a angioplastia con balón de las arterias pulmonares. A pesar de un descenso significativo en la PAPm, la morbilidad de la técnica fue muy alta. Recientemente, investigadores japoneses han modificado la técnica usando balones más pequeños, limitando el número de inflados por balón en cada sesión a 1 o 2 segmentos y usando técnicas de imagen intravascular.

Se realiza evaluación anatómica y funcional de las arterias y perfusión pulmonares para identificar los vasos objetivos de intervención, con base a resultados de imágenes de perfusión, Angiotomografía y angiografía selectiva durante el mismo procedimiento.

Es un tratamiento percutáneo realizado a través de un acceso venoso central (preferentemente femoral), el cual rompe el coágulo crónico, dilata los vasos pulmonares y restablece el flujo sanguíneo de los segmentos pulmonares afectados. Es necesario realizar múltiples procedimientos, típicamente de 6 a 8 sesiones, con el objetivo de tratar todos los segmentos pulmonares y dar tiempo para que se lleve el remodelado y obtener el máximo efecto hemodinámico.

La angioplastia estaría indicada, hoy en día, en pacientes inoperables con una clase de recomendación IIb y nivel de evidencia C.



#### 4. Tromboendarterectomía pulmonar

La tromboendarterectomía pulmonar debe ser ofrecida a todo paciente elegible con HPTEC. Registros internacionales han reportado una supervivencia con cirugía de hasta el 90% a 3 años, comparado con los no operados con supervivencia del 70%. Hay pacientes que, aun siendo técnicamente operables, no se benefician de la tromboendarterectomía, debido a la presencia de comorbilidades, experiencia del equipo quirúrgico y la disponibilidad de recursos, el mejor tratamiento para este grupo de pacientes continúa incierto.

El desarrollo de la técnica corresponde a la Universidad de California, en San Diego. La primera endarterectomía se realizó en 1970 y fue publicada por Moser y Braunwald en 1973. En 1980, Daily et al. Publicaron la experiencia de este grupo con tan solo 3 pacientes. Jamieson et al. Comunicaron en el año 2003 la serie de 1500 pacientes sentando las bases actuales de la cirugía. La dificultad del procedimiento reside en la anatomía y fisiología de la circulación pulmonar, caracterizado por su localización, el flujo aproximado de 5 l/min, el fino grosor de la pared arterial y la circulación doble desde arterias pulmonares y arterias bronquiales colaterales.

El procedimiento sigue cuatro principios básicos:

- 1) debe ser bilateral debiendo acceder a ambos pulmones por esternotomía media ya que ofrece un buen acceso y visibilidad adecuada, además de que evita entrar a la cavidad pleural y causar mayor hemorragia;
- 2) se necesita una visión perfecta del árbol vascular pulmonar con bypass cardiopulmonar, se pinza la aorta y se administra 1 L de solución cardiopléjica fría en dosis única, periodos de parada circulatoria, normalmente de 20 minutos, protegidos con hipotermia profunda a 20° C para visualizar el interior de la arteria pulmonar y practicar una endarterectomía eficaz, aquí cabe destacar que la parte más importante del proceso es la visualización del trombo debido a que, si se practica sólo embolectomía sin endarterectomía subsiguiente, el procedimiento es ineficaz.
- 3) la identificación del plano correcto de disección es crucial; el color blanco aperlado identifica la capa ideal para disecar mediante la técnica de eversión con el disector de Jamieson y pinza de disección doblemente articulada hasta extraer la porción terminal del trombo, la cual no debe cortarse porque al ejercer tracción sobre ella se desprende con facilidad.
- 4) Es esencial que la tromboendarterectomía sea completa, retirando el material trombótico más distal. La verdadera endarterectomía es un procedimiento de alto riesgo porque la arteria pulmonar puede perforarse cuando se aborda en un plano muy profundo; por el contrario, si el plano es muy superficial es seguro que el material tromboembólico no se retire y los resultados del procedimiento son subóptimos.

El retiro de la circulación extracorpórea es un momento importante que refleja el éxito de la cirugía en su primera etapa, puesto que la circulación no debe ser tórpida una vez eliminada la obstrucción y pueden ocurrir complicaciones perioperatorias mayores. La hemorragia de vías aéreas obliga al anestesiólogo a realizar broncoscopia durante la circulación extracorpórea y antes de retirarla.

La visualización de la hemorragia puede ayudar a reconocer el sitio de la lesión, es decir, si es sangre venosa quizá se deba a la rotura transoperatoria de la barrera entre las ramas de la arteria pulmonar y la vía aérea; una hemorragia de tono asalmonado sugiere una lesión grave por reperfusión de la permeabilidad aumentada o la presencia de daño pulmonar temprano causado por el restablecimiento de la circulación pulmonar. Este daño pulmonar es más frecuente en las primeras 72 horas del posoperatorio y sus manifestaciones clínicas abarcan desde hipoxia-hipercarbia hasta el edema pulmonar.

Este procedimiento debe también realizarse en un centro experto, definido como aquel centro donde se realiza más de 20 tromboendarterectomías pulmonares al año con una mortalidad menor del 10%.



La obstrucción tromboembólica crónica de la circulación pulmonar incluye cinco grupos de acuerdo con la clasificación de la universidad de San Diego y en cada uno difiere el éxito del tratamiento quirúrgico. Ver siguiente tabla:

Grado	Localización del tromboembolismo crónico
<b>0</b>	Sin evidencia de enfermedad tromboembólica
<b>I</b>	TEC de arterias principales
<b>Ic</b>	Obstrucción completa de una arteria principal sin perfusión del pulmón
<b>II</b>	TEC a nivel de arterias lobares e intermedias
<b>III</b>	TEC a nivel de las arterias segmentarias
<b>IV</b>	TEC a nivel de arterias subsegmentarios

La valoración preoperatoria de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) es el reflejo no sólo de la obstrucción central o proximal, sino también de las lesiones obstructivas de los pequeños vasos distales consecutivos a la arteriopatía distal existente, que en muchos casos contraindica la operación. Estos pacientes, en especial aquéllos con  $RVP > 1\ 100 \text{ dinas}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ , no se benefician del procedimiento quirúrgico porque el descenso de la RVP no es significativo después de la EP y el pronóstico a corto y largo plazos es malo. Cuando la RVP es  $> 500 \text{ dinas}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$  (6.25 UW) debido a una tromboendarterectomía incompleta o vasculopatía de pequeños vasos distal tiene una mortalidad perioperatoria de 30%, mientras que si es  $< 500 \text{ dinas}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$  la mortalidad es de 1%.

Se recomienda que el paciente este anticoagulado desde el posquirúrgico inmediato con el uso de heparina no fraccionada (10 a 12 UI/kg/h) en infusión continua a fin de mantener el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) 1.5 veces el tiempo control o en 55 a 70 s. La asistencia mecánica ventilatoria prolongada complica el tratamiento posoperatorio y los pacientes pueden referir muy poca mejoría después del procedimiento quirúrgico. Para una adecuada ventilación, una de las conductas consiste en mantener volúmenes corrientes elevados (8 a 10 mL/kg de peso real).

La dilatación del ventrículo derecho comprime al pulmón ipsilateral, en mayor medida a los lóbulos inferiores, por lo que después de la EP el flujo sanguíneo se restablece directamente de ese lado. Es importante asegurar una ventilación adecuada para evitar un intercambio gaseoso deficiente en áreas de baja ventilación/perfusión o cortocircuitos. Esto facilita la extubación después del primer día, dado que los principales efectos deletéreos son tos y una PEEP que puede reducir la precarga de la aurícula y ventrículo derechos, por lo que se recomienda mantener la presión entre 5 y 8 cmH<sub>2</sub>O. La fracción inspirada de oxígeno se debe mantener entre 40 y 50%, con una PaO<sub>2</sub> > 60%, SaO<sub>2</sub> > 90% y ventilación mecánica al menos durante 24 h.

Múltiples series de casos han confirmado el beneficio a largo plazo, resultando en una mejoría sostenida de capacidad funcional, de ejercicio y hemodinámico. La universidad de San Diego ha reportado una mortalidad intrahospitalaria del 2.2% y supervivencia a 5 años del 82% y a 10 años del 75%. Se han reportado similares rangos de supervivencia a corto y largo plazo en Reino Unido y otros centros nacionales. Los datos aportados por los distintos grupos quirúrgicos, y en concreto por el Registro Internacional, sitúan la TEA como tratamiento de elección y curativo en la HPTEC.

El Registro Internacional recogió una mortalidad del 4,7% sobre 386 pacientes intervenidos con TEA entre 2007 y 2009. En los pacientes evaluados 1 año tras la cirugía, las RVP medias disminuyeron de 698 a 235 dinas.s.cm<sup>-5</sup> y la distancia recorrida en la PC6M aumentó de 362 a 459 m. La clase funcional mejoró en la mayor parte de pacientes, pasando de clase III/IV a clase I/II.

El cierre de defectos del septum Interatrial, revascularización coronaria y procedimientos valvulares, también puede realizarse si es necesario. La hipoxemia se presenta frecuentemente después de la cirugía y puede ser resultado de la redistribución del flujo sanguíneo de arterias previamente obstruidas a segmentos endarterectomizados, resultando en un fenómeno de robo e incremento del mismatch Ventilación/perfusión. Si se presenta hipoxemia más severa, puede ser resultado de edema pulmonar por reperfusión, que típicamente se desarrolla en las primeras 72 horas posquirúrgico.

En resumen, los criterios de selección de pacientes para endarterectomía pulmonar son la presencia de obstrucción vascular; RVP > 300 dinas.s.cm<sup>-5</sup>; lesiones proximales accesibles; clase funcional de la NYHA III o IV; ausencia de enfermedades concomitantes graves (alteración grave del parénquima pulmonar); correlación de imágenes angiográficas con la RVP; consentimiento informado del paciente, tras considerar el pronóstico; ponderación de la mortalidad del procedimiento; presión media de la arteria pulmonar > 25 mmHg; RVP ≤ 1 100 dinas.s.cm<sup>-5</sup>; presión diastólica del ventrículo derecho < 15 mmHg. El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF) no se considera contraindicación ni requiere tratamiento preoperatorio.

## 5. Pronóstico

Dentro de la fisiopatología vemos que todo parece comenzar, al menos en el 75% de los pacientes, con algún fenómeno tromboembólico agudo, donde distintos procesos inflamatorios determinan en una primera instancia, la resolución completa del cuadro agudo. Pero interesantemente, hay un 30% de pacientes que resuelven el cuadro agudo y a seis meses del evento persisten con defectos segmentarios de la perfusión objetivables en el gammagrama V/Q. Esto podría ser correlacionado con el desarrollo de esta tercera entidad intermedia (enfermedad tromboembólica crónica sin desarrollo de HP).

Sin tratamiento es una enfermedad progresiva y devastadora, y es el único subgrupo de HP potencialmente curable mediante la endarterectomía pulmonar. La magnitud, así como la recurrencia de la embolia pulmonar, son determinantes y contribuyen al desarrollo de la HPTEC aun cuando está asociada solo a algunos factores trombofílicos. En el que sin intervención el pronóstico es pobre y está en función de la severidad de los cambios hemodinámicos, con una sobrevida estimada a 5 años del 10% cuando la presión media de la arteria pulmonar es mayor a 50 mmHg.

Otros datos informan que la supervivencia media de los pacientes con HPTEC con PAPm > 40 mmHg es menor de 5 años al diagnóstico sin tratamiento. El pronóstico ha mejorado claramente en nuestros días con la incorporación de la cirugía y de los tratamientos específicos de la hipertensión pulmonar.

Entonces pues el tratamiento de elección sigue siendo la tromboendarterectomía quirúrgica. Aquellos pacientes que son operados tienen sustancialmente mejor pronóstico que los no operables, ya sea por la presencia de lesiones distales o por contraindicación debido a comorbilidades. Datos como éstos adquieren relevancia, ya que hasta el 36% de los pacientes con HPTEC no son operables, y para Mayer y col., de éstos, el 48% es por tromboembolismo técnicamente inaccesible.

Se ha observado que el tipo quirúrgico de HPTEC tiene influencia en el pronóstico, tipo I, presencia de trombo central (mortalidad quirúrgica, 2,1%); tipo II, engrosamiento de la íntima, red fibrosa y bandas dentro de las arterias lobulares (mortalidad quirúrgica, 5,3%); tipo III, oclusiones en las ramas segmentarias (mortalidad quirúrgica, 5%), o tipo IV, trombos muy distales subsegmentarios (mortalidad quirúrgica, 25%). Pero es interesante saber que no todos los tipos de HP presentan el mismo pronóstico.

Jamieson et al., describieron un predominio del sexo femenino en HPTEC de tipo segmentario. En Japón, hay más mujeres que varones afectados y la enfermedad se asocia al HLA-B\*5201 y al HLA-DPB1\*020214. Datos recientes ponen de manifiesto que las pacientes con HPTEC de Japón son de edad avanzada y presentan una menor incidencia de trombosis venosa profunda, menos episodios embólicos agudos, mejor función cardiaca, menor presión parcial de oxígeno y más trombos periféricos. Además, en Japón las mujeres con HPTEC presentan menos mejoría tras el tratamiento quirúrgico que los varones.

La esplenectomía, las derivaciones ventrículo-auriculares, la enfermedad inflamatoria intestinal y la osteomielitis crónica se asocian a una mayor incidencia y un peor pronóstico de la HPTEC.

Por último, haciendo referencia a los hallazgos angiográficos, la clasificación (Kawakami et al) tiene implicaciones pronósticas.

- Tipo A: lesión de estenosis similar a un anillo.
- Tipo B: lesión tipo web.
- Tipo C: lesión subtotal.
- Tipo D: lesión de oclusión total.
- Tipo E: lesión tortuosa.

Encontrando una tasa de éxito mayor y menor tasa de complicaciones en lesiones tipo estenosis en forma de anillo y en las de tipo web (A y B).

## **Acoplamiento ventrículo-arterial**

### **6. Concepto**

Este concepto parte de la noción lógica de que el corazón y el sistema arterial están inherentemente relacionados tanto anatómicamente como funcionalmente. Nos permite definir el comportamiento del corazón y el sistema arterial como un sistema interconectado y no como estructuras aisladas, pero también proporciona un método valioso para evaluar el rendimiento cardiovascular relacionando las funciones cardíaca y arterial. Su evaluación (contractilidad cardíaca con el sistema arterial) proporciona una comprensión más completa de la función cardiovascular y la energía cardíaca, no solo en la enfermedad sino también en los estados fisiológicos normales.

La relación entre la elastancia arterial y la elastancia ventricular (telesistólico) es lo que se define como acoplamiento ventrículo-arterial, por lo que es un método que evalúa de forma eficaz el rendimiento cardiovascular, es decir, indica efectivamente el rendimiento mecánico ventricular y la modulación dinámica del sistema vascular. Comprendiendo que el concepto de elastancia es la energía o presión invertida en una deformación por variación de volumen ( $E=P/V$ ). Adicionalmente refleja el balance entre el consumo miocárdico de oxígeno y la energía externa invertida en realizar un esfuerzo.

Entonces, el rendimiento parece ser óptimo cuando ambos sistemas (cardíaco y vascular) están acoplados, es decir, cuando la entrega de energía mecánica entre un sistema y otro es máxima.

Las bases de este modelo de acoplamiento ventrículo-arterial se desarrolló con métodos invasivos en animales y humanos a finales de los años sesenta, específicamente por el médico Hiroyuki Suga.

Constató esta relación de la presión intraventricular y el volumen, los cambios generados a diferente volumen ventricular, demostrando la manifestación de ley Frank Starling y también que la elastancia se mantiene constante a pesar de los cambios en las condiciones de precarga y que en condiciones de aumento de presión la elastancia presenta un curso temporal y magnitud relativamente inalterado, identificando de esta manera un valor medio de elastancia pico ( $E_{es}$  o  $E_{max}$ ), por lo que se concluye que esta variable de elastancia es estable.

Por otra parte, la elastancia arterial se explicó también con el análisis del modelo de Windkessel, que explica que el componente diastólico del flujo total de las grandes arterias elásticas resulta de alta compliance de las paredes arteriales y de la expansión radial de los vasos durante la eyección ventricular, esto les permite almacenar y entregar cíclicamente energía durante la aceleración y desaceleración del flujo.

El concepto de acoplamiento ventrículo-arterial ( $E_a/E_{es}$ ) fue inicialmente concebido por Piene y Sund para describir la interacción entre el ventrículo derecho y el sistema arterial pulmonar. Este es un modelo de análisis que predice el volumen sistólico a partir de la compleja interacción mecánica entre el ventrículo y sus sistema arterial, caracterizados a partir de sus relaciones presión-volumen de fin de sístole en función del tiempo.

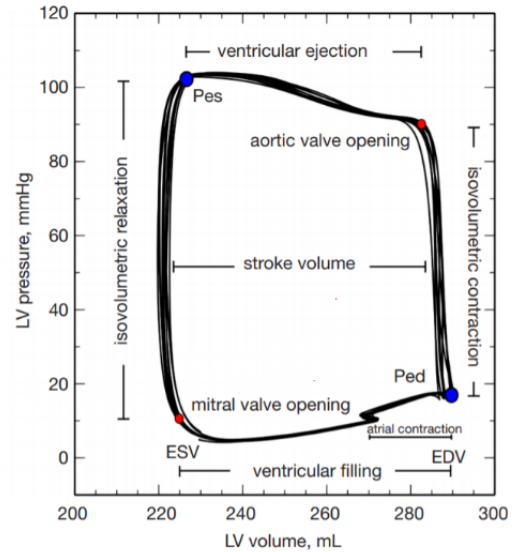
Los valores de acoplamiento ventrículo-arterial son variables dependiendo de los estudios y ubicación geográfica, Starling et al. encontraron un grado de acoplamiento de  $1.62 \pm 0.80$  y el grupo de Chen et al. valor de acoplamiento de  $1.0 \pm 0.36$ , sin embargo, muchos estudios han demostrado que cuando la relación  $E_a/E_{es}$  se acerca a la unidad, el sistema se encuentra en un nivel óptimo de eficiencia. Se habla de desacople del sistema cuando la relación es menor que la unidad ( $E_a/E_{es} < 1$ ) lo que puede ocurrir debido a un aumento de la elastancia arterial o disminución de la elastancia telesistólica. La limitante para su implementación en la práctica clínica era su naturaleza invasiva de adquirir datos.

El análisis de la interacción entre el corazón y el sistema arterial nos puede ofrecer una amplia perspectiva de las alteraciones hemodinámicas asociadas con condiciones comunes de estado de choque, insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular derecha. Además, nos puede aportar información importante acerca de su mecanismo fisiopatológico y apoyar a determinar una mejor estrategia terapéutica para corregirlo.

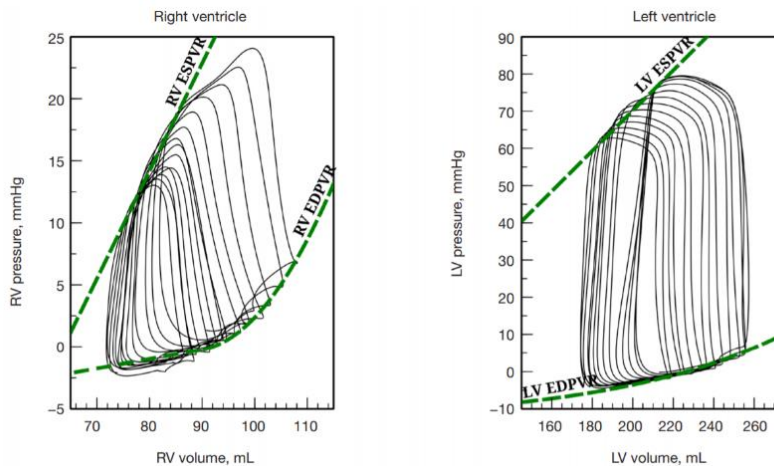
Partiendo desde lo fisiológico, nos provee entendimiento de la función cardiovascular y energética cardíaca, por ejemplo, el incremento de la rigidez arterial con la edad avanzada, este fenómeno que amplía la presión de pulso arterial se compensa con cambios en el ventrículo izquierdo y mantiene al acoplamiento entre ambos sistemas.

## El modelo de presión volumen:

En esta curva de presión volumen, es posible identificar los diferentes estadios del ciclo cardiaco y derivan también algunos parámetros esenciales de las propiedades intrínsecas ventriculares, ver siguiente figura.



En la siguiente figura se puede ver la diferencia entre ambas curvas de presión volumen, primeramente, por la diferencia de presiones y la curva de ventrículo derecho es menos rectangular que del ventrículo izquierdo.

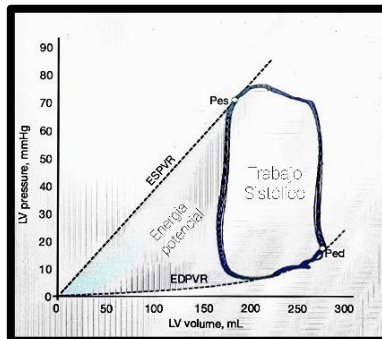


Aunque la evaluación del acoplamiento en el contexto de  $E_a/E_{es}$  ha demostrado utilidad para comprender varios procesos fisiológicos y fisiopatológicos, también tiene algunas limitaciones potenciales. En primer lugar, el volumen de corrección (VD) verdadero puede aumentar ante un remodelamiento significativo. En segundo lugar, la curva de relación de presión-volumen de fin de sístole (RPVFS) puede volverse no lineal en corazones con dilatación y remodelamiento extremos. Para constatar esta pérdida de la linealidad es necesario registrar datos a lo largo de un amplio rango de presiones, lo cual no suele ser posible realizarlo en pacientes.

## 7. Aplicación clínica diagnóstica y pronóstica

Generalmente al evaluar la interacción entre el corazón y el sistema arterial requiere que ambos sistemas (función sistólica y propiedad arterial sistémica) sean expresados en la misma unidad. Retomando lo ya descrito previamente, la función contráctil ventricular está caracterizada como una configuración de pendiente presión-volumen y la propiedad del sistema arterial como elastancia arterial  $E_a$ . Ambos términos tienen dimensiones de elastancia (cambio de presión por un cambio en volumen). Mientras que la elastancia telesistólica representa la contractilidad cardíaca, la  $E_a$  expresa todas las fuerzas extra cardíacas que se oponen a la eyección ventricular o carga arterial.

También podemos obtener información importante sobre la energética cardíaca, delimitando esta área de la curva presión-volumen, nos permite calcular el trabajo sistólico producido durante un ciclo cardíaco. El trabajo sistólico es la fracción útil de energía ventricular liberada hacia el sistema arterial para mantener el flujo sanguíneo anterógrado y proveer adecuado transporte de oxígeno y nutrientes a órganos periféricos. Además de definir el área de energía potencial, el cual representa la energía ventricular que es disipada como calor durante la relajación isovolumétrica.



## 8. Medición no invasiva del acoplamiento ventrículo arterial

Teniendo en cuenta las dificultades inherentes relacionadas con la medición de la presión intraventricular y los volúmenes, se han propuesto diferentes métodos para estimar  $E_{es}$  y  $E_a$ .

Chen y col., se basaron en una estimación empírica previa propuesta por Senzaki et al. de la elastancia promedio normalizada. Se demostró que esta elastancia normalizada en amplitud y tiempo era relativamente constante para una amplia gama de condiciones fisiológicas. Sin embargo, en el método de Chen, las variaciones individuales de este promedio se consideran utilizando la información de las herramientas de monitoreo hemodinámico no invasivas, como la ecocardiografía estándar y las mediciones de la presión arterial periférica.

El desacoplamiento derecho puede tener su origen en un problema primario de la función sistólica del VD o debido a un desacoplamiento de la carga pulmonar. La disfunción primaria del VD es una situación común en pacientes sépticos, infarto de miocardio del VD o cirugía cardíaca. Por otro lado, el aumento de la carga pulmonar se ha asociado típicamente con el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), embolia pulmonar o incluso sepsis. El equilibrio entre la función del VD y la poscarga pulmonar determinará finalmente el acoplamiento correcto.



## Evaluación ecocardiográfica del acoplamiento ventrículo arterial derecho

La ecocardiografía transtorácica 2D y 3D ha ganado un papel muy importante en el diagnóstico y estratificación pronóstica de pacientes afectados por HP.

La medición de Ees y Ea a través de bucle presión-volumen es invasiva y técnicamente exigente. Esta medición invasiva es derivada de la división entre la presión telesistólica y el volumen telesistólico (EES/ESV) y la Ea es obtenida de la división entre presión telesistólica y volumen sistólico (ESP/SV).

Por lo tanto, se buscan sustitutos simples no invasivos o semi invasivos. Uno de los sustitutos más prometedores con relevancia pronóstica es la determinación ecocardiográfica Doppler de la relación excursión sistólica del plano anular tricúspide (TAPSE)/presión PA sistólica (PASP).

La relación TAPSE/PASP se describió originalmente como un índice de acortamiento del VD in vivo en el eje longitudinal frente a la fuerza desarrollada (relación de fuerza de longitud) en pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda. Recientemente, Tello et al. publicaron los primeros datos sobre la validación del TAPSE/PSAP no invasivo mediante el análisis de un solo latido (SB) derivado del bucle de PV invasivo.

El TAPSE/PSAP surgió como un predictor independiente de Ees/Ea invasivo en pacientes con hipertensión arterial pulmonar y HPTEC. Aplicando este índice al concepto de acoplamiento invasivo VA, el TAPSE debería representar la contracción del ventrículo derecho Ees y la PSAP como la poscarga arterial Ea.

- A. Schmeisser et al. en 2020 encontraron que la PSAP correlaciona fuertemente con la Ea invasiva ( $r=0.74$ ,  $P < 0.001$ ) y, además, representó al menos parcialmente la poscarga del ventrículo derecho. El TAPSE correlacionó sólo ligeramente con la Ees y se relaciona inversamente con la poscarga Ea o PSAP. Sin embargo, un reflejo de la contracción aumentada del VD (regulación Homeométrica) al aumento de la poscarga medido por el TAPSE requeriría una correlación positiva entre este último y la Ea o PSAP. Por lo tanto, concluyen que el TAPSE no representa la contractilidad per se. Si no que representa la deformación longitudinal del VD afectada por la contracción intrínseca, pulsatilidad y poscarga no pulsátil. De hecho, la relación muy estrecha de TAPSE con Ees/Ea invasivos, fue significativamente más cercana que su correlación con Ees y con la asociación inversa con la Ea de poscarga, apoya la hipótesis de que TAPSE en sí es un sustituto del VD y acoplamiento VA.
- B. En el contexto de la HP secundaria a una cardiopatía izquierda, como en la insuficiencia cardíaca con FE conservada y reducida, Guazzi et al., combinaron la capacidad funcional evaluada por prueba de esfuerzo cardiopulmonar y acoplamiento VD-PA, según lo evaluado por TAPSE/PASP. El grupo con desacoplamiento VD-PA expresado por un cociente TAPSE/PASP  $< 0,36$  mm/mmHg tuvo peor capacidad funcional y el peor resultado en términos de eventos cardíacos.
- C. Tello y col. validaron el índice TAPSE/PASP como método fiable para la evaluación del acoplamiento VD-PA en pacientes con HP idiopática y tromboembólica grave: un valor

de corte de TAPSE/PASP  $<0,31$  mm/mmHg pudo predecir el desacoplamiento arterial del VD, definido como  $Ees / Ea <0,805$ , con una sensibilidad del 87,5% y una especificidad del 75,9%.

En conclusión, el índice TAPSE/PASP es fácil de realizar a la cama del paciente y que podría usarse para la identificación temprana del desacoplamiento entre el ventrículo derecho y la arteria pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar, fomentando la implementación de la terapia para la descarga del ventrículo derecho, antes de que se produzca la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, se necesitan más estudios para evaluar el posible beneficio de esta relación en las estrategias actuales de evaluación de riesgos para la HP grave.

## **Disfunción del ventrículo derecho y acoplamiento**

### **9. Generalidades**

El ventrículo derecho tiene un papel importante en el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica. Esto se pone de manifiesto en situaciones que generan su disfunción aguda o crónica, ya sea debido a fenómenos intrínsecos que lo alteren (por ejemplo, infarto del ventrículo derecho) o secundario al aumento de su poscarga (por ejemplo, por hipertensión pulmonar o por cardiopatías congénitas con sobrecarga y falla crónica del ventrículo derecho). El modelo de  $Ea/Ees$  aplicado al ventrículo derecho podría esclarecer los mecanismos asociados a estos trastornos.

El modelo de acoplamiento ventrículo arterial también ha sido utilizado en la evaluación del tratamiento de la falla del ventrículo derecho. En un modelo porcino de disfunción aguda del ventrículo derecho (inducida por episodios repetidos de isquemia y reperfusión, junto con la constricción temporaria de la arteria pulmonar), se evaluó el efecto del levosimendan sobre los parámetros de acoplamiento ventricular derecho. La inducción de falla ventricular derecha aguda generó una disminución de la  $Ees$  derecha y un aumento de la  $Ea$  derecha, lo que disminuyó la inversa del acoplamiento (es decir,  $Ees/Ea$ ) ( $1,23 \pm 0,38$  a  $0,64 \pm 0,21$ ;  $p < 0,3$ ). El tratamiento con levosimendan aumentó la  $Ees$  derecha y redujo la  $Ea$ , restaurando el acoplamiento ventrículo-arterial a valores normales ( $Ees/Ea = 1,54 \pm 0,51$ ).

En los pacientes con HPTEC la disfunción del ventrículo derecho (VD) puede limitar la generación de presión pulmonar tanto en reposo como durante el ejercicio, lo que da como resultado una subestimación de la gravedad de la enfermedad. La evaluación hemodinámica invasiva mediante cateterismo cardíaco derecho es la prueba diagnóstica estándar de oro y estos datos son el principal determinante del pronóstico.

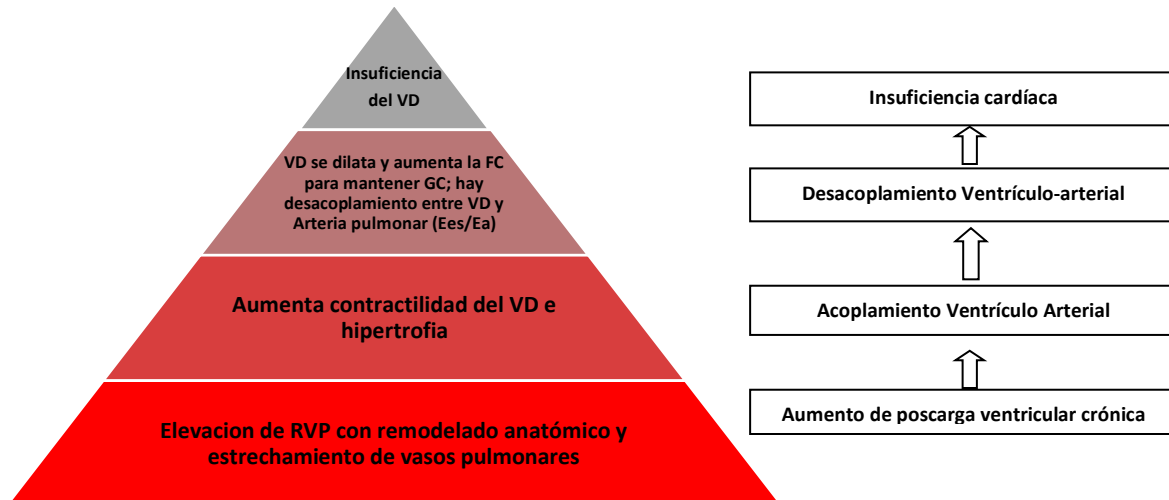
El subdiagnóstico de la disfunción del VD en estos pacientes y la comprensión limitada de su curso clínico son necesidades clínicas importantes que no se conocen. El concepto de acoplamiento ventriculoarterial ( $Ees/Ea$ ) y reserva energética del VD puede ofrecer una nueva visión de la fisiopatología de la HPTEC y definir con mayor precisión el estado de la enfermedad.

En pacientes con un diagnóstico clínico de HPTEC (McCabe et al. 2014), HP y esclerosis sistémica asociada (Tedford et al. 2013), y aquellos con HP y sin falla manifiesta del VD (Kuehne et al. 2004), demostraron que el desacoplamiento de  $Ees/Ea$  se debía a un aumento desproporcionado de  $Ea$  y la incapacidad para aumentar la contractilidad ( $Ees$ ). Estas

observaciones sugieren que, en la fase inicial de la hipertensión pulmonar, la disminución del acoplamiento Ees/Ea se refleja principalmente en un aumento de la poscarga (Ea) y un aumento insuficiente de la contractilidad del VD. Sin embargo, en la etapa tardía, la progresión del estado patológico conduce al desarrollo clínico de insuficiencia cardíaca derecha y deteriora aún más el acoplamiento Ees/Ea debido a la disminución de la contractilidad (Ees) (Kuehne et al. 2004). Si bien existe la posibilidad de que el acoplamiento Ees/Ea se utiliza como marcador de la función del VD e ilustre la transición de la adaptación del VD a la mala adaptación del VD, aún no está claro en qué relación de acoplamiento específico el VD se desacopla del AP.

## 2. Adaptación del ventrículo derecho sobrecarga de presión en pacientes con HPTEC antes y después de la tromboendarterectomía

El aumento de la resistencia vascular pulmonar conlleva a remodelamiento anatómico de la vasculatura pulmonar, estrechamiento luminal y consiguiente sobrecarga de presión del VD. Dependiendo de la etiología de la hipertensión pulmonar, el comportamiento de la adaptación del ventrículo derecho es muy diferente al ventrículo izquierdo, por ejemplo en paciente con hipertensión arterial pulmonar (grupo 1) la insuficiencia del VD se puede presentar a muy largo plazo, parece ser la punta del iceberg después de una alteración hemodinámica continua. Inicialmente ocurre adaptación homeométrica caracterizado por incremento del grosor parietal; cuando el mecanismo compensatorio falla para mantener el acoplamiento VA, el ventrículo derecho tiende a crecer (adaptación heterométrica) a fin de mantener un volumen sistólico efectivo.



Guihaire et al. realizaron un modelo en animales de hipertensión pulmonar crónica inducida por oclusión de la arteria pulmonar izquierda y embolización de lado derecho, logrando elevación de la PAPm, Ea y Ees, las cuales eran significativamente mayores que en el grupo control. Debido al incremento menor de la Ees en relación con Ea, la inversa del acoplamiento ventrículo arterial Ees/Ea fue significativamente menor en el grupo de HPC respecto al grupo control, indicando desacople ventrículo arterial.

Como consecuencia de la HP, la presión arterial pulmonar media y la resistencia aumentan y son típicamente del orden de  $49 \pm 19$  mmHg y  $1.015 \pm 454$  dyn \* seg \* cm<sup>-5</sup>, respectivamente, en una cohorte tratada quirúrgicamente. Esto a su vez conduce a cambios hemodinámicos y remodelación del ventrículo derecho. Los volúmenes telesistólico y telediastólico aumentan mientras que la fracción de eyección se deteriora. Además, las propiedades diastólicas de ambos ventrículos se ven afectadas a medida que aumentan las presiones diastólicas del VD y se produce un desplazamiento de la pared septal hacia la izquierda.

#### **IV. Planteamiento del problema**

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica es una enfermedad con alto impacto en la calidad de vida y supervivencia de los pacientes, con una incidencia variable dependiendo de la región geográfica que va desde el 1 al 10%. En México actualmente no hay datos concluyentes de la estadística, pero se tiene reporte de una prevalencia alrededor del 3% con un predominio en la edad media, obesidad, comorbilidades y neumopatía crónica avanzada, que comparados de otros registros como en Europa, Estados Unidos, Japón y Canadá que la edad media de presentación es a partir de los 63 años.

En México no existe diferencia en el predominio del sexo como en el resto del mundo (REMEHIP), antecedente de TVP en el 46% y poca prevalencia de factores de riesgo altamente trombótico como lupus eritematoso sistémico y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en un 6 y 8%, respectivamente. No podemos excluir la posibilidad de factores genéticos.

La ecocardiografía es una herramienta que más allá de apoyar en el diagnóstico, también nos provee de mucha información anatómica, funcional y hemodinámico que impactaría en el pronóstico del paciente, ya que, al detectar primeramente alta probabilidad de hipertensión pulmonar, se inicia un protocolo diagnóstico y llegar al tratamiento oportuno. Se ha investigado mucho sobre como valorar la funcionalidad biventricular, y dirigido al ventrículo derecho contamos con los métodos longitudinales de TAPSE y Onda S', circunferencial con fracción de acortamiento, con método Doppler para valorar el índice de rendimiento miocárdico, strain longitudinal y ecocardiograma 3D, e interesantemente índices que ayudan mucho a comprender la interacción entre el ventrículo y arteria.

## **V. Justificación**

La hipertensión pulmonar es una enfermedad compleja con gran repercusión hemodinámica que cuando no es diagnosticada y tratada oportunamente conlleva a una alta mortalidad. Y esto toma importancia ya que en el grupo 4 de hipertensión pulmonar causado por obstrucción de las arterias pulmonares es potencialmente curable, en relación con la accesibilidad de los trombos, habilidad del centro y parámetros hemodinámicos que ofrezcan un menor riesgo quirúrgico. Este estudio surge de la necesidad de contar con marcadores pronóstico en el PO a corto, mediano o largo plazo. En nuestro país tenemos la problemática de la falta de diagnóstico, aplicando el algoritmo sugerido por las guías internacionales. Además, que existe solo un centro en el país para la realización de la Endarterectomía Pulmonar.

Uno de los marcadores pronóstico que más se asocian con los resultados de la cirugía son las resistencias vasculares pulmonares, que establecen el desenlace postoperatorio inmediato, mediato y a largo plazo, sin embargo, dentro de las publicaciones no la RVP no son una contraindicación absoluta, porque surge la pregunta si existe un parámetro de función que infiera el daño del acoplamiento ventrículo-vascular y tener un parámetro que sea más sensible y específico.

Es muy importante saber bien sobre la funcionalidad cardiovascular, el cual implica en este contexto, la función del ventrículo derecho y su relación con la arteria pulmonar, partiendo de la primicia del acoplamiento ventrículo arterial con referencia a la elastancia de ambos, como aquella condición o propiedad de resistencia entre ambos sistemas, y que en paciente con hipertensión pulmonar se encuentra alterado, esto ayudaría a analizar el comportamiento de ambos y detectar antes y después de la cirugía sobre su pronóstico en supervivencia, el cual no encontramos información actual sobre este tema.

## **VI. Pregunta de investigación**

¿Cuál es el impacto del acoplamiento ventricular derecho a la postcarga de la arteria pulmonar en la mortalidad de los pacientes con diagnóstico de HPTEC tratados con tromboendarterectomía?

## **VII. Objetivos de la investigación**

### **General**

Conocer el impacto del acoplamiento ventricular derecho a la postcarga de la arteria pulmonar en el pronóstico de los pacientes con diagnóstico de HPTEC sometidos a tromboendarterectomía.

### **Específicos**

- Describir la variabilidad hemodinámica de pacientes con diagnóstico de HPTEC
- Identificar a los factores asociados al índice de acoplamiento ventrículo arterial
- Caracterizar los factores asociados con la defunción de los pacientes con diagnóstico de HPTEC
- Conocer el impacto de la tromboendarterectomía en la clase funcional del paciente con HPTEC

## **VIII. Hipótesis**

Los pacientes con diagnóstico de HPTEC que fueron sometidos a tromboendarterectomía y que presentaron un menor índice de acoplamiento preoperatorio tendrán mayor tasa de mortalidad.

## **IX. Material y métodos**

### **a) Diseño del estudio**

Estudio retrospectivo de casos y controles, anidado en una cohorte de pacientes con diagnóstico de HPTEC tratados con tromboendarterectomía en los últimos 10 años en el Instituto Nacional de Cardiología.

### **b) Población y muestra**

Pacientes con diagnóstico final de HPTEC seguidos en el departamento de Cardioneumología del Instituto Nacional de Cardiología del año 2011 al 2021.

### **c) Criterios de inclusión**

Personas de ambos sexos y que recibieron tratamiento con tromboendarterectomía.

### **d) Criterios de exclusión**

Pacientes que no tengan diagnóstico de hipertensión pulmonar del grupo IV o paciente con diagnóstico de HPTEC, pero no hayan sido candidatos a tratamiento quirúrgico.

e) Variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de Medición	Valor
<b>Edad</b>	Edad en años	Cuantitativa	Discreta	Numérico
<b>Sexo</b>	Masculino/Femenino	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si-No
<b>Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica</b>	PAPm >20 mmHg, PCP <15 mmHg y RVP >3 UW secundaria a obstrucción de la arteria pulmonar después de 3 meses de anticoagulación eficaz	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si-No
<b>Tiempo de diagnóstico-endarterectomía</b>	Periodo o magnitud en días desde la fecha del diagnóstico hasta la realización de la cirugía	Cuantitativa	Discreta	Numérico (días)
<b>Tiempo de diagnóstico-último seguimiento</b>	Periodo o magnitud en días desde la fecha del diagnóstico hasta la última visita para valorar evolución	Cuantitativa	Discreta	Numérico (días)
<b>Índice de acoplamiento ventrículo arterial pulmonar</b>	Relación entre función ventricular derecho y arteria pulmonar. Medición con ecocardiografía aplicando la fórmula de PSAP/TAPSE	Cuantitativa	Continua	Numérico
<b>PSAP</b>	Presión sistólica de la arteria pulmonar estimado por ecocardiografía con fórmula de Bernoulli con el jet regurgitante tricúspideo	Cuantitativa	Discreta	Numérico
<b>TAPSE</b>	Excursión sistólica del plano del anillo	Cuantitativa	Discreta	Numérico

	tricúspideo, medida con ecocardiograma transtorácico en modo M a nivel del anillo tricúspideo en vista 4 cámaras. Normal >17 mm			
<b>RVP</b>	Son las fuerzas que se oponen al flujo a través del lecho vascular pulmonar expresado en unidades Wood y conversión a $\text{dinas}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$	Cuantitativa	Continua	Numérico ( $\text{dinas}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ y unidad Wood)
<b>Índice cardíaco</b>	Parámetro hemodinámico que relaciona el gasto cardíaco entre el área de superficie corporal Normal >2.2	Cuantitativa	Continua	Numérico
<b>Clase funcional</b>	Escala de clasificación de gravedad de la insuficiencia cardíaca que divide en cuatro categorías o clases, en función de su limitación al ejercicio físico	Cualitativa	Ordinal	I, II, III y IV
<b>Caminata de 6 minutos</b>	Es una prueba que evalúa de forma integrada la respuesta de los sistemas respiratorio, cardiovascular, metabólico, músculo esquelético y neurosensorial al estrés impuesto por el ejercicio.	Cuantitativa	Continua	Numérico (metros)
<b>NT-ProBNP</b>	Propéptido natriurético cerebral N-terminal de utilidad diagnóstica y pronóstica en pacientes con insuficiencia cardíaca	Cuantitativa	Continua	Numérico
<b>Muerte</b>	Muerte	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si-No



#### **f) Obtención y captura de datos**

Los datos fueron obtenidos mediante los expedientes clínicos electrónicos y físicos de los pacientes incluidos. El diagnóstico primario de HPTEC se basó en la medición invasiva por cateterismo derecho con angiografía y gammagrafía pulmonares ventilación/perfusión. Se revisaron los ecocardiogramas para obtener TAPSE y presión sistólica de la arteria pulmonar.

#### **g) Análisis estadístico**

Las variables categóricas fueron descritas usando frecuencias y porcentajes, mientras que para las variables cuantitativas usamos media y desviación estándar, o mediana y rango intercuartil, de acuerdo con su distribución (Prueba de Kolmogorov-Smirnov). Las variables de interés fueron comparadas mediante la prueba de Chi<sup>2</sup> de Pearson para variables categóricas y la prueba U de Mann-Whitney o la prueba t de Student para variables continuas, de acuerdo con su distribución. Y prueba de Kaplan-Mayer para la supervivencia.

## X. Resultados

Se incluyeron en total 60 pacientes en el periodo comprendido de 2011 al 2021 con diagnóstico de HPTEC que fueron candidatos a tratamiento con tromboendarterectomía, de los cuales 55% (n=33) fueron hombres y la mediana de edad fue para toda la cohorte de 43.87 años (RIQ 14-79). De acuerdo con la clasificación de la clase funcional NYHA, más del 50% se encontraba en clase funcional III.

Además, se evaluaron los parámetros hemodinámicos en el periodo prequirúrgico y postquirúrgico (Tabla 1). Respecto a los parámetros prequirúrgicos, la mediana de presión de la aurícula derecha fue de 7 mmHg (4-10), la mediana de presión sistólica arterial pulmonar fue de 80.93 mmHg (19-135 mmHg) y la media de la presión arterial pulmonar-media fue de 46.14 mmHg (11-98 mmHg). La mediana del índice de acoplamiento ventrículo arterial en el prequirúrgico fue de 0.18 (RIQ 0.12-0.25). En el periodo postquirúrgico, la mediana de presión de la aurícula derecha fue de 5 mmHg (5-10 mmHg), la mediana de presión sistólica arterial pulmonar fue de 54 mmHg (41.5-70 mmHg) y la mediana de la presión arterial pulmonar-media fue de 34.36 mmHg (25-41.75 mmHg). La mediana del índice de acoplamiento ventrículo arterial fue de 0.33 (0.24-0.45).

En la tabla 1 y 2 se describen el resto de las variables pre y postoperatorias de interés.

<b>Tabla 1. Características preoperatorias.</b>	
<b>Variable</b>	<b>Media (DE) o Mediana (rango intercuartil) *</b>
<b>Sexo, n (%)</b>	
Mujer	27 (45)
Hombre	33 (55)
<b>Edad, años</b>	43.87 (15-79)
<b>Presión de aurícula derecha, mmHg</b>	7 (4-10)
<b>Presión sistólica del ventrículo Derecho, mmHg</b>	80.11 (21.72)
<b>Presión Diastólica Final del Ventrículo derecho, mmHg</b>	8 (2-10)
<b>Presión Sistólica Arterial Pulmonar, mmHg</b>	80.93 (19.78)
<b>Presión Diastólica Arterial Pulmonar, mmHg</b>	25.86 (10.13)
<b>Presión Arterial Pulmonar-media, mmHg</b>	46.14 (11.98)
<b>Presión Capilar Pulmonar, mmHg</b>	8 (6-12)
<b>Índice Cardíaco</b>	2.4 (1.8-2.8)
<b>Resistencia Vascular Pulmonar, unidades Wood</b>	9.15 (4.66)
<b>Resistencia Vascular Pulmonar, Dinas</b>	720 (439.5-961)
<b>Clase Pre, n (%)</b>	
II NYHA	22 (36.7)
III NYHA	33 (55)
IV NYHA	5 (8.3)
<b>Acoplamiento ventrículo arterial</b>	0.18 (0.12-0.25)

\*La distribución de los datos se evaluó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

<b>Tabla 2. Características postoperatorias.</b>	
<b>Presión Sistólica Arterial Pulmonar-post 1, mmHg</b>	54 (41.5-70)
<b>Presión Sistólica Arterial Pulmonar-post 2, mmHg</b>	49.5 (34.25-60)
<b>Presión Arterial Pulmonar-media, mmHg</b>	34.36 (25-41.75)
<b>Índice Cardíaco</b>	2.3 (1.88-2.7)
<b>RVP UW</b>	3.4 (2.48-4.88)
<b>RVP-Dinas</b>	289 (205-464)
<b>Clase, n (%)</b>	
II NYHA	32 (53.3)
III NYHA	16 (26.7)
IV NYHA	3 (5)
<b>Presión Arterial Pulmonar-Largo Plazo, mmHg</b>	43.73 (19)
<b>Índice Cardíaco-Largo Plazo</b>	2.70 (2.30-3.35)
<b>Resistencia Vascular Pulmonar-Largo Plazo, dinas</b>	228.5 (170.5-381.2)
<b>Aurícula Derecha, mmHg</b>	5 (3-10)
<b>Presión Sistólica Ventrículo Derecho, mmHg</b>	46.73 (30-69)
<b>Presión Diastólica Final Ventrículo Derecho, mmHg</b>	4.2 (2-5)
<b>Presión Sistólica Arterial Pulmonar-post, mmHg</b>	43 (32-57)
<b>Acoplamiento Pos</b>	0.33 (0.24-0.45)
<b>Acoplamiento Último</b>	0.41 (0.184)
<b>Tiempo de diagnóstico a la cirugía, días</b>	74.5 (24.4-143.3)
<b>Mortalidad postoperatorio inmediato, n (%)</b>	10 (16.7)
<b>Mortalidad postoperatorio tardío, n (%)</b>	0

*\*La distribución de los datos se evaluó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.*

*\*Post1 y Post2 hace referencia a la medición de seguimiento que en promedio fue de 3 a 6 meses*

Realizamos un análisis comparativo de las variables relacionadas con el pronóstico de los pacientes con HPTEC tratados con tromboendarterectomía, en el cual observamos que tanto la presión sistólica arterial pulmonar, como la presión media de la arteria pulmonar disminuyó significativamente ( $p=0.002$ ). La resistencia vascular pulmonar medida en unidades Wood y Dinas disminuyó de manera significativa ( $p<0.001$ ). Finalmente, el acoplamiento ventrículo arterial pulmonar, mejoró significativamente ( $<0.001$ ). No hubo diferencia en los valores de índice cardíaco y de la aurícula derecha no fue significativa. La mortalidad se presentó en el 100% en el posquirúrgico inmediato.

En la siguiente tabla se demuestra el análisis comparativo entre los dos grupos de pre y post quirúrgico.

<b>Tabla 3. Análisis comparativo univariado pre y postquirúrgico.</b>			
<b>Variable</b>	<b>Prequirúrgico Media (DE) o Mediana (RIQ)</b>	<b>Postquirúrgico Media (DE) o Mediana (RIQ)</b>	<b>Valor de P</b>
<b>Presión de aurícula derecha, mmHg</b>	7 (4-10)	5 (3-10)	<b>0.641</b>
<b>Presión sistólica arterial pulmonar, mmHg</b>	80.93 (19.78)	49.5 (34.25-60)	0.002
<b>Presión media de la arterial pulmonar</b>	46.14 (11.98)	34.36 (25-41.75)	<0.001
<b>Índice cardiaco</b>	2.4 (1.8-2.8)	2.3 (1.88-2.7)	<b>0.771</b>
<b>Resistencia vascular pulmonar, unidades, Wood</b>	9.15 (4.66)	3.4 (2.48-4.88)	<0.001
<b>Resistencia vascular pulmonar, Dinas</b>	720 (439.5-961)	289 (205-464)	<0.001
<b>Clase funcional, n (%)</b>			<b>0.199</b>
II NYHA	22 (36.7)	32 (53.3)	
III NYHA	33 (55)	16 (26.7)	
IV NYHA	5 (8.3)	3 (5)	
<b>Acoplamiento ventrículo arterial</b>	0.18 (0.12-0.25)	0.33 (0.24-0.45)	<0.001
<b>NT pro-BNP</b>	2090 (450-5187)	537 (280-1100)	<0.001
<b>Caminata 6 Minutos</b>	295.5 (128.5)	427.8 (141.4)	<0.001

Se realizó un análisis comparativo entre pacientes muertos y vivos.

<b>Tabla 4. Análisis comparativo univariado.</b>			
<b>Variable</b>	<b>Muertos (n=10) media (DE) o mediana (RIQ)</b>	<b>Vivos (n=50) media (DE) o mediana (RIQ)</b>	<b>Valor de P</b>
<b>Sexo, n (%)</b>			
Mujer	7 (70)	20 (40)	
Hombre	3 (30)	30 (60)	<b>0.097</b>
<b>Edad, años</b>	41.1 (15.3)	44.4 (16)	<b>0.538</b>
<b>Presión sistólica arterial pulmonar pre, mmHg</b>	92 (18)	80 (19)	<b>0.063</b>
<b>Presión sistólica arterial pulmonar post, mmHg</b>	87 (80-92)	53 (40-61)	<0.001
<b>Presión arterial pulmonar-media pre</b>	58 (13)	44 (11)	0.023
<b>Presión arterial pulmonar-media post</b>	50 (42-52)	32 (25-37)	<0.001
<b>Índice cardiaco pre</b>	2.47 (1.70-3.38)	2.22 (1.84-2.80)	<b>0.826</b>
<b>Índice cardiaco post</b>	2 (1.5-2.7)	2.3 (1.9-2.7)	<b>0.308</b>
<b>Resistencia Vascular Pulmonar, unidades Wood-pre</b>	8.80 (7.20)	9 (3.82)	<b>0.248</b>
<b>Resistencia Vascular Pulmonar, unidades Wood-post</b>	6 (5-10)	3 (2-4)	0.002
<b>Clase funcional Pre, n (%)</b>			<b>0.441</b>
II NYHA	5 (50)	17 (34)	
III NYHA	5 (50)	28 (56)	
IV NYHA	0 (0)	5 (10)	
<b>Clase funcional Post, n (%)</b>			<b>0.328</b>
II NYHA	0 (0)	32 (64)	
III NYHA	1 (100)	15 (30)	
IV NYHA	0 (0)	3 (6)	
<b>Acoplamiento ventrículo-vascular pre</b>	0.21 (0.11-0.25)	0.18 (0.12-0.25)	<b>0.874</b>
<b>Acoplamiento ventrículo-vascular post</b>	0.22 (0.17-30)	0.31 (0.25-0.45)	0.024
<b>Delta de acoplamiento</b>	0.02 (0.06)	0.12 (0.02)	0.020
<b>NT pro-BNP pre</b>	6185 (2298-10071)	2090 (450-5084)	<b>0.270</b>
<b>NT pro-BNP pos</b>	1603 (867-2339)	426 (280-1080)	<b>0.181</b>
<b>Caminata 6 minutos pre</b>	239 (165-375)	314 (204-368)	<b>0.766</b>
<b>Caminata 6 minutos pos</b>	NA	420 (370-534)	<b>NA</b>
<b>Tiempo de diagnóstico a la cirugía, días</b>	72.5 (21.8-942.5)	74.5 (25.5-137.8)	<b>0.579</b>

## **XI. Discusión**

Resultados narrativo: La información obtenida de este trabajo es muy interesante, debido a que existen varias diferencias comparados con los informes internacionales, en primera instancia llama la atención los valores tan bajos del índice de acoplamiento al momento del diagnóstico con un rango intercuartil de 0.12 a 0.25, el cual se debe a la gran desproporción de presión sistólica de arteria pulmonar y el impacto a la función longitudinal del ventrículo derecho. Surgen interrogantes como: es el tiempo en el retraso en el diagnóstico y la resolución que se asocia a un mayor desacoplamiento ventrículo-vascular, la severidad de la HP, o tan solo una mayor adaptación y tolerancia del del VD en la población mexicana. La mejoría que se presenta en el posquirúrgico es estadísticamente significativa 0.33 (0.24-0.45) con valor de  $P < 0.001$  y así también comparado con los pacientes vivos contra muertos el valor de  $P$  fue de 0.024, sin embargo, este punto de corte no se asoció a una mayor mortalidad en el PO como era de esperarse. Si en el impacto a largo plazo en aquellos que mejor el acoplamiento ventrículo-vascular, entendible y esperado al disminuir la obstrucción mecánica.

No hay diferencia con respecto al sexo, tanto en el periodo prequirúrgico y postquirúrgico, así como en vivos contra muertos, el cual se ha publicado en otros centros de otros países el predominio del sexo femenino. Valores hemodinámicos de presión sistólica y media de la arteria pulmonar con resistencias pulmonares mostraron una diferencia significativa con reducción importante y esperada de los pacientes vivos. No se observó diferencia entre ambos grupos de vivos contra muertos en la caminata de 6 minutos, clase funcional y tiempo de diagnóstico-tratamiento.

A pesar de estas diferencias en general del acoplamiento ventrículo arterial, también tomamos en cuenta un parámetro nuevo para observar el comportamiento hemodinámico e interrelación entre VD y AP, el delta de acoplamiento, en el cual se demuestra que en el grupo de muertos, solo hay una mejoría de 0.02 del índice y en el grupo de vivos es de 0.12, con una significancia estadística de 0.02, lo que infiere que aquellos pacientes en los cuales no hay mejoría en el acoplamiento ventrículo-vascular, son los pacientes que tienen mayor mortalidad de corto plazo en comparación con aquello en los cuales hubo incremento del mismo. Esto se debe posiblemente a que quedaron trombos residuales o el daño vascular es mayor a lo esperado.

Entonces este trabajo tuvo el objetivo de conocer y examinar la adaptación del ventrículo derecho a poscarga muy aumentada en pacientes con hipertensión pulmonar. En combinación con parámetros hemodinámicos de rutina, la ecocardiografía tiene la posibilidad de evaluar la función ventricular derecho con varios parámetros establecidos, así como valorar su remodelado, poscarga y propiedades contráctiles. Usando este abordaje, determinamos como el ventrículo derecho se adapta a su poscarga y sus modificaciones con el tratamiento dado e incluso considerar tratamiento temprano con vasodilatadores pulmonar selectivo como SGcS.

Actualmente se tiene más información que apoya que no solo la reducción de la función contráctil es la condicionante de fracaso ventricular, si no el desacoplamiento ventrículo-arterial, el cual toma en cuenta parámetros de función ventricular longitudinal y la relación con su poscarga arterial.

En contraste a la hipertensión pulmonar de otras etiologías, la HPTEC es potencialmente curable, después de una endarterectomía exitosa, la hemodinámica vascular pulmonar revierte. Varios estudios y experimentos han demostrado que el ventrículo derecho tiene la extraordinaria habilidad de revertir el remodelado después de la cirugía, a pesar de su función severamente afectada por la enfermedad.

Se han propuesto varios métodos para cuantificar la poscarga sin el uso de catéteres de conductancia tanto para el ventrículo derecho como para el izquierdo, algunos incluso de forma completamente no invasiva. El método simplificado de cálculo de  $Ea\text{-pulm}$  i y  $Ees\text{-RV}$  i a partir de mPAP y mediciones volumétricas nos pareció más razonable, ya que era sencillo de calcular y los datos hemodinámicos estaban fácilmente disponibles durante un largo período posoperatorio.

El acoplamiento ventrículo-arterial eficaz entre la vasculatura arterial pulmonar y el ventrículo derecho expresado como la relación  $Ea\text{-pulm}/Ees\text{-RV}$  o PSAP/TAPSE por ecocardiograma se incrementó notablemente antes de la tromboendarterectomía, lo que indica un desacoplamiento severo, es de hacer énfasis que, a comparación de otras poblaciones de otros estudios, se observa valores muy bajos de acoplamiento como ya se mencionó previamente. Sin embargo, la poscarga del VD se redujo en un 40% después de la cirugía y, por lo tanto, mejoró el acoplamiento ventrículo-arterial a pesar de que las propiedades contráctiles aún estaban comprometidas, lo que refleja una transferencia de energía suficiente del VD al sistema arterial pulmonar.

Esencialmente, la tromboendarterectomía revierte el aumento de la poscarga del VD en estos pacientes con HPTEC. Nuestros datos muestran que la función del VD depende en gran medida de la postcarga y que puede volver a la normalidad una vez que disminuye la poscarga arterial pulmonar normal y se restablece el acoplamiento ventriculoarterial del VD. Esto concuerda bien con los datos de Kerbaul et al., Quienes demostraron en un modelo animal de embolia arterial pulmonar que el levosimendan es superior a la dobutamina para mejorar el acoplamiento ventrículo-arterial porque no solo aumenta el Ees (como lo hace la dobutamina) sino que reduce suficientemente el Ea. Aunque la contractilidad mejoró más con el tratamiento con dobutamina, el acoplamiento ventrículo-arterial fue mejor con levosimendan porque la poscarga fue casi la mitad del valor encontrado con dobutamina.

Los cambios hemodinámicos fueron paralelos a la remodelación inversa de los volúmenes del VD y una mejora en la fracción de eyección. El volumen telesistólico disminuyó en un 40% mientras que la fracción de eyección casi se duplicó. Esto se ha descrito anteriormente; sin embargo, es notable que el VD mantenga la capacidad de sufrir remodelado inverso a pesar de su función severamente reducida antes de la endarterectomía.

Es de destacar que el VD también estaba considerablemente hipertrofiado, lo que sugiere que están involucradas tanto la hipertrofia de los miocitos como la adaptación intersticial. Sin embargo, los volúmenes de VD y los valores de FE mejoraron parcialmente. Como la poscarga del VD y el acoplamiento ventriculoarterial cambiaron, estos parámetros parecen tener un papel fundamental en la remodelación y la remodelación inversa.

La remodelación instantánea del VD también sugiere que no medimos simplemente un efecto hemodinámico a corto plazo, sino una restauración duradera de la función arterial pulmonar y ventricular.

## **XII. Conclusiones**

En conclusión, sabemos que el acoplamiento ventrículo-arterial ( $E_a/E_{es}$ ) es un índice que traduce el rendimiento mecánico cardiovascular, dado por el balance entre el consumo miocárdico de oxígeno y la energía mecánica requerida para desarrollar este trabajo.

Los datos de este estudio representa la cohorte de pacientes del único centro de referencia nacional de Hipertensión Pulmonar con programa de Endarterectomía Pulmonar desde el 1989, este estudio permitió conocer que este método no invasivo, evalúa la relación de presión/volumen, mediante la identificación del latido único resultó ser un factor pronóstico a largo plazo para el desenlace en los pacientes PO de Tromboendarterectomía Pulmonar por HPTEC, en aquellos que mejoró el acoplamiento ventrículo-arterial al seguimiento se relacionó con mayor supervivencia, sin embargo los que permanecieron con acoplamiento ventrículo-arterial igual, incrementó la mortalidad. Es interesante identificar nuestra población mexicana ya que las características son diferentes a otras cohortes de lo publicado internacionalmente. Destacando un menor acoplamiento ventrículo-arterial pulmonar y que no fue un parámetro de impacto único asociado a la mortalidad.

Aún quedan preguntas que responder a esto, ¿la adaptación del VD en la población es mejor?, el tiempo del diagnóstico y la remoción de los trombos es una asociación, el genotipo de la población, y si existe un punto de corte que determine a largo plazo la persistencia de hipertensión pulmonar.



## **XII. Consideraciones éticas**

En este estudio se realizó recolección de los datos de manera retrospectiva, por medio de la revisión de expediente electrónico, sin la necesidad de realizar intervención en abordaje diagnóstico o tratamiento. Se siguieron los lineamientos éticos establecidos en la normatividad vigente. Con base a que el proyecto se cataloga sin riesgo y solo se realiza recolección de datos de los expedientes electrónicos. No requirió consentimiento informado.

### XIII. Referencias

1. Zayas, N. Et al. Hipertensión pulmonar por tromboembolia crónica. Documento de consenso. Archivos de Cardiología de México. 2017; 87 (suplemento 2): 1-15
2. Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019; 53: 1801915 [https://doi.org/10.1183/13993003.01915-2018].
3. Galiè N, Humbert M, Vachiery J, Gibbs S, Lang I, Simonneau G et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorse by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation. Euro Heart J 2015; 46: 903-75.
4. Papamatheakis et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. JACC Vol. 76, No. 18, 2020. November 3, 2020: 2155-69. Doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.074
5. López Gude, M. J., Santos-Lozano, A., Pérez de la Sota, E., Centeno Rodríguez, J., Pérez Vela, J. L., Velázquez, M. T., Cortina Romero, J. M. (2018). Manejo de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Experiencia de un centro de referencia nacional. Cirugía Cardiovascular, 77-85. doi: 10.1016/j.circv.2017.11.001
6. Piene, H. Interaction between the right heart ventricle and its arterial load: a quantitative solution. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 238(6), H932-H937. doi:10.1152/ajpheart.1980.238.6.h932
7. Rolf et al.: Right ventricular adaptation to pulmonary pressure load in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension before and after successful pulmonary endarterectomy – a cardiovascular magnetic resonance study. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance 2014 16:96. DOI: 10.1186/s12968-014-0096-7.
8. López Gude, M. J. et al. Tromboendarterectomía pulmonar en 106 pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Archivos de Bronconeumología, 51(10), 502-508. doi: 10.1016/j.arbres.2015.11.012
9. López Gude, M. J., Pérez de la Sota, E., Pérez Vela, J. L., Centeno Rodríguez, J., Muñoz Guijosa, C., Velázquez, M. T., Cortina Romero, J. M. (2017). Resultados de la tromboendarterectomía pulmonar en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Medicina Clínica, 149, 1-8. doi: 10.1016/j.medcli.2016.12.032
10. Santiago-Vacas E. et al. El acoplamiento ventrículo derecho-arteria pulmonar predice ingresos recurrentes y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca. Rev. Esp Cardiol. 2019;72(Supl 1):455.
11. Politi, M. El ovillo de Ariadna: El acoplamiento ventrículo-arterial en la práctica clínica. Revista CONAREC 2015;31(128):24-39.
12. Piene, H. Pulmonary arterial impedance and right ventricular function. Physiological reviews Vol. 66, No. 3, July 1986.
13. Axell R. Messer, S. White, P. et al. Ventrículo-arterial coupling detects occult RV dysfunction in chronic thromboembolic pulmonary vascular disease. Physiol. Rep. 5 (7), 2017, e13227, Doi: 10.14814/phy2.13227.
14. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019; 53: 1801913 [https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018].
15. Lang, I. Klepetko, W. Actualización sobre la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, una enfermedad que a menudo no se detecta. Revista Española de Cardiología. 2009;62 (2):120-5.
16. Nicolás, A. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica del diagnóstico al pronóstico. Insuficiencia Cardíaca 2019;14(Supl. 1):8-12.

17. Mayer E, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141:702-10.
18. Kawakami T et al. Novel Angiographic Classification of Each Vascular Lesion in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Based on Selective Angiogram and Results of Balloon Pulmonary Angioplasty. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9: e003318.
19. Monge García et al. Ventriculo-arterial coupling in critical care. *Annals of Translational Medicine*. 2020;8(12):795 | <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2020.04.10>.
20. Todaro, M. et al. Echocardiographic evaluation of right ventricular-arterial coupling in pulmonary hypertension. Review article. *Am J Cardiovasc Dis* 2020;10(4):272-283 [www.AJCD.us](http://www.AJCD.us) /ISSN:2160-200X/AJCD0116854.
21. Chen CH, Fetits B, Nevo E, et al. Non-invasive single-beat determination of left ventricular end-systolic elastance in humans. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:2028-34.
22. Schmeisser, A, et al. Pressure-volume loop validation of TAPSE/PASP for right ventricular arterial coupling in heart failure with pulmonary hypertension. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* (2020) 00, 1–9. doi:10.1093/ehjci/jeaa285
23. Guazzi M, et al. Echocardiography of right ventriculoarterial coupling combined with cardiopulmonary exercise testing to predict outcome in heart failure. *Chest* 2015; 148: 226-234.
24. Tello K, et al. Validation of the tricuspid annular plane systolic excursion/systolic pulmonary artery pressure ratio for the assessment of right ventricular-arterial coupling in severe pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019; 12: e009047.
25. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The relationship between the right ventricle and its load in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69:236–243. Doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.047
26. Kim NH. Group 4 Pulmonary Hypertension: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. *Cardiol Clin*. 2016;34(3):435–41.
27. Al-Naamani N, Espitia HG, Velázquez-Moreno H, Maculli-Cházaro B, Serrano-López A, Vega-Barrientos A et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Experience from a single center in Mexico. *Lung* 2016; 194:315-23.