

Ana Marcén Miravete

Manejo de la hipertensión
pulmonar por cardiopatía izquierda
en el perioperatorio de cirugía
cardíaca

Departamento
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es
Olóriz Sanjuán, Teresa
Rubio Aranda, Encarnación

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

MANEJO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR POR
CARDIOPATÍA IZQUIERDA EN EL
PERIOPERATORIO DE CIRUGÍA CARDÍACA

Autor

Ana Marcén Miravete

Director/es

Olóriz Sanjuán, Teresa
Rubio Aranda, Encarnación

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2019



Universidad
Zaragoza

Manejo de la hipertensión pulmonar por cardiopatía izquierda en el perioperatorio de cirugía cardíaca.

Tesis doctoral

Ana Marcén Miravete

Universidad de Zaragoza

Directoras

Dra. E. Rubio Aranda

Dra. T. Olóriz Sanjuán

Doña Encarnación Rubio Aranda profesora titular de Medicina Preventiva y Salud Pública y
Doña Teresa Olóriz Sanjuán profesora asociada al Departamento de Psiquiatría, Medicina y
Dermatología de la Universidad de Zaragoza

CERTIFICAN

que Doña Ana Marcén Miravete, Licenciada en Medicina y Especialista en Cardiología,
ha realizado bajo su dirección y en la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza el
trabajo *Manejo de la hipertensión pulmonar por cardiopatía izquierda en el perioperatorio de
cirugía cardíaca* que se recoge en este proyecto y memoria para optar al grado de Doctora por
la Universidad de Zaragoza.

Y para que conste de acuerdo con la legislación vigente, firman este certificado.

Zaragoza, a 21 de junio de 2019.

Encarnación Rubio Aranda

Teresa Olóriz Sanjuán

A mi familia

Agradecimientos

A la Dra. Teresa Olóriz por todas esas tardes y múltiples momentos en los que me ha ayudado, me ha motivado y me ha enseñado múltiples cosas, no sólo estadística, arritmias, investigación de todo tipo y medicina en general sino también a cómo afrontar la vida y nuestra profesión. Por su apoyo continuo, acompañarme en mis altibajos y animarme, ayudándome con todo lo que he necesitado y hacer que seguir aprendiendo sea un reto y una afición.

A la Dra. Encarnación Rubio por su dedicación, implicación, paciencia, entrega y acompañarme desde el inicio de este trabajo. Por ser tan minuciosa y ayudarme a pulir cada detalle.

A Marisa, Teresa y Ana, las mentes de este protocolo, de este trabajo; sin las que nada de ésto podría haberse realizado, ya que gracias a todos sus años de experiencia y trabajo consiguieron idear este tratamiento. Gracias por haber sido mi inspiración y por haberme enseñado tanto. Habéis sido unas maestras y grandes amigas desde el momento que empecé la residencia.

A las que han sido como unas “coerres”, María, Elena y Esther; ya que han sido mi principal modelo a seguir desde el momento que entré en el hospital, tanto por su forma de trabajar como por la forma de ser en la vida.

A Georgina Fuertes, sin la que no me hubiera iniciado en el mundo de la investigación, con la que empecé a recoger los pacientes con estenosis aórtica severa. Al final el rumbo ha cambiado pero sin su ejemplo no hubiera llegado a este momento.

A mis múltiples maestros a lo largo de mi formación como cardióloga (Eduardo Cay, M^a Carmen Aured, M^a Asunción Araguás, Luis Miguel Álvarez, Jesús de Juan, Marta López, Pepe Salazar, Tomás Labrador,...), que me han enseñado todo lo que sé. Y a todos los compañeros en este camino.

A todo el equipo que participó en la elaboración de este protocolo y lo aplica cada día (anestesiastas, cirujanos cardíacos, intensivistas y cardiólogos clínicos). Creo que gracias a su trabajo diario, el Hospital Miguel Servet es un ejemplo y la casa de todos.

A Nacho, por ser todo para mí. Por ser el mejor compañero de vida que se puede tener, enamorarme y cuidarme cada día, apoyarme en todo y entenderme aun cuando ni yo me entiendo, por su enorme paciencia y hacerme siempre sonreír hasta en momentos de flaqueza.

A mis padres, por darme tanto, por darme todo. Por tener siempre su apoyo y ser el mejor ejemplo de lo que es el esfuerzo, la dedicación y la constancia, transmitida siempre con todo su amor.

A mis hermanos, por compartir tantos buenos momentos, estar siempre ahí, siempre tan unidos. Me siento muy afortunada de formar parte de esta familia numerosa, tan unida y muy orgullosa de todos ellos.

A toda mi familia; a mis suegros por su apoyo siempre; a mis abuelos, que aunque haga tiempo que no están entre nosotros, bien saben que me acompañan cada día y, en particular, a mi abuelo Mariano Miravete, porque estaría muy orgulloso de verme presentar la tesis por la que tanto me preguntaba y yo estaría muy satisfecha de poder contarle que por fin la he finalizado.

A mis amigas, por tantos momentos juntas, por su paciencia en todo este tiempo en el que no han podido contar conmigo todo lo que me hubiera gustado y apoyarme tanto.

Índice

Abreviaturas	11
Introducción.	14
1. Descripción y definición de la hipertensión pulmonar.	14
2. Clasificación de hipertensión pulmonar.	14
3. Descripción de la hipertensión pulmonar causada por cardiopatía izquierda (grupo 2): definición, fisiopatología y diagnóstico.	17
3.1. Definición de hipertensión pulmonar causada por cardiopatía izquierda (grupo 2).	17
3.2. Fisiopatología de la hipertensión pulmonar por cardiopatía izquierda (grupo 2).	19
3.3. Diagnóstico de hipertensión pulmonar por cardiopatía izquierda (grupo 2)...	22
4. Descripción de hipertensión pulmonar en valvulopatías izquierdas.	30
5. Trascendencia clínica de la hipertensión pulmonar en cardiopatía izquierda e insuficiencia de ventrículo derecho.	32
6. Hipertensión pulmonar e insuficiencia de ventrículo derecho en cirugía cardíaca.	36
6.1. Hipertensión pulmonar en cirugía cardíaca.	37
6.2. Insuficiencia ventricular derecha en cirugía cardíaca.	38
7. Descripción del tratamiento de la hipertensión pulmonar causada por cardiopatía izquierda (grupo 2).	42
7.1. Prostanoides y antagonistas de los receptores de la endotelina.	44
7.2. Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 y estimulantes de la guanilato ciclasa.	45
8. Manejo de hipertensión pulmonar e insuficiencia ventricular derecha en cirugía cardíaca.	49
8.1. Tratamiento farmacológico y no farmacológico de la hipertensión pulmonar en cirugía cardíaca.	49
8.2. Tratamiento de la insuficiencia ventricular derecha en cirugía cardíaca.	51
9. Utilidad del sildenafil en el perioperatorio de valvulopatías.	53
10. Utilidad de levosimendán en pacientes de riesgo sometidos a cirugía cardíaca. .	56
Justificación.....	60
Objetivos	62
Objetivo general:	62
Objetivos específicos:	62
Material y Métodos	64
1. Población estudiada.	64

2. Protocolo de tratamiento.....	65
3. Variables estudiadas.....	65
4. Análisis estadístico.....	69
Aspectos éticos.....	71
Resultados.....	73
1. Población estudiada.....	73
• Características basales, factores de riesgo cardiovascular, antecedentes médico-quirúrgicos, tratamiento médico previo y datos hemodinámicos basales.	73
• Evolución durante el ingreso, eventos y datos ecocardiográficos tras la intervención quirúrgica.....	78
• Tratamiento médico al alta.....	80
• Seguimiento a largo plazo.....	81
• Tratamiento médico al final del seguimiento.....	84
2. Factores asociados al desarrollo de insuficiencia cardíaca.....	85
2.1. Insuficiencia cardíaca en cualquier momento del seguimiento (global).....	85
2.2. Factores asociados al desarrollo de insuficiencia aguda y de insuficiencia cardíaca crónica.....	97
3. Seguridad del tratamiento.....	116
Discusión.....	118
1. Importancia de presión arterial pulmonar sistólica en cirugía cardíaca.....	118
1.1. Diagnóstico.....	118
1.2. Trascendencia de la hipertensión pulmonar perioperatoria.....	119
2. Disfunción ventricular derecha.....	122
3. Fármacos.....	125
4. Fibrilación auricular.....	127
5. Función ventricular izquierda.....	129
6. Diabetes mellitus.....	130
7. Diferentes tipos de insuficiencia cardíaca.....	131
7.1. Insuficiencia cardíaca global.....	131
7.2. Insuficiencia cardíaca aguda.....	132
7.3. Insuficiencia cardíaca crónica.....	135
8. Seguridad del tratamiento.....	136
Limitaciones.....	138
Conclusiones.....	140
Bibliografía.....	142
Anexos.....	154

Anexo 1. Protocolo de manejo de hipertensión pulmonar por cardiopatía izquierda
pericirugía cardíaca del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza..... 154

Abreviaturas

HP: hipertensión pulmonar

PAPm: presión arterial pulmonar media

PAP: presión arterial pulmonar

HAP: hipertensión arterial pulmonar

PEP: presión de enclavamiento pulmonar

GC: gasto cardíaco

GTPd: gradiente transpulmonar diastólico

RVP: resistencia vascular pulmonar

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

PCP: presión capilar pulmonar

GTP: gradiente transpulmonar

PAPd: presión arterial pulmonar diastólica

PAPs: presión arterial pulmonar sistólica

NO: óxido nítrico

PSVD: presión sistólica del ventrículo derecho

VRT: pico del jet de regurgitación tricuspídea

PAD: presión auricular derecha

FE: fracción de eyección

CAF: cambio fraccional de área

TAPSE: excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo

IPMVD: índice de performance miocárdico del ventrículo derecho

3D: tres dimensiones

2D: bidimensional

PVC: presión venosa central

DTSVI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo

SBGC: Síndrome de bajo gasto cardíaco

CEC: circulación extracorpórea

UCI: unidad de cuidados intensivos

BCIAo: balón de contrapulsación intraórtico

NYHA: New York Heart Association

ECMO: membrana de oxigenación extracorpórea

CIA-OS: Comunicación Interauricular tipo Ostium Secundum

IMC: índice de masa corporal

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

ARAI: antagonistas de los receptores de angiotensina II

ARM: antagonistas mineralocorticoides

BRIHH: bloqueo de rama izquierda del haz de His

DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo

IT: insuficiencia tricuspídea

OR: odds ratio

IC: intervalo de confianza

Introducción.

1. Descripción y definición de la hipertensión pulmonar.

La hipertensión pulmonar (HP) es un trastorno fisiopatológico que puede encontrarse en numerosas entidades clínicas y puede complicar la mayoría de las enfermedades cardiovasculares y respiratorias¹.

Las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología definen la HP como un aumento de la presión arterial pulmonar media (PAPm) ≥ 25 mmHg en reposo, calculada mediante cateterismo cardíaco derecho¹. La PAPm normal en reposo es de 14 ± 3 mmHg, con un límite superior de normalidad de aproximadamente 20mmHg. No está clara la importancia clínica de una PAPm en reposo de 21-24mmHg, pero estas guías recomiendan seguimiento estrecho de los pacientes cuya presión arterial pulmonar (PAP) esté en esta franja y tengan riesgo de hipertensión arterial pulmonar (HAP)¹.

2. Clasificación de hipertensión pulmonar.

La HP puede ser producida por una gran variedad de procesos. Las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología establecen una clasificación clínica de la HP que pretende categorizar múltiples entidades clínicas en cinco grupos por similitud en la presentación clínica, hallazgos patológicos, características hemodinámicas y estrategia de tratamiento¹.

La HP se clasifica en los siguientes grupos: grupo 1, HAP; grupo 2, HP secundaria a cardiopatía izquierda; grupo 3, HP secundaria a enfermedades pulmonares/hipoxia; grupo 4, HP tromboembólica crónica y otras obstrucciones de arterias pulmonares; grupo 5, HP de mecanismo desconocido y/o multifactorial (tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de la Hipertensión Pulmonar, extraída de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar¹.

Grupo 1	Hipertensión arterial pulmonar
Grupo 2	Hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda
Grupo 3	Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedades pulmonares/hipoxia
Grupo 4	Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y otras obstrucciones de arterias pulmonares
Grupo 5	Hipertensión pulmonar de mecanismo desconocido y/o multifactorial

Las citadas guías proponen utilizar los siguientes parámetros hemodinámicos, determinados en condiciones clínicas estables, para definir los diferentes tipos de HP:

- PAPm,
- presión de enclavamiento pulmonar (PEP),
- gasto cardíaco (GC),
- gradiente transpulmonar diastólico (GTPd) y
- resistencia vascular pulmonar (RVP).

En la tabla 2 se muestran diferentes definiciones de HP según distintas combinaciones de valores de estas variables hemodinámicas.

Tabla 2. Definiciones hemodinámicas de la hipertensión pulmonar, extraída de las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el diagnóstico y tratamiento de la HP¹.

Definición	Características	Grupo clínico
HP	PAPm \geq 25mmHg	Todos
HP precapilar	PAPm \geq 25mmHg PEP \leq 15mmHg	1. Hipertensión arterial pulmonar 3. HP secundaria a enfermedades pulmonares 4. HP tromboembólica crónica 5. HP de mecanismo no aclarado
HP poscapilar	PAPm \geq 25mmHg PEP $>$ 15mmHg	2. HP secundaria a cardiopatía izquierda 5. HP de mecanismo desconocido o multifactorial.
HP poscapilar aislada	GTPd $<$ 7mmHg y/o RVP \leq 3 UW	
HP combinada precapilar y poscapilar	GTPd \geq 7 mmHg y/o RVP $>$ 3 Unidades Wood	

GC: gasto cardiaco; GTPd: gradiente transpulmonar diastólico (PAP diastólica – PEP media); PAPm: presión arterial pulmonar media; PEP: presión de enclavamiento pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar.

Se puede afirmar que la HP asociada a enfermedad cardíaca izquierda es la causa más frecuente de HP; representando hasta el 65-80% de los casos de HP². Sin embargo, a pesar de su alta prevalencia, la información sobre su demografía y evolución clínica es desproporcionadamente escasa¹.

3. Descripción de la hipertensión pulmonar causada por cardiopatía izquierda (grupo 2): definición, fisiopatología y diagnóstico.

3.1. Definición de hipertensión pulmonar causada por cardiopatía izquierda (grupo 2).

La HP producida por cardiopatía izquierda se define como la PAPm ≥ 25 mmHg asociado a una elevación de la presión capilar pulmonar (PEP > 15 mmHg) medido por cateterismo cardíaco derecho, en reposo¹.

La HP debida a cardiopatía izquierda es una consecuencia frecuente de la hipertensión auricular crónica en la insuficiencia cardíaca causada por enfermedades miocárdicas y valvulopatías y es la causa más frecuente de HP^{2,3}.

Los datos disponibles sobre la prevalencia de la HP en pacientes con insuficiencia cardíaca son muy variables y dependen del método utilizado para medir la PAP, de la definición de la HP y de la población estudiada². En estos pacientes la HP aumenta con el deterioro de la clase funcional, encontrándola hasta en el 60% de los pacientes con disfunción sistólica grave del ventrículo izquierdo y hasta en el 70% de los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) conservada¹. En las valvulopatías izquierdas, la prevalencia de la HP aumenta con la gravedad del defecto y de los síntomas¹. Podremos encontrar HP en prácticamente todos los pacientes con valvulopatía mitral sintomática grave y en hasta el 65% de los pacientes con estenosis aórtica sintomática¹.

Como hemos comentado, la definición de la HP debida a cardiopatía izquierda se basa en la determinación de la PAPm ≥ 25 mmHg y una PEP elevada mediante cateterismo cardíaco derecho¹.

Basándonos en la presión de llenado del ventrículo izquierdo, se puede distinguir la HP pre-capilar (que tendrá una PEP normal, definida como PEP ≤ 15 mmHg) y la HP post-capilar (que tendrá una PEP elevada, PEP >15 mmHg).

Inicialmente en la HP post-capilar que observamos en la insuficiencia cardíaca; la elevación de la PEP o de la presión capilar pulmonar (PCP) es debida a un aumento proporcional de la PAPm, manteniendo un gradiente transpulmonar ($GTP = PAPm - PEP$) normal ($< 12\text{mmHg}$) y una RVP normal (< 3 unidades Wood). Sin embargo, una elevación crónica de las presiones de llenado izquierdas, puede causar una vasoconstricción excesiva con o sin remodelado vascular dando lugar a un aumento desproporcionado de la PAP, y, consecuentemente, una elevación del GTP y de las RVP, lo que se ha descrito como HP reactiva, desproporcionada o mixta.

Existen tres parámetros comúnmente utilizados para definir la HP desproporcionada: el GTP (definido como la diferencia entre la PAPm y la PEP media), el GTPd (definido como la diferencia entre presión arterial pulmonar diastólica (PAPd) y la PEP media) y la RVP (definido como la diferencia entre PAPm y PEP media dividido por el GC); todos ellos aumentan en presencia remodelado vascular pulmonar. Sin embargo, los datos sugieren que el GTPd es más sensible y específico, al poder observarse elevaciones del GTP y de la RVP sin un remodelado vascular real⁴. El GTP está influido por todos los determinantes de la PAPm, como el flujo, la resistencia y la presión de llenado del corazón izquierdo y no ha demostrado ser un marcador pronóstico^{1,2}. Por el contrario, la PAPd, comparada con la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) y la PAPm, está menos influida por la PEP. Por lo que el GTPd parece acercarse más a las características necesarias para determinar la enfermedad vascular pulmonar y ha mostrado mayor correlación con el remodelado vascular en la HP por cardiopatía izquierda^{1,2}.

En la actualidad, los parámetros hemodinámicos recomendados para distinguir la HP pre y post-capilar son la combinación del GTPd y las RVP.

Como ya hemos definido anteriormente, la HP ($PAPm \geq 25\text{mmHg}$), se clasifica en precapilar cuando $PCPm \leq 15\text{mmHg}$ y post-capilar cuando $PCPm > 15\text{mmHg}$. La HP postcapilar a su vez se divide en HP post-capilar aislada si tiene un GTPd normal ($< 7\text{mmHg}$) y/o $RVP < 3$ unidades Wood e HP combinada pre y post-capilar si tiene un $GTPd \geq 7\text{mmHg}$ y/o $RVP > 3$ unidades Wood. Así, el término HP combinada pre y post-capilar reemplaza a los términos de HP desproporcionada y reactiva utilizados tradicionalmente^{1,2,4}.

En sujetos normales, el GTPd oscila en la franja de $1-3\text{mmHg}$, y en pacientes evaluados por enfermedad cardíaca, el GTPd se mantiene por debajo de 5mmHg en la mayoría de los casos¹.

Últimos estudios señalan que el GTPd puede no ser tampoco un parámetro ideal y puede estar también influido por múltiples factores como la frecuencia cardíaca, la hipoxia,... Pudiendo obtenerse valores negativos o incluso elevados en ausencia de HP⁵. Indicando que estas

definiciones puedan cambiar en el futuro y en vez de ser necesario un parámetro u otro puedan ser necesarios los dos.

3.2. Fisiopatología de la hipertensión pulmonar por cardiopatía izquierda (grupo 2).

La fisiopatología de la HP en la cardiopatía izquierda es compleja y altamente heterogénea y sigue sin comprenderse en su totalidad.

En la actualidad la función del ventrículo derecho y la circulación pulmonar son elementos de primer orden en la evaluación cardiológica. Sin embargo, tradicionalmente el ventrículo derecho y la circulación pulmonar han tenido un papel muy secundario en la cardiología en general y particularmente en la insuficiencia cardíaca⁶.

Como se señala en el interesante artículo de Delgado JF⁶ sobre la circulación pulmonar en la insuficiencia cardíaca; en el paciente con insuficiencia cardíaca, la presencia de HP y el estado de la función ventricular derecha son factores determinantes del cuadro clínico, componentes pronósticos esenciales y variables indispensables para las diferentes decisiones terapéuticas⁶.

En este citado artículo⁶, se explican los fenómenos que ocurren en la circulación pulmonar como consecuencia de la insuficiencia cardíaca. El pulmón, tiene la característica de ser el único órgano por el que pasa todo el volumen minuto a baja presión, hasta en condiciones como durante la realización de ejercicio cuando se puede llegar a quintuplicar el volumen minuto. Ésto es posible gracias a la enorme reserva del lecho vascular pulmonar. Esta capacidad, además, contribuye a regular el llenado del ventrículo izquierdo manteniendo el GTP en valores normales, próximos a 5-7 mmHg⁶.

La HP en la cardiopatía izquierda inicialmente se desarrolla como una respuesta a la transmisión retrógrada pasiva de la elevación de las presiones de llenado izquierdas, fundamentalmente debido a la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, acentuada por la insuficiencia mitral funcional; la que producirá una elevación de la presión en aurícula izquierda y de la PAP². La aurícula izquierda también participa activamente en la fisiopatología de la HP; además de la disfunción y remodelado ventricular, se producirá un crecimiento de la aurícula izquierda, fibrosis intersticial con la consecuente rigidez de la misma y una pérdida de complianza y de contractilidad, lo que contribuirá a las alteraciones patogénicas en la circulación pulmonar y en el ventrículo derecho. Estas alteraciones en las propiedades de las funciones sistólicas y diastólicas de la aurícula izquierda afectan al llenado y GC, y la transmisión retrógrada de la

elevación de las presiones de llenado izquierdas producirán un incremento de la PAP, particularmente durante el ejercicio^{2,4}.

La reacción que sufre el lecho vascular pulmonar ante esta situación es determinante. Inicialmente éste es un elemento pasivo, pero con el paso del tiempo se producirá un verdadero remodelado vascular pulmonar, que es lo que modifica la situación clínica del paciente a largo plazo y será el responsable de que fracase el ventrículo derecho⁷.

En las fases iniciales, la elevación de la PAP puede asociarse a aumentos puramente pasivos de la presión auricular izquierda, con una RVP, GTP y un GTPd normales que sea suficiente para facilitar el flujo de la circulación pulmonar; la interfase pulmonar-capilar normal muestra una notable plasticidad, y es capaz de restablecer su integridad tras la normalización de la presión auricular izquierda en estadios iniciales. Este estadio parece ser completamente reversible si puede tratarse la elevación de la presión en aurícula izquierda⁶.

Sin embargo, un barotrauma crónico y repetido, se acompaña de un aumento reactivo de la PAPm, que se añade al componente pasivo, produciéndose un remodelado capilar verdadero, con cambios demostrables en la interfase alveolo-membrana, observando un aumento del GTP, el GTPd y la RVP⁶.

Como se explica en el artículo de Delgado⁶, los mecanismos responsables de desencadenar el daño endotelial que inicia el remodelado en el vaso arterial pulmonar son: el estrés hemodinámico generado por el componente pasivo de la HP, la activación neurohormonal propia de la insuficiencia cardíaca y la producción local y sistémica de citosinas^{1,6}.

Múltiples vías moleculares están implicadas en la regulación de la RVP. Éstas incluyen la vía del óxido nítrico (NO), la prostaciclina, la endotelina y la serotonina. Un desequilibrio en estas vías puede dar lugar a una vasoconstricción y a un remodelado vascular pulmonar, que potencialmente puede desencadenar una enfermedad vascular pulmonar progresiva^{1,6}.

El NO y la prostaciclina son vasodilatadores endógenos producidos en el endotelio vascular pulmonar. El NO generado en la célula endotelial del lecho vascular actúa en la célula muscular lisa y produce relajación, inhibe su proliferación e hipertrofia y, conjuntamente con la prostaciclina, inhibe la agregación y adhesión plaquetaria⁶. La endotelina, por su parte, es un péptido vasoactivo endógeno secretado por el endotelio vascular⁶. Existen dos tipos de receptores para la endotelina: la endotelina A y la endotelina B. Los receptores de la endotelina A están localizados en la célula muscular lisa y juegan un papel fundamental en la vasoconstricción pulmonar y en la proliferación del músculo liso del lecho vascular. Mientras que los receptores de la endotelina B se localizan fundamentalmente en la célula endotelial y su estímulo produce vasodilatación a través de la liberación de NO y prostaciclina. La relación de

receptores endotelina A:endotelina B en las arterias pulmonares es de 9:1 en individuos sanos, siendo el efecto neto de la endotelina la vasoconstricción y favorecer la proliferación celular⁶.

En la insuficiencia cardíaca, se produce una elevación de la concentración de endotelina plasmática y su valor se relaciona con la PAPm y la RVP. Observando, por otra parte, una reducción del NO. Ambos factores, iniciarán el proceso de remodelado vascular a través de la vasoconstricción y proliferación celular⁶.

Todos estos cambios histopatológicos van a dar lugar a la denominada vasculopatía congestiva. Como describe Delgado⁶, los cambios histopatológicos de la denominada vasculopatía congestiva más característicos se producen en los vasos arteriales, venosos y linfáticos. A nivel arterial, los cambios más característicos se observan en las arterias pulmonares musculares. En casos de HP por enfermedad cardíaca izquierda severa (principalmente en pacientes con GTPd > 7mmHg) se ha descrito un remodelado arteriolar similar al observado en HAP. Los cambios histopatológicos incluyen un engrosamiento de la membrana alveolo-capilar, hipertrofia de la media que suele ser severa y generalmente mayor que la observada en pacientes con HAP para grados similares de HP, fibrosis de la íntima y adventicia y oclusión luminal de pequeñas arteriolas pulmonares, mientras que no se encuentran las lesiones plexiformes patognomónicas de la HAP^{1,6}. En venas y vénulas se produce hipertrofia de la media, arterialización del vaso venoso y fibrosis de la íntima⁶. Los vasos linfáticos, por su parte, presentan una dilatación importante, fundamentalmente cuando la presión venosa supera de forma crónica los 30mmHg⁶. Todos estos cambios estructurales darán lugar a que la HP se convierta en reactiva, fija o irreversible. El concepto HP fija o irreversible hace referencia al grado de HP que se puede atribuir a remodelado vascular y traduce que la HP no se revierte con fármacos vasodilatadores. Sin embargo, existen datos que sugieren que el término irreversible no es del todo correcto. Ya que el hecho de se haya observado que la descarga del ventrículo izquierdo mediante el implante de una asistencia ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca con FEVI reducida e HP mixta severa haya podido disminuir o incluso normalizar la PAP, indica que las alteraciones en la circulación pulmonar son parcialmente reversibles en algunos pacientes^{2,6}.

Tabla 3. Lesiones pulmonares en la vasculopatía congestiva extraída de Delgado JF. La circulación pulmonar en la insuficiencia cardíaca⁶.

Arterias pulmonares	Hipertrofia de la media y muscularización de arteriolas Fibrosis de la íntima
Venas pulmonares	Hipertrofia de la media y arteriolización Fibrosis de la íntima moderada
Linfáticos	Dilatación
Tejido pulmonar	Edema intersticial, fibrosis intersticial y hemosiderosis

3.3. Diagnóstico de hipertensión pulmonar por cardiopatía izquierda (grupo 2).

Aunque el cateterismo cardíaco derecho aporta el diagnóstico definitivo de la HP causada por cardiopatía izquierda, el ecocardiograma se usa frecuentemente como prueba de cribado inicial para la estimación de la PAP y para monitorizar sus cambios a lo largo del tiempo debido a que se trata de un estudio no invasivo, ampliamente disponible, fiable y relativamente barato⁶⁻⁸.

a. Ecocardiograma en la estimación de la presión pulmonar y en la valoración del ventrículo derecho.

El ecocardiograma se considera la prueba de evaluación inicial en pacientes con sospecha de HP, es un elemento básico para la evaluación de estos pacientes por su gran disponibilidad y, en muchas ocasiones, será la única prueba diagnóstica que se realizará^{6,8,9}.

Por otra parte, aportará información complementaria y certera sobre el tamaño y la función de la aurícula y el ventrículo derecho, la presencia de derrame pericárdico y sobre la funcionalidad y dimensión de las cavidades izquierdas y la presencia de valvulopatías^{9,10}.

- Ecocardiograma en la estimación de la presión pulmonar.

Mediante el ecocardiograma podremos estimar la PAPs y, en ocasiones, la PAPd y la PAPm¹⁰.

En ausencia de estenosis pulmonar y obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho, la presión sistólica de ventrículo derecho (PSVD) es equiparable a la PAPs.

La PSVD puede ser determinada mediante el pico de la velocidad de regurgitación tricuspídea (VRT), usando la ecuación simplificada de Bernoulli, y combinando este valor con una estimación de la presión de la aurícula derecha (PAD):

- $PSVD = 4 (\text{pico VRT}^2) + PAD$. Donde VRT, es el pico de velocidad (en metros por segundo) del jet de regurgitación tricuspídea, y la PAD, la presión estimada en aurícula derecha.

La PAD se calculará mediante ecocardiografía según el diámetro y la variación respiratoria de la vena cava inferior: un diámetro de vena cava inferior $< 2,1\text{cm}$ y con colapso $> 50\%$ acompañado de una inspiración indica PAD normal, de 3mmHg (intervalo: $0\text{-}5\text{mmHg}$); mientras que un diámetro de vena cava inferior $> 2,1\text{cm}$ con colapso $< 50\%$ e inspiración profunda o $< 20\%$ con inspiración superficial indica una PAD de 15mmHg (intervalo: $10\text{-}20\text{mmHg}$). En los casos en los que el diámetro de la vena cava inferior o el colapso no encajen con este paradigma, se puede emplear un valor intermedio de 8mmHg (intervalo: $5\text{-}10\text{mmHg}$)¹.

La PAPd y la PAPm pueden valorarse mediante la regurgitación pulmonar. La PAPd puede ser estimada midiendo la velocidad telediastólica de la regurgitación pulmonar; y la PAPm mediante la velocidad protodiastólica de la regurgitación pulmonar o puede ser derivada de las presiones sistólica y diastólica¹⁰.

Debido a que las mediciones de velocidad son ángulo dependientes, se recomienda obtener las señales de la VRT desde diferentes ventanas, y usar la señal con la más alta velocidad¹⁰.

Aunque, como se ha mencionado, el valor normal de corte para la PAPm medida por métodos invasivos es de 25mmHg ; en el laboratorio de ecocardiografía, es más común medir la PAPs. Por tanto, ha sido fundamental la identificación de la medida de PAPs que se corresponde con la PAPm. De forma que Chemla et al¹¹, validaron una ecuación que correlacionó la PAPs y la PAPm ($PAPm = 0,61 \text{ PAPs} + 2\text{mmHg}$). Concluyendo que una PAPm medida por cateterismo derecho de 25mmHg se correspondía con una PAPs de 38mmHg . Mientras que, mediante la medición con ecocardiograma, se consideró que el límite de PAPs que corresponde con una $PAPm \geq 25\text{mmHg}$ es de $40\text{-}45\text{mmHg}$ en pacientes no sedados¹².

Utilizando la medición de la PAPs mediante ecocardiografía, la determinación del grado de severidad de la HP tiene unos puntos de corte arbitrarios, si bien se describe clásicamente como HP leve cuando las PAPs es de 36 a 45mmHg, moderada de 45 a 60mmHg, y grave cuando es > 60mmHg^{3,13,14}.

Múltiples estudios han mostrado una excelente correlación entre la presión en ventrículo derecho medida mediante cateterismo cardíaco derecho y la medida mediante ecocardiografía (0,57-0,85)^{12,15-19}. Sin embargo, otros estudios recientes han cuestionado la precisión y fiabilidad del ecocardiograma en la medición de la presión en ventrículo derecho especialmente si el registro Doppler es de mala calidad^{13,20-22}. Siendo también importante señalar que las cifras de PAPs varían con la edad y el peso del paciente^{13,23}.

Amsallem et al¹² evaluaron la precisión y fiabilidad de la estimación de la PAP usando ecocardiografía en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada o HP y analizaron cuales fueron los factores asociados con la sobre y la infraestimación de la PAP con ecocardiografía. Encontraron una buena correlación entre las cifras de PAPs obtenidas mediante ecocardiografía y cateterismo cardíaco derecho, siendo los principales motivos de la infraestimación de la PAP, la ausencia de una curva de regurgitación tricuspídea bien definida, el tiempo de retraso entre las dos pruebas diagnósticas y las discrepancias entre la estimación de la presión en aurícula derecha; mientras que la supraestimación estuvo relacionada con una mala calidad de señal de regurgitación tricuspídea y con un mayor tiempo de retraso entre el ecocardiograma y el cateterismo cardíaco derecho. La correlación fue mayor en los exploradores con mayor experiencia.

Por tanto, a pesar de la fuerte correlación entre la velocidad y el gradiente de presión de regurgitación tricuspídea, el cálculo de la presión según la estimación por Doppler puede ser inexacto en pacientes especiales¹ como es el caso de los pacientes con regurgitación tricuspídea grave; en estos casos la VRT puede estar subestimada y no se puede emplear para descartar el diagnóstico de HP.

Por todo ello, las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología¹ proponen graduar la probabilidad de HP con base en la VRT en reposo y la presencia de otras variables ecocardiográficas predeterminadas compatibles con HP. Los signos ecocardiográficos propuestos en las guías de práctica clínica son:

- relación dimensión ventrículo derecho/ventrículo izquierdo basal > 1,
- aplanamiento del septo interventricular (índice de excentricidad del

- ventrículo izquierdo $> 1,1$ en sístole o diástole),
- tiempo de aceleración del Doppler del tracto de salida de ventrículo derecho $< 105\text{ms}$ o muesca mesosistólica,
 - velocidad de regurgitación pulmonar en protodiástole $> 2,2\text{m/s}$,
 - diámetro de la arteria pulmonar $> 25\text{mm}$,
 - diámetro de la vena cava inferior $> 21\text{mm}$ con disminución del colapso inspiratorio ($< 50\%$ en inspiración profunda o $< 20\%$ en inspiración calmada),
 - área de la aurícula derecha (telesistólica) $> 18\text{cm}^2$.

En este contexto clínico, el resultado ecocardiográfico es necesario para decidir la indicación individualizada de cateterismo derecho¹.

Por otra parte, es importante señalar que estos signos ecocardiográficos citados son ampliamente utilizados en la práctica clínica habitual como signos indirectos de HP y son un reflejo de los fenómenos adaptativos del ventrículo derecho a la sobrecarga crónica de presión¹⁴.

El ecocardiograma además, como sabemos, nos va a permitir realizar una valoración cardíaca global¹. Éste proporciona diversos parámetros que aportan información acerca de la precarga, como la medida de los diámetros ventriculares sistólicos y telediastólicos, la valoración del flujo transmitral (con la herramienta del Doppler tisular, a través del cociente E/E' , podremos obtener una aproximación adecuada a la presión de llenado del ventrículo izquierdo) o la variación respiratoria del diámetro de la vena cava inferior (aspecto comentado anteriormente).

- Ecocardiografía en la valoración del ventrículo derecho.

En los pacientes con HP, la valoración del ventrículo derecho es fundamental, ya que una de sus fundamentales y más temidas repercusiones es la disfunción del mismo, siendo la función sistólica del ventrículo derecho el determinante pronóstico principal de la HP.

El ecocardiograma es una herramienta útil en la valoración de los cambios en la estructura y función sistodiastólica del ventrículo derecho, y en la estimación de la pre y postcarga¹⁴.

La evaluación cuantitativa del tamaño y la función del ventrículo derecho no es sencilla debido a su forma geométrica compleja, la cual cambia progresivamente en estados de

sobrecarga de volumen y/o de presión, lo que impide aplicar un modelo matemático estándar¹⁴. El ventrículo derecho normal tiene una peculiar forma de media luna, envuelta alrededor del septo interventricular. Las técnicas aplicadas al ventrículo izquierdo (fracción de eyección (FE) por Simpson) no son reproducibles en el ventrículo derecho y se correlacionan pobremente con la FE obtenida por cardiorensonancia magnética o radionúclidos, ya que infraestiman los volúmenes¹⁴.

La visualización completa del ventrículo derecho requiere el uso de varias ventanas ecocardiográficas, y el informe debe presentar una evaluación basada en parámetros cualitativos y cuantitativos¹⁰.

Se deberá realizar una medición del tamaño del ventrículo derecho y de la aurícula derecha y las guías de práctica clínica de ecocardiografía recomiendan un evaluación cuantitativa de la función global del ventrículo derecho mediante la medición de al menos uno de los siguientes parámetros: cambio fraccional de área (CAF), Doppler tisular derivado de la onda de velocidad sistólica del anillo tricuspídeo lateral (S'), excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE), y el índice de performance miocárdico del ventrículo derecho (IPMVD)¹⁰.

En laboratorios con experiencia en ecocardiografía en tres dimensiones (3D), se recomienda la medición del volumen del ventrículo derecho en 3D cuando el conocimiento del volumen del ventrículo derecho es clínicamente importante¹⁰.

La evaluación de la función sistólica y diastólica del ventrículo derecho así como de la PSVD se obtendrá mediante las vistas: apical de cuatro cámaras, apical de cuatro cámaras modificada, eje largo paraesternal izquierdo y eje corto paraesternal, eje paraesternal izquierdo con el tracto de entrada del ventrículo derecho, y la vista subcostal⁸.

- *Dimensiones del ventrículo derecho.*

Las dimensiones del ventrículo derecho deben ser estimadas al final de la diástole, en una vista apical de cuatro cámaras enfocada al ventrículo derecho. Debiendo realizarse cuando la cruz y el ápex del corazón están visibles en la imagen. El ventrículo derecho se encontrará dilatado si el diámetro a nivel de la base es mayor a 42mm, 35mm a nivel medio y/o si la dimensión longitudinal es mayor a 83mm⁸.

La vista apical de cuatro cámaras permite la estimación de las dimensiones de la aurícula derecha. Las últimas guías recomiendan usar el volumen de la aurícula derecha para valorar su tamaño calculado midiendo su área y su longitud en el plano apical de cuatro cámaras. El valor normal es 2567mL/m² en hombres y 2166mL/m² en mujeres¹⁰. Sin embargo, en la práctica habitual siguen siendo comúnmente utilizados el área y la longitud de la aurícula derecha, de tal forma que se considera que la aurícula derecha está dilatada si, al final de la diástole, su área es mayor a 18cm², la longitud (conocida como la dimensión mayor) mayor a 53mm, y el diámetro (antes descrito como la dimensión menor) mayor a 44mm²².

Mediante las vistas de eje corto paraesternal izquierdo (a nivel de la válvula pulmonar) y eje largo paraesternal izquierdo, se podrán estimar los conocidos como diámetro distal y diámetro proximal respectivamente. El tracto de salida del ventrículo derecho estará dilatado si el diámetro distal es mayor a 27mm y el diámetro proximal es mayor de 35mm al final de la diástole⁸.

También deberá medirse el grosor de la pared del ventrículo derecho en la diástole, preferiblemente desde la vista subcostal, usando el modo M o la imagen bidimensional (2D). El grosor normal del ventrículo derecho es < 5mm, cuando es mayor indica hipertrofia y, en ausencia de otras patologías, puede sugerir sobrecarga de presión del ventrículo derecho⁸.

La vista subcostal permite evaluar y medir la vena cava inferior, así como valorar su colapsabilidad inspiratoria. El diámetro de la vena cava inferior debe medirse justo proximalmente a la entrada de las venas hepáticas¹⁵. Según su diámetro y su colapsabilidad, como se ha comentado anteriormente, se podrá realizar una estimación de la PAD o presión venosa central (PVC).

- *Función del ventrículo derecho.*

La función sistólica del ventrículo derecho ha sido evaluada usando múltiples métodos, como el IRMVD, el TAPSE, el CAF del ventrículo derecho en 2D, la FE en 2D del ventrículo derecho, la FE 3D del ventrículo derecho, la velocidad tisular sistólica lateral del anillo tricuspídeo derivada del Doppler (S'), y la deformación longitudinal (strain), así como la velocidad a la cual se produce dicha deformación (strain rate). Entre estos parámetros, la mayoría de los estudios han demostrado la validez y utilidad clínica del IRMVD, el TAPSE, el CAF ventricular derecho 2D y la onda S' del anillo tricuspídeo⁸. Los más utilizados son el TAPSE y la velocidad sistólica lateral del anillo tricuspídeo⁸.

- *TAPSE.*

Es una medida de la función longitudinal del ventrículo derecho y destaca por la facilidad en su medición. Se mide por modo M, en la vista apical de cuatro cámaras, a nivel del anillo tricuspídeo lateral con el cursor óptimamente alineado. A pesar de que sólo mide la función longitudinal, ha mostrado buena correlación con técnicas que estiman la función sistólica global del ventrículo derecho, tales como la FE ventricular derecha estimada por radionúclidos, el CAF 2D y la FE 2D^{8,10}. Un TAPSE < 17mm será altamente sugestivo de disfunción sistólica de ventrículo derecho a pesar de que existen pequeñas variaciones en sus valores en función del género y el área de superficie corporal¹⁰.

- *Velocidad sistólica lateral del anillo tricuspídeo derivada del Doppler (S').*

Para su medición se utiliza la ventana apical de cuatro cámaras, orientando la región de interés del Doppler tisular hacia la pared libre del ventrículo derecho y la muestra del Doppler tisular se colocará en el anillo tricuspídeo o en el medio del segmento basal de la pared libre del ventrículo derecho¹⁰. Es fácil de medir, fiable y reproducible, y se ha demostrado su correlación con otras medidas de la función sistólica global del ventrículo derecho. Existirá disfunción sistólica de ventrículo en presencia de una velocidad de S' < 9,5cm/s medida en la pared libre del mismo¹⁰.

b. Cateterismo cardíaco derecho.

El cateterismo cardíaco derecho es el examen de referencia para confirmar el diagnóstico de HP¹⁴. Permite evaluar la severidad de la enfermedad y distinguir entre los diferentes tipos de HP¹⁴.

Las guías de práctica clínica de la HP recomiendan la realización de un cateterismo derecho en la HP por cardiopatía izquierda en los pacientes en los que se considere el trasplante de órganos (clase I C) y en los casos en los que se sospecha HP y cardiopatía izquierda o enfermedad pulmonar para ayudar en el diagnóstico diferencial y respaldar las decisiones terapéuticas (clase IIb C)¹.

El cateterismo cardíaco derecho es un procedimiento técnicamente complejo que requiere una atención meticulosa a los detalles para obtener información clínicamente útil¹. Tiene bajos índices de morbilidad (1,1%) y mortalidad (0,055%) cuando se realiza en centros especializados¹⁵.

Nos permite la medición directa de las presiones de diferentes puntos del corazón derecho, la arteria pulmonar y la PCP (o PEP). También es posible el cálculo del GC, la obtención de oximetrías en las diferentes cámaras y, mediante la inyección de contraste, la realización de ventriculografía derecha y de angiografía pulmonar.

El cálculo de las presiones y del GC se realiza mediante la introducción de un catéter a través de un acceso venoso pasando por una vena cava (superior o inferior), aurícula derecha, ventrículo derecho, arteria pulmonar y, finalmente, enclavándose en una rama segmentaria de la arteria pulmonar (PEP o PCP)¹.

Las determinaciones hemodinámicas que deben hacerse durante el cateterismo cardíaco derecho son:

- Medida directa de la PAP (valores normales: PAPs 15-30mmHg, PAPd 5-15mmHg, PAPm 8-20mmHg), con el objetivo de confirmar la presencia de HP (PAPm \geq 25mmHg).
- PAD (valores normales: 2-9mmHg);
- PEP o PCP (valores normales: 5-14mmHg);

- Presión ventricular derecha (valores normales: 15-35mmHg);
- GC: debe medirse por triplicado. Suele calcularse por termodilución, aunque puede requerirse su determinación por el método de Fick cuando hay cortocircuitos sistémico-pulmonares o cuando la insuficiencia tricúspide es severa (valores normales: 5-7L/min);
- Índice cardíaco: GC/superficie corporal (valores normales: 2,5-3,5L/min/m²);
- Saturaciones de oxígeno de la vena cava superior, la arteria pulmonar y la sangre arterial sistémica.

Las variables derivadas calculadas a partir de las mediciones del cateterismo cardíaco derecho deben incluir:

- el GTP (se calcula como la diferencia de la PAPm y la PCP, el valor normal es \leq 12mmHg),
- el GTPd (se calcula como la diferencia de la PAPd y la PCP media, el valor normal es $<$ 7mmHg),
- la RVP (calculado como PAPm-PCP/GC, parámetro muy preciso en la valoración de la existencia de enfermedad vascular pulmonar, su valor normal es $<$ 2,5 unidades Wood).

Tras la realización de todas estas mediciones será fundamental caracterizar ante qué tipo de HP nos encontramos: HP pre, postcapilar o HP combinada pre y postcapilar.

4. Descripción de hipertensión pulmonar en valvulopatías izquierdas.

Las valvulopatías izquierdas son una causa frecuente de HP.

Las valvulopatías mitral y aórtica producen un aumento de la presión en aurícula izquierda que se transmite retrógradamente dando lugar a una HP pasiva y potencialmente reversible. El daño vascular posterior desencadena un remodelado venoso y arteriolar e HP no reversible, que con el consecuente aumento crónico de la postcarga del ventrículo derecho puede ocasionar insuficiencia ventricular derecha²⁴.

La valoración de la presencia y la severidad de la HP es fundamental en la estratificación del riesgo de una valvulopatía específica y en su manejo terapéutico, ya que su presencia es un marcador de mal pronóstico y de severidad de la enfermedad^{24,25}.

En el caso de la estenosis aórtica, diferentes estudios han mostrado la presencia de HP como un marcador de mal pronóstico^{24,26-30}. La prevalencia de la HP en la estenosis aórtica varía considerablemente en los diferentes estudios^{26,31-33} pudiendo encontrar HP en hasta el 65% de los pacientes con estenosis aórtica sintomática¹. Por ello, las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el tratamiento de las valvulopatías publicadas en 2017 añadieron como novedad en el tratamiento de la estenosis aórtica asintomática, la indicación de recambio valvular aórtico con grado de indicación IIa C en presencia de HP severa (definida como PAPs > 60mmHg) sin otra causa que lo justifique al considerarla un predictor de mala evolución clínica y de eventos adversos³⁴.

La HP en la insuficiencia aórtica ha sido menos estudiada que en otras valvulopatías y existen pocos datos sobre el impacto de la HP en pacientes con insuficiencia aórtica crónica²⁴. Un estudio que incluyó a 506 pacientes con insuficiencia aórtica severa, en el que la medición de la PAPs se realizó por ecocardiografía y se definió la HP severa como PAPs > 60mmHg, mostró HP severa en el 16% de los pacientes y ésta se asoció con una menor FEVI, mayor dilatación ventricular y mayores grados de regurgitación mitral³⁵. Las guías de práctica clínica no realizan ninguna recomendación especial en relación a la presencia de HP en insuficiencia aórtica³⁴. Sin embargo, hay grupos que recomiendan que en pacientes con dimensiones del ventrículo izquierdo límite, la presencia de HP puede ser un marcador de limitación funcional y puede representar un incentivo adicional para el recambio valvular aórtico²⁴.

En el caso de valvulopatía mitral, la presencia de HP es una complicación frecuente y es un factor de riesgo de insuficiencia ventricular derecha, mortalidad perioperatoria y postoperatoria tras la cirugía tanto en caso de estenosis mitral como de insuficiencia mitral²⁴.

La prevalencia de HP en pacientes con estenosis mitral varía ampliamente según los estudios analizados³⁵⁻³⁹ y probablemente esta sea la cardiopatía izquierda con una mayor incidencia de HP; pudiéndola encontrar hasta en un 70% de los pacientes, con una HP desproporcionada hasta en el 20% de los mismos. A este respecto, las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el manejo de las valvulopatías otorgan un valor especial a las cifras de PAP en presencia de valvulopatía mitral³⁴.

En el caso del tratamiento de la estenosis mitral, las guías establecen que debe considerarse el intervencionismo para pacientes asintomáticos con riesgo tromboembólico alto (historia de

embolias sistémicas, contraste denso espontáneo en la aurícula izquierda, fibrilación auricular de nueva aparición o paroxística) o alto riesgo de descompensación hemodinámica (definido como PAPs en reposo $> 50\text{mmHg}$, necesidad de cirugía no cardíaca mayor o deseo de gestar) con un grado de recomendación IIa C.

En cuanto al tratamiento de la insuficiencia mitral severa las citadas guías consideran que la FEVI $\leq 60\%$ o el diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo (DTSVI) $\geq 45\text{mm}$, la fibrilación auricular y una PAPs $\geq 50\text{mmHg}$ predicen un resultado postoperatorio menos favorable, independientemente del estado sintomático, y por ello se han convertido en motivo de cirugía para pacientes asintomáticos. En caso de que un paciente con insuficiencia mitral severa tenga PAPs $\geq 50\text{mmHg}$ (sin otros criterios quirúrgicos) el grado de recomendación para realizar un recambio valvular mitral es IIa B.

Tras la cirugía de recambio valvular en presencia de HP, la normalización de la PAP es un objetivo crucial, sin embargo, la reversibilidad de la HP dependerá del tipo, severidad y cronicidad de la valvulopatía, así como de las adaptaciones fisiopatológicas subyacentes²⁴. Por tanto, tras la corrección de la valvulopatía en cuestión se espera una reducción significativa de la PAP, pero una normalización total se consigue raramente, persistiendo en hasta el 75% de los pacientes con HP moderada o severa preoperatoria. Este componente irreversible de aumento de RVP probablemente refleja cambios de la vasculatura pulmonar residuales que conducen a un continuo y crónico aumento de la postcarga en el ventrículo derecho⁴⁰. Además, en ocasiones la HP se podrá desarrollar tardíamente en pacientes que no tenían HP antes de la cirugía valvular.

Una vez que esta HP está establecida, en valvulopatías intervenidas, es un factor de riesgo intratable de mortalidad y morbilidad a largo plazo^{1,24}.

Con el uso de nitratos y óxido nítrico se ha observado una reducción temporal de la PAP en el postoperatorio inmediato del recambio valvular mitral, sin embargo, no existe ningún tratamiento disponible para la HP persistente, aunque un diagnóstico y tratamiento precoz puede prevenir el desarrollo de cambios irreversibles en la circulación pulmonar⁴⁰.

5. Trascendencia clínica de la hipertensión pulmonar en cardiopatía izquierda e insuficiencia de ventrículo derecho.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, la HP es una complicación habitual y peligrosa que permanece infraestimada en la clínica². La HP asociada a cardiopatía izquierda empeora la capacidad funcional, tiene implicaciones pronósticas y empeora los resultados quirúrgicos⁶.

Consecuentemente a la insuficiencia cardíaca, como se ha descrito anteriormente, se activará una cascada de alteraciones anatómicas y funcionales nocivas en la circulación pulmonar arterial, capilar y venosa, que en última instancia conducen a la disfunción y el fallo del ventrículo derecho³.

Estas alteraciones, a través de efectos en múltiples sistemas están claramente asociadas a un peor pronóstico en los pacientes con insuficiencia cardíaca independientemente de su FEVI^{3,41-46}. Además de estas implicaciones pronósticas, la HP también está asociada con una peor capacidad funcional de los pacientes que la presentan^{43,45}.

En pacientes con insuficiencia cardíaca con FEVI deprimida, la presencia de HP se reconoce como un predictor independiente de morbi-mortalidad^{42,43,45}. Durante el ejercicio en la insuficiencia cardíaca se produce una caída de las resistencias vasculares sistémicas pero las RVP permanecen elevadas. Ésto hace que la HP, mediante un aumento de la postcarga del ventrículo derecho contribuya a reducir la capacidad funcional. Por otra parte, la elevación de la PAP en reposo está relacionada con una ventilación pulmonar ineficiente y disminución de tolerancia al ejercicio debido a un menor consumo pico máximo de oxígeno, dando lugar a hiperpnea y disnea de esfuerzo^{47,48}. Existen también datos sugestivos de que la HP está asociada con una disfunción de la musculatura inspiratoria en pacientes con insuficiencia cardíaca⁴⁹.

En una serie de 196 pacientes con clase funcional III-IV y FEVI deprimida (FEVI $27 \pm 9\%$), la HP definida como PAPm > 25 mmHg en reposo se asoció con un aumento del 2,3 de riesgo de muerte u hospitalización por insuficiencia cardíaca en un seguimiento de 24 meses⁴³.

Por otra parte, Ghio et al⁴⁴, observaron que la presencia de disfunción de ventrículo derecho tiene importantes consecuencias en la estratificación del riesgo de la HP por insuficiencia cardíaca que van más allá de las de la propia PAP.

La presencia de HP, como se ha comentado, también influye en la evolución de poblaciones especiales con insuficiencia cardíaca^{41,45,46}.

Son muchos los estudios que muestran el impacto pronóstico negativo de la HP en las valvulopatías izquierdas como se ha comentado en el apartado previo.

En pacientes con terapia de resincronización, la HP predice el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y la mortalidad. Mientras que un descenso en la PAPs en el seguimiento es un signo de buen pronóstico⁴⁶.

Kjaergaard et al⁴¹ mostraron, en un estudio de 388 pacientes con insuficiencia cardíaca cuya PAPs fue valorada con ecocardiografía (HP definida como PAPs ≥ 39 mmHg), la asociación de

la HP a una peor supervivencia tanto en la insuficiencia cardíaca con FEVI preservada como en la insuficiencia cardíaca con FEVI reducida.

Como anteriormente se ha comentado, uno de los principales determinantes del pronóstico es el impacto que se produce sobre el ventrículo derecho, por lo que conocer el estado del ventrículo derecho es algo fundamental para construir una cardiopatía específica.

La disfunción de ventrículo derecho se ha asociado con peores resultados en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. Independientemente de la FEVI, es un importante marcador pronóstico de morbi-mortalidad, pues cuando el ventrículo derecho empieza a fallar se ensombrece el pronóstico del paciente. Se ha observado en los pacientes con disfunción de ventrículo derecho un aumento de la mortalidad, ingresos hospitalarios, una disminución de la capacidad de ejercicio e ineficiencia ventilatoria⁵⁰⁻⁵².

La insuficiencia ventricular derecha es un síndrome clínico complejo que puede producirse por múltiples causas, siendo la más frecuente la insuficiencia cardíaca izquierda. Sus manifestaciones clínicas fundamentales incluyen: retención de líquidos, que puede dar lugar a edema periférico o ascitis; disminución de la reserva sistólica o síndrome de bajo gasto cardíaco (SBGC), que puede manifestarse como intolerancia al esfuerzo, fatiga o alteración de la función mental y arritmias auriculares o ventriculares^{53,54}.

El ventrículo derecho en condiciones normales está acoplado a un sistema vascular de baja impedancia, baja presión y alta capacitancia, y en el seno de la HP debe activar complejos mecanismos adaptativos⁶. Aunque éste se adapta razonablemente bien a una sobrecarga volumétrica, muestra una alta sensibilidad a la sobrecarga de presión. La exposición de un ventrículo derecho normal a una elevación aguda de la postcarga, como ocurre en la embolia pulmonar, puede ser catastrófica y dar lugar a una insuficiencia circulatoria masiva y muerte, ya que no es capaz de generar una presión suficiente para superar el aumento agudo de la postcarga arterial. En los casos de elevación de la postcarga de forma crónica, como ocurre en la HP producida por la mayoría de las cardiopatías, el ventrículo derecho puede adaptarse progresivamente a esta postcarga elevada. Su respuesta inicial es la hipertrofia, lo que puede permitir una eyección contra una postcarga elevada durante largos periodos de tiempo. Este patrón a menudo es bien tolerado durante muchos años, sin embargo, finalmente puede progresar a una dilatación de la cavidad, con insuficiencia tricuspídea funcional e insuficiencia ventricular derecha. La hipertrofia de ventrículo derecho, además, puede ocasionar una disminución de la perfusión subendocárdica, mientras que la dilatación progresiva da lugar a un aumento de la tensión de la pared que también eleva la demanda de oxígeno del miocardio, provocando isquemia³. El ventrículo derecho más dilatado inicialmente preserva su GC

mediante el mecanismo de Frank Starling, sin embargo, la dilatación progresiva está limitada debido a la restricción del pericardio y de los fascículos de fibras musculares compartidas entre ambos ventrículos; esta dilatación, por otra parte, conducirá a una insuficiencia tricuspídea funcional debido a una geometría alterada del anillo tricuspídeo y desplazará al septo interventricular hacia la izquierda, comprimiendo al ventrículo izquierdo y disminuyendo la eyección del mismo³². La consecuencia final será una reducción del GC, lo que dará lugar a una hipotensión sistémica, produciendo una reducción de la presión de perfusión del ventrículo derecho, aumento de la isquemia y empeoramiento de su función contráctil, resultando en una reducción todavía mayor del GC. Conduciendo a un rápido avance de la insuficiencia ventricular derecha^{6,55}.

El ventrículo derecho e izquierdo están íntimamente relacionados. La interdependencia ventricular es un concepto fundamental en este ámbito. La contribución del septo interventricular a la función del ventrículo derecho esta ampliamente demostrada⁵⁶. Algunos estudios sugieren que el estado funcional del septo interventricular es el determinante más importante de la función máxima del ventrículo derecho⁵⁷. Cuando se produce un aumento de la postcarga, al menos la mitad de la función global del ventrículo derecho depende del septo interventricular y la fuerza de la contracción del ventrículo izquierdo es el principal determinante de la máxima contribución septal a la función global del ventrículo derecho. Por lo que, cuando se produce la insuficiencia de ventrículo derecho, la contracción del ventrículo izquierdo va a determinar la estabilidad hemodinámica, especialmente del septo, además de la sincronía aurículoventricular, de la contracción auricular y de la perfusión del ventrículo derecho^{56,58}. Por otra parte, la función del ventrículo izquierdo también se verá afectada por la interdependencia ventricular, ya que al compartir un mismo espacio dentro del pericardio, los cambios en el volumen y la presión del corazón derecho afectarán al corazón izquierdo; la dilatación del ventrículo derecho y el aumento en la presión auricular derecha producirán un desplazamiento septal hacia la izquierda, lo que dará lugar a una disminución tanto de la contractilidad del ventrículo izquierdo como de su distensibilidad y contribuirá a disminuir el GC^{3,56,58-60}. Por otra parte, al existir una conexión en serie de la circulación pulmonar y sistémica, el volumen latido medio del ventrículo derecho y del ventrículo izquierdo será el mismo, aunque el volumen diastólico final del ventrículo derecho suele ser algo mayor que el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo, mientras que la FE es menor. A medida que la poscarga aumenta, el volumen diastólico final del ventrículo derecho se eleva, mientras que la FE se reduce, lo que dará lugar a un llenado insuficiente del ventrículo izquierdo^{3,55}.

La disfunción de ventrículo derecho es un indicador de empeoramiento de insuficiencia cardíaca

por múltiples razones. La insuficiencia ventricular derecha crónica favorece la formación de edema al aumentar la PAD⁴⁸. El aumento de la presión a nivel de la vena cava superior compromete el drenaje linfático pulmonar, lo que resulta en la acumulación de líquido intersticial en los pulmones, con una reducción de la distensibilidad y deterioro del intercambio gaseoso, paralelamente que se fomenta el derrame pleural. Adicionalmente, la elevación de la presión en la vena cava inferior aumenta la presión venosa renal, disminuyendo la presión de filtración renal, lo que, consecuentemente, reduce la excreción renal de sodio y contribuye a producir un síndrome cardiorrenal⁴⁸. Por otra parte, la congestión hepática y esplácnica resultante puede causar coléctasis, deteriora la absorción intestinal, fomenta la ascitis y contribuye a producir la translocación de gérmenes intestinales. Por todo ello, el fallo de ventrículo derecho progresivo secundario a la HP en insuficiencia cardíaca puede desencadenar múltiples bucles de retroalimentación positiva que pueden acelerar la evolución de la insuficiencia cardíaca hacia la refractariedad^{3,48}.

En ocasiones, esta sobrecarga crónica del ventrículo derecho puede verse afectada por diversos factores (como pueden ser la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC), los cambios anatómicos y funcionales tras el implante de un sistema de asistencia ventricular o el trasplante cardíaco) que pueden precipitar la insuficiencia ventricular derecha⁵⁶.

6. Hipertensión pulmonar e insuficiencia de ventrículo derecho en cirugía cardíaca.

En el seno de la cirugía cardíaca, no hay duda sobre el importante papel pronóstico de la FEVI y de la HP prequirúrgica, pero ahora además existen estudios que reconocen también el papel de la función del ventrículo derecho prequirúrgica como predictor de mortalidad e insuficiencia cardíaca⁵⁴.

La presencia de HP es un importante factor pronóstico y está asociada con un aumento de la morbi-mortalidad³⁴, además diferentes estudios muestran un riesgo mayor a medida que las cifras de PAPs aumentan.

Por otra parte, la importancia de la función del ventrículo derecho en cirugía cardíaca se ha demostrado en diferentes escenarios clínicos como en la cirugía coronaria y valvular de alto riesgo, cardiopatías congénitas, trasplante cardíaco y pacientes que requieren implante de dispositivos de asistencia ventricular⁵⁶.

En las escalas de riesgo de cirugía cardíaca utilizadas, como el EuroScore II^{34,61,62}, la HP es un factor de riesgo independiente de incremento de la mortalidad postquirúrgica, sin embargo, hasta el momento no se han incluido en ellas parámetros de función ventricular derecha⁵². Mientras que existe cada vez más evidencia de que la morbimortalidad asociada a la HP depende más de la adaptación del ventrículo derecho que de la propia enfermedad vascular pulmonar⁵⁶.

Corres Peiretti et al⁵⁶, plantean que la valoración prequirúrgica del ventrículo derecho puede mejorar la estratificación del riesgo, especialmente en los contextos clínicos más vulnerables a la aparición de insuficiencia ventricular derecha tras cirugía cardíaca como son la cirugía de cardiopatías congénitas, la cirugía valvular y coronaria de alto riesgo, el trasplante cardíaco, la tromboendarterectomía pulmonar y tras el implante de un dispositivo de asistencia ventricular.

6.1. Hipertensión pulmonar en cirugía cardíaca.

Las cifras de PAP en cirugía cardíaca deben ser claramente definidas previamente al acto quirúrgico, tratándose en la mayoría de los casos de una HP postcapilar⁶³.

La HP en estos pacientes puede ser reversible o irreversible con el tratamiento de la causa. Como sabemos, inicialmente la HP en estos pacientes se trata de una HP postcapilar, reversible; sin embargo, con el tiempo el aumento persistente de las presiones pulmonares produce un remodelado vascular que da lugar a HP combinada, que al principio tendrá cierto grado de reversibilidad con el tratamiento de la causa, pudiendo ser después fija⁶⁴.

Las principales causas de HP en el preoperatorio de cirugía cardíaca son disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo y la disfunción valvular^{58,63}.

Además tras la cirugía cardíaca, diferentes factores pueden exacerbar la HP preexistente^{63,65,66}. La vasoconstricción pulmonar y el incremento de las RVP que ocurren al final de la cirugía cardíaca son resultado tanto del desarrollo de una respuesta inflamatoria sistémica como del síndrome de isquemia/reperfusión pulmonar debido al inadecuado flujo a través de las arterias bronquiales durante el bypass cardiopulmonar^{56,63,65,66}. Los principales desencadenantes del daño pulmonar ocurrido durante la CEC dentro de la respuesta inflamatoria sistémica son la liberación de citocinas a través de la producción de endotoxinas, la activación del complemento y la lesión añadida por el mecanismo de isquemia/reperfusión. Todo ello, conduce a un aumento en la producción de radicales libres, endotelina y tromboxano A₂ y a una reducción del NO y de la prostaciclina^{56,63,67,68}. Ésto conlleva a un desequilibrio a favor de las sustancias

vasconstrictoras.

Varios mecanismos adicionales se han asociado a HP durante o inmediatamente después de la cirugía cardíaca como son: administración de protamina⁸⁵, hipoxia, hipercapnia, microembolismos pulmonares, isquemia del ventrículo derecho, acidosis, hipotermia y transfusiones sanguíneas excesivas⁵⁶.

Como ya se ha comentado, es algo claro que la presencia de HP previa a la cirugía o que aparece durante o después de la misma tiene un impacto negativo en la supervivencia y fundamentalmente a través de sus efectos en la función ventricular derecha⁶³.

Sin embargo, un tema que queda por resolver es cómo podemos prevenir o tratar esta HP y sus consecuencias⁶³.

6.2. Insuficiencia ventricular derecha en cirugía cardíaca.

Existe una evidencia creciente de que la morbimortalidad asociada a la HP depende más de la adaptación del ventrículo derecho que del valor absoluto de las cifras de PAP^{56,63,69-73}.

En el trabajo de Haddad et al⁵⁴, en 50 pacientes con valvulopatía mitral o aórtica derivados a cirugía, una fracción de acortamiento del ventrículo derecho $< 32\%$ o un índice de Tei $\geq 0,50$ se asoció a un incremento de la morbilidad y la mortalidad tras la cirugía, observando que la disfunción de ventrículo derecho fue mejor predictor de insuficiencia circulatoria postoperatoria que la PAP.

Por otra parte, Maslow et al⁷⁴, realizaron un análisis retrospectivo de 41 pacientes con disfunción de ventrículo izquierdo grave secundaria a cardiopatía isquémica, en los que se llevó a cabo una revascularización quirúrgica con CEC, y compararon las diferencias de morbilidad y mortalidad entre el subgrupo de pacientes que además presentaban disfunción ventricular derecha y los pacientes sin disfunción. La función del ventrículo derecho se midió con la fracción de acortamiento de área por ecocardiograma según fuera $< 35\%$ o $\geq 35\%$. Los pacientes con disfunción ventricular derecha prequirúrgica presentaban un aumento significativo de los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), necesidad de ventilación mecánica prolongada, necesidad de más de un inotrópico en el postoperatorio y mortalidad precoz.

Wencker et al⁷⁵, analizaron los predictores preoperatorios de mal pronóstico en pacientes con insuficiencia mitral no isquémica encontrando que la disfunción ventricular derecha

preoperatoria fue un predictor de muerte postoperatoria.

Boldt et al⁷⁶, por su parte, demostraron que en pacientes con estenosis aórtica severa la disfunción ventricular derecha perioperatoria se asoció a un aumento de las necesidades de soporte inotrópico postoperatorio.

Es cierto que la insuficiencia ventricular derecha severa tiene una baja incidencia en cirugía cardíaca fuera de las cardiopatías congénitas^{64,77} pero cuando tiene lugar en el postoperatorio inmediato supone un reto debido a la alta prevalencia de morbi-mortalidad de esta patología^{64,78}. Se estima que se produce insuficiencia ventricular derecha postoperatoria aguda refractaria del 0,04 al 0,1%, apareciendo en el 2-3% en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco y hasta en el 20-30% en los pacientes en los que se implanta un dispositivo de asistencia ventricular⁶⁶.

Como se ha comentado anteriormente, el ventrículo derecho en casos de elevación de la postcarga de forma crónica, como ocurre en la HP producida por las valvulopatías izquierdas, puede adaptarse progresivamente a esta postcarga elevada, produciéndose una serie de mecanismos adaptativos que consiguen mantener una función y una hemodinámica aceptables hasta fases avanzadas⁶⁴ y en ocasiones será la cirugía cardíaca, la que favorecerá o precipitará la descompensación dando lugar a insuficiencia ventricular derecha.

El proceso fisiopatológico de la insuficiencia ventricular que ocurre en el seno de cirugía cardíaca es más complejo que el modelo tradicional⁷⁹. Están involucrados múltiples mecanismos en su desarrollo (la HP preexistente, la HP aguda añadida que ocurre tras la CEC, el estado previo del ventrículo derecho, la sobrecarga de volumen, el tiempo de CEC prolongado, la protección miocárdica subóptima, el infarto de ventrículo derecho por obstrucción del injerto aorto-coronario, la acidosis metabólica, la hipercapnia, la hipotermia y las arritmias que van a provocar la pérdida de la sincronía aurículo-ventricular)^{58,64,79} y son el estado previo del ventrículo derecho y el tiempo de CEC (> 150 minutos) los considerados los más determinantes^{64,80}.

La insuficiencia ventricular derecha tras cirugía cardíaca puede definirse como un síndrome clínico caracterizado por la incapacidad del corazón derecho para aportar un flujo de sangre adecuado a la circulación pulmonar, que se produce inmediatamente después del bypass cardiopulmonar o durante el postoperatorio^{56,58,81}. Presenta un amplio espectro clínico y algunas de sus manifestaciones permanecen poco claras, sin embargo, se pueden distinguir al menos tres escenarios clínicos⁵⁶.

- Insuficiencia ventricular derecha aguda y refractaria.

Es un cuadro infrecuente, asociado a gran mortalidad. Ocurre en el 0,04-0,1% de los pacientes postoperados y la mortalidad hospitalaria puede alcanzar hasta el 70-75%^{56,66}.

Se manifiesta por una situación de inestabilidad hemodinámica grave que dificulta o impide la desconexión del bypass cardiopulmonar y requiere soporte farmacológico prolongado o soporte mecánico. Puede presentarse en ausencia de disfunción ventricular derecha prequirúrgica⁵⁶.

Su diagnóstico se basa en una suma de criterios clínicos (dificultad para la desconexión del bypass cardiopulmonar o SBGC postoperatorio grave), criterios hemodinámicos ($PAD \geq 18\text{mmHg}$ o relación $PAD/PCP \geq 1$. Índice cardíaco $\leq 2\text{L}/\text{m}/\text{m}^2$. Presión arterial media $< 60\text{mmHg}$) y criterios ecocardiográficos (dilatación del ventrículo derecho mediante valoración cuantitativa subjetiva $> 2/3$ del ventrículo izquierdo en su diámetro transversal, $CAF < 25\%$ o reducción del 20% respecto a la valoración pre-bypass cardiopulmonar, $TAPSE \leq 16\text{mm}$ y velocidad sistólica del Doppler tisular del anillo tricuspídeo $< 10\text{cm}/\text{s}$)⁵⁶.

- SBGC postoperatorio con insuficiencia biventricular de predominio derecho.

Es un escenario más frecuente, con una incidencia variable según los diferentes estudios (3-45%) y se asocia a un incremento de la morbimortalidad, de la estancia hospitalaria y del consumo de recursos^{56,82}.

A nivel conceptual, se puede definir como aquella situación hemodinámica, observada en el postoperatorio de cirugía cardíaca, en la que el GC es insuficiente para satisfacer correctamente la demanda metabólica tisular. Su expresión clínica es variable e incluye desde situaciones de relativa poca gravedad, que pueden requerir inotropos transitoriamente, hasta situaciones graves que cursan con shock cardiogénico y alta morbimortalidad⁸².

Se trata de un cuadro del que no se dispone de una definición única y de aceptación universal⁸².

Las guías de práctica clínica⁸² recomiendan las siguientes definiciones:

- SBGC postoperatorio: comprende un índice cardíaco $< 2,2\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$, sin hipovolemia relativa asociada. Puede deberse a fracaso ventricular izquierdo y/o derecho y asociar o no congestión pulmonar. Puede cursar con presión arterial normal o baja.

- Cuadro clínico compatible con SBGC: en los pacientes no monitorizados, en los que no disponemos de una medición del GC, comprendería a aquellos pacientes que presenten un cuadro clínico compatible con bajo GC: oliguria (diuresis inferior a 0,5mL/kg/h), saturación venosa central < 60% (con saturación arterial normal) y/o lactato > 3mmol/l, sin hipovolemia relativa. Dentro de este grupo también se deben incluir los pacientes que llegan de quirófano con inotropos y/o balón de contrapulsación intraaórtico (BCIAo) y éstos han de mantenerse para conseguir una situación hemodinámica adecuada.
- Shock cardiogénico: corresponde a la situación más grave. Se define como: índice cardíaco < 2,0L/min/m² , con presión arterial sistólica < 90mmHg, sin hipovolemia relativa, y con oliguria.

Diversos estudios prospectivos y observacionales han identificado múltiples factores implicados en el desarrollo de SBGC. Sin embargo, no se ha identificado ningún factor de riesgo con una capacidad suficiente para predecir el riesgo de desarrollo de este síndrome⁸². Y parece ser que la causa más frecuente del SBGC es la insuficiencia del ventrículo izquierdo⁵⁶.

- Disfunción ventricular derecha de grado menor.

Se define como una alteración de la contracción o del llenado del ventrículo derecho que no conduce siempre a insuficiencia ventricular derecha y carece de repercusión clínica significativa^{56,81}.

Es la manifestación más frecuente y probablemente está presente en mayor o menor grado en la mayoría de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC⁵⁶. Puede tener un impacto en la estancia hospitalaria y en la morbilidad pero no incrementa la mortalidad^{56,82}.

El diagnóstico de esta entidad se realizará fundamentalmente con ecocardiografía y sólo en los casos de un diagnóstico inexplicado o refractario al tratamiento será necesario el cateterismo cardíaco derecho⁷⁹.

Todos estos datos indican que la cirugía cardíaca debe ser planificada anticipadamente con el fin de minimizar el riesgo de insuficiencia ventricular derecha. La prevención deberá empezar con la identificación de los pacientes de alto riesgo, como son aquellos que presentan HP preoperatoria, disfunción de ventrículo derecho, disfunción de ventrículo izquierdo severa y aquellos en los que se prevee un largo tiempo de CEC^{56,79}. Se debería realizar un adecuado estudio prequirúrgico, intraoperatorio y postoperatorio del ventrículo derecho y éstos pacientes deberían ser valorados por equipos experimentados que aseguren un óptimo cuidado médico y quirúrgico^{56,79}.

Corres Peiretti et al⁵⁶, proponen que algunas estrategias que podrían minimizar el riesgo de insuficiencia ventricular derecha postoperatoria podrían ser: seleccionar el momento adecuado para la cirugía (por ejemplo antes de que se produzca la HP), optimizar la protección miocárdica, utilizar vasodilatadores selectivos en el periodo perioperatorio, limitar las transfusiones de hemoderivados, evitar hipotensiones graves, optimizar la precarga del ventrículo derecho y realizar un ajuste cuidadoso de la ventilación mecánica.

7. Descripción del tratamiento de la hipertensión pulmonar causada por cardiopatía izquierda (grupo 2).

El impacto pronóstico negativo de la HP y la disfunción ventricular derecha en la insuficiencia cardíaca hace que las intervenciones terapéuticas dirigidas a controlar o prevenir las anomalías vasculares pulmonares y la aparición o progresión del fallo del ventrículo derecho sean un objetivo fundamental^{2,3}.

El objetivo principal del tratamiento de la HP por cardiopatía izquierda consistirá en optimizar el tratamiento de la enfermedad causante de esta complicación que posibilite una disminución de la presión en aurícula izquierda, reducir la congestión y la sobrecarga de ventrículo derecho^{1,2,83}. Ésto, sin embargo, puede ser insuficiente cuando ya se ha producido el remodelado vascular, no consiguiendo la total normalización de la PAP³. Por ello, un objetivo secundario, implica la posibilidad de revertir la enfermedad de la microvasculatura pulmonar³.

La HP asociada a insuficiencia cardíaca carece de tratamiento específico. De igual manera, ningún fármaco aprobado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca está contraindicado en pacientes con HP.

El tratamiento específico de la HP se centra en la utilización de agentes que inducen un efecto vasodilatador en la vasculatura pulmonar, cuyo objetivo es, por lo tanto, la reducción de las RVP⁸⁴.

Actualmente, existen diferentes clases de fármacos aprobados para el tratamiento de la HP de grupo 1: antagonistas de los receptores de la endotelina (ambrisentán, bosentán, macitentan), inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil), estimuladores de la guanilato ciclasa (riociguat) y análogos de las prostaciclina (iloprost, treprostinil, epoprostenol,...)¹.

La mayoría de los estudios se han realizado para valorar la eficacia de estas drogas en pacientes con HP tipo 1⁸⁵. Sin embargo, los estudios sobre el tratamiento de la HP de los grupos 2, 3 y 5 son escasos⁸⁵.

El potencial uso de los fármacos utilizados para el tratamiento de la HP de tipo 1 en la HP por cardiopatía izquierda se basa en un razonamiento fisiopatológico⁸³. En la insuficiencia cardíaca, la disfunción endotelial se ha propuesto como una causa de HP y, por tanto, puede ser una diana del tratamiento, basada en la presencia de actividad alterada de la endotelina y del NO⁸³.

Sin embargo, ninguno de estos fármacos están aprobados para el tratamiento de la HP por cardiopatía izquierda¹. El miedo que existe al uso de estos fármacos en la insuficiencia cardíaca es debido a que la vasodilatación pulmonar y el aumento del flujo pulmonar en presencia de presiones de llenado de ventrículo izquierdo elevadas pueden dar lugar a edema pulmonar y descompensación cardíaca². A pesar de ello, muchos de estos fármacos han sido investigados en pacientes con insuficiencia cardíaca².

Las razón para planear el uso del tratamiento de la HP tipo 1 en la HP causada por cardiopatía izquierda se basa en estudios a corto y largo plazo en los que se evaluó el uso de prostanoides, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 y antagonistas de los receptores de la endotelina. La mayoría de estos estudios registraron mejoras en los parámetros hemodinámicos, la capacidad de ejercicio y los síntomas. Sin embargo, no proporcionan evidencia suficiente para recomendar el uso de estos fármacos en la HP por cardiopatía izquierda, al mostrar importantes limitaciones metodológicas (tamaño muestral pequeño, monocéntricos, procesos de inclusión poco claros o sin distribución aleatoria)^{1,83}. Además, no hay evidencia suficiente de que los cambios agudos en la circulación pulmonar tengan valor fuera del contexto de la cirugía cardíaca mayor, como el trasplante cardíaco o el implante de dispositivo de asistencia ventricular izquierda¹.

Guazzi et al³, sugieren que existe una tendencia a considerar que la HP por cardiopatía izquierda tiene transcendencia clínica sólo cuando la enfermedad vascular pulmonar y el fallo del ventrículo derecho se encuentran en fase avanzada y potencialmente irreversible, y es posible que si se administrasen los tratamientos en una fase más temprana del curso de la enfermedad, éstos fueran más eficaces.

Rosenkranz et al² por su parte, plantean que en casos seleccionados en los que predomina la HP y la disfunción ventricular derecha se puede considerar administrar terapia específica para la HP a pesar de la presencia de insuficiencia cardíaca.

7.1. Prostanoides y antagonistas de los receptores de la endotelina.

Diferentes ensayos clínicos han evaluado la eficacia y la seguridad de estos fármacos mostrando la ausencia de beneficio e incluso, en algunos casos, el efecto perjudicial.

- *Prostanoides:*

Estudios pequeños, no aleatorizados y de corta duración sugirieron efectos prometedores. El uso de prostaciclina inhalada (iloprost) se mostró beneficioso en el seno de cirugía cardíaca, previniendo el fallo del ventrículo derecho^{86,87}.

A pesar de estos efectos hemodinámicos favorables en estudios iniciales, el estudio FIRST (Flotan International Randomized Survival Trial) que evaluó el uso de epoprostenol intravenoso en una población de 418 pacientes con disfunción sistólica severa de ventrículo izquierdo y con clase funcional III-IV de la New York Heart Association (NYHA) fue interrumpido precozmente, al asociarse a un aumento de la mortalidad⁸⁸. Es importante señalar, que la muestra incluida fue altamente heterogénea, lo que podría haber influido en el resultado negativo del estudio.

- *Antagonistas de los receptores de la endotelina.*

Los ensayos que han evaluado el uso de estos fármacos en la HP de grupo 2 han producido de manera uniforme resultados negativos.

Un gran estudio de 1611 pacientes, evaluó el uso de bosentán en pacientes con insuficiencia cardíaca con FEVI reducida y clase funcional IIIb o IV sin tener en cuenta su PAP, mostró un aumento del riesgo de agravamiento de la insuficiencia cardíaca⁸⁹.

Un ensayo clínico a largo plazo (20 semanas de tratamiento), que incluyó a 90 pacientes con insuficiencia cardíaca con FEVI reducida y además HP (definida como PAPs > 40mmHg), observó que los pacientes tratados con bosentán presentaron más acontecimientos adversos que los pacientes del grupo control sin observar ninguna mejoría en los parámetros hemodinámicos⁹⁰.

Un estudio multicéntrico evaluó el uso de macinetán en pacientes con HP debido a insuficiencia cardíaca. Este estudio incluyó a 63 pacientes con HP con GTPd \geq 7mmHg y/o RVP > 3 unidades Wood, los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos: macinetán 10mg y placebo durante 12 semanas, en el grupo de tratamiento se observó una mayor retención de líquidos y mayor número de eventos adversos respecto al grupo placebo, por otra parte, no se observaron cambios en la RVP, en la presión media de aurícula derecha, en la PCP ni en el índice cardíaco⁹¹.

7.2. Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 y estimulantes de la guanilato ciclasa.

- *Estimulantes de la guanilato ciclasa.*

El riociguat ha sido evaluado en diferentes estudios.

En un estudio multicéntrico controlado por placebo, que incluyó a 201 pacientes con HP por insuficiencia cardíaca con FEVI deprimida, los pacientes fueron aleatorizados a uno de los cuatro brazos de tratamiento para la comparación de tres dosis de riociguat diferentes (0,5, 1 y 2mg tres veces al día) frente a placebo durante un periodo de 16 semanas. El riociguat fue bien tolerado en esta población de pacientes y se observó una mejoría en la RVP y sistémica y en el índice cardíaco, no observando ningún efecto en el criterio primario de valoración (cambio en la PAPm a las 16 semanas) con ninguna de las dosis de riociguat comparadas con placebo⁹².

Un pequeño estudio que incluyó a 48 pacientes, evaluó el uso de riociguat en pacientes estables con HP e insuficiencia cardíaca con FEVI preservada; se aleatorizó a los pacientes en cuatro brazos (placebo y tres dosis de riociguat: 0,5, 1 y 2mg tres veces al día). No se encontraron diferencias en la PAPm a las 6 horas de la administración del fármaco. Sin embargo, la dosis de

2mg mostró un aumento del volumen latido, una reducción de la presión arterial sistólica y del área telediastólica del ventrículo derecho⁹³.

- *Inhibidores de la fosfodiesterasa 5.*

El desarrollo del sildenafil comenzó en 1986 cuando los químicos de Pfizer buscaron un compuesto para tratar la hipertensión, sin embargo, su primera aplicación consistió en el tratamiento de la disfunción eréctil. Y no fue hasta años después cuando comenzó a usarse en el tratamiento de la HP⁹⁴.

El citrato de sildenafil es un potente inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5, ésta es una isoforma de la fosfodiesterasa predominante en el pulmón que metaboliza el GMP cíclico, y está regulado al alza en condiciones asociadas con la HP. Inhibiendo selectivamente la fosfodiesterasa tipo 5, promueve la acumulación de GMP cíclico intracelular y de los niveles intracelulares de NO y, por lo tanto, mejora la vasodilatación mediada por NO, pudiendo tener también efectos antiproliferativos sobre las células vasculares pulmonares del músculo liso^{3,95}.

El sildenafil produce un efecto vasodilatador agudo y relativamente selectivo sobre el lecho pulmonar, produciendo una reducción de la presión y RVP (en mayor grado que la sistémica), sin causar cambios sustanciales en la presión arterial ni en las resistencias sistémicas. Ha mostrado ser tan potente como el NO en el tratamiento de la HP primaria y diversos ensayos clínicos han demostrado la eficacia y seguridad de la administración de sildenafil en pacientes con HP debida a cardiopatía izquierda^{3,96}.

Su administración tanto aguda como crónica reduce la PAP y la RVP sin causar cambios sustanciales de la presión arterial ni las resistencias sistémicas y ha sido bien tolerada en ensayos clínicos de pequeño tamaño³.

Por otra parte, la inhibición de la fosfodiesterasa tipo 5 atenúa el remodelado ventricular izquierdo y mejora la función renal, vascular y neuroendocrina⁸³, lo que apoya su uso en pacientes que van a ser sometidos a cirugía cardíaca.

El uso de sildenafil, además del efecto vasodilatador, tiene efectos cardioprotectores⁹⁷. Estudios experimentales sugieren que tiene un efecto protector directo sobre los cardiomiocitos que impide la necrosis y la apoptosis a la que da lugar la lesión de

isquemia/reperfusión que se produce en cirugía cardíaca. El mecanismo subyacente involucra la vía del NO. Se ha mostrado que el aumento de la actividad del GMP cíclico producido por la inhibición de la fosfodiesterasa tipo 5 tiene un efecto directo sobre el miocardio, independientemente de su acción vascular y puede bloquear la señales adrenérgica, proapoptótica y de hipertrofia, contribuyendo a su efecto cardioprotector. Por otra parte, se ha observado que el estrés oxidativo aumenta la expresión de fosfodiesterasa tipo 5 en los cardiomiocitos de corazones insuficientes y el sildenafil atenúa este estrés oxidativo mediante la inhibición de la formación de los radicales libres⁹⁷.

A diferencia de lo que ocurre con otros vasodilatadores pulmonares, existe gran evidencia sobre la eficacia de estos fármacos en la HP del grupo 2 y son muchos los estudios que han evaluado el uso del sildenafil en HP de grupo 2, tanto en insuficiencia cardíaca con FEVI reducida, FEVI preservada, en el seno del trasplante cardíaco, en el uso de dispositivo de asistencia ventricular izquierda así como en valvulopatías y en cirugía cardíaca, aunque la mayoría de ellos son de pequeño tamaño y en algunos casos se encuentran resultados discordantes. Sin embargo, el sildenafil se usa frecuentemente fuera de indicación para tratar a estos pacientes.

En pacientes con FEVI reducida con HP secundaria, la evidencia es mayoritariamente favorable y se ha demostrado, tanto en estudios de administración de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 de forma aguda como crónica, una mejoría de la capacidad de ejercicio, de la capacidad ventilatoria, de los patrones respiratorios y de la calidad de vida^{96,98,99}. La administración aguda de sildenafil en estos pacientes, ha mostrado un aumento de la contractilidad miocárdica, una reducción de la postcarga del ventrículo izquierdo, una mejoría de la capacidad de difusión pulmonar, de la función ventricular derecha, de la hemodinámica pulmonar en reposo y en ejercicio y una eficiencia ventilatoria durante el ejercicio y rendimiento aeróbico⁹⁶.

En un pequeño estudio que incluyó a pacientes con HP secundaria a insuficiencia cardíaca con FEVI deprimida, en el que se evaluó la administración aguda de sildenafil aisladamente o conjuntamente con NO frente a placebo, se observó que el sildenafil produjo una mejoría del índice cardíaco mediante una reducción de la postcarga del ventrículo izquierdo y del ventrículo derecho, no produjo un aumento de las presiones telediastólicas del ventrículo izquierdo y aumentó la magnitud y duración de la vasodilatación pulmonar producida por el NO⁹⁸.

Lewis et al⁹⁹, en un estudio de 34 pacientes con HP e insuficiencia cardíaca con FEVI deprimida, en el que administró sildenafil durante 12 semanas, mostró una reducción de la

PAP durante el ejercicio, la RVP y el cociente RVP/resistencia vascular sistémica, así como una mejoría de la calidad de vida y de la tolerancia al ejercicio, mostrando un efecto vasodilatador pulmonar durante el ejercicio.

Otro estudio que analizó los efectos a largo plazo (12 semanas) del sildenafil en 34 pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática e HP secundaria mostró una mejoría de la capacidad de ejercicio y de la calidad de vida, así como una reducción de las hospitalizaciones a expensas de un aumento de cefalea en el grupo de tratamiento⁹⁹.

Por otra parte, también ha sido investigado el efecto a largo plazo del sildenafil en pacientes con HP e insuficiencia cardíaca con FEVI preservada. Los resultados de los diferentes ensayos clínicos han sido dispares.

Guazzi et al¹⁰⁰, en un estudio de 50 pacientes que comparó la administración de sildenafil frente a placebo durante un año, concluyó la existencia de una buena tolerancia del sildenafil y una reducción de la vasoconstricción pulmonar y de la hipertensión en aurícula derecha, así como una reducción de la dilatación de ventrículo derecho y un aumento de la función contráctil del ventrículo derecho. Observando además efectos beneficiosos en el corazón izquierdo, con una reducción de la PCP del 15% así como mejoras en las determinaciones de la función del ventrículo izquierdo mediante Doppler tisular.

Por otra parte el estudio RELAX, que incluyó a 216 pacientes con insuficiencia cardíaca con FEVI preservada en clase II-III de la NYHA que recibieron sildenafil con dosis de hasta 60mg tres veces al día (n=113) y fueron comparados con placebo (n=103), no encontraron mejoría en la capacidad de ejercicio ni en otros objetivos clínicos, sin embargo, este estudio no fue diseñado para evaluar los efectos de la inhibición de la fosfodiesterasa tipo 5 en la hemodinámica pulmonar y en la función ventricular derecha^{101,102}.

Otro estudio más reciente incluyó a 52 pacientes con insuficiencia cardíaca con FEVI preservada con HP de grupo 2 que fueron aleatorizados a recibir tratamiento con sildenafil 60mg tres veces al día o placebo. No se observaron diferencias en las cifras de PAPm, de PCP, GC ni en el consumo máximo de oxígeno a las 12 semanas del tratamiento¹⁰³.

Otros estudios han analizados el uso de sildenafil en valvulopatías así como en el seno de cirugía cardíaca como se comentará en el apartado 9.

8. Manejo de hipertensión pulmonar e insuficiencia ventricular derecha en cirugía cardíaca.

La presencia de HP previa a la cirugía valvular o que aparece durante o después de la misma representa un importante reto en el manejo de los pacientes que van a ser sometidos a cirugía cardíaca al tener un impacto en la supervivencia y fundamentalmente a través de sus efectos en la función ventricular derecha^{45,63,104,105}. El aumento de la postcarga del ventrículo derecho podrá condicionar la aparición de la temida insuficiencia cardíaca derecha, sin embargo, ésto no es sólo un problema agudo sino que la regresión de la HP tras la corrección de la lesión valvular responsable, es frecuentemente incompleta¹⁰⁶.

La identificación de estos pacientes de riesgo y su tratamiento precoz, va a ser fundamental para la reducción del riesgo quirúrgico y disminuir los eventos tanto a corto como a largo plazo⁵⁶. Por todo ello, un tema fundamental a resolver será cómo podemos prevenir o tratar esta HP y sus consecuencias⁶³.

8.1. Tratamiento farmacológico y no farmacológico de la hipertensión pulmonar en cirugía cardíaca.

Las estrategias de manejo perioperatorio de la PAP y que ayudaran a minimizar el riesgo de insuficiencia de ventrículo derecho incluyen sedación, optimización de la protección miocárdica, uso de vasodilatadores selectivos en el periodo perioperatorio, limitar las transfusiones de hemoderivados¹⁰⁷, optimización de la precarga del ventrículo derecho, uso de parámetros de ventilación mecánica adecuada orientadas a minimizar el impacto de la presión positiva en la poscarga del ventrículo derecho y evitando hipoxemias e hipercapnias^{56,108}.

- *Tratamiento farmacológico.*

Los objetivos del tratamiento farmacológico consisten en maximizar la vasodilatación pulmonar y reducir las resistencias vasculares pulmonares lo que mejorará el GC; así como la protección miocárdica para minimizar el riesgo de insuficiencia de ventrículo derecho. Ésto se puede conseguir mediante la administración de vasodilatadores pulmonares perioperatoriamente por vía intravenosa, oral o inhalatoria⁸⁴.

Los fármacos de administración intravenosa más útiles para reducir la RVP son las prostaglandinas (como el epoprostenol) y el sildenafil⁸⁴.

Sin embargo, la administración de vasodilatadores pulmonares inhalados, al ser más selectivos y producir menos hipotensión sistémica, suele ser de elección⁸⁴. El NO inhalado es el vasodilatador pulmonar selectivo por excelencia pero existen otros vasodilatadores con efecto selectivo de la circulación pulmonar cuando se administran por vía inhalatoria como el iloprost, el epoprostenol, la nitroglicerina y la milrinona^{84,109}.

Cuando la administración de un solo fármaco es insuficiente, la combinación de diferentes fármacos es una alternativa ya que se puede potenciar el efecto individual de cada fármaco, fundamentalmente cuando tienen diferentes mecanismos de acción¹¹⁰.

La molécula de NO es el vasodilatador endógeno por excelencia. A presión y temperatura estándar, el NO se encuentra en estado gaseoso, por lo que se administra por vía inhalatoria, produciendo vasodilatación pulmonar selectiva (al reducir la PAP sin modificar la presión arterial sistémica ni el GC) y, consecuentemente, una disminución de las RVP, de la PAP y de la postcarga del ventrículo derecho, éste además mejora la relación ventilación-perfusión y el intercambio de gases (produce sólo vasodilatación de los vasos pulmonares de los alveolos bien ventilados y una redistribución del flujo pulmonar hacia esos alveolos) y apenas tiene efectos tangibles en la circulación sistémica¹⁰⁹.

Diversos estudios han mostrado su efecto beneficioso en este contexto¹¹¹⁻¹¹³.

El principal problema del uso del NO es que tiene una semivida breve y que la interrupción brusca del tratamiento puede dar lugar a una HP de rebote e hipoxemia. Para facilitar su retirada y evitar la HP de rebote se puede asociar a otros vasodilatadores pulmonares como el sildenafil. Además la coadministración de un vasodilatador sistémico como el sildenafil y un vasodilatador pulmonar selectivo inhalado como el NO produce una vasodilatación pulmonar más potente, teniendo un efecto sinérgico en la reducción de la RVP y de la PAPm consiguiendo una mayor reducción de la RVP que cada agente por separado¹¹⁴.

Las prostaglandinas como el epoprostenol y el iloprost son potentes vasodilatadores pulmonares que reducen la resistencia vascular pulmonar, mejorando el funcionamiento de ventrículo derecho y aumentando el GC. El uso de prostaciclina inhalada se ha mostrado seguro y efectivo en el tratamiento de HP intraoperatoria e insuficiencia de ventrículo derecho con mínimos efectos sistémicos¹¹⁰.

El epoprostenol, se puede administrar por vía intravenosa o por vía inhalatoria. Un estudio que analizó su uso inhalado en 20 pacientes con HP sometidos a cirugía cardíaca refirió una reducción de la PAP y una mejoría del volumen latido ventricular derecho en este contexto¹¹⁵. El iloprost por su parte, se administra de forma inhalatoria y también ha resultado beneficioso en su administración en el seno de cirugía cardíaca^{116,117}.

El NO inhalado en pacientes con HP en cirugía cardíaca fue superior comparado con las prostaciclina intravenosas al no producir hipotensión sistémica¹⁰⁹. Sin embargo, sus efectos son similares cuando se compara con los vasodilatadores inhalados. En dos estudios que analizaron el uso de NO y epoprostenol inhalado en pacientes con RVP elevadas (tras trasplante cardíaco y pulmonar y tras cirugía de recambio valvular mitral), se produjo una mejoría de la PAP, las RVP, del índice cardíaco y de la saturación venosa mixta en similar medida^{109,110}. En otro estudio prospectivo y aleatorizado en el que se comparó el NO con iloprost inhalado en pacientes con HP tras la desconexión de CEC, se observó una disminución significativa de la PAP y la RVP y un aumento del GC en ambos grupos de tratamiento, pero estos cambios fueron mayores en el grupo que recibió iloprost¹¹⁶.

Entre los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, el sildenafil es un fármaco muy útil en el manejo de la HP perioperatoria debido a sus características distintivas de otros vasodilatadores pulmonares: su disponibilidad en forma oral, inhalada e intravenosa; su relativo alto grado de selectividad pulmonar y su mayor vida media¹¹⁸. El sildenafil va a producir una reducción de la PAP y de la RVP y, por otra parte, va a permitir la retirada del NO inhalado sin que se produzca la temida HP de rebote. También ha sido usado en monoterapia para tratar la HP perioperatoria¹¹⁰. Su administración oral fue comparada con el NO en pacientes candidatos a trasplante cardiopulmonar observando una disminución similar de las RVP, pero el sildenafil solo y el sildenafil más NO mejoraron el índice cardíaco, mientras que el NO solo no¹¹⁹.

8.2. Tratamiento de la insuficiencia ventricular derecha en cirugía cardíaca.

Una vez que se produce la insuficiencia ventricular derecha, su manejo abarca el tratamiento de la causa subyacente o desencadenante (que en nuestro caso sería el manejo perioperatorio de la HP, comentado en el apartado previo), la optimización de la precarga, el empleo de fármacos inotrópicos y/o vasopresores para mejorar la función miocárdica, mantener el ritmo sinusal y controlar adecuadamente la frecuencia cardíaca, mantener la presión arterial sistémica y estrategias de ventilación mecánica orientadas a minimizar el impacto negativo en la postcarga del ventrículo derecho^{53,84}.

Asegurar un volumen intravascular adecuado mediante la monitorización de la PVC es algo clave para tratar un ventrículo derecho disfuncionante con el fin de conseguir una precarga óptima⁷⁹. Sin embargo, tanto la hipovolemia como la sobrecarga de fluidos son frecuentes en el seno de cirugía cardíaca y éstos podrán comprometer la función ventricular^{58,84}. La hipovolemia es frecuente en las primeras horas tras la intervención quirúrgica debido al sangrado y al aumento de la permeabilidad vascular mientras que la hipervolemia lo es en los siguientes días postoperatorios debido al excesivo aporte de fluidos, requiriendo frecuentemente la administración de diuréticos para su corrección^{58,79}.

- *Tratamiento inotrópico/vasopresor.*

El uso de vasopresores y/o inotropos estará indicado cuando se produce insuficiencia de ventrículo derecho y exista inestabilidad hemodinámica⁷⁹.

En el tratamiento de la insuficiencia ventricular derecha el agente farmacológico ideal sería un inotrópico potente capaz de mejorar la función ventricular derecha, con algún efecto vasopresor sistémico que garantice la presión de perfusión coronaria del ventrículo derecho, pero sin efecto vasoconstrictor en la circulación pulmonar⁸⁴. Por ello, es necesario recurrir a combinaciones de fármacos inotrópico-vasoconstrictores con fármacos inotrópico-vasodilatadores (inodilatadores)⁸⁴.

Evitar la hipotensión sistémica es vital en estos pacientes en los que además se suelen estar usando fármacos con efecto vasodilatador, por lo que habitualmente es necesario usar fármacos vasoconstrictores como la noradrenalina⁸⁴. La noradrenalina es el vasopresor de primera elección en este contexto, para restaurar la presión arterial y mejorar la perfusión cerebral, coronaria y sistémica⁷⁹. Este fármaco puede mejorar la hemodinámica sistémica mediante una mejoría de la interacción sistólica ventricular y de la perfusión coronaria sin cambios en la RVP⁷⁹.

Los fármacos inodilatadores tienen un perfil especialmente apropiado para la insuficiencia ventricular derecha ya que además de potenciar la función contráctil del ventrículo derecho, tienen un efecto vasodilatador pulmonar disminuyendo la postcarga del ventrículo derecho. Éstos también reducen las resistencias vasculares sistémicas y pueden causar hipotensión arterial por lo que suelen asociarse a noradrenalina. Estos fármacos son la dobutamina, la milrinona y el

levosimendán^{79,84}. Levosimendán y milrinona pueden ser preferentemente indicados sobre la dobutamina en pacientes con HP debida a insuficiencia cardíaca⁷⁹.

- *Soporte circulatorio mecánico.*

En última instancia, en casos de inestabilidad hemodinámica refractaria será necesario el implante de dispositivos de asistencia ventricular tales como la membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO)⁷⁹. La ECMO proporciona un soporte vital en caso de fallo respiratorio y/o circulatorio, manteniendo la oxigenación y la perfusión hasta la recuperación de la función pulmonar y/o cardíaca, siendo éste el dispositivo de elección en caso de fallo ventricular derecho agudo en situación de shock. Este dispositivo de corta duración (15-30 días de duración), tiene la ventaja de que es más barato y se puede colocar rápidamente, incluso de forma percutánea⁷⁹.

9. Utilidad del sildenafil en el perioperatorio de valvulopatías.

El sildenafil oral es fácil de administrar, se tolera bien con pocas interacciones con otros medicamentos, y no requiere un seguimiento intensivo, lo que lo convierte en una alternativa atractiva a otras opciones medicamentos para el tratamiento de la HP⁹⁵. Tiene una semivida de eliminación de 3,7 horas, se absorbe rápidamente en el estómago, alcanza sus niveles plasmáticos máximos a los 30-120 minutos de la ingestión y la duración de su efecto vasodilatador es de al menos 3 horas¹¹⁸. La dosis recomendada de sildenafil es de 20mg tres veces al día, sin embargo, dosis más altas son usadas muy frecuentemente. En la mayoría de la literatura, los investigadores han usado dosis superiores¹²⁰. Los efectos secundarios son leves y debidos a su efecto vasodilatador (hipotensión arterial, cefalea, enrojecimiento,...).

Sus propiedades vasodilatadoras y cardioprotectoras lo hacen un agente especialmente interesante en el seno de cirugía cardíaca, por lo que ha sido utilizado en el tratamiento de la HP preoperatoria tanto en adultos como en niños¹¹⁰. Administrado previamente e inmediatamente después de la cirugía, no sólo disminuye la PAPm sino que ha mostrado una disminución del tiempo de ventilación mecánica y la estancia en las UCI¹²¹.

Un pequeño estudio que analizó el uso de sildenafil en pacientes con HP de grupo 2 y estenosis aórtica, mostró que el sildenafil es seguro y bien tolerado en estos pacientes y

produce efectos beneficiosos; disminuyendo la pre y postcarga del ventrículo izquierdo, aumentó el volumen latido, mejoró significativamente las cifras de PAP, RVP y consecuentemente mejoró la descarga del ventrículo derecho. Sugiriendo que este tratamiento podría mejorar las alteraciones hemodinámicas y reducir el riesgo quirúrgico en pacientes con estenosis aórtica severa descompensados con HP secundaria³⁴.

Estudios a corto plazo han mostrado un efecto beneficioso del sildenafil en la fase inmediata tras cirugía cardíaca^{108,118,122-124}.

En un estudio reciente Ram et al¹²⁴, evaluaron la administración de sildenafil en el postoperatorio inmediato en pacientes con HP severa (PAPs > 50mmHg medida por ecocardiografía) sometidos a cirugía valvular mitral, mostrando que la administración del mismo fue segura y se asoció a una reducción de la PAP sin producir hipotensión sistémica. En este estudio se observó que a las 12 horas de la cirugía se produjo una reducción de las cifras de PAP respecto al preoperatorio pero en el grupo en el que no se administró tratamiento éstas comenzaron a aumentar a partir de entonces, mientras que el grupo de sildenafil las cifras de PAP disminuyeron gradualmente a lo largo del tiempo.

Trachte et al¹²³, en un estudio de sólo ocho pacientes sometidos a cirugía valvular mitral o colocación de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda con HP mostraron que el sildenafil administrado en el postoperatorio inmediato produjo un descenso de la PAPm y de la RVP y ayudó a conseguir la retirada de otros agentes vasodilatadores pulmonares inhalados o intravenosos.

Jiang et al¹⁰⁸, en otro estudio de 90 pacientes con HP sometidos a cirugía valvular mostraron una mejoría pronóstica de los pacientes a los que se les administró sildenafil en el postoperatorio inmediato, consiguiendo una reducción del tiempo de ventilación mecánica, de la estancia en UCI y de la estancia hospitalaria total¹⁰⁸. El sildenafil mostró una reducción de la PAPs, PAPm y de la RVP en el postoperatorio que se prolongó por más de 4 horas. Se observó asimismo que el cociente de PAP/Presión arterial sistémica se redujo durante 4 horas tras la administración, sugiriendo un efecto selectivo sobre la vasculatura pulmonar.

Otro estudio que evaluó el uso agudo de sildenafil en 53 pacientes sometidos a cirugía valvular con una PAPm > 30mmHg frente a placebo sugirió que su uso en el periodo

intraoperatorio podría ser considerado en este grupo de pacientes al mostrar en la monitorización hemodinámica un descenso significativo de la PAP y de la RVP sin producir efectos sistémicos, crisis de HP o HP de rebote. Mostrando también una tendencia a una mejoría de la función del ventrículo derecho¹¹⁸.

El sildenafil también ha sido evaluado en el contexto preoperatorio.

En un pequeño estudio de 40 pacientes con HP severa (PAPs medida por ecocardiografía ≥ 60 mmHg) sometidos a cirugía valvular mitral Gandhi et al¹²² mostraron que la administración de 25mg sildenafil cada 8 horas durante las 24 horas previas a la intervención quirúrgica se asoció a una reducción de las cifras de PAP, los días de estancia en UCI y el tiempo de ventilación mecánica, proponiendo su uso en este grupo de pacientes.

Sin embargo, un estudio reciente ha mostrado un efecto negativo del uso del sildenafil a largo plazo (6 meses) en pacientes intervenidos de valvulopatías e HP residual¹²⁰. Este estudio fue diseñado para evaluar la hipótesis, de que el uso del sildenafil a largo plazo comparado con placebo, mejoraría los eventos clínicos en pacientes con HP persistente tras corrección exitosa de una valvulopatía. Fueron incluidos 200 pacientes y aleatorizados a recibir tratamiento con sildenafil (dosis de 40mg, tres veces al día) (n=104) o placebo (n=96) durante 6 meses y todos ellos habían sido sometidos a cirugía cardíaca, por lo menos un año antes del inicio del estudio (7,5 años en el grupo de sildenafil y 5,8 años antes en el grupo placebo). En el grupo de sildenafil sólo 27 pacientes mostraron una mejoría a los 6 meses frente a los 44 pacientes en el grupo placebo. Treinta y tres pacientes en el grupo de sildenafil mostraron un empeoramiento clínico, frente a sólo 14 en el grupo placebo. Además durante el estudio, se produjeron cinco muertes, tres en el grupo de sildenafil (dos de origen cardíaco y una hemorragia digestiva) y dos en el grupo placebo (una de origen cardíaco y una hemorragia pulmonar). Las tres muertes cardíacas fueron por insuficiencia cardíaca. Se produjeron 31 hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca que requirieron diurético intravenoso en el grupo de tratamiento frente a sólo 22 en el grupo que no recibió tratamiento. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la clase funcional, en la distancia caminada en la prueba de los 6 minutos, en los niveles de péptido natriurético ni en las cifras de PAPs a los 6 meses del inicio del estudio.

El sildenafil, también ha sido usado conjuntamente con otros fármacos para aumentar su efecto vasodilatador o para limitar el impacto de su retirada¹¹⁰. Su asociación con NO facilita la suspensión del tratamiento con NO y va a conseguir un mayor efecto vasodilatador que si se administra cada agente por separado¹¹⁴.

Su uso combinado con iloprost inhalado fue también más efectiva que usándolos de forma individual¹¹⁰.

10. Utilidad de levosimendán en pacientes de riesgo sometidos a cirugía cardíaca.

El levosimendán es un fármaco inodilatador que se administra por vía intravenosa, se metaboliza ampliamente antes de su eliminación por orina y heces, tiene una semivida de una hora y desaparece rápidamente de la circulación tras detener la perfusión. Éste se transforma en el metabolito activo OR-1896, que tiene una semivida de 80 horas por lo que sus efectos hemodinámicos se mantienen durante varios días tras detener la perfusión. Se administra a dosis de 0,05-0,2mcg/kg/min, se debe ajustar por peso y su semivida aumenta 1,5 veces en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave¹²⁵.

Es un agente inotrópico con efectos vasodilatadores, gracias a su triple mecanismo de acción: potencia la sensibilidad al calcio de la troponina C cardíaca (aumenta la fuerza de contracción sin aumentar el consumo de oxígeno por el miocardio por lo que tiene bajo riesgo de arritmias), produce la apertura de los canales de K-ATP tanto en las células musculares lisas (provoca vasodilatación arterial y venosa, reduce la precarga y la postcarga y aumenta el oxígeno que llega a los miocitos), y la de los canales de K-ATP en las mitocondrias de los cardiomiocitos (efecto cardioprotector frente a eventos isquémicos ya que limita la apoptosis)¹²⁵.

Tiene un efecto cardioprotector por múltiples factores: la reducción de la precarga y la postcarga mejora el trabajo cardíaco; el incremento del flujo coronario mejora la perfusión de las células cardíacas; la apertura de los canales sensibles a ATP en la mitocondria de las células musculares protege contra los eventos isquémicos y puede reducir el tamaño del área del infarto; el incremento del flujo de potasio asociado a la apertura de los canales sensibles a ATP en la mitocondria protege y preserva la función mitocondrial (a través de la normalización de la matriz mitocondrial y del volumen del espacio intermembrana en situaciones de estrés como isquemia o reperfusión)¹²⁵.

Adicionalmente a su efecto cardioprotector, protege contra la isquemia en muchos otros órganos como el cerebro, hígado, riñón, intestinos y pulmones ya que también produce vasodilatación pulmonar, renal, esplácnica, cerebral y de las arterias sistémicas así como de las venas safenas, porta y sistémicas¹²⁶.

En resumen, el levosimendán tiene efectos antiisquémicos, mejora la contractilidad miocárdica y aumenta la vasodilatación pulmonar, coronaria y sistémica. Estas propiedades muestran las potenciales ventajas de su uso en pacientes que van a ser sometidos a cirugía cardíaca de alto riesgo en los que la cardioprotección va a ser muy valiosa^{126,127}.

Al ser un agente inotrope potente con efecto vasodilatador que actúa también en la circulación pulmonar produce una reducción significativa de la poscarga del ventrículo derecho^{128,129}. Por otro lado, algunos datos experimentales apuntan la posibilidad de que el levosimendán también pueda tener efectos antiproliferativos y antiinflamatorios capaces de frenar la remodelación vascular pulmonar y la progresión de una vasculopatía pulmonar¹³⁰.

Su aplicación en el seno de la insuficiencia cardíaca avanzada es de sobra conocida¹³¹⁻¹³³ y su uso en el preoperatorio de cirugía cardíaca está cada vez más extendido.

Diversos ensayos clínicos han mostrado que el uso preoperatorio de levosimendán en pacientes que van a ser sometidos a cirugía cardíaca de alto riesgo (como es el caso de presentar HP preoperatoria) consigue una mejoría de los parámetros hemodinámicos (produce un aumento del índice cardíaco y del GC, y un marcado descenso de la PAP y de la RVP)^{126,134-137}. Va a permitir una menor necesidad de agentes inotrópicos y soporte circulatorio mecánico, una mejoría de la función renal y hepática y una menor estancia hospitalaria tanto en UCI como total¹²⁵. En general, el tratamiento con levosimendán se considera como un tipo de cardioprotección en el seno de cirugía cardíaca¹²⁵. Sus efectos inotrópicos y cardioprotectores pueden durar varios días y pueden ayudar a reducir las complicaciones en el postoperatorio. Sin embargo, sus efectos vasodilatadores, beneficiosos por una parte, pueden dar lugar a la necesidad de administración de vasopresores¹²⁵.

Un grupo de expertos recomienda su uso preoperatorio en pacientes con disfunción ventricular tanto izquierda como derecha, evitando la dosis de carga cuando se usa fuera de la sala quirúrgica¹²⁵. Recomiendan comenzar la administración el día previo a la intervención quirúrgica a una dosis de 0,1µg/kg/min durante 24 horas con una adecuada monitorización¹²⁵.

Un estudio que incluyó a 20 pacientes considerados de alto riesgo quirúrgico, por presentar HP severa (PAPs \geq 60mmHg) y FEVI disminuida (< 50%), sometidos a cirugía valvular demostró una mejoría de los parámetros hemodinámicos en los pacientes en los que se administró levosimendán previamente a la intervención quirúrgica¹²⁶.

Otro estudio que evaluó su uso preoperatorio en pacientes con disfunción sistólica severa (FEVI < 25%) sometidos a cirugía de revascularización coronaria, mostró que la administración de levosimendán 24 horas antes de la intervención quirúrgica reducía la mortalidad, el SBGC postoperatorio, la necesidad de otros inotropos y vasopresores y el uso de BCIAo¹²⁶.

Comparado con la dobutamina el levosimendán ha mostrado superioridad en este contexto¹³⁸.

Justificación

Ante la alta frecuencia de insuficiencia cardíaca derecha, tanto en el postoperatorio inmediato (dificultad para salida de bomba de CEC, alta estancia hospitalaria y mortalidad postquirúrgica) como a largo plazo, en pacientes intervenidos por valvulopatías con HP significativa prequirúrgica; en el Hospital Miguel Servet de Zaragoza en el año 2015 se decidió diseñar un protocolo de manejo de la HP por cardiopatía izquierda pericirugía cardíaca. Este protocolo tenía la finalidad de realizar una correcta identificación de los pacientes con HP significativa y un manejo perioperatorio óptimo que tratara de reducir el grado de HP y consecuentemente la morbi-mortalidad de este grupo de pacientes.

Por otra parte, la disfunción ventricular derecha previa a la intervención quirúrgica, se considera un factor de riesgo adicional en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca que además presentan HP. Todos los pacientes de nuestra serie presentaban HP significativa (criterio de inclusión) pero sólo algunos de ellos presentaban disfunción ventricular derecha; por ello, analizamos si se observaron diferencias entre los pacientes con y sin disfunción ventricular derecha, con el objetivo de establecer si el tratamiento administrado pudo contribuir a la cardioprotección.

Además el desarrollo de insuficiencia cardíaca en el postoperatorio inmediato y a largo plazo representa un problema clínico importante y uno de los eventos más temidos, al ser determinante del pronóstico y calidad de vida de estos pacientes. Con este trabajo también tratamos de establecer factores asociados al desarrollo de insuficiencia cardíaca tanto en el postoperatorio inmediato como a largo plazo.

Objetivos

Objetivo general:

Valorar los resultados obtenidos tras aplicar el protocolo de tratamiento de la hipertensión pulmonar significativa por cardiopatía izquierda sometidos a cirugía cardíaca en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Objetivos específicos:

1. Analizar las características sociodemográficas, clínicas y de tratamiento de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con hipertensión pulmonar significativa.
2. Valorar la evolución clínica y de los parámetros ecocardiográficos en el postoperatorio inmediato y a largo plazo de los pacientes.
3. Evaluar si la evolución clínica y ecocardiográfica en el postoperatorio inmediato y a largo plazo es similar en los pacientes según si presentaban disfunción ventricular derecha o no la presentaban previamente a la cirugía cardíaca.
4. Identificar factores asociados al desarrollo de insuficiencia cardíaca tanto globalmente como específicamente en el postoperatorio inmediato y en el seguimiento a largo plazo, para poder tratar más intensamente a esos pacientes y/o realizarles un seguimiento más estrecho.

Material y Métodos

1. Población estudiada.

Estudio observacional longitudinal prospectivo, no randomizado, de pacientes sometidos a cirugía cardíaca de recambio valvular o cierre de comunicación interauricular tipo ostium secundum (CIA-OS) asociada o no a revascularización coronaria que presentaban HP significativa (definida como PAPs medida por cateterismo cardíaco derecho o ecocardiograma transtorácico mayor o igual a 50mmHg) en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza desde enero de 2014 a diciembre de 2017, a los que se les aplicó tratamiento previo a cirugía cardíaca consistente en administración de levosimendán y sildenafil y manteniendo el sildenafil durante un mínimo de 6 meses. La recogida de datos terminó en agosto de 2018.

De los 69 pacientes intervenidos durante este periodo, 16 fueron excluidos, cuatro por no tolerar el tratamiento con sildenafil y levosimendán por hipotensión arterial severa y 12 por incumplimiento del protocolo (de los cuales siete incumplieron el tratamiento al alta y en cinco pacientes el tratamiento se administró posteriormente a la intervención quirúrgica por el aumento de las cifras de PAPs y el desarrollo de insuficiencia cardíaca derecha en el postoperatorio inmediato).

Criterios de inclusión:

- Pacientes sometidos a cirugía cardíaca.
- Presencia de HP significativa (definida como PAPs mayor o igual a 50mmHg).
- Aplicación de protocolo de tratamiento consistente en: administración de sildenafil previo a cirugía cardíaca y durante un mínimo de 6 meses posteriores a la misma y de levosimendán (o dobutamina) previamente a cirugía.

Criterios de exclusión:

Fueron excluidos los pacientes que no cumplieron los criterios de inclusión.

2. Protocolo de tratamiento.

El protocolo de tratamiento al que se sometió a estos pacientes consistió en la administración de sildenafil y levosimendán.

La administración de sildenafil se inició en el momento de ser aceptados a cirugía cardíaca o bien en el mismo ingreso de la intervención a una dosis de inicio de 20mg cada 8 horas, se tituló según tolerancia y respuesta y se continuó por lo menos durante 6 meses tras la intervención, momento en el que reevaluó su indicación mediante la realización de un ecocardiograma transtorácico; en caso de presentar una PAPs menor o igual a 40mmHg éste se suspendió. La dosis administrada fue de 60mg/día en 47 pacientes, 80mg/día en dos pacientes, 120mg/día en tres pacientes y 160mg/día en un paciente.

El levosimendán se administró 24-48 horas antes de la cirugía (y en los casos en los que no se toleró se administró dobutamina) a una dosis de 0,1mcg/kg/min.

3. Variables estudiadas.

- Variable principal: presencia de disfunción de ventrículo derecho, evaluada mediante la determinación del TAPSE. Se definió como TAPSE < 17mm. Además se tuvo en cuenta la dilatación de ventrículo derecho, en los casos en los que el TAPSE fue límite (TAPSE = 17mm) y el ventrículo derecho se encontró dilatado, se reclasificó a estos pacientes considerando que sí presentaban disfunción de ventrículo derecho. De respuesta dicotómica: No/Sí.
- Variables demográficas: edad, en años; sexo; peso, en kilogramos e índice de masa corporal (IMC), en kg/m².
- Presencia de factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus y exposición al tabaco (tabaquismo o extabaquismo). Todas de respuesta dicotómica: No/Sí.

- Otras comorbilidades y características basales: neumopatía (enfermedad pulmonar obstructiva crónica -EPOC- o asma), arteriopatía periférica, cirugía cardíaca o valvuloplastia aórtica o mitral previa, enfermedad renal crónica (definida como filtrado glomerular $< 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ calculado utilizando la fórmula de CKD-EPI, anemia (definida como $\text{Hb} < 11\text{g}/\text{dL}$), ingresos en año previo, radioterapia torácica previa, quimioterapia previa. Todas ellas de respuesta dicotómica: No/Sí.

- La variable clase funcional, basada en la clasificación funcional de la NYHA, cuyas categorías son I: no limitación de la actividad física, II: ligera limitación de la actividad física, III: marcada limitación de la actividad física y IV: incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin disconfort y, que por motivos de operatividad, fue reagrupada en 2 categorías: 1, pacientes menos sintomáticos que reunió las clases funcionales I y II y 2, los pacientes más sintomáticos que reunió las clases funcionales III y IV. Valor de proBNP, en mg/dL ; valor de escalas de riesgo comúnmente utilizadas en cirugía cardíaca (EURO SCORE II⁶¹ y STS SCORE^{34,62}), en porcentaje.

- Tipo de defecto cardíaco intervenido:
 - Valvulopatía mitral aislada, aórtica aislada, aórtica y mitral asociadas, mitral y tricuspídea asociadas o mitral, aórtica y tricuspídea asociadas y cierre de CIA-OS asociado a anuloplastia tricuspídea. Todas ellas de respuesta dicotómica: No/Sí.
 - Revascularización coronaria cardíaca asociada y anuloplastia tricuspídea. Ambas de respuesta dicotómica: No/Sí.

- Tiempo de evolución del defecto cardíaco intervenido, definido como el momento en el que se realizó el diagnóstico del mismo por primera vez. Distinguiendo 2 categorías: 0: si la cardiopatía fue diagnosticada en un tiempo inferior a un año y 1: si el diagnóstico de la cardiopatía fue realizado en un tiempo mayor a un año (insuficiencia cardíaca > 1 año de evolución).

- Tratamiento farmacológico recibido en el momento de la evaluación, al alta y al final del seguimiento: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), betabloqueantes, diuréticos del asa, antagonistas mineralocorticoides (ARM), antiagregantes, anticoagulantes, digoxina y antagonistas del calcio. Todas ellas de respuesta dicotómica: No/Sí.
- Pruebas complementarias:

Se recogieron los resultados de las siguientes pruebas complementarias:

1) Electrocardiograma:

- ritmo cardíaco previo: dicotomizada en 0: ritmo sinusal y 1: fibrilación auricular.
- presencia de bloqueo de rama izquierda del haz de His (BRIHH) y ser portador de marcapasos. Ambas dicotomizadas en: No/Sí.

2) Ecocardiograma: los datos fueron obtenidos mediante la realización de un ecocardiograma transtorácico antes de la intervención, al alta de cirugía cardíaca y a los 6 meses de la intervención. Se registraron los siguientes parámetros:

- Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (DTDVI) medido en el plano paraesternal de eje largo, en mm.

- FEVI: obtenida mediante el método Simpson o el de Teicholz, en porcentajes.

-Área de la aurícula izquierda medida en el plano apical de cuatro cámaras, definida como dilatada en grado ligero (área 20-30cm²), moderado (30-40cm²) o severo (≥ 40 cm²). Por motivos de operatividad fue dicotomizada en 1: severamente dilatada (área ≥ 40 cm²) y 0: no severamente dilatada (área < 40 cm²).

-Cifras de PAPs determinada por ecocardiografía, en mmHg.

-Dilatación de ventrículo derecho: evaluada mediante la medición de los diámetros telediastólicos en tracto de entrada y tracto de salida de ventrículo derecho. Se definió la presencia de dilatación si el diámetro telediastólico del

ventrículo derecho en tracto de entrada medido en el plano apical de cuatro cámaras era > 42 mm. Dicotomizada en No/Sí.

-Grado de insuficiencia tricuspídea: I: ligera, II: ligera-moderada, III: moderada-severa y IV: severa.

2) Cateterismo cardíaco derecho: se realizó en alguno de nuestros pacientes la medición de los siguientes parámetros hemodinámicos: PAPs, en mmHg; PAPm, en mmHg; PAPd, en mmHg; RVP, en unidades Wood; GC, en L/min; índice cardíaco, en L/min/m²; PAD, en mmHg; GTP, en mmHg y PCP, en mmHg.

- Complicaciones durante el ingreso: todas de respuesta dicotómica No/Sí.
Desarrollo de insuficiencia cardíaca derecha^{56,81}, la que se clasificó en insuficiencia cardíaca refractaria, insuficiencia cardíaca de grado menor y SBGC.
Necesidad de BCIAo, inotropos y/o vasoactivos durante más de 48 horas tras la cirugía; necesidad de reesternotomía; desarrollo de insuficiencia renal a las 48h de la cirugía (definida como aumento de cifras de creatinina al doble del valor basal) y necesidad de transfusión.
- Número de días de ingreso en UCI.
- Número de días de ingreso totales.
- Éxitus en ingreso y a largo plazo de respuesta No/Sí.
- A largo plazo (6 meses o más) se analizaron: la clase funcional, por motivos de operatividad, fue reagrupada en dos categorías: 1, pacientes menos sintomáticos que reunió las clases funcionales I y II y 2, los pacientes más sintomáticos que reunió las clases funcionales III y IV; las cifras de Hb, en mg/dL; el filtrado glomerular, en mL/min/1,73m²; los reingresos totales, dicotomizada en No/Sí; los ingresos por insuficiencia cardíaca, dicotomizada en No/Sí; la FEVI, en

porcentaje; la PAPs, en mmHg y si se suspendió o no el tratamiento con sildenafil, dicotomizada en No/Sí.

4. Análisis estadístico.

Para la recogida de los datos se diseñó una base de datos con el programa Microsoft Excel para Apple.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS versión 22.0 con licencia de la Universidad de Zaragoza.

La descripción de las variables cuantitativas se realizó con la media y desviación típica o mediana y recorrido intercuartil (RI) según la distribución siguiera una normal o no y las variables cualitativas con frecuencias absolutas y porcentajes. La normalidad se comprobó mediante el test de Shapiro Wilk (por tener las muestras menos de 50 casos).

La relación entre la insuficiencia cardíaca y las variables cualitativas se valoró con el test chi-cuadrado, utilizando la corrección de Fisher en caso de tablas 2x2 y celdas poco ocupadas. Para evaluar qué categorías de las variables estaban relacionadas se analizaron los residuales tipificados de Haberman¹³⁹. El análisis con las variables cuantitativas, en caso de variables independientes, se llevo a cabo mediante el test t-Student o U de Mann-Whitney según las distribuciones fueran o no normales en caso de dos distribuciones independientes. Si las variables estaban relacionadas mediante ANOVA y/o la t-Student para datos apareados o el test de Friedman y/o Wilcoxon, según se compararan más de dos o dos distribuciones y éstas fueran o no normales.

Con las variables que, en el análisis bivalente, mostraron una relación importante con la insuficiencia cardíaca ($p < 0,200$) se construyó un modelo de regresión logística múltiple por pasos hacia atrás, eliminando en cada paso las variables que no resultaron significativas con el test de Wald. Este modelo también se utilizó para detectar la existencia de interacción entre las variables independientes y/o que alguna de ellas actuara como confusora. Para controlar la colinealidad se exigió que el valor de inflación de la varianza fuera inferior a 10.

Para el estudio de la evolución de la insuficiencia cardíaca en presencia o no de disfunción ventricular durante el seguimiento se utilizó el método de Kaplan-Meier.

Aspectos éticos

El trabajo realizado consistió en el análisis de un protocolo de tratamiento hospitalario aceptado por la comisión clínica de calidad previamente a su aplicación y se obtuvo el consentimiento verbal de todos los pacientes.

Resultados

1. Población estudiada.

- **Características basales, factores de riesgo cardiovascular, antecedentes médico-quirúrgicos, tratamiento médico previo y datos hemodinámicos basales.**

De los 53 pacientes estudiados, 20 (37,7%) tenían disfunción ventricular derecha.

La edad media del conjunto de pacientes de la muestra fue de $70,6 \pm 7,9$ años y el 83% (44 paciente) eran mujeres. La edad media de los pacientes sin disfunción ventricular derecha, fue superior que la de los pacientes con función de ventrículo derecho normal ($71,5 \pm 8,8$ vs $69,1 \pm 5,9$ años), pero sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas y la distribución por sexos fue similar (85 y 80% de mujeres respectivamente) en ambos grupos.

Al analizar los factores de riesgo y antecedentes cardiovasculares, los más frecuentes fueron la presencia insuficiencia cardíaca conocida de más de un año de evolución (81%), la clase funcional avanzada (76%), la hipertensión arterial (68%) y la fibrilación auricular (64%).

Seis pacientes (11%) habían sido sometidos a cirugía cardíaca previamente, cinco (9%) a una valvuloplastia mitral o aórtica, 11 pacientes (21%) tenían antecedentes de enfermedad pulmonar y dos (4%) una cifra de hemoglobina inferior a 11g/dL.

Fueron sometidos a cirugía cardíaca durante un ingreso por insuficiencia cardíaca nueve pacientes (17%).

El proBNP mediano fue de 1776; RI=3624pg/mL y su riesgo quirúrgico moderado (EUROSCORE II 2,4; RI=3,2 y STS SCORE 4,7; RI=4,2).

Al comparar los grupos sin y con disfunción ventricular derecha previa a la intervención quirúrgica no se observaron diferencias en la mayoría de las características basales, factores de riesgo cardiovascular y antecedentes médico-quirúrgicos, salvo en la cifra de IMC, que fue superior en los pacientes que tenían un ventrículo derecho normal (IMC $28,8 \pm 4,9$ vs $26,1 \pm 3,5$ kg/m², $p=0,044$). La proporción de personas con hipertensión arterial (76 vs 55%) y dislipemia (58 vs 35%), fue superior en los pacientes con ventrículo derecho normal pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Las cifras medianas de proBNP (3210; RI=6020 vs 1700; RI=2606 pg/mL) y la presencia de fibrilación auricular (80 vs 55%) fueron superiores en los pacientes con disfunción ventricular derecha pero sin alcanzar la significación estadística (tabla 4).

Tabla 4. Características basales, factores de riesgo cardiovascular y antecedentes médico-quirúrgicos de toda la población estudiada y según presentaran o no disfunción ventricular derecha prequirúrgica.

	VD normal n=33	VD disfuncionante n=20	p	Total n=53
Sexo femenino*	28 (85%)	16 (80%)	0,722	44 (83%)
Edad (años)**	71,5±8,8 73 (12)	69,1±5,9 68,5 (8,5)	0,291	70,6±7,9 72 (10,5)
Antecedentes				
Hipertensión Arterial*	25 (76%)	11 (55%)	0,122	36 (68%)
Diabetes mellitus*	9 (27%)	6 (30%)	0,829	15 (28%)
Dislipemia*	19 (58%)	7 (35%)	0,112	26 (49%)
EPOC/Asma*	5 (15%)	6 (30%)	0,290	11 (21%)
IMC (kg/m²)***	28,8±4,9 28 (7,5)	26,1±3,5 25,5 (5,3)	0,044	27,8 ±4,6 28 (6,5)
Arteriopatía periférica*	4 (12%)	1 (5%)	0,642	5(9%)
ERC (FG< 60ml/min)**	14 (42%)	7 (35%)	0,641	21 (40%)
Hemoglobina <11g/dL*	0	2 (10%)	0,061	2 (4%)
Cirugía cardíaca previa*	3 (9%)	3 (15%)	0,659	6 (11%)
Valvuloplastia previa*	3 (9%)	2 (10%)	1,000	5 (9%)
Quimioterapia previa*	2 (6%)	1 (5%)	1,000	3 (6%)
Radioterapia torácica*	2 (6%)	0 (0%)	0,521	2 (4%)
Cirugía durante ingreso*	5 (15%)	4 (20%)	0,721	9 (17%)
ICC >1 año evolución*	26 (79%)	17 (85%)	0,730	43 (81%)
Clase Funcional III-IV*	24 (73%)	16 (80%)	0,743	40 (76%)
proBNP (pg/mL)***	1700 (2606) 3123,5±4256,8	3210 (6020) 5871±8016,4	0,239	1776 (3624) 4222±6090
EUROSCORE II***	2,5 (3,2) 3,9±3,6	2,2 (2,9) 3±1,9	0,461	2,4 (3,2) 3,6±3,08
STS SCORE***	5,2 (4,4) 6,6±4,8	4,4 (4,1) 5,5±4,4	0,461	4,7 (4,2) 6,2±4,6
ECG basal				
FA previa*	18 (55%)	16 (80%)	0,061	34 (64%)
Bloqueo rama izquierda*	0	1 (5%)	0,632	1 (2%)
Marcapasos previo*	2 (6%)	2 (10%)	0,380	4 (8%)

VD: ventrículo derecho, EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, IMC: Índice de Masa Corporal, ERC: Enfermedad Renal Crónica, FG: Filtrado Glomerular, ICC: Insuficiencia Cardíaca Crónica, FA: Fibrilación Auricular
*N (Porcentaje). Comparación chi cuadrado.

**Media ±Desviación típica. Comparación con t de Student.

***Mediana (Recorrido Intercuartil). Comparación con U de Mann Whitney.

El tratamiento médico prescrito más frecuentemente antes de la intervención, fue el tratamiento con diuréticos de asa en 44 pacientes (83%), seguido por el tratamiento anticoagulante en 40 pacientes (76%) y betabloqueante en 33 pacientes (62%). Al comparar los pacientes sin y con disfunción ventricular derecha, se observó una mayor prescripción de IECAs o ARAII en el grupo de pacientes con función de ventrículo derecho normal (58 vs 30%, p=0,051) con diferencias cuasi significativas (tabla 5).

Tabla 5. Tratamiento médico previo a la intervención quirúrgica según presencia o no de disfunción de ventrículo derecho.

	VD normal n=33	VD disfuncionante n=20	p	n (%)
IECAs/ARAII	19 (58%)	6 (30%)	0,051	25 (47%)
Betabloqueantes	20 (61%)	13 (65%)	0,751	33 (62%)
Diuréticos de asa	26 (79%)	18 (90%)	0,462	44 (83%)
ARM	16 (49%)	12 (60%)	0,422	28 (53%)
Anticoagulante	23 (70%)	17 (85%)	0,331	40 (76%)
Antiagregantes	5 (15%)	0 (0%)	0,139	5 (9%)
Digoxina	11 (33%)	8 (43%)	0,622	19 (36%)
Antagonistas calcio	2 (6%)	1 (5%)	1,000	3 (6%)

VD: ventrículo derecho, IECAs: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina, ARA II: Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II, ARM: Antagonistas Mineralocorticoides.

La patología cardíaca tratada con más frecuencia fue la intervención sobre válvula mitral y tricúspide asociadas, realizada en 18 pacientes (34%), seguida por la intervención sobre válvula mitral aislada en 14 pacientes (27%) (tabla 6). Casi la mitad de los pacientes, 25 (47%), fueron sometidos a anuloplastia tricuspídea y sólo en seis casos (11%) se asoció revascularización quirúrgica. El tiempo medio de CEC fue de 129,75±37,89 minutos.

Al comparar los pacientes sin y con disfunción ventricular derecha no se observó ninguna diferencia significativa en cuanto al defecto cardíaco intervenido, únicamente se detectó mayor revascularización quirúrgica (18 vs 0%, p=0,072) y un mayor tiempo de CEC (134,8±36,4 vs 121,32±39,8 minutos, p=0,181) en los pacientes que no tenían disfunción ventricular derecha aunque sin alcanzar la significación estadística, como se muestra en la tabla 6.

Tabla 6. Defecto cardíaco intervenido según presencia o no de disfunción de ventrículo derecho.

	VD normal n=33	VD disfuncionante n=20	p	Total n=53
Mitral aislada*	9 (27%)	5 (25%)	0,862	14 (27%)
Aórtica aislada*	3 (9%)	2 (10%)	1,000	5 (9%)
Aórtica y mitral*	6 (18%)	3 (15%)	1,000	9 (17%)
Mitral y tricúspide*	12 (36%)	6 (30%)	0,644	18 (34%)
Mitral, aórtica y tricúspide*	3 (9%)	2 (10%)	1,000	5 (9%)
Anillo tricuspídeo*	15 (46%)	10 (50%)	0,747	25 (47%)
CIA-OS + tricúspide*	0	2 (10%)	0,142	2 (4%)
Revascularización quirúrgica*	6 (18%)	0	0,072	6 (11%)
Tiempo CEC (minutos)**	134,8±7,5 138,5 (52,8)	121,32±39,8 108 (61)	0,181	129,75±37,89 127 (52)

VD: ventrículo derecho, CIA-OS: Comunicación Interauricular tipo Ostium Secundum, CEC: Circulación Extracorpórea.

*N (Porcentaje). Comparación chi cuadrado.

**Media ±Desviación típica. Comparación con t de Student.

Los datos hemodinámicos analizados se resumen en la tabla 7. Los valores medios de la FEVI se encontraron dentro de los valores considerados normales en la población (FEVI 58,8±8,1%); así como el TAPSE medio, que se encontraba en el límite inferior de la normalidad (17,2±3,9mm). La dilatación severa de aurícula izquierda se diagnosticó en 28 (55%) de los pacientes y las cifras de presión pulmonar se encontraban elevadas (PAPs mediana, medida por ecocardiografía, de 63; RI=15mmHg y PAPm media, medida por cateterismo derecho, de 38,5±7,5mmHg).

Al comparar los pacientes sin y con disfunción ventricular derecha no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de ellos salvo en, como es natural, al ser el criterio de diferenciación, el valor del TAPSE (19,9±2,6 vs 13,7±2,3mm, p<0,01), observando únicamente una mayor proporción de dilatación auricular izquierda severa en los pacientes con disfunción ventricular derecha (65 vs 48%) (tabla 7).

Tabla 7. Datos hemodinámicos basales según presencia o no de disfunción de ventrículo derecho.

	VD normal n=33	VD disfuncionante n=20	p	Total n=53
FEVI (%)**	59,9 ±7,3 60 (0,5)	57,1±10,1 60 (14)	0,241	58,8±8,1 60 (6)
DTDVI (mm)**	52,7±8 49,5 (10,5)	50,2±9,1 49 (16)	0,287	51,7± 8,5 49 (12,5)
AI severamente dilatada*	15 (48%)	13 (65%)	0,242	28 (55%)
TAPSE (mm)**	19,9±2,6 20 (2)	13,7±2,3 13 (4)	<0,001	17,2 ± 3,9 17,5 (5,75)
PAPs (mmHg)***	64 (16) 64,94±10,02	61 (15) 65,85±16,36	0,549	63 (15) 65,29±12,69
PCPm (mmHg)**	22,8±7,5 21 (12)	25,1±8,2 26,5 (10)	0,462	23,8±7,8 24 (10)
PAD (mmHg)**	10,23±5,3 10 (5,5)	11,4±4,26 10 (6)	0,443	10,7±4,8 10 (9)
RVP (UW)**	3,4±1,4 3,7 (2)	3,4±2,1 3 (3,5)	0,951	3,4±1,7 3,3 (2,5)
GTP (mmHg)**	14,1±6,4 14 (8)	14,5±8,8 13,5 (7,9)	0,858	14,3±7,4 14 (6,1)

VD: ventrículo derecho, FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo. DTDVI: Diámetro Telediastólico del Ventrículo Izquierdo, AI: Aurícula Izquierda, TAPSE: Excursión Sistólica del plano del Anillo Tricuspídeo, PAPs: Presión Arterial Pulmonar sistólica, PCPm: Presión Capilar Pulmonar media, PAD: Presión en Aurícula Derecha, RVP: Resistencia Vascular Pulmonar, GTP: Gradiente Transpulmonar

*N (Porcentaje). Comparación chi cuadrado.

**Media ±Desviación típica. Comparación con t de Student.

***Mediana (Recorrido Intercuartil). Comparación con U de Mann Whitney.

- **Evolución durante el ingreso, eventos y datos ecocardiográficos tras la intervención quirúrgica.**

La estancia mediana tras la intervención quirúrgica del total de la muestra fue de 15; RI=11 días, con 5; RI=2 días de ingreso en UCI. Se observó una tendencia a precisar mayor estancia mediana en UCI en el grupo con disfunción ventricular derecha (mediana=6; RI=3 vs 5; RI=4 días) sin observar diferencias estadísticamente significativas (tabla 8).

La complicación postquirúrgica más frecuente fue el desarrollo de insuficiencia cardíaca, que ocurrió en 29 pacientes (55%), siendo en la mayoría de los casos una insuficiencia cardíaca de grado menor (24 pacientes, 83% de los casos de insuficiencia

cardíaca). En los pacientes con disfunción ventricular derecha el desarrollo de insuficiencia cardíaca en el postoperatorio (65 vs 47%) y la necesidad de inotropos, vasoactivos o una combinación de ambos durante más de 48 horas (55 vs 36%) fue mayor que en los pacientes que no presentaban esta alteración aunque sin mostrar diferencias estadísticamente significativas (tabla 8).

Del total de pacientes, cinco (9%) fallecieron durante el ingreso, de los que sólo uno presentaba disfunción ventricular derecha. Las causas de los fallecimientos fueron el shock cardiogénico en tres casos (uno secundario a complicación mecánica intraoperatoria, otro secundario a endocarditis y el tercero debido a un infarto agudo de miocardio intraoperatorio), otro por broncoaspiración en contexto de una mala situación neurológica por un postoperatorio tórpido y otro por brocoespasmo severo con dificultad para la retirada de la intubación e infección secundaria.

Tras la intervención quirúrgica a todos los pacientes se les realizó un ecocardiograma en el que se observó que los valores de FEVI se mantuvieron dentro de la normalidad pero hubo un aumento de la disfunción de ventrículo derecho (38% en preoperatorio y 77% en el postoperatorio) y una mejoría de las cifras de PAPs ($65,29 \pm 12,69$ en el preoperatorio y $45,6 \pm 12,2$ mmHg en el postoperatorio, $p < 0,01$) (tablas 7 y 8).

Tabla 8. Evolución durante el ingreso, eventos y datos ecocardiográficos tras la intervención quirúrgica según presencia o no de disfunción de ventrículo derecho.

	VD normal n=33	VD disfuncionante n=20	p	Total n=53
Datos del ingreso				
Días ingreso***	15 (11) 21,2±17,4	15 (14) 18±12	0,921	15 (11) 20±15,5
Días UCI***	5 (2) 6,6±7,2	6 (3) 6,1±2,7	0,182	5 (2) 6,4±5,9
Éxito*	4 (12%)	1 (5%)	0,643	5 (9%)
IC en postcirugía*	16 (47%)	13 (65%)	0,269	29 (55%)
IC refractaria*	1 (3%)	0	1	1 (3%)
SBGC*	3 (9%)	1 (5%)	0,612	4 (14%)
IC grado menor*	12 (36%)	12 (60%)	0,341	24 (83%)
Balón de contrapulsación*	3 (9%)	1 (5%)	1,000	4 (8%)
Inotropos/vasoactivos>48h*	12 (36%)	11 (55%)	0,191	23 (43%)
Insuficiencia renal a 48h *	7 (3%)	3 (15%)	0,496	10 (20%)
Necesidad de transfusión*	5 (17%)	5 (26%)	0,731	10 (20%)
Reesternotomía*	4 (2%)	2 (10%)	1,000	6 (11%)
Hemoglobina al alta (g/dL)***	10,8 (1,6) 10,2±2,8	11,4 (1,9) 11,3±1,1	0,061	11 (1,8) 10,6±2,4
Datos ecocardiográficos				
FEVI (%)***	60 (14) 56,93±10,82	58 (10) 56,42±9,82	0,531	59 (13) 56,7±10,3
PAPs (mmHg)**	44,8±13,7 40 (14,8)	47±9,3 47 (13)	0,922	45,6 ±12,2 43 (13)
VD dilatado*	11 (37%)	8 (50%)	0,382	19 (41%)
TAPSE (mm)***	14 (4) 14±3,017	13 (3) 13,18±2,48	0,291	13 (4) 13,7±2,84
Disfunción VD*	22 (73%)	18 (95%)	0,743	41 (77%)

VD: ventrículo derecho, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos, IC: Insuficiencia Cardíaca, SBGC: Síndrome de Bajo Gasto Cardíaco, FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo, PAPs: Presión Arterial Pulmonar sistólica,, TAPSE: Excursión sistólica del anillo Tricuspidio

*N (Porcentaje). Comparación chi cuadrado.

**Media ±Desviación típica. Comparación con t de Student.

***Mediana (Recorrido Intercuartil). Comparación con U de Mann Whitney.

- **Tratamiento médico al alta.**

De los 48 pacientes a los que se les dio el alta, casi todos recibieron tratamiento diurético de asa, tratamiento anticoagulante (47 pacientes en ambos casos) y antagonistas mineralocorticoides (46 pacientes).

Al comparar los pacientes con ventrículo derecho normal frente a los que tenían disfunción del mismo, se observó una mayor prescripción de tratamiento betabloqueante

en el grupo de pacientes con disfunción ventricular derecha de forma estadísticamente significativa (84 vs 55%, p=0,037) (tabla 9).

Tabla 9. Tratamiento médico al alta según presencia o no de disfunción de ventrículo derecho.

	VD normal n=29	VD disfuncionante n=19	p	n (%)
IECAs/ARAII	6 (21%)	2 (11%)	0,45	8 (17%)
Betabloqueantes	16 (55%)	16 (84%)	0,037	32 (67%)
Diuréticos de asa	28 (85%)	19 (100%)	1,00	47 (98%)
ARM	28 (97%)	18 (95%)	1,00	46 (96%)
Anticoagulante	28 (97%)	19 (100%)	1,00	47 (98%)
Antiagregantes	6 (21%)	2 (11%)	0,45	8 (17%)
Digoxina	6 (21%)	1 (5%)	0,22	7 (15%)

VD: ventrículo derecho, IECA: Inhibidores Enzima Convertidora de Angiotensina, ARAII: Antagonistas Angiotensina II, ARM: Antagonistas Mineralocorticoides.

- **Seguimiento a largo plazo.**

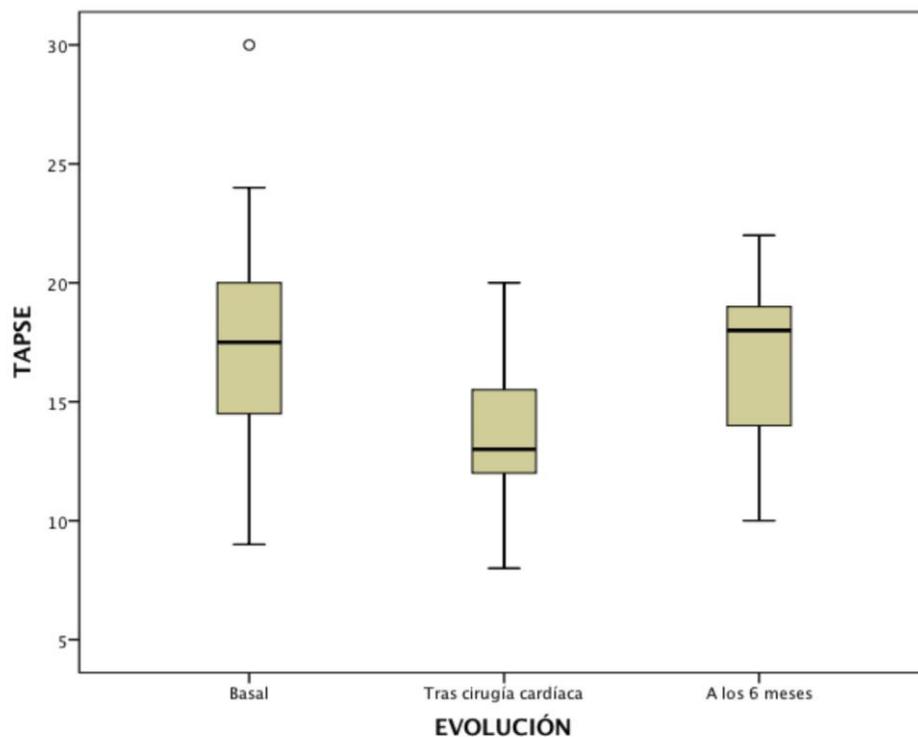
De los 48 pacientes que fueron dados de alta, ninguno falleció a los 6 meses de la intervención quirúrgica pero sí se produjeron tres éxitos durante todo el seguimiento (tiempo mediano de seguimiento 17,8; RI=21,7 meses), uno de los cuales pudo ser de origen cardiogénico al haber sido secundario a una parada cardiorrespiatoria en domicilio tras un ingreso por insuficiencia cardíaca congestiva. Reingresaron 20 pacientes (42%), de ellos 15 (75% de los reingresos) por causa cardiológica, la mayoría de los cuales fue por insuficiencia cardíaca congestiva (13 pacientes). Sólo cinco pacientes (11%) presentaron una clase funcional de III o IV de la NYHA, el proBNP mediano fue de 872; RI=1320,5pg/mL y tanto la tasa de filtrado glomerular como la hemoglobina media se encontraron en valores normales (tabla 10).

En el grupo con disfunción ventricular derecha se observó mayor proporción de mortalidad (11 vs 3%), reingresos totales (47 vs 38%) y reingresos por insuficiencia cardíaca (32 vs 23%) y un valor mediano de proBNP mayor (1535; RI=1233 vs 748; RI=1362pg/mL) sin alcanzar la significación estadística.

A los 6 meses de la intervención quirúrgica se realizó un ecocardiograma de control y si las cifras de PAPs se habían normalizado ($PAPs \leq 40\text{mmHg}$) se suspendió el tratamiento con sildenafil, hecho que ocurrió en 37 pacientes (76%). La FEVI se mantuvo dentro de los límites normales y la función de ventrículo derecho presentó una mejoría con respecto a los datos al alta (TAPSE mediano al alta 13; RI=4 y 18; RI=5mm a los 6 meses, $p<0,01$) (tablas 8 y 10 y figura 1).

En la figura 1 se observa la evolución de las cifras del TAPSE en el total de pacientes de la muestra; básicamente, en el postoperatorio inmediato y a los 6 meses de la intervención quirúrgica, con diferencias estadísticamente significativas entre ellas ($p<0,001$). Al realizar las comparaciones 2 a 2, se observaron diferencias significativas entre el momento basal y el postoperatorio inmediato ($p<0,001$) y entre el postoperatorio inmediato y a los 6 meses ($p<0,001$) pero no alcanzaron la diferencia significativa entre el momento basal y a los 6 meses.

Figura 1. Evolución del TAPSE en el total de la muestra.



Al comparar los pacientes sin y con disfunción ventricular derecha no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los datos ecocardiográficos excepto en la presencia de disfunción ventricular derecha que siguió siendo mayor en el grupo que ya la tenía en el preoperatorio (59 vs 15%, $p=0,021$) y en el TAPSE mediano (15; RI=4 vs 19; RI=4,5 mm, $p=0,025$) (tabla 10 y figura 2).

Tabla 10. Eventos y datos ecocardiográficos a los seis meses de la cirugía según la presencia o no de disfunción de ventrículo derecho.

	VD normal n=29	VD disfuncionante n=19	p	Total n=48
Éxito*	1 (3%)	2 (11%)	0,551	3 (6,3%)
-causa cardiológica	0	1 (5%)	1,000	1 (2%)
Reingresos	11 (38%)	9 (47%)	0,522	20 (42%)
-causa cardiológica	9 (35%)	6 (43%)	0,608	15 (75%)
-insuficiencia cardíaca	7 (23%)	6 (32%)	0,523	13 (26%)
Clase Funcional III-IV*	3 (10,7%)	2 (10,5%)	1,000	5 (11%)
proBNP (pg/mL)***	748 (1362) 1321,2±1420	1535 (1233) 1567,7±938,7	0,151	872 (1338,5) 1423±1230,5
Filtrado Glomerular (mL/min/1,73m²)**	59,4±19,9 57,8 (32)	63,5±22,2 62,7 (28,2)	0,522	61±20 60,4 (32)
Hemoglobina (g/dL)**	12,7±0,98 12,4 (1,3)	12,6 ±1,7 12,7 (2,7)	0,743	12,6±1,3 12,5 (1,6)
Suspensión sildenafil*	24 (77%)	13 (72%)	0,739	37 (76%)
Datos ecocardiográficos				
FEVI (%)***	63 (8) 59,59±12,13	60 (8,2) 58,94±9,56	0,172	61 (9) 59,34±11,11
DTDVI (mm)**	48,3±4,9 49 (4,8)	49,2±5,5 49 (8)	0,581	48,6±5,1 49 (6)
PAPs (mmHg)**	38,9±10,8 40,5 (14,8)	42,8±17,8 35 (25,25)	0,370	40,4±13,9 40 (15,5)
VD dilatado*	7 (25%)	8 (47%)	0,132	15 (33%)
Disfunción de VD*	4 (15%)	11 (64,7%)	0,001	15 (31,25%)
TAPSE (mm)***	19 (4,5) 17,67±2,94	15 (4) 15,47±2,75	0,025	18 (5) 16,75±3,03

VD: ventrículo derecho, CF: Clase Funcional, FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo, DTDVI: Diámetro Telediastólico del Ventrículo Izquierdo, PAPs: Presión Arterial Pulmonar sistólica, TAPSE: excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo.

*N (Porcentaje). Comparación chi cuadrado.

**Media ±Desviación típica. Comparación con t de Student.

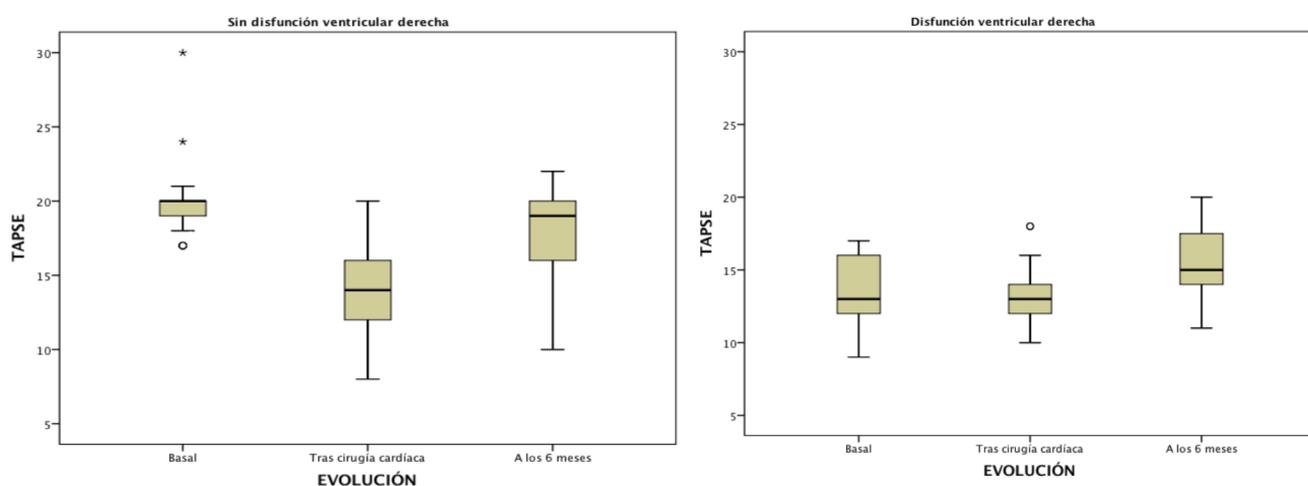
***Mediana (Recorrido Intercuartil). Comparación con U de Mann Whitney.

En la figura 2 se observa la evolución de las cifras de TAPSE según la presencia de disfunción ventricular derecha previamente a la cirugía; básicamente, en el postoperatorio inmediato y los 6 meses de la intervención.

En el caso de pacientes sin disfunción ventricular derecha, se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de TAPSE en los tres momentos analizados ($p < 0,001$). Y al realizar las comparaciones 2 a 2, se observaron diferencias significativas entre el momento basal y el postoperatorio inmediato ($p < 0,001$) y entre el postoperatorio inmediato y a los 6 meses ($p < 0,004$) pero no alcanzaron la diferencia significativa entre el momento basal y a los 6 meses ($p = 0,062$).

En el caso de pacientes con disfunción ventricular derecha, se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de TAPSE en los tres momentos analizados ($p = 0,006$). Y al realizar las comparaciones 2 a 2, se observaron diferencias significativas entre el postoperatorio inmediato y a los 6 meses de la cirugía ($p < 0,005$) y casi significativas entre el valor basal y a los 6 meses ($p = 0,068$) pero no alcanzaron la diferencia significativa entre el momento basal y el postoperatorio inmediato ($p = 0,343$).

Figura 2. Evolución del TAPSE según la presencia de disfunción ventricular derecha previa a cirugía cardíaca.



- **Tratamiento médico al final del seguimiento.**

En cuanto al tratamiento recibido al final del seguimiento, el que se indicó con más frecuencia siguió siendo el tratamiento diurético y el anticoagulante, seguido por el tratamiento betabloqueante (tabla 11).

En los pacientes con ventrículo derecho disfuncionante se observó una mayor prescripción de betabloqueantes de forma estadísticamente significativa como ya se mostró en el tratamiento al alta (84 vs 59%, $p=0,037$) (ver tabla 11).

Tabla 11. Tratamiento médico al final del seguimiento según presencia o no de disfunción de ventrículo derecho.

	VD normal n=29	VD disfuncionante n=19	p	n(%)
IECAs/ARAI	7 (24%)	1 (5%)	0,451	8 (17%)
Betabloqueantes	17 (59%)	16 (84%)	0,037	33 (67%)
Diuréticos de asa	26 (90%)	19 (100%)	1,000	45 (94%)
ARM	28 (97%)	17 (90%)	1,000	45 (94%)
Anticoagulante	25 (86%)	18 (95%)	1,000	43 (90%)
Antiagregantes	8 (28%)	2 (11%)	0,452	10 (21%)
Digoxina	6 (21%)	8 (42%)	0,221	14 (29%)
Antagonistas del calcio	1 (3%)	2 (11%)	0,289	3 (6%)
Sildenafil	7 (23%)	5 (26%)	1,000	12 (25%)

VD: ventrículo derecho, IECAs: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina, ARAII: Antagonistas Receptores Angiotensina II, ARM: Antagonistas Mineralocorticoides.

2. Factores asociados al desarrollo de insuficiencia cardíaca.

2.1. Insuficiencia cardíaca en cualquier momento del seguimiento (global).

- *Características basales, factores de riesgo cardiovascular, antecedentes médico-quirúrgicos, tratamiento médico previo y defecto cardíaco intervenido.*

Del total de pacientes estudiados, 32 (64%) padecieron en algún momento del seguimiento insuficiencia cardíaca. Al comparar las características sociodemográficas, los factores de riesgo cardiovascular, los antecedentes médico-quirúrgicos, el tratamiento médico previo y el defecto cardíaco intervenido encontramos que únicamente la presencia de fibrilación auricular previa (78 vs 39%,) y el tratamiento con digoxina (47 vs 17%,) fueron significativamente más frecuentes ($p<0,05$) en el grupo que desarrolló insuficiencia cardíaca en cualquier momento del seguimiento. Los pacientes con insuficiencia cardíaca, también presentaron en mayor proporción diabetes mellitus (34 vs 17%), enfermedad pulmonar (25 vs 11%), intervención quirúrgica durante el ingreso (22 vs 6%), tratamiento con anticoagulantes (84 vs 61%) y con ARM (66 vs 39%) y un valor mediano de STS superior (5,1; RI=5,3 vs 4,1; RI=3,9), pero sin

alcanzar la significación estadística. Los pacientes sometidos a revascularización quirúrgica padecieron en menor proporción de insuficiencia cardíaca durante el seguimiento (22 vs 3%, p=0,051) (ver tablas 12A y 12B).

Tabla 12A. Características basales, factores de riesgo cardiovascular, antecedentes médico-quirúrgicos y tratamiento médico recibido según presencia o no de insuficiencia cardíaca.

	No insuficiencia cardíaca n=18	Insuficiencia cardíaca n=32	p
Sexo femenino	15 (83%)	27 (84%)	1,000
Edad (años)	72,3±7 71,5 (12,3)	70±8,1 72,5 (11)	0,321
Antecedentes			
Hipertensión arterial*	13 (72%)	21 (66%)	0,632
Diabetes mellitus*	3 (17%)	11 (34%)	0,181
Dislipemia*	9 (50%)	15 (47%)	0,832
EPOC/Asma*	2 (11%)	8 (25%)	0,301
Índice de Masa Corporal (kg/m²)**	28,5±5,4 28 (6,5)	27,4±4,2 27 (7)	0,449
Arteriopatía periférica*	1 (6%)	3 (9%)	1,000
ERC (FG< 60ml/min)*	7 (39%)	13 (41%)	0,901
Hemoglobina <11g/dL*	0	2 (6%)	0,533
Cirugía cardíaca previa*	1 (6%)	4 (13%)	0,642
Valvuloplastia previa*	1 (6%)	4 (13%)	0,642
Quimioterapia previa*	1 (6%)	2 (6%)	1,000
Radioterapia torácica*	1 (6%)	1 (3%)	1,000
Cirugía durante el ingreso*	1 (6%)	7 (22%)	0,231
ICC > 1 año evolución*	13 (72%)	27 (84%)	0,462
Clase Funcional III-IV*	12 (67%)	26 (81%)	0,311
proBNP (pg/mL)***	1455 (3787) 3420±5143	2699 (4066) 4773±6724	0,392
EUROSCORE II***	2,2 (3,1) 3±1,8	2,4 (3) 3,8±3,7	0,751
STS SCORE***	4,1 (3,9) 4,6±,4	5,1 (5,3) 6,7±4,9	0,182
Tratamiento médico			
IECAs/ARAI*	9 (50%)	14 (44%)	0,671
Betabloqueantes*	12 (67%)	18 (56%)	0,472
Diuréticos de asa*	14 (78%)	27 (84%)	0,712
ARM*	7 (39%)	21 (66%)	0,070
Anticoagulante*	11 (61%)	27 (84%)	0,071
Antiagregantes*	3 (17%)	1 (3%)	0,132
Digoxina*	3 (17%)	15 (47%)	0,031
Antagonistas del calcio*	0	3 (9%)	0,542

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, ERC: Enfermedad Renal Crónica, FG: Filtrado Glomerular, ICC: Insuficiencia Cardíaca Crónica, IECAs: Inhibores de la Enzima Convertidora de Angiotensina, ARAI: Antagonistas Receptores Angiotensina II, ARM: Antagonistas Mineralocorticoides.

Tabla 12B. Características basales, factores de riesgo cardiovascular, antecedentes médico-quirúrgicos, tratamiento médico recibido según presencia o no de insuficiencia cardíaca.

	No insuficiencia cardíaca n=18	Insuficiencia cardíaca n=32	p
ECG basal			
FA previa*	7(39%)	25 (78%)	0,006
Bloqueo rama izquierda*	0	1 (3%)	1,000
Marcapasos previo*	2 (11%)	2 (6%)	0,610
Defecto cardíaco			
Mitral aislada*	5 (28%)	8 (25%)	1,000
Aórtica aislada*	2 (11%)	3 (9%)	1,000
Aórtica y mitral*	2 (11%)	5 (16%)	1,000
Mitral y tricúspide*	6 (33.3%)	13 (41%)	0,362
Mitral, aórtica y tricúspide*	2 (11%)	2 (6%)	0,611
Aórtica y tricúspide*	1 (6%)	1 (3%)	1,000
Anillo tricuspídeo*	9 (50%)	15 (47%)	0,832
Mitral*	15 (83%)	28 (88%)	0,691
CIA-OS + tricúspide*	1 (6%)	1 (3%)	1,000
Revascularización quirúrgica*	4 (22%)	1 (3%)	0,051
Tiempo CEC (minutos)**	129,3±45 110 (81)	129,1±36,2 137 (45)	0,990

FA: Fibrilación Auricular, CIA-OS: Comunicación Interauricular tipo Ostium Secundum, CEC: Circulación Extracorpórea.

*N (Porcentaje). Comparación chi cuadrado.

**Media ±Desviación típica. Comparación con t de Student.

***Mediana (Recorrido Intercuartil). Comparación con U de Mann Whitney.

Con las variables que aparecen en las tablas 12A y 12B y que mostraron una relación importante ($p < 0,200$) con la insuficiencia cardíaca total, se construyó un modelo de regresión logística en el que entraron todas salvo el tratamiento con anticoagulantes y digoxina, para evitar problemas de multicolinealidad, ya que presentaron una relación muy importante con la variable fibrilación auricular. Tampoco entro en el modelo la variable antecedente de revascularización quirúrgica por su baja frecuencia.

Tras la eliminación en pasos sucesivos de las variables que no alcanzaron la significación estadística, la única que permaneció en el modelo fue la fibrilación auricular con una OR de 5,61 (IC 95%: 1,59-19,89, $p=0,008$), por lo tanto el riesgo de presentar insuficiencia cardíaca fue 5,61 veces superior entre los pacientes que presentan fibrilación auricular previamente a la intervención quirúrgica, es decir, la probabilidad de tener insuficiencia cardíaca fue un 84,9% mayor entre los pacientes que presentaron fibrilación auricular previa.

- *Datos hemodinámicos basales.*

En cuanto a los datos hemodinámicos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los analizados.

En los pacientes que desarrollaron insuficiencia cardíaca se observó una tendencia a tener una FEVI inferior ($57,7 \pm 9,1$ vs $61,4 \pm 7,4\%$), un peor GC ($4,3 \pm 1,1$ vs $4,7 \pm 1,2$ L/min), índice cardíaco ($2,7 \pm 0,7$ vs $3,2 \pm 1,1$ L/min/m²), TAPSE ($16,7 \pm 2,9$ vs 18 ± 5 mm) y cifras medianas de PAPs más elevadas (65; RI=12 vs 61; RI=20 mmHg). El desarrollo de insuficiencia cardíaca fue más frecuente entre los pacientes con disfunción previa de ventrículo derecho (44 vs 28%) sin alcanzar la significación estadística en ninguno de los casos (tabla 13).

Tabla 13. Datos hemodinámicos basales según la presencia o no de insuficiencia cardíaca.

	No insuficiencia cardíaca n=18	Insuficiencia cardíaca n=32	p
FEVI (%)**	61,4±7,4 60 (8,3)	57,7±9,1 60 (7)	0,142
DTDVI (mm)**	51,7±9 49,5 (12,5)	51,8±8,3 49 (13)	0,954
Gasto Cardíaco (L/min)**	4,7±1,2 4,5 (1,6)	4,3±1,1 4,1 (1,8)	0,361
Índice cardíaco (L/min/m²)**	3,2±1,1 2,9 (1,1)	2,7±0,7 2,6 (1)	0,342
AI severamente dilatada*	8 (47%)	17 (55%)	0,600
Disfunción de VD*	5 (28%)	14 (44%)	0,261
TAPSE (mm)**	18±5,3 19,5 (6,8)	16,7±2,9 17 (4,3)	0,252
TAPSE <15 mm*	4 (25%)	6 (23%)	1,000
Dilatación VD*	7 (39%)	12 (39%)	0,996
PAPs (mmHg)***	61 (20) 64,83±12,72	65 (12) 66,48±13,07	0,589
PCPm (mmHg)**	22,1±8,6 22,5 (14,3)	24,8±7,3 26 (10)	0,391
PAD (mmHg)**	9,4±5,4 10 (9)	11,5±4,7 10 (5)	0,211
RVP (UW)**	3,1±1,7 2,9 (3,5)	3,6±1,7 3,4 (2,2)	0,483
GTP (mmHg)**	13,4±7,4 14,5 (12,2)	14,8±7,5 14 (4)	0,642

FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo. DTDVI: Diámetro Telediastólico del Ventrículo Izquierdo, AI: Aurícula Izquierda, TAPSE: Excursión Sistólica del Anillo Triscupídeo, PAPs: Presión Arterial Pulmonar sistólica, PCPm: Presión Capilar Pulmonar media, PAD: Presión en Aurícula Derecha, RVP: Resistencia Vascular Pulmonar, GTP: Gradiente Transpulmonar.

*N (Porcentaje). Comparación chi cuadrado.

**Media ±Desviación típica. Comparación con t de Student.

***Mediana (Recorrido Intercuartil). Comparación con U de Mann Whitney.

- *Evolución durante el ingreso, eventos, datos ecocardiográficos tras la intervención quirúrgica y tratamiento médico al alta.*

Fueron analizados los datos del ingreso que se muestran en la tabla 14. Los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca requirieron de forma estadísticamente significativa más fármacos inotropos, vasoactivos o una combinación de ambos en el postoperatorio (56 vs 11%, p=0,002) y se observó una mayor proporción de pacientes con insuficiencia cardíaca entre los sometidos a transfusión de concentrados de hemáties en el postoperatorio inmediato (29 vs 6%, p=0,071).

En cuanto a los datos ecocardiográficos obtenidos tras la intervención quirúrgica, se observó una mayor tendencia a presentar insuficiencia cardíaca entre los pacientes con dilatación y disfunción ventricular derecha sin obtener significación estadística (dilatación de ventrículo derecho 50 vs 23%, $p=0,081$; disfunción de ventrículo derecho 80 vs 67%). Las cifras de PAPs medidas por ecocardiografía tras la intervención quirúrgica fueron significativamente superiores en los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca ($50\pm 12,8$ vs $38\pm 5,9$ mmHg, $p<0,01$), como puede verse en la tabla 14.

Tabla 14. Evolución durante el ingreso, eventos, datos ecocardiográficos tras la intervención quirúrgica y tratamiento médico al alta según padecieran insuficiencia cardíaca o no en cualquier momento del seguimiento.

	No insuficiencia cardíaca n=18	Insuficiencia cardíaca n=32	p
Datos del ingreso			
Días ingreso***	14 (10) 14,9±7	16 (14)	0,171
Días UCI***	5 (3) 6,3±4,3	5 (2)	0,612
Inotropos/vasoactivos > 48h*	2 (11%)	18 (56%)	0,002
Insuficiencia renal a 48h*	4 (22%)	4(14%)	0,690
Necesidad de transfusión*	1 (6%)	9 (29%)	0,071
Reesternotomía*	2 (11%)	3 (9%)	1,000
Hemoglobina al alta (g/dL)**	11,1±1 11,5 (1,5)	10,7±2,2 11,1 (3,2)	0,781
Datos ecocardiográficos			
FEVI (%)***	58 (10) 55,5±7,43	60 (14) 58,03±11,50	0,172
PAPs (mmHg)**	38±5,9 40 (14)	50±12,8 48,5 (17)	<0,01
VD dilatado*	4 (23%)	14 (50%)	0,081
Disfunción VD*	12 (67%)	24 (80%)	0,330
TAPSE (mm)**	14,2±2,4 14 (2)	13,5±2,9 13 (4)	0,261
Tratamiento médico			
IECAs/ARAI	3 (17%)	5 (17%)	1,00
Betabloqueantes	11 (61%)	21 (70%)	0,529
Diuréticos de asa	17 (94%)	30 (100%)	0,381
ARM	17 (94%)	29 (97%)	1,000
Anticoagulante	17 (94%)	30 (100%)	0,381
Antiagregantes	4 (22%)	4 (13%)	0,454
Digoxina	2 (11%)	5 (17%)	0,672

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos, FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo, PAPs: Presión Arterial Pulmonar sistólica, VD: Ventrículo Derecho, TAPSE: Excursión sistólica del anillo Tricuspidео

*N (Porcentaje). Comparación chi cuadrado. IECAs: Inhibores de la Enzima Convertidora de Angiotensina, ARAII: Antagonistas Receptores Angiotensina II, ARM: Antagonistas Mineralocorticoides.

**Media ±Desviación típica. Comparación con t de Student.

***Mediana (Recorrido Intercuartil). Comparación con U de Mann Whitney.

Con las variables que aparecen en la tabla 14 y que mostraron una relación importante ($p < 0,200$) con la insuficiencia cardíaca total, se construyó un modelo de regresión logística.

Tras la eliminación en pasos sucesivos de las variables que no alcanzaron la significación estadística, la única que permaneció en el modelo fue la PAPs tras la cirugía con una OR por cada 10 mmHg de 4,27 (IC 95%: 1,56-11,72; $p=0,005$), por lo que el riesgo de presentar insuficiencia cardíaca fue 4,27 veces superior por cada

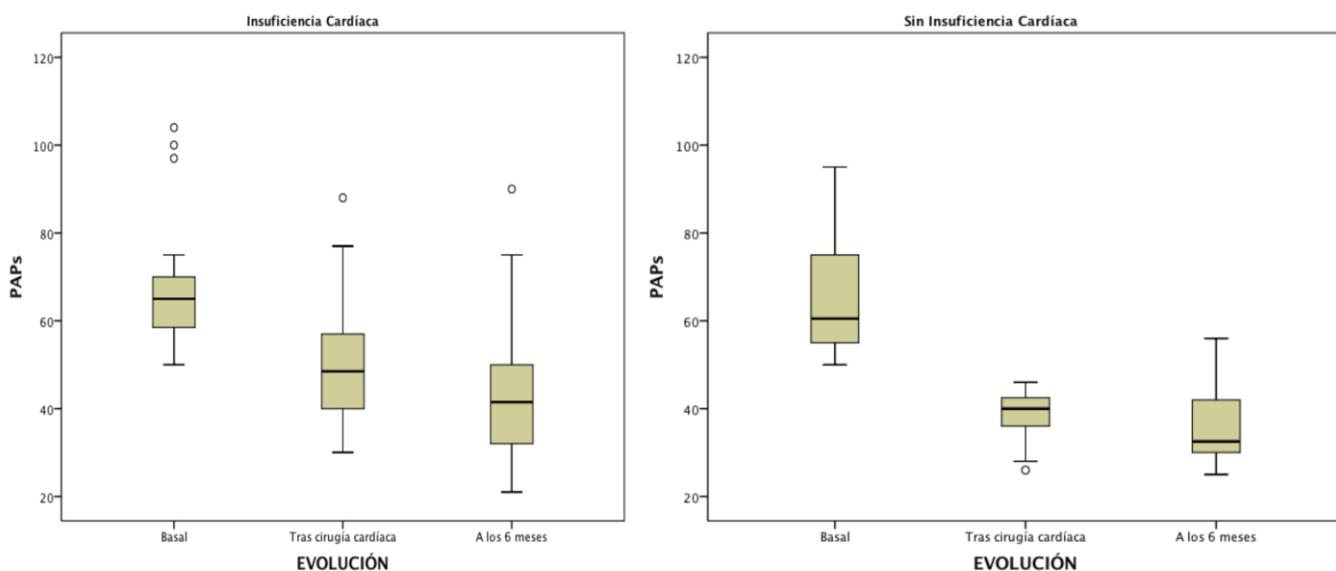
aumento de 10 mmHg de la PAPs, es decir, la probabilidad de tener insuficiencia cardíaca fue un 81,0% mayor por cada 10mmHg de aumento de la PAPs tras la intervención quirúrgica (figura 3).

En la figura 3 se observa la evolución de las cifras de PAPs basalmente, en el postoperatorio inmediato y a los 6 meses de la intervención según si se presentó o no insuficiencia cardíaca en cualquier momento del seguimiento.

En el caso de pacientes sin insuficiencia cardíaca, se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de PAPs en los tres momentos analizados ($p=0,003$). Y al realizar las comparaciones 2 a 2, se observaron diferencias significativas entre el momento basal y en el postoperatorio inmediato ($p<0,001$) y entre el postoperatorio inmediato y a los 6 meses ($p<0,003$) pero no alcanzaron la diferencia significativa entre el momento basal y a los 6 meses ($p=0,505$).

En el caso de pacientes con insuficiencia cardíaca, se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de PAPs en los tres momentos analizados ($p<0,001$). Y al realizar las comparaciones 2 a 2, se observaron diferencias significativas entre el valor basal y el postoperatorio inmediato ($p<0,001$) y el valor basal y a los 6 meses de la cirugía ($p<0,001$) pero no alcanzaron la diferencia significativa entre el postoperatorio inmediato y a los 6 meses de la intervención ($p=0,183$).

Figura 3. Evolución de PAPs según el desarrollo de insuficiencia cardíaca.



- *Seguimiento a largo plazo.*

Como puede observarse en la tabla 15, en el seguimiento a largo plazo, los pacientes que desarrollaron insuficiencia cardíaca presentaron de forma estadísticamente significativa ($p < 0,05$), peores cifras de proBNP mediano (1734 ; $RI=1413$ vs 598 ; $RI=293$ pg/mL) y TAPSE medio ($15,9 \pm 3,2$ vs $18,1 \pm 2,3$ mm).

Se observó una mayor PAPs media ($43,1 \pm 15,8$ vs $36 \pm 9,2$ mmHg, $p=0,091$) y mayor frecuencia de dilatación ventricular derecha (44 vs 17% , $p=0,053$) con relación cuasi significativa.

Los pacientes afectados de insuficiencia cardíaca presentaron peores cifras de función renal (filtrado glomerular mediano 59 ; $RI=32$ vs 68 ; $RI=28$ mL/min/ $1,73$ m²) y peor FEVI ($57,66 \pm 13,19$ vs $62,06 \pm 5,91\%$), aunque sin alcanzar la significación estadística.

Las cinco personas que presentaron una clase funcional avanzada (grados III-IV) y las tres que fallecieron, habían presentado insuficiencia cardíaca en algún momento del seguimiento.

En el análisis del tratamiento médico recibido al final del seguimiento, destacó un mayor consumo de antiagregantes (39 vs 10%, p=0,027) y de IECAs o ARAII (28 vs 10%) en el grupo que no presentó insuficiencia cardíaca, mientras que la prescripción de digoxina (11 vs 40%, p=0,033) y de anticoagulantes (78 vs 97%, p=0,060) fue inferior en el grupo sin insuficiencia cardíaca.

Tabla 15. Eventos, datos ecocardiográficos y tratamiento médico a los seis meses de la cirugía según el desarrollo o no de insuficiencia cardíaca.

	No Insuficiencia cardíaca n=18	Insuficiencia cardíaca n=32	p
Éxito*	0	3 (10%)	
Éxito por insuficiencia cardíaca*	0	1 (3%)	
Clase Funcional III-IV*	0	5 (17%)	0,141
proBNP (pg/mL)***	598 (293) 711±517	1734 (1413) 1798±1339	0,002
FG (mL/min/1,73 m ²)***	68 (28) 66,3±19,4	59 (32) 57,9±21,1	0,232
Hemoglobina (g/dL)**	12,7±1,03 12,6 (1,1)	12,6±1,5 12,3 (2)	0,781
Suspensión sildenafil*	16 (89%)	21 (70%)	0,169
Datos ecocardiográficos			
FEVI (%)***	61 (8) 62,1±5,9	60 (12) 57,7±13,2	0,242
DTDVI (mm)**	47,4±4,4 47 (7,5)	49,4±5,4 49 (5,5)	0,221
PAPs (mmHg)**	36 ±9,2 32,5 (13)	43,1±15,8 41,5 (19)	0,091
VD dilatado*	3 (17%)	12 (44%)	0,053
Disfunción de VD*	4 (24%)	11 (41%)	0,241
TAPSE <15*	2 (14%)	21 (36%)	0,255
TAPSE (mm)**	18,1±2,3 18,5 (4)	15,9±3,2 15,5 (5,3)	0,035
Tratamiento médico			
IECAs/ARAI*	5 (28%)	3 (10%)	0,131
Betabloqueantes*	11 (61%)	22 (73%)	0,382
Diuréticos de asa*	16 (89%)	29 (97%)	0,549
ARM*	16 (89%)	29 (97%)	0,553
Anticoagulante*	14 (78%)	29 (97%)	0,060
Antiagregantes*	7 (39%)	3 (10%)	0,027
Digoxina*	2 (11)	12 (40%)	0,033

FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo, DTDVI: Diámetro Telediastólico del Ventrículo Izquierdo, PAPs: Presión Arterial Pulmonar sistólica, VD: Ventrículo Derecho, TAPSE: Excusión Sistólica del plano del anillo Tricuspidé, IECAs: Inhibores de la Enzima Convertidora de Angiotensina, ARAII: Antagonistas Receptores Angiotensina II, ARM: Antagonistas Mineralocorticoides.

*N (Porcentaje). Comparación chi cuadrado.

**Media ±Desviación típica. Comparación con t de Student.

***Mediana (Recorrido Intercuartil). Comparación con U de Mann Whitney.

Con las variables que aparecen en la tabla 15 y que mostraron una relación importante ($p < 0,200$) con la insuficiencia cardíaca global, se construyó un modelo de regresión logística.

Tras la eliminación en pasos sucesivos de las variables que no alcanzaron la significación estadística, la única variable que permaneció en el modelo fue el proBNP (OR 1,25, IC 95%: 1,023-1,52, $p = 0,03$). De tal forma que por cada aumento de 100 pg/mL del valor de proBNP, aumentó 1,25 veces el riesgo de presentar insuficiencia cardíaca; es decir la probabilidad de padecer insuficiencia cardíaca fue un 25% mayor por cada 100pg/mL de aumento del valor de proBNP.

Con las tres variables que resultaron significativas en el modelo de regresión logística en los diferentes bloques analizados, se construyó un nuevo modelo de regresión logística multivariante. Tras eliminar por pasos la variable proBNP por resultar no significativa, permanecieron en el modelo la PAs 10mmHg tras la cirugía y la fibrilación auricular previa.

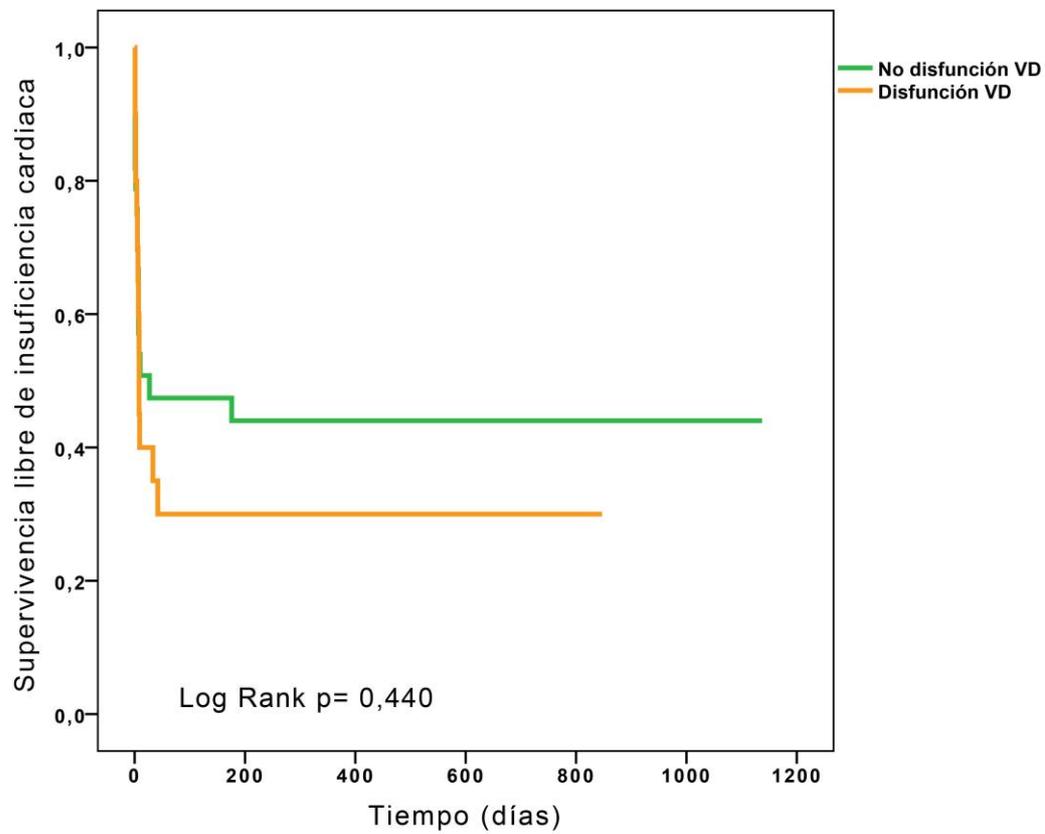
Tabla 16. Análisis de regresión logística.

	Univariante OR (95% IC)	p	Multivariante OR (95% IC)	p
FA previa	5,61 (1,59-19,89)	0,008	4,122 (0,94-18,085)	0,067
PAs 10 mmHg tras cirugía	4,27 (1,56-11,72)	0,005	3,97 (1,43-10,99)	0,008

FA: fibrilación auricular, PAs: presión arterial pulmonar sistólica, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza.

Como puede verse en la figura 4, los pacientes con disfunción ventricular derecha presentaron en mayor proporción y en un tiempo menor insuficiencia cardíaca, aunque las diferencias no alcanzaron la significación estadística.

Figura 4. Evolución de la insuficiencia cardíaca global en pacientes con o sin insuficiencia ventricular derecha.



2.2. Factores asociados al desarrollo de insuficiencia aguda y de insuficiencia cardíaca crónica.

a. *Insuficiencia cardíaca aguda.*

- Características basales, factores de riesgo cardiovascular, antecedentes médico-quirúrgicos y tratamiento médico recibido según si se presentó o no insuficiencia cardíaca aguda.

De los 53 pacientes analizados, 29 (55%) presentaron insuficiencia cardíaca en el postoperatorio inmediato.

Al comparar las características sociodemográficas, los factores de riesgo cardiovascular, los antecedentes médico-quirúrgicos, el tratamiento médico previo y el defecto cardíaco intervenido encontramos una tendencia a presentar en mayor proporción insuficiencia cardíaca aguda en los pacientes con fibrilación auricular (76 vs 50%) y en los intervenidos de valvulopatía mitral y tricúspide asociadas (45 vs 21%). Aunque sin alcanzar la significación estadística padecieron insuficiencia cardíaca en mayor proporción (24 vs 8%) los que fueron intervenidos durante el ingreso de forma urgente frente a aquellos que lo fueron de forma programada y en menor proporción en los sometidos a revascularización quirúrgica (3 vs 21%) ($p < 0,1$) (tablas 17A y 17B).

En cuanto al tratamiento médico recibido previo a la intervención quirúrgica se observó una prescripción significativamente mayor en el grupo que presentó insuficiencia cardíaca, de ARM (65,5 vs 37,5%, $p = 0,040$) y de digoxina (48 vs 21%, $p = 0,041$) (tablas 17A y 17B).

No se encontraron diferencias significativas con el resto de las variables analizadas.

Tabla 17A. Características basales, factores de riesgo cardiovascular, antecedentes médico-quirúrgicos y tratamiento médico recibido según presencia o no de insuficiencia cardíaca en el postoperatorio inmediato.

	No Insuficiencia cardíaca n=24	Insuficiencia cardíaca aguda n=29	p
Sexo femenino*	19 (79%)	25 (86%)	0,721
Edad (años)**	70,96±7,8 70 (11,8)	70,2±8,04 73 (11)	0,732
Antecedentes			
Hipertensión Arterial*	18 (75%)	18 (62%)	0,320
Diabetes mellitus*	7 (29%)	8 (28%)	0,891
Dislipemia*	12 (50%)	14 (48%)	0,901
EPOC/Asma*	3 (12,5%)	8 (27,5%)	0,312
IMC (kg/m²)**	28,5±5,1 28 (7)	27,2±4,1 27 (5)	0,341
Arteriopatía periférica*	2 (8%)	3 (10%)	1,000
ERC (FG< 60ml/min)*	9 (38%)	12 (41%)	0,770
Hemoglobina <11g/dL*	1 (4%)	1 (3,4%)	1,000
Cirugía cardíaca previa*	3 (12,5%)	3 (10%)	1,000
Valvuloplastia previa*	1 (4%)	4 (14%)	0,364
Quimioterapia previa*	1 (4%)	2 (7%)	1,000
Radioterapia torácica*	1 (4%)	1 (3,4%)	1,000
Cirugía durante ingreso*	2 (8%)	7 (24%)	0,162
ICC >1 año evolución*	18 (75%)	25 (86%)	0,731
Clase Funcional III-IV*	17 (71%)	23 (79%)	0,481
proBNP (pg/mL)***	1681 (3428) 3936±5435	2679 (3914) 4464±6731	0,689
EUROSCORE II***	3,11 (3,3) 3,5±2,2	2,4 (2,3) 3,6±3,7	0,482
STS SCORE***	4,5 (3,9) 5,9±5,2	5,2 (5,2) 5,2±4,2	0,378
Tratamiento médico			
IECAs/ARAI*	11 (46%)	14 (48%)	0,864
Betabloqueantes*	17 (71%)	16 (55%)	0,242
Diuréticos de asa*	20 (83%)	24 (83%)	1,000
ARM*	9 (37,5%)	19 (65,5%)	0,040
Anticoagulante*	16 (67%)	24 (83%)	0,183
Antiagregantes*	4 (17%)	1 (3%)	0,164
Digoxina*	5 (21%)	14 (48%)	0,041
Antagonistas del calcio*	1 (4%)	2 (7%)	1,000

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, IMC: Índice de Masa Corporal, ERC: Enfermedad Renal Crónica, FG: Filtrado Glomerular, ICC: Insuficiencia Cardíaca Crónica, IECAs: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina, ARAI: Antagonistas Receptores Angiotensina II, ARM: Antagonistas Mineralocorticoides.

Tabla 17B. Características basales, factores de riesgo cardiovascular, antecedentes médico-quirúrgicos y tratamiento médico recibido según presencia o no de insuficiencia cardíaca en el postoperatorio inmediato.

	No Insuficiencia cardíaca n=24	Insuficiencia cardíaca aguda n=29	p
ECG basal			
FA previa	12 (50%)	22 (76%)	0,050
Bloqueo de rama izquierda	0	1 (3,4%)	1,000
Marcapso previo	2 (8%)	2 (7%)	1,000
Defecto cardíaco			
Mitral aislada	6 (25%)	13 (45%)	0,832
Aórtica aislada	3 (12,5%)	2 (7%)	0,654
Aórtica y mitral	5 (21%)	4 (14%)	1,000
Mitral y tricúspide	5 (21%)	13(45%)	0,071
Mitral, aórtica y tricúspide	4 (17%)	1 (3%)	0,171
Anillo tricuspídeo	11 (46%)	14 (48%)	0,862
CIA-OS + tricúspide	1 (4%)	1 (3%)	1,000
Revascularización quirúrgica	5 (21%)	1 (3%)	0,081
Tiempo CEC (minutos)	127 (75) 133±43,8	128,5 (43) 127±32,9	0,683

FA: Fibrilación Auricular, CIA-OS: Comunicación Interauricular tipo Ostium Secundum, CEC: Circulación Extracorpórea.

*N (Porcentaje). Comparación chi cuadrado.

**Media ±Desviación típica. Comparación con t de Student.

***Mediana (Recorrido Intercuartil). Comparación con U de Mann Whitney.

Con las variables que aparecen en la tablas 17A y 17B y que mostraron una relación importante ($p < 0,200$) con la insuficiencia cardíaca aguda, se construyó un modelo de regresión logística.

Tras la eliminación en pasos sucesivos de las variables que no alcanzaron significación estadística, ninguna de ellas permaneció en el modelo.

- Datos hemodinámicos basales.

Como puede verse en la tabla 18, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los datos hemodinámicos previos a la intervención analizados entre los pacientes con y sin insuficiencia cardíaca aguda.

Sí que se observó una tendencia en el grupo que presentó insuficiencia cardíaca en el postoperatorio inmediato a tener peor FEVI ($57,5 \pm 9,4$ vs $60,5 \pm 7,1\%$), mayor proporción de dilatación severa de aurícula izquierda ($60,7$ vs $47,8\%$), peor GC ($4,2 \pm 1,0$ vs

4,8±1,2L/min) e índice cardíaco (2,6±0,7 vs 3,1±1,1L/min/m²) y cifras superiores de presión pulmonar sistólica (67,4±13,3 vs 62,9±11,8mmHg).

Tabla 18. Datos hemodinámicos basales según presencia o no insuficiencia cardíaca en el postoperatorio inmediato.

	No Insuficiencia cardíaca n=24	Insuficiencia cardíaca aguda n=29	p
FEVI (%)**	60,5±7,1 60 (6,8)	57,5±9,4 60 (16)	0,191
DTDVI (mm)***	49 (12) 51,6±8,6	49 (14) 51,8±8,5	0,874
AI severamente dilatada*	11 (47,8%)	17 (60,7%)	0,132
VD dilatado*	9 (37,5%)	10 (35,7%)	1,000
Disfunción de VD*	7 (29%)	13 (45%)	0,241
TAPSE (mm)**	17,7±4,9 19 (7,5)	16,7±2,8 17 (4)	0,421
PAPs (mmHg)**	62,9±11,8 58 (9,7)	67,4±13,3 65 (11)	0,211
Gasto cardíaco (L/min)**	4,8±1,2 4,5 (2,1)	4,2±1,0 4,1 (1,5)	0,191
Índice cardíaco (L/min/m²)**	3,1±1,1 2,8 (2)	2,6±0,7 2,6 (0,8)	0,192
PAPm (mmHg)**	37,3±7,7 35 (13,5)	39,5±4,9 39 (9)	0,444
PCPm (mmHg)**	22,3±7,9 22,5 (11,5)	25,0±7,7 26 (11)	0,387
PAD (mmHg)**	10,3±5,8 10 (10,5)	11±4,2 10 (3,5)	0,679
RVP (UW)**	3,2±1,6 3 (3,3)	3,6±1,9 3,4 (2,4)	0,539
GTP (mmHg)**	14,3±7,5 14,5 (13)	14,3±7,6 14 (6)	0,981

FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo. DTDVI: Diámetro Telediastólico del Ventrículo Izquierdo, GC: Gasto Cardíaco, IC: Índice Cardíaco, AI: Aurícula Izquierda, TAPSE: Excursión Sistólica del plano del Anillo Tricuspidé, PAPs: Presión Arterial Pulmonar sistólica, PCPm: Presión Capilar Pulmonar media, PAD: Presión en Aurícula Derecha, RVP: Resistencia Vascular Pulmonar, GTP: Gradiente Transpulmonar.

*N (Porcentaje). Comparación chi cuadrado.

**Media ±Desviación típica. Comparación con t de Student.

Con las variables que aparecen en la tabla 18 y que mostraron una relación importante ($p < 0,200$) con la insuficiencia cardíaca aguda, se construyó un modelo de regresión logística. Tras la eliminación en pasos sucesivos de las variables que no alcanzaron significación estadísticas, ninguna de ellas permaneció en el modelo.

- Evolución durante el ingreso, eventos, datos ecocardiográficos tras la intervención quirúrgica y tratamiento médico al alta.

Los pacientes que sufrieron insuficiencia cardíaca postoperatoria mostraron una estancia mediana superior (17; RI=16 vs 13; RI=9 días, $p=0,036$). Sin embargo, los éxitos durante el ingreso fueron similares en ambos grupos.

Entre los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca aguda se realizaron más transfusiones postoperatorias (32 vs 5%, $p=0,030$), precisaron un mayor uso de inotropos, vasoactivos o una combinación de ambos durante más de 48 horas (62 vs 21%, $p=0,031$) y las cifras de PAPs medidas por ecocardiografía tras la cirugía cardíaca se mostraron superiores ($50,5\pm 12,6$ vs $39\pm 8,1$ mmHg, $p<0,01$). También presentaron en mayor proporción dilatación ventricular derecha tras cirugía cardíaca (52 vs 29%) los pacientes que sufrieron insuficiencia cardíaca, sin alcanzar la significación estadística (tabla 19).

En cuanto al tratamiento médico al alta, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tratamiento prescrito entre ambos grupos, aunque la prescripción de ARM entre los pacientes que sufrieron insuficiencia cardíaca postoperatoria fue algo superior (95 vs 90,5%).

Tabla 19. Evolución durante el ingreso, eventos, datos ecocardiográficos tras la intervención quirúrgica y tratamiento médico al alta según el desarrollo de insuficiencia cardíaca postoperatoria.

	No Insuficiencia cardíaca n=24	Insuficiencia cardíaca aguda n=29	p
Datos ingreso			
Días ingreso***	13 (9) 14,3±6,8	17 (16) 24,4±18,8	0,036
Días UCI**	6,3±4,2 5 (3,5)	6,6±6,9 5 (2)	0,871
Éxito*	3 (12,5%)	2 (7%)	0,654
IC refractaria*	0	1 (3,4%)	
SBGC*	0	4 (2%)	
IC grado menor*	0	24 (83%)	
BCIAo*	0	4 (14%)	0,122
Necesidad de transfusión	1 (5%)	9 (32%)	0,030
Reesternotomía	3 (12,5%)	3 (10%)	1,000
Insuficiencia renal a 48 horas	6 (26%)	4 (15%)	0,483
Inotropos/vasoactivos > 48 horas*	5 (21%)	18 (62%)	0,031
Datos ecocardiográficos			
FEVI (%)**	55,6 ±7,9 58 (10,2)	57,7±12,6 60 (14)	0,471
PAPs (mmHg)**	39±8,1 40 (9)	50,5±12,6 50 (17)	<0,001
Disfunción de VD*	15 (68%)	22 (81,5%)	0,278
VD dilatado*	6 (29%)	13 (52%)	0,112
TAPSE (mm)**	14±2,9 14 (4)	13,5±2,8 13 (3,3)	0,674
Tratamiento médico			
IECAs/ARAII*	4 (19%)	4 (14,8%)	0,723
Betabloqueantes*	13 (62%)	19 (70,4%)	0,542
Diuréticos de asa*	20 (95%)	27 (100%)	0,441
ARM*	19 (90,5%)	27 (95%)	0,189
Anticoagulante*	20 (95%)	27 (100%)	0,443
Antiagregantes*	4 (19%)	4 (15%)	0,451
Digoxina*	3 (14%)	4 (15%)	1,000

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos, IC: Insuficiencia Cardíaca, SBGC: Síndrome de Bajo Gasto Cardíaco, FEVI: Fracción de Eyección del Ventriculo Izquierdo, PAPs: Presión Arterial Pulmonar sistólica, VD: Ventriculo Derecho, TAPSE: Excursión sistólica del anillo Tricuspidio, IECAs: Inhibores Enzima Convertidora de Angiotensina, ARAII: Antagonistas Receptores Angiotensina II, ARM: Antagonistas Mineralocorticoides.

*N (Porcentaje). Comparación chi cuadrado.

**Media ±Desviación típica. Comparación con t de Student.

***Mediana (Recorrido Intercuartil). Comparación con U de Mann Whitney.

Con las variables que aparecen en la tabla 19 y que mostraron una asociación importante ($p < 0,200$) con el desarrollo de insuficiencia cardíaca en el postoperatorio inmediato, se construyó un modelo de regresión logística en el que entraron todas excepto la prescripción al alta de tratamiento con ARM y la necesidad de inotropos y/o vasoactivos durante un tiempo mayor a 48 horas tras la intervención, por ser estas dos variables consecuencia del propio desarrollo de la insuficiencia cardíaca.

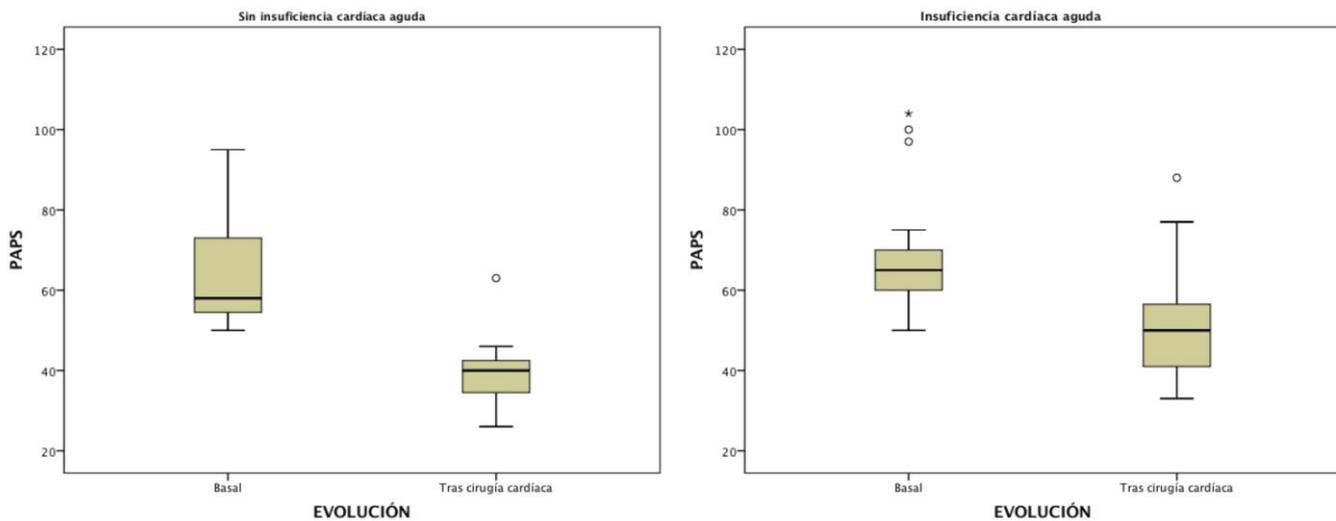
Tras la eliminación en pasos sucesivos de las variables que no alcanzaron significación estadísticas, la única que permaneció en el modelo fue la PAPs, de tal forma que por cada 10mmHg de aumento de la PAPs en el ecocardiograma postquirúrgico, el riesgo de presentar insuficiencia cardíaca en el postoperatorio fue 3,67 (IC 95%: 1,51-8,90; $p=0,04$) veces superior, es decir la probabilidad de padecer insuficiencia cardíaca en el postoperatorio inmediato fue un 78,6% superior por cada 10mmHg de aumento de la PAPs que presentaban los pacientes (figura 5).

En la figura 5, se observa la evolución de las cifras de PAPs basalmente y en el postoperatorio inmediato según si se presentó no se presentó insuficiencia cardíaca aguda.

En el caso de pacientes sin insuficiencia cardíaca, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de PAPs obtenidos basalmente con respecto a los obtenidos en el postoperatorio inmediato ($p=0,001$).

Por el contrario, en los pacientes con insuficiencia cardíaca, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de PAPs en los dos momentos analizados ($p=0,109$).

Figura 5. Cifras de PAPs basales y tras la intervención quirúrgica según presencia o no insuficiencia cardíaca en el postoperatorio inmediato.



- Seguimiento a largo plazo.

Durante el seguimiento de los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca en el postoperatorio inmediato, se detectaron mayores cifras de proBNP (mediana=1734; RI:1308 vs 659;RI:427pg/mL, p=0,006) y una peor función ventricular derecha (TAPSE medio 15,6±3,1 vs 18,2±2,2mm, p=0,009. Además se observó una mayor proporción de reingresos por insuficiencia cardíaca (35,7 vs 16,3%), una peor clase funcional (clase funcional III o IV en 0 pacientes frente a cinco pacientes), una peor FEVI (57±13,8 vs 62,2±5,5%), mayores cifras de PAPs (43,8±16,2 vs 36,3±9,6mmHg, p=0,072) y una mayor proporción de dilatación ventricular derecha (46 vs 19%,) de forma cuasi significativa (p<0,1).

Tabla 20. Eventos y datos ecocardiográficos a los seis meses de la cirugía según el desarrollo de insuficiencia cardíaca en el postoperatorio inmediato.

	No Insuficiencia cardíaca n=24	Insuficiencia cardíaca aguda n=29	p
Éxito*	0	3 (11%)	0,241
Éxito por insuficiencia cardíaca*	0	1 (33%)	
Reingresos*	7 (33%)	13 (48%)	0,301
Hospitalización por ICC*	3 (16%)	10 (36%)	0,070
Clase Funcional III-IV*	0	5 (19%)	0,061
proBNP (pg/mL)**	659 (427) 840±655,7	1734 (1308) 1835±1385	0,006
FG (mL/min/1,73m ²)**	63,9±22,6 63,9 (34,5)	58,8±19,2 60 (32)	0,411
Hemoglobina (g/dL)**	12,7±1,1 12,6 (1,2)	12,6±1,5 12,4 (2)	0,779
Suspensión sildenafil*	18 (82%)	19 (70%)	0,351
Datos ecocardiográficos			
FEVI (%)**	62,2±5,5 61 (6,5)	57±13,8 60 (14,3)	0,112
DTDVI (mm)**	47,8±4,2 49 (15)	49,4±5,8 49 (17)	0,311
PAPs (mmHg)**	36,3±9,6 34 (14)	43,8±16,2 42 (20)	0,072
VD dilatado*	4 (19%)	11 (46%)	0,060
Disfunción de VD*	4 (20%)	11 (46%)	0,072
TAPSE (mm)**	18,2±2,2 18,5 (3,5)	15,6±3,1 15 (5,7)	0,009

ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva, FG: Filtrado Glomerular, FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo, DTDVI: Diámetro Telediastólico del Ventrículo Izquierdo, PAPs: Presión Arterial Pulmonar sistólica, VD: Ventrículo Derecho, TAPSE: Excusión Sistólica del plano del anillo Tricuspidéo.

*N (Porcentaje). Comparación chi cuadrado.

**Media \pm Desviación típica. Comparación con t de Student.

***Mediana (Recorrido Inter cuartil). Comparación con U de Mann Whitney.

Con las variables que aparecen en la tabla 20 y que mostraron una asociación importante ($p < 0,200$) con el desarrollo de insuficiencia cardíaca en el postoperatorio inmediato, se construyó un modelo de regresión logística.

Tras la eliminación en pasos sucesivos de las variables que no alcanzaron la significación estadística, la única que permaneció en el modelo fue el TAPSE, con una OR de 1,41 (IC 95:1,06-1,89; $p=0,017$); por lo que el riesgo de presentar peores niveles de TAPSE a los 6 meses de la intervención quirúrgica fue 1,41 veces superior en los pacientes que habían presentado insuficiencia cardíaca en el postoperatorio inmediato, es decir la probabilidad de que el TAPSE disminuyera 1mm fue un 41% superior en los pacientes que habían tenido insuficiencia cardíaca aguda.

Con las dos variables que resultaron significativas en el modelo de regresión logística en los diferentes bloques analizados, se construyó un nuevo modelo de regresión logística multivariante, en el cual la variable PAPs 10mmHg perdió la significación estadística permaneciendo sólo en el modelo la variable TAPSE.

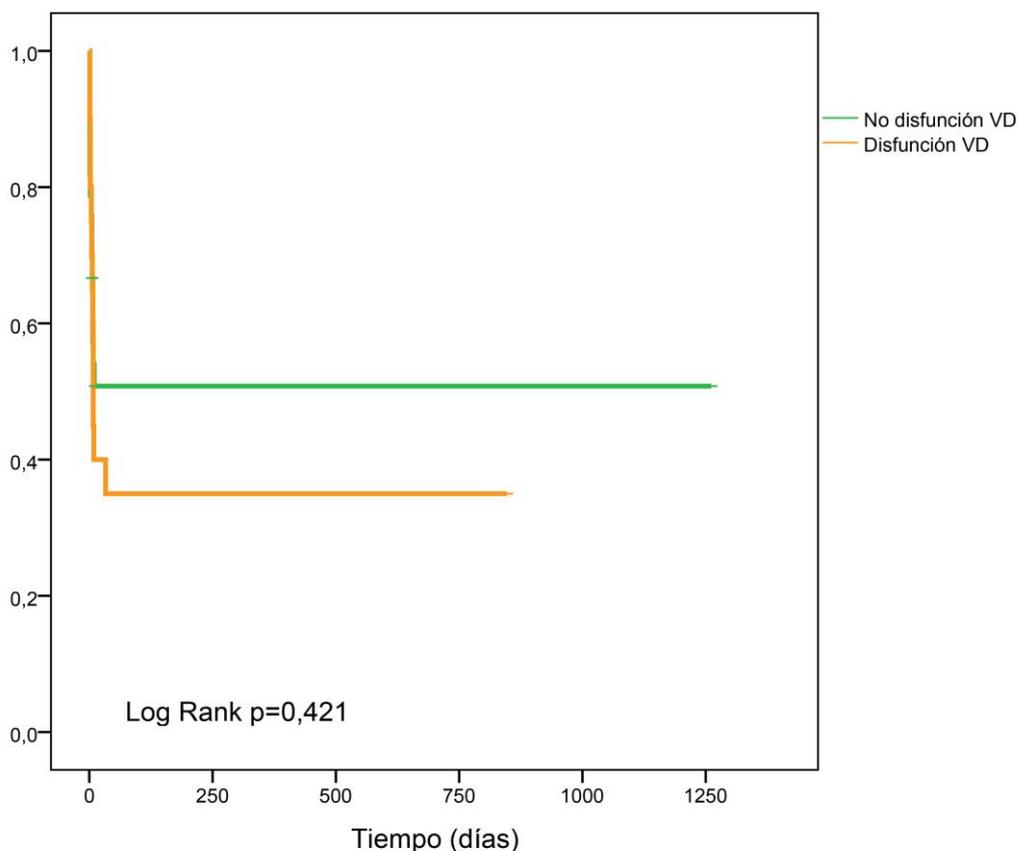
Tabla 21. Análisis de regresión logística.

	Univariante OR (95% IC)	P	Multivariante OR (95% IC)	p
PAPs 10	3,67 (1,51-8,90)	0,004	2,246 (0,851-5,703)	0,089
TAPSE	0,71 (0,53-0,94)	0,017	0,672 (0,464-0,973)	0,035

PAPs: presión arterial pulmonar sistólica, TAPSE: excursión sistólica del plano del anillo tricúspideo.

Como puede verse en la figura 6, los pacientes con disfunción ventricular derecha presentaron en mayor proporción y en un tiempo menor insuficiencia cardíaca, aunque las diferencias no alcanzaron la significación estadística.

Figura 6. Evolución de la insuficiencia cardiaca aguda en pacientes con y sin disfunción ventricular derecha preoperatoria.



b. Insuficiencia cardíaca crónica.

De los 48 pacientes que fueron dados de alta tras la cirugía cardíaca, 13 (27%) reingresaron por insuficiencia cardíaca en algún momento del seguimiento.

- Características basales, factores de riesgo cardiovascular, antecedentes médico-quirúrgicos y tratamiento médico recibido previamente a la intervención quirúrgica.

Como puede verse en las tablas 22A y 22B, de las características basales, los antecedentes médico-quirúrgicos y los factores de riesgo cardiovascular, únicamente la presencia de diabetes mellitus se asoció al desarrollo de insuficiencia cardíaca a largo plazo de forma estadísticamente significativa (54 vs 20%, $p=0,034$). La fibrilación auricular también se diagnosticó con mayor frecuencia entre los pacientes con

insuficiencia cardíaca crónica pero sin alcanzar significación estadística (85 vs 57%, $p=0,099$).

En cuanto al tratamiento médico recibido, se observó entre los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca a largo plazo, una mayor prescripción preoperatoria de ARM (85 vs 43%, $p=0,010$) y de diuréticos del asa (100 vs 74%, $p=0,093$) (tablas 22A y 22B).

No se detectó ninguna asociación con el tipo de valvulopatía intervenida, aunque sí se observó un tiempo de CEC superior, sin alcanzar la significación estadística, entre los pacientes que sufrieron insuficiencia cardíaca a largo plazo ($136,1\pm 40,7$ vs $125,6\pm 37,6$ minutos, $p=0,101$).

Tabla 22A. Características basales, factores de riesgo cardiovascular, antecedentes médico-quirúrgicos y tratamiento médico recibido previamente a la intervención según presencia o no de insuficiencia cardíaca tras el alta.

	No Insuficiencia cardíaca n=35	Insuficiencia cardíaca crónica n=13	p
Sexo femenino*	30 (86%)	10 (77%)	0,661
Edad (años)**	71,4±6,7 72 (11)	68,9±4,1 71 (18,5)	0,322
Antecedentes			
Hipertensión Arterial*	23 (66%)	9 (69%)	1,000
Diabetes mellitus*	7 (20%)	7 (54%)	0,034
Dislipemia*	16 (46%)	6 (46%)	0,980
EPOC/Asma*	6 (17%)	1 (8%)	0,431
IMC (kg/m²)**	27,8±4,7 27,5 (6,2)	27±4,1 27 (7)	0,629
Arteriopatía periférica*	2 (6%)	2 (15%)	0,287
ERC (FG < 60ml/min)*	14 (40%)	5 (39%)	0,922
Hemoglobina < 11g/dL*	0	2 (15%)	0,071
Cirugía cardíaca previa*	3 (9%)	2 (15%)	0,601
Valvuloplastia previa*	3 (9%)	2 (15%)	0,601
Quimioterapia previa*	2 (6%)	1 (8%)	1,000
Radioterapia torácica*	2 (6%)	0 (0%)	1,000
Cirugía durante ingreso*	5 (14%)	3 (23%)	0,661
ICC >1 año evolución*	27 (77%)	12 (92%)	0,412
Clase Funcional III-IV*	26 (74%)	12 (92%)	0,253
proBNP (pg/mL)***	1889 (3599) 3329±3929	1981 (10848) 6618±9565	0,849
EUROSCORE II***	2,4 (3) 3,5±3,3	2,4 (3) 3,6±2,9	0,981
STS SCORE***	4,7 (4,1) 5,4±3,4	4,5(6,1) 7,1±5,9	0,622
Tratamiento médico			
IECAs/ARAI*	16 (47%)	6 (46%)	0,984
Betabloqueantes*	22 (63%)	7 (54%)	0,567
Diuréticos de asa*	26 (74%)	13 (100%)	0,093
ARM*	15 (43%)	11 (85%)	0,010
Anticoagulante*	25 (71%)	12 (92%)	0,251
Antiagregantes*	3 (9%)	1 (8%)	1,000
Digoxina*	12 (34%)	5 (39%)	1,000
Antagonistas del calcio*	0 (0%)	3 (23%)	0,017

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, IMC: Índice de Masa Corporal, ERC: Enfermedad Renal Crónica, FG: Filtrado Glomerular, ICC: Insuficiencia Cardíaca Crónica, IECAs: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina, ARAII: Antagonistas Receptores Angiotensina II, ARM: Antagonistas Mineralocorticoides.

Tabla 22B. Características basales, factores de riesgo cardiovascular, antecedentes médico-quirúrgicos y tratamiento médico recibido previamente a la intervención según presencia o no de insuficiencia cardíaca tras el alta.

	No Insuficiencia cardíaca n=35	Insuficiencia cardíaca crónica n=13	p
ECG basal			
FA previa	20 (57%)	11 (85%)	0,099
Bloqueo rama izquierda	1 (3%)	0 (0%)	1,000
Marcapso previo	3 (9%)	0 (0%)	0,553
Defecto cardíaco			
Mitral aislada	9 (26%)	3 (23%)	1,000
Aórtica aislada	4 (11%)	1 (8%)	1,000
Aórtica y mitral	5 (14%)	2 (15%)	1,000
Mitral y tricúspide	13 (37%)	5 (39%)	1,000
Mitral, aórtica y tricúspide	3 (9%)	1 (8%)	1,000
Aórtica y tricúspide	1 (3%)	1 (8%)	0,472
Anillo tricuspídeo	17 (49%)	6 (46%)	0,881
CIA-OS + tricúspide	1 (3%)	1 (8%)	0,468
Revascularización quirúrgica	4 (11%)	1 (8%)	1,000
Tiempo CEC (minutos)	125,6±37,6 114 (55,3)	136,1±40,7 138 (65,3)	0,101

FA: Fibrilación Auricular, CIA-OS: Comunicación Interauricular tipo Ostium Secundum, CEC: Circulación Extracorpórea.

*N (Porcentaje). Comparación chi cuadrado.

**Media ±Desviación típica. Comparación con t de Student.

***Mediana (Recorrido Intercuartil). Comparación con U de Mann Whitney.

Con las variables que aparecen en la tablas 22A y 22B y que mostraron relación importante con la insuficiencia cardíaca crónica ($p < 0,200$), se construyó un modelo de regresión logística.

Tras la eliminación en pasos sucesivos, de las variables que no alcanzaron significación estadísticas, la única que se mantuvo en el modelo fue el antecedente de diabetes mellitus. El riesgo de presentar insuficiencia cardíaca a largo plazo (tras ser dado de alta) fue 4,67 (1,19-18,35, $p = 0,027$) veces superior entre los pacientes que presentaron diabetes mellitus, es decir, la probabilidad de tener una insuficiencia cardíaca a largo plazo fue un 82,4% superior en los pacientes que padecían diabetes mellitus.

- Datos hemodinámicos basales.

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en los datos hemodinámicos analizados previamente a la intervención quirúrgica, aunque, como puede verse en la tabla 23, en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica se observaron mayores valores de PAD ($12,5 \pm 5$ vs $9,7 \pm 4,6$ mmHg) y de RVP ($4,3 \pm 1,9$ vs $3 \pm 1,5$ unidades Wood).

Tabla 23. Datos hemodinámicos basales según presencia o no de insuficiencia cardíaca tras el alta.

	No Insuficiencia cardíaca n=35	Insuficiencia cardíaca crónica n=13	p
FEVI (%)**	$59,5 \pm 8,9$ 60 (7)	$57,5 \pm 8,7$ 60 (7)	0,501
DTDVI (mm)**	$52,7 \pm 7,9$ 51 (9,5)	$50,4 \pm 9,5$ 48 (20)	0,412
AI severamente dilatada*	16 (47%)	8 (67%)	0,242
Disfunción VD*	13 (37%)	6 (46%)	0,573
TAPSE (mm)**	$17,7 \pm 4,2$ 18 (5)	$16 \pm 3,2$ 17 (7)	0,241
VD dilatado*	13 (38%)	6 (46%)	0,621
PAPs (mmH)**	$64,5 \pm 11,9$ 62 (19)	$69,4 \pm 15,7$ 65 (13,5)	0,259
PCPm (mmHg)**	$24,8 \pm 8,7$ 25,5 (12)	$21 \pm 5,4$ 20,5 (8)	0,272
PAD (mmHg)**	$9,7 \pm 4,6$ 10 (7)	$12,5 \pm 5$ 10 (7,5)	0,091
RVP (UW)**	$3,0 \pm 1,5$ 2,9 (3,1)	$4,3 \pm 1,9$ 3,9 (1,7)	0,101
GTP (mmHg)***	14 (9,9) 12,9 \pm 6,7	14 (10,8) 17,4 \pm 8,8	0,389

FEVI: Fracción de Eyección del Ventriculo Izquierdo. DTDVI: Diámetro Telediastólico del Ventriculo Izquierdo, AI: Aurícula Izquierda, TAPSE: Excursión Sistólica del plano del Anillo Tricúspideo, PAPs: Presión Arterial Pulmonar sistólica, PCPm: Presión Capilar Pulmonar media, PAD: Presión en Aurícula Derecha, RVP: Resistencia Vascular Pulmonar, GTP: Gradiente Transpulmonar.

*N (Porcentaje). Comparación chi cuadrado.

**Media \pm Desviación típica. Comparación con t de Student.

***Mediana (Recorrido Intercuartil). Comparación con U de Mann Whitney.

- Evolución durante el ingreso, eventos, datos ecocardiográficos tras la intervención quirúrgica y tratamiento médico al alta.

Como puede verse en la tabla 24, entre los pacientes que desarrollaron insuficiencia cardíaca tras el alta, se observó una estancia hospitalaria mediana superior (17; RI=41 vs 13; RI=10 días, $p=0,101$) y una mayor proporción de pacientes sufrieron insuficiencia cardíaca en el postoperatorio inmediato (77 vs 49%, $p=0,078$), cuasi significativa.

En cuanto a los datos hemodinámicos analizados tras la intervención quirúrgica, los pacientes con insuficiencia cardíaca tras el alta mostraron peores cifras de PAPs mediana (50; RI=17 vs 40; RI=12 mmHg, $p=0,081$) y mayor proporción de dilatación ventricular derecha (62 vs 31%, $p=0,060$) de una forma cuasi significativa; mientras que el TAPSE medio al alta fue inferior ($13,2\pm 3,0$ vs $14\pm 2,7$ mm) entre los pacientes con insuficiencia cardíaca a largo plazo, sin alcanzar diferencias significativas.

Tabla 24. Datos del ingreso, datos ecocardiográficos tras la intervención quirúrgica y tratamiento médico al alta según el desarrollo de insuficiencia cardíaca a largo plazo.

	No Insuficiencia cardíaca n=35	Insuficiencia cardíaca crónica n=13	p
Datos ingreso			
Días ingreso***	13 (10) 16,9±12,3	17 (41) 28,31±20,3	0,10
Días UCI***	5 (2) 5,5±3,3	5 (4) 7,7±10	0,60
IC en postcirugía*	17 (49%)	10 (77%)	0,078
IC refractaria*	1 (3%)	0	1,000
SBGC*	1 (3%)	1 (8%)	1,000
IC grado menor*	15 (43%)	9 (70%)	1,000
BCIAo*	2 (6%)	0	1,000
Inotropos/vasoactivos>48h*	13 (37%)	5 (39%)	1,000
Insuficiencia renal a 48h *	6 (18%)	2 (20%)	1,000
Necesidad de transfusión*	3 (9%)	4 (31%)	0,433
Reesternotomía*	3 (9%)	2 (15%)	0,601
Hemoglobina al alta (g/dL)**	10,2±1,01 11 (1,5)	11,1±1,1 11,1 (1,7)	0,929
Datos ecocardiográficos			
FEVI (%)**	57,1±10,1 59 (14)	57±10,9 60 (5,5)	0,967
PAPs (mmHg)***	40 (12) 42,71±11,97	50 (17) 50,62±11,99	0,081
VD dilatado*	10 (31%)	8 (62%)	0,060
Disfunción de VD*	26 (74%)	10 (77%)	1,000
TAPSE (mm)**	14±2,7 14 (3,5)	13,2±3,0 12 (5,5)	0,389
Tratamiento médico			
IECAs/ARAI*	5 (14%)	3 (23%)	0,661
Betabloqueantes*	24 (67%)	8 (62%)	0,732
Diuréticos de asa*	34 (97%)	13 (100%)	1,000
ARM*	34 (97%)	12 (92%)	0,468
Anticoagulante*	34 (97%)	13 (100%)	1,000
Antiagregantes*	7 (20%)	1 (8%)	0,421
Antagonistas del calcio*	2 (6%)	2 (15%)	0,289
Digoxina*	4 (11%)	3 (23%)	0,371

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos, IC: Insuficiencia Cardíaca, SBGC: Síndrome de Bajo Gasto Cardíaco, FEVI: Fracción de Eyección del Ventriculo Izquierdo, PAPs: Presión Arterial Pulmonar sistólica, VD: Ventriculo Derecho, TAPSE: Excursión sistólica del anillo Tricuspidio, IECAs: Inhibores Enzima Convertidora de Angiotensina, ARAII: Antagonistas Receptores Angiotensina II, ARM: Antagonistas Mineralocorticoides.

*N (Porcentaje). Comparación chi cuadrado.

**Media ±Desviación típica. Comparación con t de Student.

***Mediana (Recorrido Intercuartil). Comparación con U de Mann Whitney.

Con las variables que aparecen en la tabla 24 y que mostraron una relación importante ($p < 0,200$) con la insuficiencia cardíaca crónica, se construyó un modelo de regresión logística.

Tras la eliminación en pasos sucesivos, de las variables que no alcanzaron significación estadísticas, la única variable que mantuvo la significación estadística fue la estancia hospitalaria, con una OR de 1,046 (1,002-1,091, $p=0,018$); por lo tanto la probabilidad de reingresar por insuficiencia cardíaca fue un 4,6% mayor por cada día añadido de hospitalización tras la intervención quirúrgica.

- Seguimiento a largo plazo.

Como puede verse en la tabla 25, en el seguimiento a largo plazo, se confirmó en el grupo que reingresó por insuficiencia cardíaca ($p<0,05$) la presencia de unos datos clínicos, ecocardiográficos y analíticos más desfavorables: cifras superiores de proBNP mediano (1974; RI=2013 vs 795; RI=713pg/mL) y de PAPs media ($50,1\pm 19,8$ vs $36,9\pm 9,4$ mmHg), peor función ventricular tanto izquierda (FEVI $53,5\pm 13,5$ vs $61,6\pm 9,3\%$) como derecha (TAPSE $14,7\pm 3,6$ vs $17,5\pm 2,4$ mm), más éxitus (3 frente a ningún paciente) y peor clase funcional (clase funcional III-IV en cinco frente a ningún paciente). La presencia de dilatación ventricular derecha a largo plazo también fue más frecuente entre los pacientes que reingresaron por insuficiencia cardíaca con diferencias cuasi significativas (58 vs 24%, $p=0,071$), mientras que la tasa de filtrado glomerular fue inferior ($55\pm 26,3$ vs $63,3\pm 18,1$ mL/min/1,73m²) en estos pacientes con insuficiencia cardíaca, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 25. Eventos, datos ecocardiográficos y tratamiento a los seis meses de la cirugía según el desarrollo de insuficiencia cardíaca tras el alta.

	No Insuficiencia cardíaca n=35	Insuficiencia cardíaca crónica n=13	p
Éxito*	0	3 (23%)	0,017
Éxito causa cardiológica*	0	1 (7,7%)	
Clase Funcional III-IV*	0	5 (39%)	0,001
proBNP (pg/mL)***	795 (713) 948±588	1974 (2013) 2325±1624	0,005
Filtrado Glomerular (ml/min/1,73m ²)**	63,3±18,1 62,7 (26,7)	55±26,3 45,8 (51,3)	0,221
Hemoglobina (g/dL)**	12,8±1,2 12,7 (1,6)	12,2±1,5 12 (1,2)	0,743
Sildenafil a largo plazo*	4 (11%)	6 (46%)	0,016
Datos ecocardiográficos			
FEVI (%)	61 (6) 61,6±9,4	57 (16) 53,45±13,5	0,036
DTDVI (mm)	48,1±5,1 47 (6)	50±5 49,5 (7,8)	0,271
PAPs (mmHg)	36,9±9,4 36,5 (14)	50,1±19,8 46,5 (30,5)	0,004
VD dilatado	8 (24%)	7 (58%)	0,071
Disfunción de VD	9 (28%)	6 (50%)	0,284
TAPSE (mm)	17,5±2,4 18 (4,3)	14,7±3,6 14 (6,5)	0,011
Tratamiento médico			
IECAs/ARAII*	7 (20%)	1 (8%)	0,662
Betabloqueantes*	25 (71%)	8 (62%)	0,732
Diuréticos de asa*	33 (94%)	12 (92%)	1,000
ARM*	33 (94%)	12 (92%)	0,472
Anticoagulante*	30 (86%)	13 (100%)	1,000
Antiagregantes*	8 (23%)	2 (15%)	0,422
Digoxina*	7 (20%)	7 (54%)	0,374
Antagonistas del calcio*	0	3 (23%)	0,287

FEVI: Fracción de Eyección del Ventriculo Izquierdo, DTDVI: Diámetro Telediastólico del Ventriculo Izquierdo, PAPs: Presión Arterial Pulmonar sistólica, VD: Ventriculo Derecho, TAPSE: Excusión Sistólica del plano del anillo Tricuspeideo, IECAs: Inhibores de la Enzima Convertidora de Angiotensina, ARAII: Antagonistas Receptores Angiotensina II.

*N (Porcentaje). Comparación chi cuadrado.

**Media ±Desviación típica. Comparación con t de Student.

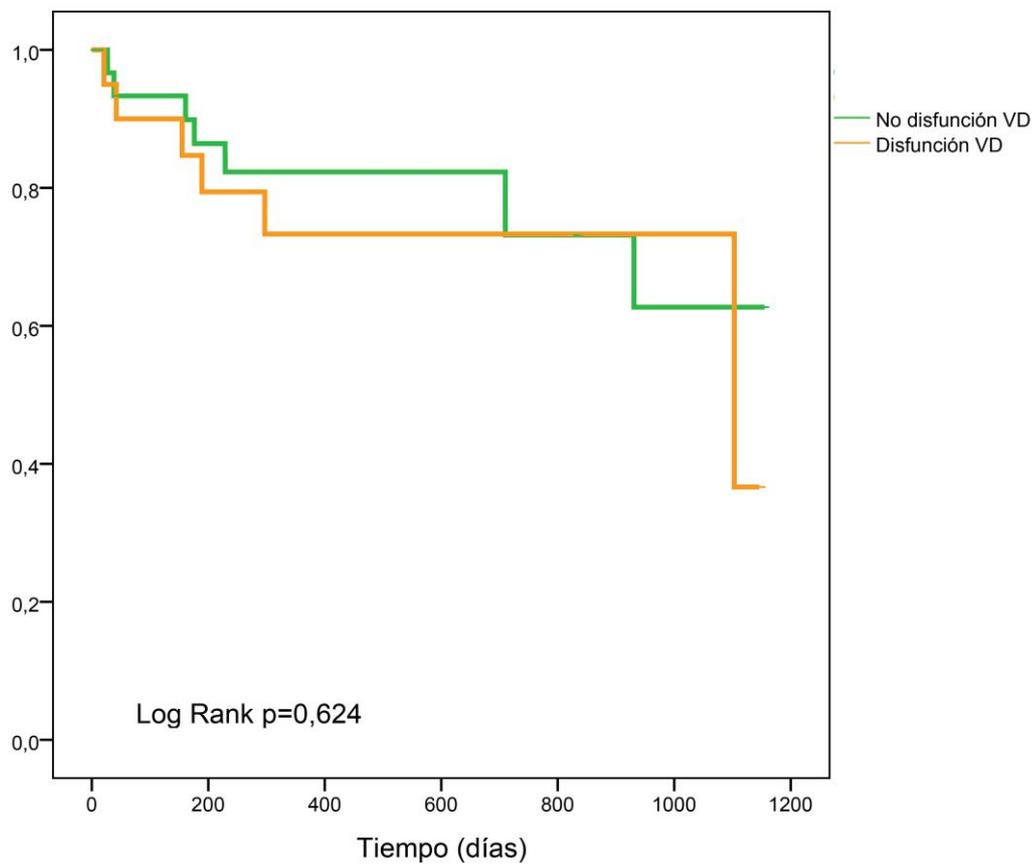
***Mediana (Recorrido Intercuartil). Comparación con U de Mann Whitney.

Con las variables que aparecen en la tabla 25 y que mostraron una relación importante ($p < 0,200$) con la insuficiencia cardíaca crónica, se contruyó un modelo de regresión logística.

No se pudo realizar el modelo de regresión logística múltiple con las variables que resultaron significativas en el modelo de regresión logística en los diferentes bloques analizados, por el escaso número de pacientes

Como puede verse en la figura 7, los pacientes con disfunción ventricular derecha presentaron en mayor proporción y en un tiempo menor insuficiencia cardiaca tras ser dados de alta, aunque las diferencias no alcanzaron la significación estadística.

Figura 7. Evolución de la insuficiencia cardiaca tras el alta en pacientes con y sin disfunción ventricular derecha preoperatoria.



3. Seguridad del tratamiento.

Cuatro pacientes fueron excluidos por no tolerar el tratamiento al presentar hipotensión arterial severa tras la administración.

De ellos tres eran hombres, sólo uno era hipertenso, su IMC medio era de 28,63kg/m², todos tenían clase funcional III, su peso medio fue de 73,5kg, sólo uno tenía fibrilación auricular, tres de ellos tenían un filtrado glomerular < 60mL/min/1,73m², ninguno tenía disfunción ni dilatación ventricular derecha, sus cifras de PAPs media fueron de 53,75mmHg, sólo uno fue sometido a anuloplastia tricuspídea y todos fueron intervenidos de la válvula mitral (en dos casos de forma aislada, en un caso se asoció anuloplastia tricuspídea y en otro recambio valvular aórtico). En dos casos la FEVI estaba deprimida (40%) y en los otros dos casos era de 60%. El tratamiento con sildenafil se inició en dos casos en el momento de ser aceptados para la intervención quirúrgica y en los otros dos en el mismo ingreso de la cirugía.

Discusión

1. Importancia de presión arterial pulmonar sistólica en cirugía cardíaca.

Según nuestro conocimiento, ningún estudio ha evaluado la utilidad del uso conjunto del levosimendán y el sildenafil administrados preoperatoriamente y manteniendo el sildenafil meses tras la intervención en pacientes con HP severa sometidos a cirugía valvular con este fin.

La cardiopatía izquierda es considerada la causa más frecuente de HP, representando hasta un 65-80% de los casos y se asocia a una mortalidad y morbilidad elevadas¹⁻³. Dentro de la HP de tipo 2, las valvulopatías son un subgrupo que frecuentemente produce HP¹.

1.1. Diagnóstico.

El diagnóstico definitivo de la HP causada por cardiopatía izquierda precisa necesariamente de un estudio hemodinámico en el que se compruebe una PAPm \geq 25mmHg en reposo y una PEP $>$ 15mmHg¹. Sin embargo, el ecocardiograma se usa frecuentemente como prueba de cribado inicial para la estimación de la PAP y para monitorizar sus cambios a lo largo del tiempo debido a que se trata de un estudio no invasivo, ampliamente disponible, fiable y relativamente barato. En muchas ocasiones, un estudio ecocardiográfico puede proporcionar información suficiente para un manejo clínico adecuado y será el único estudio que se realizará^{6,8}. Son múltiples los estudios en la literatura científica que han analizado pacientes de características similares a las de nuestro estudio basándose igualmente en los datos resultantes de un ecocardiograma transtorácico, sin la realización de un estudio hemodinámico^{33,35,45,124,140-143}.

En nuestro caso, aunque todos los pacientes tenían una cardiopatía izquierda significativa y se asumió que la HP por tanto era de tipo 2, no se realizó un cateterismo derecho a todos los pacientes incluidos y éste fue realizado en 32 pacientes (60% de la muestra).

1.2. Trascendencia de la hipertensión pulmonar perioperatoria.

En la actualidad, la presencia de HP y disfunción ventricular derecha previa a cirugía cardíaca no es una entidad infrecuente y su presencia conlleva consecuencias indiscutibles en la morbi-mortalidad, representando un importante reto en el manejo de estos pacientes.

La cifra de PAP debe ser claramente definida antes del acto quirúrgico así como determinar el impacto que ésta produce en el ventrículo derecho, ya que una identificación de estos pacientes con mayor riesgo, con un pretratamiento adecuado podría ayudar a disminuir sus complicaciones postoperatorias. Diversos autores sugieren que se deberían plantear estudios para evaluar el papel de la reducción preventiva de la HP previa a la cirugía cardíaca y su impacto en los eventos postoperatorios⁶³. Estos son algunos de los objetivos que buscamos con nuestro trabajo. Múltiples estudios muestran que el desarrollo de insuficiencia cardíaca derecha refractaria, la estancia en UCI y la mortalidad tanto perioperatoria (que oscila de un 10 a un 30%)^{141,144} como a largo plazo (35-58%) es elevado entre estos pacientes^{45,140,141,145,146}.

Entre estos estudios podemos destacar el realizado por Ghoreishi et al¹⁴¹, en él se analizó el impacto a corto y largo plazo de la HP prequirúrgica en pacientes sometidos a cirugía de recambio valvular mitral por insuficiencia mitral y se clasificó a los pacientes según sus diferentes grados de HP, en ligera (PAPs 40-49mmHg), moderada (50-59mmHg) y severa (\geq 60mmHg) (valores obtenidos por cateterismo cardíaco derecho o ecocardiografía) y se concluyó que la mortalidad operatoria se relacionó con el grado de HP preoperatoria y ésta fue del 3%, 8% y 12% en HP ligera, moderada y severa respectivamente. La supervivencia a largo plazo (cinco años de seguimiento) también se asoció al grado de PAPs preoperatoria y ésta fue del 79%, 65% y 53% en HP ligera, moderada y severa respectivamente.

Barbieri et al¹⁴⁰, en un estudio de 437 pacientes sometidos a recambio valvular mitral por insuficiencia mitral concluyeron que la HP severa prequirúrgica (definida como PAPs \geq 50mmHg determinada por ecocardiografía) se asoció a una mayor mortalidad a largo plazo, siendo la mortalidad a 5 años en los pacientes con HP severa del 37%.

En nuestros pacientes (con una cifra media de PAPs de $65,29 \pm 12,69$ mmHg) la mortalidad postquirúrgica fue del 9%, algo inferior a la encontrada en otros estudios^{27,141}, y en ningún caso la causa del fallecimiento fue la insuficiencia cardíaca derecha refractaria que es lo que cabría esperar en estos pacientes.

La supervivencia a largo plazo fue del 85%, cifra superior a la encontrada en otros estudios^{140,141,145}, aunque el tiempo de seguimiento en nuestro caso fue inferior.

Por otra parte, en nuestro protocolo no nos remitimos a un tratamiento únicamente en el contexto perioperatorio, sino que proponemos un tratamiento con vasodilatadores pulmonares y un seguimiento estrecho durante al menos 6 meses tras la intervención quirúrgica, para contribuir a una normalización de esta HP residual y a una protección del ventrículo derecho. Es conocido que tras la corrección de una valvulopatía severa se espera una reducción significativa de la HP, pero una normalización total se consigue raramente, persistiendo en hasta el 75% de los pacientes que tienen HP moderada o severa preoperatoria¹⁰⁶ pudiendo producir insuficiencia ventricular derecha crónica con importantes consecuencias a largo plazo^{27,120}.

Goldstone et al¹⁴⁷ en una población de 71 pacientes con HP severa sometidos a reparación de válvula mitral por insuficiencia mitral degenerativa documentaron una HP severa residual en el 46%. Otros dos estudios que evaluaron la HP postoperatoria usando ecocardiograma transtorácico en pacientes con y sin HP preoperatoria reportaron la presencia de HP persistente entre el primer y segundo año tras la intervención de cirugía mitral en el 54 y 64% de los pacientes respectivamente¹⁴⁷.

Por lo que, no sólo la PAP prequirúrgica es importante, sino que, la HP postoperatoria residual será también determinante en la evolución clínica de estos pacientes. Sin embargo, el efecto de esta HP residual en el curso clínico de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca no está tan bien definido.

Dos estudios que evaluaron el impacto de esta HP postoperatoria residual, mostraron que se trató de un factor de riesgo significativo de morbi-mortalidad en el postoperatorio¹⁴⁷ y a largo plazo¹⁰⁴.

Uno de ellos es el citado anteriormente de Golstone et al¹⁴⁷, en el que se concluyó que la HP residual tras la cirugía cardíaca se asoció a una mayor estancia en UCI y fue un factor de riesgo de morbimortalidad postoperatoria.

Murashita et al¹⁰⁴ evaluaron el impacto de la HP preoperatoria y postoperatoria residual en los eventos clínicos a largo plazo en una población de 654 pacientes sometidos a cirugía de reparación mitral por insuficiencia mitral degenerativa severa y concluyeron que tanto la HP preoperatoria como la HP postoperatoria residual fueron determinantes de una peor evolución clínica (menor supervivencia, mayores eventos clínicos cardíacos y clase funcional más avanzada) a largo plazo (tiempo de seguimiento de 7,5 años).

En nuestra muestra, las cifras de PAPs experimentaron una mejoría progresiva a lo largo del seguimiento (PAPs $65,29 \pm 12,69$ previa a la intervención quirúrgica vs $44,6 \pm 12,2$ mmHg tras la intervención quirúrgica ($p < 0,01$) y PAPs $44,6 \pm 12,2$ tras la intervención quirúrgica vs $40,4 \pm 13,9$ mmHg a los 6 meses ($p = 0,045$)), mostrando una normalización de las mismas en 23 pacientes (49%) al alta y en 37 pacientes (76%) a los 6 meses de la intervención; cifra superior a la encontrada en otros pacientes con HP moderada o severa prequirúrgica^{106,147}.

Nuestros datos coinciden con los anteriores estudios en el sentido de que la cifra de PAPs postquirúrgica fue determinante del pronóstico. Como puede verse en las tablas 14 y 16 y en la figura 3, una mayor PAPs postoperatoria se asoció a un mayor riesgo de desarrollo de insuficiencia cardíaca en cualquier momento del seguimiento. Los pacientes que sufrieron insuficiencia cardíaca, tuvieron en media de 12 mmHg más de PAPs tras la intervención quirúrgica que los que no desarrollaron esta complicación (PAPs media de $50 \pm 12,8$ vs $38 \pm 5,9$ mmHg) y en el análisis de regresión logística multivariante ésta se comportó como un factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca, de tal forma que la probabilidad de tener insuficiencia cardíaca por cada aumento de 10 mmHg de la PAPs en el ecocardiograma realizado tras la intervención quirúrgica fue 3,97 veces superior.

Analizando únicamente los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca en el postoperatorio inmediato, la PAPs determinada tras la intervención quirúrgica también predice de forma estadísticamente significativa, teniendo en media 11,5mmHg más de PAPs (PAPs media de $50,5 \pm 12,6$ vs $39 \pm 8,1$ mmHg) el desarrollo de insuficiencia cardíaca y en el análisis de regresión logística multivariante fue cuasi significativa (OR 2,245; IC: 0,851-5,703). Ver tablas 19 y 21 y figura 5.

A largo plazo reingresaron 13 pacientes por insuficiencia cardíaca; en ellos las cifras de PAPs tras la intervención quirúrgica fueron también superiores (PAPs mediana 50; RI=17 vs 40; RI=12mmHg) a las alcanzadas por los pacientes que no presentaron insuficiencia cardíaca, siendo esta diferencia cuasi significativa.

Por todo ello, podemos deducir que tanto la PAPs determinada prequirúrgicamente como la PAPs alcanzada tras la intervención quirúrgica son factores pronósticos muy importantes y todo esfuerzo por reducirlas parece estar justificado.

Insistimos en la importancia de la identificación adecuada de estos pacientes de más riesgo con el fin de que reciban una terapia dirigida a la optimización de la HP perioperatoria, que sea iniciado previamente a la cirugía cardíaca pero que sea mantenido más allá del ingreso hospitalario, lo que podría contribuir a disminuir el desarrollo de HP residual y a mejorar el pronóstico de estos pacientes.

2. Disfunción ventricular derecha.

En el seno de la cirugía cardíaca, no hay duda sobre el importante papel pronóstico de la FEVI y de la HP prequirúrgica, pero ahora además existen estudios que reconocen el papel de la función del ventrículo derecho prequirúrgica como predictor de mortalidad e insuficiencia cardíaca⁵⁴, existiendo una evidencia creciente de que la morbimortalidad asociada a la HP depende más de la adaptación del ventrículo derecho que del valor absoluto de las cifras de PAP^{56,63,69-73}.

La disfunción ventricular derecha se considera la principal complicación de los pacientes con HP y el desarrollo de insuficiencia cardíaca derecha en el postoperatorio de cirugía cardíaca es

una importante causa de mortalidad y morbilidad^{56,64,66,77,82,84, 148,149}. La prevención de esta complicación debe comenzar con la identificación de los pacientes de riesgo con el fin de asegurar medidas para protegerlos^{58,64,79}.

Corres Peiretti et al⁵⁶ proponen estrategias que podrían minimizar el riesgo de insuficiencia ventricular derecha postoperatoria entre las que destacan: optimizar la protección miocárdica y la precarga del ventrículo derecho y utilizar vasodilatadores selectivos en el periodo perioperatorio; aspectos que buscamos conseguir con el tratamiento administrado en este estudio.

Veinte pacientes de nuestra muestra (38%) presentaron disfunción ventricular derecha asociada a HP significativa, estos pacientes fueron así clasificados basándonos en el valor del TAPSE obtenido en el ecocardiograma realizado prequirúrgicamente y en el caso de que tuvieran un TAPSE límite (17mm), se tuvo en cuenta la presencia de dilatación ventricular derecha.

En cuanto a las características basales de estos pacientes se observó un IMC inferior de forma estadísticamente significativa, una mayor proporción de fibrilación auricular, de dilatación auricular izquierda severa, peor clase funcional y un valor de proBNP superior, aunque sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en ninguno de estos valores. Estas características sugieren que este grupo de pacientes pudiera presentar una enfermedad de mayor severidad y de más tiempo de evolución y ello hubiera condicionado el desarrollo de la disfunción ventricular derecha.

Dentro de estos pacientes considerados de más riesgo, no se observó una mayor mortalidad; evolución diferente a la mostrada en estudios previos en los que se observó un aumento de la mortalidad postoperatoria de los pacientes con disfunción ventricular derecha prequirúrgica^{54,74-76}. De los cinco fallecimientos ocurridos en el postoperatorio inmediato únicamente uno de ellos presentaba disfunción ventricular derecha. Al final del seguimiento ocurrieron tres éxitos (a los 18, 28 y 42 meses de la intervención quirúrgica cada uno de ellos), dos de los cuales se produjeron en este grupo con disfunción ventricular derecha, uno por causa cardiogénica (parada cardíaca tras ingreso por insuficiencia cardíaca) y otro por una neoplasia de colon. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la evolución clínica tanto en el postoperatorio inmediato, como a largo plazo y la clase funcional fue similar (clase funcional III-IV en disfunción ventricular derecha 10,7% vs 10,5%); lo que pudo ser debido a diferentes causas, tales como que la definición de la disfunción ventricular derecha se haya basado casi únicamente en la valoración del TAPSE, pudiendo ser este parámetro insuficiente; que este tratamiento pueda suponer una cardioprotección especial en este grupo de pacientes o al pequeño tamaño muestral.

La función ventricular derecha en este subgrupo experimentó una tendencia a la mejoría a los 6 meses del seguimiento (TAPSE medio basal $13,7\pm 2,3$ mm vs $15,47\pm 2,75$ mm a los 6 meses de la cirugía) (figura 2) y de los 19 pacientes dados de alta que tenían disfunción ventricular derecha preoperatoria, seis normalizaron su función a los 6 meses, pudiendo este tratamiento haber contribuido a ello.

Con respecto al total de la muestra, la función del ventrículo derecho al final del seguimiento presentó una mejoría estadísticamente significativa con respecto a los datos al alta (pasando de $13,7\pm 2,84$ mm en el postoperatorio inmediato, a $16,75\pm 3,03$ mm a los 6 meses), cifras similares a las que tenían antes de la intervención ($17,2\pm 3,6$ mm) (figura 1). Ésto nos lleva a pensar que al tratarse de una población con HP significativa, la evolución de los parámetros de la función ventricular derecha fue favorable, con las consiguientes repercusiones pronósticas positivas a largo plazo.

Por otra parte, en nuestra muestra se observó que los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca en cualquier momento del seguimiento y concretamente en el postoperatorio inmediato, presentaron en mayor proporción dilatación ventricular derecha en el ecocardiograma realizado tras la cirugía cardíaca, sin alcanzar la significación estadística. Éste es un parámetro importante a tener en cuenta en la valoración de la función ventricular derecha al ser un marcador de sobrecarga de volumen, mecanismo que también se ha asociado con el desarrollo de insuficiencia cardíaca derecha⁵⁸, siendo importante su reconocimiento y tratamiento.

Otro aspecto a destacar es que en nuestra muestra el desarrollo de insuficiencia cardíaca en el postoperatorio inmediato se asoció con una menor función ventricular derecha a largo plazo como se muestra en las tablas 20 y 21. Según nuestra opinión, puede ser debido a que estos pacientes pudieran ser los más enfermos y que, por ello, su TAPSE a largo plazo se encuentre deteriorado, y no que el desarrollo de insuficiencia cardíaca aguda haya influido en los valores de TAPSE a largo plazo.

Creemos que probablemente el valor de TAPSE a largo plazo sea el que mejor refleje el grado de cardiopatía que presentan estos pacientes. El TAPSE basal puede estar afectado por la sobrecarga de la valvulopatía en cuestión y el TAPSE posquirúrgico, tenga menor valor por estar afectado por el propio acto quirúrgico.

3. Fármacos.

Las estrategias de manejo perioperatorio que busquen la reducción preventiva de la HP previa a cirugía cardíaca para disminuir la disfunción ventricular derecha son necesarias, dentro de ellas la administración de fármacos vasodilatadores será un componente fundamental. Por otra parte, con el uso de diferentes fármacos en el contexto perioperatorio se ha observado una reducción temporal de la PAP en el postoperatorio inmediato del recambio valvular mitral, sin embargo, no existe ningún tratamiento disponible para la HP persistente, y un diagnóstico y tratamiento precoz puede prevenir el desarrollo de cambios irreversibles en la circulación pulmonar⁴⁰.

En nuestro caso los fármacos elegidos fueron el sildenafil y el levosimendán.

El citrato de sildenafil es un potente inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5, que produce relajación de la célula muscular lisa y causa vasodilatación, dando lugar a una reducción de la PAP y de la RVP y consigue efectos vasodilatadores y antiproliferativos^{97,118}. Estas propiedades vasodilatadoras y cardioprotectoras van a hacer que sea un agente especialmente interesante en el seno de cirugía cardíaca.

La administración de sildenafil en el contexto perioperatorio ha sido evaluada en estudios a corto plazo mostrando resultados favorables^{108,114,118,122,123,124}.

En un pequeño estudio de 40 pacientes con HP severa (PAPs medida por ecocardiografía \geq 60mmHg) sometidos a cirugía valvular mitral, Gandhi et al¹²² mostraron que la administración de 25mg sildenafil cada 8 horas durante las 24 horas previas a la intervención quirúrgica se asoció a una reducción de las cifras de PAP, los días de estancia en UCI y el tiempo de ventilación mecánica proponiendo su uso en este grupo de pacientes.

En otro estudio reciente Ram et al¹²⁴, evaluaron la administración de sildenafil en el postoperatorio inmediato en pacientes con HP severa (PAPs $>$ 50mmHg medida por ecocardiografía) sometidos a cirugía valvular mitral, mostrando que la administración del mismo fue segura y se asoció a una reducción de la PAP sin producir hipotensión sistémica. En este estudio se observó que a las 12 horas de la cirugía se produjo una reducción de las cifras de PAP respecto al preoperatorio pero en el grupo en el que no se administró tratamiento éstas comenzaron a aumentar a partir de entonces mientras que el grupo de sildenafil las cifras de PAP disminuyeron gradualmente a lo largo del tiempo.

Por otra parte, ante la frecuente presencia de HP residual tras una cirugía valvular exitosa, un estudio reciente ha evaluado el uso crónico del sildenafil en este grupo de pacientes mostrando un resultado desfavorable y desaconsejando su utilización¹²⁰. Sin embargo, este estudio no evalúa el periodo postoperatorio inmediato e inició el tratamiento con sildenafil al menos un año después de la intervención quirúrgica (mediana de tiempo desde la intervención quirúrgica hasta el inicio de sildenafil de 7,5 años), siendo estos pacientes por tanto diferentes a los analizados en nuestro estudio, con una HP residual de años de evolución muy probablemente fija en todos ellos.

El sildenafil es nuestro vasodilatador de elección por su disponibilidad en forma oral e intravenosa, su relativo alto grado de selectividad pulmonar, sus efectos cardioprotectores, su mayor vida media¹¹⁸, buena tolerancia y nuestra amplia experiencia en su utilización.

Proponemos la administración de sildenafil prequirúrgicamente con el fin de reducir al máximo la PAP durante el acto quirúrgico así como conseguir una cardioprotección, e indicamos reintroducirlo precozmente para evitar el aumento de las cifras de PAP postquirúrgicas.

La dosis recomendada es de 20mg tres veces al día, sin embargo, tanto en la práctica clínica real como en investigación suelen usarse dosis superiores. En nuestro caso el comienzo de la administración de sildenafil fue variable. En 39 pacientes (74%) el tratamiento se inició en el mismo ingreso de la cirugía mientras que en el resto fue iniciado en el momento en el que el paciente fue incluido en lista de espera quirúrgica, realizándose en estos últimos una titulación del fármaco. Por tanto, la dosis fue desigual; comenzamos con 20mg tres veces al día y en caso de buena tolerancia fue incrementándose hasta una dosis máxima de 40mg cada 6 horas. Cuarenta y siete pacientes recibieron una dosis de 60mg/día, dos de 80mg/día, tres de 120mg/día y un solo paciente de 160mg/día.

En cuanto al levosimendán, su aplicación en el seno de la insuficiencia cardíaca avanzada es de sobra conocida¹³¹⁻¹³³ y su uso en el contexto preoperatorio como un tipo de cardioprotección está cada vez más extendido¹²⁵.

La administración preoperatoria de levosimendán en pacientes sometidos a cirugía cardíaca de alto riesgo ha sido evaluada en diversos ensayos clínicos y ha mostrado una mejoría de los parámetros hemodinámicos, observando un aumento del índice cardíaco y del GC, una mejoría de la función ventricular derecha y un marcado descenso de la PAP y de la RVP^{125,126,134-137}. Además de sus conocidos efectos inodilatadores^{128,129}, algunos datos experimentales apuntan a la posibilidad de que también pueda tener efectos antiproliferativos y antiinflamatorios capaces de frenar la remodelación vascular pulmonar y la progresión de una vasculopatía pulmonar¹³⁰.

Tiene efectos antiisquémicos, mejora la contractilidad miocárdica y aumenta la vasodilatación pulmonar, coronaria y sistémica que pueden durar varios días y pueden ayudar a reducir las complicaciones en el postoperatorio^{125,126}. Todo ello hace que su uso sea atractivo en pacientes con HP severa que vayan a ser sometidos a cirugía cardíaca.

Un estudio que incluyó a 20 pacientes considerados de alto riesgo quirúrgico, por presentar HP severa (PAPs ≥ 60 mmHg) y FEVI disminuida ($< 50\%$), sometidos a cirugía valvular, evaluó el uso profiláctico del levosimendán en este grupo de pacientes y observó una mejoría del GC y del índice cardíaco y una reducción de la PAP en el grupo de tratamiento¹²⁶.

Un grupo de expertos recomienda su uso preoperatorio en pacientes con disfunción ventricular tanto izquierda como derecha¹²⁵. Indicando comenzar su administración el día previo a la intervención quirúrgica a una dosis de $0,1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ durante 24 horas con una adecuada monitorización¹²⁵.

En nuestros pacientes fue administrado 24-48 horas previas a la intervención quirúrgica a una dosis de $0,1\text{mcg}/\text{kg}/\text{min}$ con el fin de conseguir una vasodilatación pulmonar y una mejoría de la función ventricular derecha, estos efectos van a durar varios días y van a permitir reducir las complicaciones en el postoperatorio en estos pacientes de importante riesgo quirúrgico. En un solo caso debió sustituirse por dobutamina por la presencia de hipotensión arterial severa.

4. Fibrilación auricular.

La fibrilación auricular es la arritmia cardíaca más frecuente y afecta de una forma importante a la fisiología cardiovascular debido a la falta de sincronía aurículo-ventricular y la contracción ventricular irregular lo que da lugar a un descenso del GC y un aumento de las presiones de llenado¹⁵⁰.

La coexistencia de fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca es algo habitual, siendo la morbimortalidad superior entre los pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca frente a aquellos con insuficiencia cardíaca aislada^{150,151}.

En el seno de una valvulopatía, la presencia de fibrilación auricular es una muestra de severidad de la enfermedad y repercusión hemodinámica y se ha relacionado con diferentes factores entre los que se encuentran la dilatación de la aurícula izquierda; la inflamación y cambios estructurales, siendo especialmente relevantes la destrucción miocítica y el elevado grado de fibrosis; la edad, siendo mayor el desarrollo de fibrilación auricular en edad avanzada; el

remodelado eléctrico y las presiones elevadas en aurícula izquierda y el estiramiento auricular¹⁵².

Es importante señalar que la aurícula izquierda también participa activamente en la fisiopatología de la HP; ya que se producirá un crecimiento de la aurícula izquierda, fibrosis intersticial con la consecuente rigidez de la aurícula izquierda y una pérdida de complianza y de contractilidad, lo que contribuirá a las alteraciones patogénicas en la circulación pulmonar y en el ventrículo derecho. Estas alteraciones en las propiedades de las funciones sistólicas y diastólicas de la aurícula derecha afectan al llenado y GC, y la transmisión retrógrada de la elevación de las presiones de llenado izquierdas producirán un incremento de la PAP, particularmente durante el ejercicio^{2,4}. Por lo que no será infrecuente encontrar dilatación auricular en los pacientes con HP.

En el conjunto de nuestra muestra, la presencia de fibrilación auricular fue frecuente (64%), pero fue más prevalente entre los pacientes con disfunción ventricular derecha (80 vs 55%), y además en los pacientes con disfunción ventricular derecha, la presencia de dilatación severa de aurícula izquierda también fue superior (65 vs 48%). Lo que pudo ser debido a que este grupo de pacientes presentara una enfermedad de mayor severidad y de más tiempo de evolución y ello hubiera condicionado el desarrollo de esta disfunción ventricular derecha.

Los pacientes que padecieron fibrilación auricular preoperatoria fueron los que presentaron en mayor proporción insuficiencia cardíaca en cualquier momento del seguimiento (78 vs 39%) y, ésta se comportó como un factor de riesgo para el desarrollo de esta complicación con una OR de 5,61 (IC 95%: 1,59-19,89). Ésto ya ha sido descrito en otros estudios de pacientes con valvulopatías sometidos a intervencionismo, como el realizado por Stortecky et al¹⁵⁰ en pacientes con estenosis aórtica severa y FEVI reducida sometidos a implante de válvula aórtica transcatóter; en dicho estudio la fibrilación auricular se asoció a un aumento del riesgo perioperatorio y eventos a largo plazo, siendo la fibrilación auricular un factor de riesgo de eventos cardíacos a largo plazo y de eventos cerebrovasculares, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, ictus y mortalidad tras recambio valvular¹⁵⁰.

En nuestra muestra, al analizar los diferentes tipos de insuficiencia cardíaca; se observó una diferencia de 26 puntos porcentuales en el antecedente de fibrilación auricular entre los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca en el postoperatorio inmediato y

esta diferencia se mantuvo entre los pacientes que reingresaron por insuficiencia cardíaca, pasando a ser de 28 puntos porcentuales.

Todo ello nos permite deducir que la fibrilación auricular previa se asoció a un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca en esta población de pacientes, lo que podría justificarse, probablemente, por la mayor cronicidad y severidad de la cardiopatía que presentan los pacientes con esta arritmia cardíaca, sin embargo, no puede descartarse que el simple hecho de tener fibrilación auricular pueda contribuir a una peor evolución clínica, implicando que se deba tratar más agresivamente esta arritmia cardíaca. Ésto se demostró en el reciente estudio Catle-AF¹⁵¹ en pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI \leq 35%. Se trata de un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y controlado, en el que se incluyeron 397 pacientes que fueron divididos en dos ramas de tratamiento: ablación de fibrilación auricular frente a tratamiento convencional; con un seguimiento medio de cinco años. Observando una reducción significativa de la mortalidad (hazard ratio 0,62; IC 95%: 0,43-0,87) y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (hazard ratio 0,56; IC 95%:0,37-0,83) en los pacientes que fueron sometidos a ablación.

5. Función ventricular izquierda.

La disfunción de ventrículo izquierdo es un factor de riesgo de sobra conocido para el desarrollo de insuficiencia cardíaca postoperatoria^{56,79,125,126,137}.

La FEVI fue normal en la mayoría de nuestros pacientes, estando deprimida (FEVI < 50%) únicamente en seis pacientes.

Algo llamativo fue que tanto entre los pacientes que sufrieron insuficiencia cardíaca en cualquier momento del seguimiento, como entre los que concretamente la desarrollaron en el postoperatorio inmediato se observó una tendencia a tener un GC, un índice cardíaco y una FEVI inferiores, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, pudiendo hipotetizar que incluso pequeños cambios en la función ventricular izquierda en una población de pacientes con función ventricular izquierda normal e HP severa sometidos a cirugía cardíaca pueden determinar una tendencia a presentar un mayor

riesgo de insuficiencia cardíaca; enfatizando una vez más la importancia de la FEVI en la cardiología en general y en el seno de cirugía cardíaca en particular; debiendo identificar adecuadamente a estos pacientes y realizar un óptimo cuidado médico y quirúrgico.

6. Diabetes mellitus.

En los pacientes diabéticos, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte y diferentes estudios epidemiológicos han demostrado que la diabetes es un factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca, no sólo por cardiopatía isquémica e hipertensión arterial asociadas, sino también por el efecto adverso directo de la diabetes sobre el corazón que puede dar lugar a cardiomiopatía diabética¹⁵³.

La diabetes mellitus, por tanto, es considerada un factor de riesgo de eventos adversos cardiovasculares y tanto la incidencia de insuficiencia cardíaca¹⁵⁴ como el riesgo de la cirugía cardíaca es superior en esta población de pacientes.

Del total de nuestra muestra, más de una cuarta parte (28%), era diabética antes de la intervención quirúrgica.

La proporción de pacientes diabéticos fue superior, aunque no de forma estadísticamente significativa, entre los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca en cualquier momento del seguimiento (34 vs 17%), mientras que esta proporción fue similar entre los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca en el postoperatorio inmediato. Sin embargo, el antecedente de diabetes sí fue significativamente más frecuente entre los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca a largo plazo (54 vs 20%), comportándose como un factor de riesgo para reingresar por insuficiencia cardíaca tras cirugía cardíaca con una OR de 4,27 (IC 95%: 1,19-18,35); de forma que la probabilidad de reingresar por insuficiencia cardíaca fue un 82,4% superior entre los pacientes diabéticos. Algo que confirma el mayor riesgo a reingresar por insuficiencia cardíaca de los pacientes diabéticos ya descrito en estudios previos^{153,154}.

Dentro de los motivos de reingreso, no se observó que la infecciones fueran la causa de descompensación como se podría suponer aunque en dos de los casos se produjo una dehiscencia protésica; en uno de grado moderado y en el otro de grado severo. La mala cicatrización de la heridas es una conocida complicación de la diabetes pero al tratarse de pocos pacientes, no pueden obtenerse conclusiones al respecto.

7. Diferentes tipos de insuficiencia cardíaca.

La aparición de insuficiencia cardíaca en cualquier momento del seguimiento es una de las complicaciones más temidas, al ser determinante tanto del pronóstico como de la calidad de vida de estos pacientes.

Con nuestro trabajo hemos tratado de determinar factores asociados al desarrollo de insuficiencia cardíaca globalmente y específicamente en el postoperatorio inmediato y en el seguimiento a largo plazo, con el fin de poder identificarlos y tratar más intensamente a esos pacientes y/o realizarles un seguimiento más estrecho.

En primer lugar, se realizó un análisis para tratar de establecer factores asociados al desarrollo de insuficiencia cardíaca en cualquier momento del seguimiento. Este análisis, al tener mayor número de eventos (32 pacientes presentaron insuficiencia cardíaca en algún momento del seguimiento), es el que nos ha permitido obtener más conclusiones.

En segundo lugar, analizamos los diferentes tipos de insuficiencia cardíaca aisladamente, por tener cada una de ellas implicaciones diferentes, sin embargo, debido al pequeño tamaño muestral ocurriendo pocos eventos a largo plazo, no se han podido extraer conclusiones importantes en el análisis de la insuficiencia cardíaca crónica.

7.1. Insuficiencia cardíaca global.

Treinta y dos pacientes presentaron insuficiencia cardíaca en algún momento del seguimiento, 29 de ellos en el postoperatorio inmediato y 13 reingresaron por

insuficiencia cardíaca. Pero algo importante a señalar es que, como se comentará posteriormente, la insuficiencia cardíaca postoperatoria, que es la que supone un mayor número de casos, fue en su mayoría una insuficiencia cardíaca de grado menor que se resolvió con un tratamiento médico y no tuvo repercusiones en la mortalidad puesto que los éxitos postoperatorios no tuvieron su origen en ningún caso en una insuficiencia cardíaca derecha refractaria

En estos pacientes, la fibrilación auricular previa y la cifra de PAPs determinada tras la intervención quirúrgica fueron superiores de forma estadísticamente significativa con respecto a los pacientes que no sufrieron insuficiencia cardíaca, lo que nos ha permitido deducir que tanto la presencia de fibrilación auricular preoperatorio como la PAPs determinada tras la cirugía son factores asociados al desarrollo de insuficiencia cardíaca en una población de pacientes con HP significativa sometidos a cirugía cardíaca como se ha comentado en apartados previos.

Por otra parte, también se observó entre estos pacientes una mayor proporción, no estadísticamente significativa, de diabetes, enfermedad pulmonar, intervención quirúrgica durante el ingreso y un valor de STS score superior. Estos dos últimos datos indicarían una mayor severidad de la cardiopatía que presentan los pacientes que sufren insuficiencia cardíaca, mientras que la mayor proporción de diabetes y enfermedad pulmonar puede mostrar la importancia de las comorbilidades en el desarrollo de esta complicación.

Con respecto a los datos del ingreso y datos ecocardiográficos determinados tras la cirugía cardíaca, existió una mayor proporción de dilatación y disfunción ventricular derecha y una menor FEVI entre los pacientes con insuficiencia cardíaca, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, datos que apoyan la importancia de la función ventricular tanto derecha como izquierda en la aparición de la insuficiencia cardíaca.

7.2. Insuficiencia cardíaca aguda.

En nuestra muestra, 29 pacientes presentaron insuficiencia cardíaca en el postoperatorio inmediato. Siendo en el 83% de los casos (24 pacientes, 45% de la muestra), una

insuficiencia cardíaca de grado menor, produciéndose compromiso hemodinámico severo sólo en cinco casos (en un caso se produjo una insuficiencia cardíaca refractaria y en cuatro casos se produjo SBGC), cifra no superior a la encontrada en otros estudios^{56,64,66,77}; y aunque en 12 paciente fue precisa la administración de inotropos y/o vasoactivos durante un tiempo mayor de 48 horas, no se llegaron a cumplir los criterios de SBGC en estos pacientes. Esta insuficiencia cardíaca no se tradujo en mayor mortalidad (tres éxitus durante el ingreso en el grupo que no presentó insuficiencia cardíaca frente a dos éxitus en el grupo que sí la presentó), sin embargo, en otros estudios ésto fue diferente teniendo implicaciones en la mortalidad el desarrollo de esta complicación^{56,82} pero sí se observó una estancia hospitalaria superior entre estos pacientes (días ingreso 17;RI=16 vs 13;RI=9 días), así como un peor pronóstico a largo plazo como también se ha descrito en estudios previos^{56,82}.

En nuestra muestra, observamos una tendencia a presentar insuficiencia cardíaca aguda en mayor proporción entre los pacientes intervenidos durante el ingreso que en los que fueron operados de forma programada (diferencia de 16 puntos porcentuales), algo esperable al ser estos pacientes habitualmente los más graves; en los pacientes con fibrilación auricular previa (diferencia de 26 puntos porcentuales), pudiendo ser un reflejo de una cardiopatía más severa o bien haber influido en esta complicación implicando que esta arritmia deba tratarse de una forma más agresiva (como ya se ha comentado), y en los pacientes intervenidos de valvulopatía mitral y tricúspide asociadas (con una diferencia de 24 puntos porcentuales). En el análisis del tratamiento médico que recibían estos pacientes se observó que los pacientes que sufrieron insuficiencia cardíaca postquirúrgica recibieron de forma estadísticamente significativa más ARM y digoxina, lo que también pudo ser un reflejo de una cardiopatía más severa y de la mayor proporción de fibrilación auricular en este grupo de pacientes.

Además la cifra de PAPs determinada tras la intervención quirúrgica, también fue superior entre los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca en el postoperatorio inmediato ($50,5 \pm 12,6$ vs $39 \pm 8,1$ mmHg), siendo en el análisis de regresión logística multivariante cuasi significativo como se ha comentado en aparatos previos (tablas 19 y 21 y figura 5).

Algo importante a señalar es que los datos obtenidos sugieren que esta insuficiencia cardíaca sí se asoció con un peor pronóstico a largo plazo como se ha comentado anteriormente, observando una tendencia, sin alcanzar la significación estadística, a reingresar más por insuficiencia cardíaca con una diferencia de 20 puntos porcentuales, a tener una peor clase funcional (clase funcional III o IV en 0 pacientes frente a cinco pacientes), una peor función ventricular izquierda (FEVI $57\pm 13,8$ vs $62,2\pm 5,5\%$), una PAPs superior ($43,8\pm 16,2$ vs $36,3\pm 9,6$ mmHg) y una mayor proporción de dilatación ventricular derecha (46 vs 19%) entre los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca aguda. La función ventricular derecha en el ecocardiograma realizado a los 6 meses fue inferior de forma estadísticamente significativas entre estos pacientes (TAPSE medio $15,6\pm 3,1$ vs $18,2\pm 2,2$ mm) y el desarrollo de insuficiencia cardíaca se comportó como un factor de riesgo para presentar peor función ventricular a largo plazo con una OR de 1,41 (IC 95%:1,06-1,89), de forma que la probabilidad de que disminuyera 1 mm de TAPSE en el ecocardiograma a largo plazo entre los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca en el postoperatorio inmediato fue un 41% superior.

Sin embargo, según nuestros datos, no creemos que el desarrollo de insuficiencia cardíaca aguda fuera la causa de una peor evolución posterior, sino que este evento (el desarrollo de insuficiencia cardíaca aguda) pudo ser un reflejo de los pacientes que presentaban una cardiopatía más severa previamente a la intervención quirúrgica y ello condicionó una evolución más desfavorable a largo plazo. Como hemos comentado en apartados previos, el valor de TAPSE a largo plazo probablemente sea el más valorable y muestre en mayor medida el grado de cardiopatía que presente cada paciente. Y, por ello, los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca en el postoperatorio inmediato, al ser probablemente pacientes más graves, tuvieron un peor TAPSE a largo plazo.

Otro aspecto importante, es que entre los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca aguda se realizaron más transfusiones postoperatorias con una diferencia de 29 puntos porcentuales. La anemia en estos pacientes pudo ser más una causa de la insuficiencia cardíaca, que la insuficiencia cardíaca ser una consecuencia de la transfusión; sin embargo, no puede descartarse que la transfusión pueda haber contribuido al desarrollo de insuficiencia cardíaca al ser esta un factor de riesgo conocido de desarrollo de insuficiencia cardíaca postoperatoria¹⁰⁷.

7.3. Insuficiencia cardíaca crónica.

Únicamente se produjeron 13 reingresos por insuficiencia cardíaca (27%), dato que consideramos favorable teniendo en cuenta que se trata de una población de alto riesgo, encontrando cifras ligeramente superiores en otros estudios^{45,104,105}.

Entre estos pacientes se observó un 25% más de diabéticos y un 28% más de pacientes con fibrilación auricular con respecto a los pacientes que no reingresaron por insuficiencia cardíaca, como se ha descrito en apartados anteriores. Mostrándose la diabetes mellitus como un factor de riesgo para reingresar por insuficiencia tras cirugía cardíaca con una OR de 4,67 (IC 95%: 1,19-18,35), como se ha comentado.

Previamente a la intervención quirúrgica, en estos pacientes se prescribió de forma estadísticamente significativa más ARM y de forma cuasi significativa diuréticos de asa, presentaron una tendencia a tener más anemia, insuficiencia cardíaca conocida de más de un año de evolución, peor clase funcional y mayor proporción de dilatación auricular izquierda severa; todo lo que puede ser muestra una vez más, de la cardiopatía más severa que presentaban los pacientes que reingresaron por insuficiencia cardíaca.

Como se ha comentado anteriormente, el desarrollo de insuficiencia cardíaca aguda y crónica estuvieron relacionados ya que el desarrollo de insuficiencia cardíaca en el postoperatorio inmediato se asoció de forma cuasi significativa con los reingresos por insuficiencia cardíaca; así, entre los pacientes que reingresaron por insuficiencia cardíaca, el 77% presentaron insuficiencia cardíaca aguda, mientras que entre los que no reingresaron, únicamente el 49% habían presentado insuficiencia cardíaca aguda. Además la estancia mediana, la PAPS postquirúrgica y la presencia de dilatación ventricular derecha también fueron superiores entre los pacientes que reingresaron por insuficiencia cardíaca, aunque sin alcanzar la significación estadística, probablemente por el pequeño tamaño muestral. En el análisis de regresión logística la mayor estancia hospitalaria en el postoperatorio se mostró como factor de riesgo para reingresar por insuficiencia cardíaca con una OR de 1,046 (IC 95%:1,002-1,091), de tal forma que por cada día añadido de hospitalización tras la intervención quirúrgica, la probabilidad de reingresar por insuficiencia cardíaca fue un 4,6% superior. Todo esto parece mostrar

una vez más que ambos tipos de insuficiencia cardíaca están relacionadas y que los pacientes que tuvieron tanto insuficiencia cardíaca en el postoperatorio inmediato como a largo plazo serán probablemente los que presentaran una cardiopatía de mayor severidad.

Finalmente, los datos del seguimiento a largo plazo únicamente nos sirven para describir las características de los pacientes que tienen insuficiencia cardíaca crónica, ya que se observaron, como cabía esperar, unas peores cifras de proBNP, de PAPs, función ventricular izquierda y derecha, más éxitus (aunque sólo uno de ellos tuvo un origen cardiogénico) y una clase funcional más avanzada, de forma estadísticamente significativa entre los pacientes que reingresaron por insuficiencia cardíaca.

8. Seguridad del tratamiento.

Cuatro pacientes (5,8%) no toleraron el tratamiento conjunto con sildenafil y levosimendán por presentar hipotensión severa. Analizando sus características los únicos datos reseñables fueron que en dos de ellos la FEVI se encontraba disminuida; encontrándose la función ventricular derecha deprimida sólo en un paciente; en tres de ellos se encontró algún grado de insuficiencia renal (filtrado glomerular $< 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) y todos fueron intervenidos de la válvula mitral (en dos casos de forma aislada, en un caso se asoció anuloplastia tricuspídea y en otro recambio valvular aórtico).

De los 53 pacientes a los que se les aplicó el protocolo, en un caso no se pudo administrar levosimendán y éste fue sustituido por dobutamina; se trataba de una paciente con hipotensión arterial importante habitual que en una ocasión anterior ya no había tolerado dicho fármaco. En ninguno de estos 53 pacientes se documentaron arritmias ventriculares sostenidas con la infusión de levosimendán preoperatoria.

Limitaciones

Este estudio tiene múltiples limitaciones.

En primer lugar, no se trata de un estudio randomizado y el número de pacientes es pequeño. No se ha realizado una comparación con una serie histórica, al haberse modificado la técnica quirúrgica, así como las características demográficas, considerando a los grupos no comparables. La comparación con otras series de la literatura es compleja ya que éstas son altamente heterogéneas al no utilizar una definición uniforme de HP y realizarse la medición de la misma en algunos casos con cateterismo cardíaco derecho y en otros con ecocardiografía; además existen diferencias en las características demográficas, en las técnicas quirúrgicas, en las comorbilidades y en los cuidados postoperatorios.

La muestra de pacientes es muy heterogénea, con pacientes con diferentes tipos de valvulopatías y en dos casos la causa de la HP fue una CIA con una fisiopatología diferente.

Se produjo una aplicación no homogénea del tratamiento en todos los pacientes lo que condicionó una exclusión de 12 del estudio.

Finalmente, aunque todos nuestros pacientes tenían una cardiopatía izquierda significativa y se asumió que la HP por tanto era de tipo 2, no se realizó un cateterismo cardíaco derecho a todos los pacientes incluidos.

Conclusiones

1. Los pacientes con hipertensión pulmonar significativa por cardiopatía izquierda sometidos a cirugía cardíaca son en su mayoría mujeres, padecen insuficiencia cardíaca de más de un año de evolución, tienen clase funcional avanzada, hipertensión arterial, fibrilación auricular y valvulopatía mitral.
2. La administración de levosimendán preoperatorio y sildenafilo previo a la intervención quirúrgica y durante los seis meses siguientes a la misma, ha contribuido a una mejoría progresiva de las cifras de PAPs durante el seguimiento.
3. Con la administración de este tratamiento, los pacientes con disfunción ventricular derecha concomitante presentan un curso clínico similar al de los pacientes con función de ventricular derecha preservada.
4. La cifra de PAPs determinada tras la cirugía, se asoció a un mayor riesgo de presentar insuficiencia cardíaca en el postoperatorio inmediato y en cualquier momento del seguimiento.
5. La presencia de fibrilación auricular previa, se asoció a un mayor riesgo de desarrollo de insuficiencia cardíaca en cualquier momento del seguimiento.
6. El desarrollo de insuficiencia cardíaca en el postoperatorio inmediato, se relacionó con una menor recuperación de función ventricular derecha a largo plazo; mostrando valores de TAPSE menores a los seis meses de la intervención.
7. Padecer diabetes mellitus aumentó el riesgo de reingresar por insuficiencia cardíaca a largo plazo en pacientes con hipertensión pulmonar significativa por cardiopatía izquierda sometidos a cirugía cardíaca.

Bibliografía

1. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: 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): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67-119.
2. Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiery JL. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(12):942-954.
3. Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation*. 2012;126(8):975-990.
4. Guazzi M, Naeije R. Pulmonary Hypertension in Heart Failure: Pathophysiology, Pathobiology, and Emerging Clinical Perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(13):1718-1734.
5. Kasper EK, Tedford RJ, Carolina N. The Diastolic Pulmonary Gradient (DPG) does not Predict Survival in Patients with Pulmonary Hypertension due to Left Heart Disease (PH-LHD). *JACC Hear Fail*. 2015;3(1):9-16.
6. Delgado JF. La circulación pulmonar en la insuficiencia cardíaca. *Rev Española Cardiol*. 2010;63(3):334-345.
7. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: Pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation*. 2008;117(13):1717-1731.
8. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and . *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713.
9. Berthelot E, Bailly MT, Hatimi S El, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Arch Cardiovasc Dis*. 2017;110(6-7):420-431.
10. Lang RM, Badano LP, Mor-avi V, et al. Recomendaciones para la Cuantificación de las Cavidades Cardíacas por Ecocardiografía en Adultos : Actualización de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y de la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1-39.
11. Chemla D, Castelain V, Humbert M, et al. New formula for predicting mean pulmonary artery pressure using systolic pulmonary artery pressure. *Chest*. 2004;126(4):1313-1317.
12. Amsallem M, Sternbach JM, Adigopula S, et al. Addressing the Controversy of

- Estimating Pulmonary Arterial Pressure by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(2):93-102.
13. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, et al. Accuracy of doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(7):615-621.
 14. Unidad Multidisciplinar de Hipertensión Pulmonar. Protocolos de actuación en hipertensión pulmonar. Edición 2014. Hospital Universitario 12 de octubre; 2014.
 15. Escribano P, Albert J, Mir B, Suberviola V. Evaluación diagnóstica y pronóstica actual de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(5):583-96.
 16. Janda S, Shahidi N, Gin K, Swiston J. Diagnostic accuracy of echocardiography for pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2011;97(8):612-622.
 17. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation.* 1984;70(4):657-662.
 18. Brennan JM, Blair JE, Goonewardena S, et al. Reappraisal of the Use of Inferior Vena Cava for Estimating Right Atrial Pressure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(7):857-861.
 19. Lafitte S, Pillois X, Reant P, et al. Estimation of pulmonary pressures and diagnosis of pulmonary hypertension by doppler echocardiography: A retrospective comparison of routine echocardiography and invasive hemodynamics. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(5):457-463.
 20. Rich JD, Shah SJ, Swamy RS, Kamp A, Rich S. Inaccuracy of doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressures in patients with pulmonary hypertension: Implications for clinical practice. *Chest.* 2011;139(5):988-993.
 21. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, et al. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J.* 2007;30(5):914-921.
 22. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(5):735-740.
 23. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation.* 2001;104(23):2797-2802.
 24. Magne J, Pibarot P, Sengupta PP, Donal E, Rosenhek R, Lancellotti P. Pulmonary hypertension in valvular disease: A comprehensive review on pathophysiology to therapy from the HAVEC group. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8(1):83-99.
 25. Fang JC, Demarco T, Givertz MM, et al. World Health Organization Pulmonary Hypertension Group 2: Pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult - A summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Hear Lung Transplant.* 2012;31(9):913-

933.

26. Ryan J, Tedford, MD, Claude A. Beaty, MD, Stephen C. Mathai, MD, MHS, Todd M. Kolb, MD, PhD, Rachel Damico, MD, PhD, Paul M. Hassoun, MD et al. Prognostic Value of the Pre-Transplant Diastolic Pulmonary Artery Pressure to Pulmonary Capillary Wedge Pressure Gradient (DPG) in Cardiac Transplant Recipients with Pulmonary Hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(3): 289–297.
27. Malouf JF, Enriquez-Sarano M, Pellikka PA, et al. Severe pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis: Clinical profile and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(4):789-795.
28. Cam A, Goel SS, Agarwal S, et al. Prognostic implications of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142(4):800-808.
29. Pai RG, Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC. Aortic Valve Replacement Improves Survival in Severe Aortic Stenosis Associated With Severe Pulmonary Hypertension. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(1):80-85.
30. Luçon A, Oger E, Bedossa M, et al. Prognostic implications of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation study from the france 2 registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(2):240-247.
31. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Ribichini F, et al. Pulmonary artery hypertension in adult patients with symptomatic valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2000;85(2):204-208
32. Silver K, Aurigemma G, Krendel S, Barry N, Ockene I AJ. Pulmonary artery hypertension in severe aortic stenosis: incidence and mechanism. *Am Heart J*. 1993;125(1):146-150.
33. Kapoor N, Varadarajan P, Pai RG. Echocardiographic predictors of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr*. 2008;9(1):31-33.
34. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-2791.
35. Khandhar S, Varadarajan P, Turk R, et al. Survival Benefit of Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Regurgitation and Pulmonary Hypertension. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(3):752-756.
36. Němec P, Ondrášek J. Surgical treatment of mitral regurgitation. *Cor et Vasa*. 2017;59(1):92-96.
37. Fawzy ME, Hassan W, Stefadouros M, Moursi M, El Shaer F, Chaudhary M a. Prevalence and fate of severe pulmonary hypertension in 559 consecutive patients with severe rheumatic mitral stenosis undergoing mitral balloon valvotomy. *J Heart Valve Dis*. 2004;13(6):942-947.

38. Nunes MC, Hung J, Barbosa MM, Esteves WA, Carvalho VT, Lodi-Junqueira L, Fonseca Neto CP, Tan TC, Levine RA. Impact of Net Atrioventricular Compliance on Clinical Outcome in Mitral Stenosis. *Circ Cardiovasc Imagin.* 2013;6(6):1001-1008.
39. Kim HK, Kim YJ, Hwang SJ, et al. Hemodynamic and Prognostic Implications of Net Atrioventricular Compliance in Patients with Mitral Stenosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(5):482-486.
40. Groves P. Surgery of valve disease: late results and late complications. *Heart.* 2001;86:715-721.
41. Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, et al. Prognostic Importance of Pulmonary Hypertension in Patients With Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2007;99(8):1146-1150.
42. Abramson S V, Burke JF, Kelly Jr. JJ, et al. Pulmonary hypertension predicts mortality and morbidity in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann Intern Med.* 1992;116(11):888-895.
43. Grigioni F, Potena L, Galiè N, et al. Prognostic Implications of Serial Assessments of Pulmonary Hypertension in Severe Chronic Heart Failure. *J Hear Lung Transplant.* 2006;25(10):1241-1246.
44. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(1):183-188.
45. Kainuma S, Taniguchi K, Toda K, et al. Pulmonary hypertension predicts adverse cardiac events after restrictive mitral annuloplasty for severe functional mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142(4):783-792.
46. Shalaby A, Voigt A, El-Saed A, Saba S. Usefulness of Pulmonary Artery Pressure by Echocardiography to Predict Outcome in Patients Receiving Cardiac Resynchronization Therapy Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2008;101(2):238-241.
47. Lewis GD, Shah R V., Pappagianopolas PP, Systrom DM, Semigran MJ. Determinants of ventilatory efficiency in heart failure: the role of right ventricular performance and pulmonary vascular tone. *Circ Heart Fail.* 2008;1(4):227-233.
48. Butler J, Chomsky DB, Wilson JR. Pulmonary hypertension and exercise intolerance in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(6):1802-1806.
49. Filusch A, Ewert R, Altesellmeier M, et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure-The role of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2011;150(2):182-185.
50. Kalogeropoulos AP, Vega JD, Smith AL, Georgiopoulou V V. Pulmonary hypertension and right ventricular function in advanced heart failure. *Congest Hear Fail.* 2011;17(4):189-198.
51. Meluzin J, Spinarová L, Hude P, et al. Prognostic importance of various echocardiographic right ventricular functional parameters in patients with symptomatic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(5):435-444.

52. Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ, Dec GW. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(5):1143-1153.
53. Skhiri M, Hunt SA, Denault AY, Haddad F. Tratamiento basado en la evidencia de la insuficiencia cardiaca derecha: una revisión sistemática de un campo empírico. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(4):451-471.
54. Haddad F, Denault AY, Couture P, et al. Right Ventricular Myocardial Performance Index Predicts Perioperative Mortality or Circulatory Failure in High-Risk Valvular Surgery. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20(9):1065-1072.
55. Greyson CR. Ventrículo derecho y circulación pulmonar : conceptos básicos. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(1):81-95.
56. Corres Peiretti MA, Pérez Vela JL, Carreño ER. Insuficiencia ventricular derecha en el seno de la cirugía cardiaca. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2013;13(4):7-13.
57. Klima U, Luis Guerrero J, Vlahakes GJ. Contribution of the interventricular septum to maximal right ventricular function. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 1998;14(3):250-255.
58. Estrada VHN, Franco DLM, Moreno AAV, Rojas Gambasica JA, Cortes Nuñez CC. Postoperative right ventricular failure in cardiac surgery. *Cardiol Res.* 2016;7(6):185-195.
59. Guazzi M, Pepi M, Maltagliati A, Celeste F, Muratori M, Tamborini G. How the two sides of the heart adapt to graded impedance to venous return with head-up tilting. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(7):1732-1740.
60. Tyberg J V., Taichman GC, Smith ER, Douglas NW, Smiseth OA, Keon WJ. The relationship between pericardial pressure and right atrial pressure: An intraoperative study. *Circulation.* 1986;73(3):428-432.
61. García-valentín A, Bernabeu E, Pereda D, et al. Validación de EuroSCORE II en España. *Cir Cardiovasc.* 2014;21(4):246-251.
62. Cortina Romero JM. Scores de gravedad y complejidad en cirugía cardíaca. Usos y limitaciones. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58(5):473-476.
63. Denault A, Deschamps A, Tardif J-C, Lambert J, Perrault L. Pulmonary Hypertension in Cardiac Surgery. *Curr Cardiol Rev.* 2010;6:1-14.
64. Garrido-Lestache EB, Romero JC, Gómez Sánchez MÁ. Identificación de pacientes de riesgo. Criterios de elegibilidad. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2013;13(4):2-6.
65. Lesage AM, Tsuchioka H, Young WG, Sealy WC. Pathogenesis of Pulmonary Damage During Extracorporeal Perfusion. *Arch Surg.* 1966;93(6):1002-1008.
66. Kaul TK, Fields BL. Postoperative acute refractory right ventricular failure: Incidence, pathogenesis, management and prognosis. *Cardiovasc Surg.* 2000;8(1):1-9.
67. Downing SW, Edmunds LH Jr: Release of vasoactive substances during

- cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1992;54:1236-1243.
68. Asimakopoulos G, Smith PLC, Ratnatunga CP, Taylor KM. Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome After Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(9):1107-1115.
 69. D' Alonzo G, Barst R, Ayres S, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a National Prospective Registry. *Ann Intern Med.* 1991;115(5):343-349.
 70. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-Derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 1998;81(9):1157-1161.
 71. Ramakrishna G, Sprung J, Ravi BS, Chandrasekaran K, McGoon MD. Impact of pulmonary hypertension on the outcomes of noncardiac surgery: predictors of perioperative morbidity and mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(10):1691-1699.
 72. Voelkel NF, Quaipe RA, Leinwand LA, et al. Right ventricular function and failure: Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation.* 2006;114(17):1883-1891.
 73. Bootsma IT, de Lange F, Koopmans M, et al. Right Ventricular Function After Cardiac Surgery Is a Strong Independent Predictor for Long-Term Mortality. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31(5):1656-1662.
 74. Maslow AD, Regan MM, Panzica P, Heindel S, Mashikian J, Comunale ME. Precardiopulmonary bypass right ventricular function is associated with poor outcome after coronary artery bypass grafting in patients with severe left ventricular systolic dysfunction. *Anesth Analg.* 2002;95(6):1507-1518.
 75. Wencker D, Borer JS, Hochreiter C, et al. Preoperative predictors of late postoperative outcome among patients with nonischemic mitral regurgitation with 'high risk' descriptors and comparison with unoperated patients. *Cardiology.* 2000;93(1-2):37-42.
 76. Boldt J, Zickmann B, Ballesteros M, Dapper F, Hempelmann G. Right Ventricular Function in Patients With Aortic Stenosis Valve Replacement. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1992;6(3):287-291.
 77. Denault AY, Chaput M, Couture P, Hébert Y, Haddad F, Tardif JC. Dynamic right ventricular outflow tract obstruction in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132(1):43-49.
 78. Dávila-Román VG, Waggoner AD, Hopkins WE, Barzilai B. Right ventricular dysfunction in low output syndrome after cardiac operations: Assessment by transesophageal echocardiography. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(4):1081-1086.
 79. Harjola V-P, Mebazaa A, Celutkiene J, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European

- Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(3):226-241.
80. Schuurin MJ, Van Gulik EC, Koolbergen DR, et al. Determinants of clinical right ventricular failure after congenital heart surgery in adults. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27(4):723-727.
 81. Greyson CR. Pathophysiology of right ventricular failure. *Crit Care Med*. 2008;36 Suppl 1:57-65.
 82. Pérez Vela JL, Martín Benítez JC, Carrasco González M, et al. Guías de práctica clínica para el manejo del síndrome de bajo gasto cardíaco en el postoperatorio de cirugía cardíaca. *Med Intensiva*. 2012;36(4):1-44.
 83. Vachiéry JL, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62 (25):100-108.
 84. Balcells J, Rello J. Alternativas terapéuticas actuales en la insuficiencia del ventrículo derecho tras cardiectomía. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2013;13(D):22-27.
 85. Desai A, Desouza SA. Treatment of pulmonary hypertension with left heart disease: A concise review. *Vasc Health Risk Manag*. 2017;13:415-420.
 86. Haraldsson A, Kieler-Jensen N, Ricksten SE. Inhaled prostacyclin for treatment of pulmonary hypertension after cardiac surgery or heart transplantation: A pharmacodynamic study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1996;10(7):864-868.
 87. Rex S, Schaelte G, Metzelder S, et al. Inhaled iloprost to control pulmonary artery hypertension in patients undergoing mitral valve surgery: A prospective, randomized-controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52(1):65-72.
 88. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J*. 1997;134(1):44-54.
 89. Packer M, McMurray JJV, Krum H, et al. Long-Term Effect of Endothelin Receptor Antagonism With Bosentan on the Morbidity and Mortality of Patients With Severe Chronic Heart Failure. *JACC Hear Fail*. 2017;5(5):317-326.
 90. Kaluski E, Cotter G, Leitman M, et al. Clinical and hemodynamic effects of bosentan dose optimization in symptomatic heart failure patients with severe systolic dysfunction, associated with secondary pulmonary hypertension - A multi-center randomized study. *Cardiology*. 2008;109(4):273-280.
 91. Vachiéry J-L, Delcroix M, Al-Hiti H, et al. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *Eur Respir J*. 2018;51(2).
 92. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, et al. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: A phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation*. 2013;128(5):502-511.
 93. Bonderman D, Pretsch I, Steringer-Mascherbauer R, et al. Acute hemodynamic effects

- of riociguat in patients with pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure (DILATE-1): A randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study. *Chest*. 2014;146(5):1274-1285.
94. Barnett CF, Machado RF. Sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2006;2(4):411-422.
 95. Torbicki A, Fleming T, Badesch D, et al. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2148-2157.
 96. Guazzi M, Samaja M, Arena R, Vicenzi M, Guazzi MD. Long-Term Use of Sildenafil in the Therapeutic Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(22):2136-2144.
 97. Korkmaz-Icöz S, Radovits T, Szabó G. Targeting phosphodiesterase 5 as a therapeutic option against myocardial ischaemia/reperfusion injury and for treating heart failure. *Br J Pharmacol*. 2018;175(2):223-231.
 98. Semigran MJ. Hemodynamic Effects of Sildenafil in Patients With Congestive Heart Failure and Pulmonary Hypertension *Combined Administration With Inhaled Nitric Oxide. *Chest*. 2005;127(5):1647-1653.
 99. Lewis GD, Lachmann J, Camuso J, et al. Sildenafil improves exercise hemodynamics and oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *Circulation*. 2007;115(1):59-66.
 100. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: A target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation*. 2011;124(2):164-174.
 101. Redfield MM et al. Phosphodiesterase-5 Inhibition in Diastolic Heart Failure: The RELAX Trial Rationale and Design. *Circ Hear Fail*. 2012;5(5):653-659.
 102. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(12):1268-77.
 103. Hoendermis ES, Liu LCY, Hummel YM, et al. Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: A randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2565-2573.
 104. Murashita T, Okada Y, Kanemitsu H, et al. The impact of preoperative and postoperative pulmonary hypertension on long-term surgical outcome after mitral valve repair for degenerative mitral regurgitation. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;21(1):53-58.
 105. Chen Y, Liu JH, Chan D, et al. Prevalence, Predictors and Clinical Outcome of Residual Pulmonary Hypertension Following Tricuspid Annuloplasty. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(7):1-10.
 106. Barbash IM, Escarcega RO, Minha S, et al. Prevalence and impact of pulmonary hypertension on patients with aortic stenosis who underwent transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol*. 2015;115(10):1435-1442.

107. Colleen Gorman Koch, M.D., Liang Li, Ph.D., Daniel I. Sessler, M.D., Priscilla Figueroa, M.D., Gerald A. Hoeltge, M.D., Tomislav Mihaljevic, M.D., and Eugene H. Blackstone, M.D. Duration of Red-Cell Storage and Complications after Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2008; 358:1229-1239.
108. Jiang G, Li B, Zhang G, Xu E, Liu Y, Xu Z. Effects of Sildenafil on Prognosis in Patients with Pulmonary Hypertension After Left-sided Valvular Surgery. *Hear Lung Circ*. 2014;23(7):680-685.
109. Rovira Canudas I. Experiencia actual con óxido nítrico inhalado en la insuficiencia de ventrículo derecho tras cirugía cardíaca. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2013;13(4):28-33.
110. Cheng JW, Tonelli AR, Pettersson G, Krasuski RA. Pharmacologic management of perioperative pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014;63(4):375-384.
111. Fernandes JL, Sampaio RO, Brando CM, et al. Comparison of inhaled nitric oxide versus oxygen on hemodynamics in patients with mitral stenosis and severe pulmonary hypertension after mitral valve surgery. *Am J Cardiol*. 2011;107(7):1040-1045.
112. Solina AR, Ginsberg SH, Papp D, et al. Dose response to nitric oxide in adult cardiac surgery patients. *J Clin Anesth*. 2001;13(4):281-286.
113. Germann P, Braschi A, Della Rocca G, Dinh-Xuan AT, Falke K, Frostell C, Gustafsson LE, Hervé P, Jolliet P, Kaisers U, Litvan H, Macrae DJ, Maggiorini M, Marczin N, Mueller B, Payen D, Ranucci M, Schranz D, Zimmermann R, Ullrich R. Inhaled nitric oxide therapy in adults: European expert recommendations. *Intensive Care Med*. 2005;31(8):1029-1041.
114. Matamis D, Pampori S, Papathanasiou A, et al. Inhaled no and sildenafil combination in cardiac surgery patients with out-of-proportion pulmonary hypertension acute effects on postoperative gas exchange and hemodynamics. *Circ Hear Fail*. 2012;5(1):47-53.
115. Haché M, Denault A, Bélisle S, et al. Inhaled epoprostenol (prostacyclin) and pulmonary hypertension before cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125(3):642-649.
116. Winterhalter M, Simon A, Fischer S, et al. Comparison of Inhaled Iloprost and Nitric Oxide in Patients With Pulmonary Hypertension During Weaning From Cardiopulmonary Bypass in Cardiac Surgery: A Prospective Randomized Trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;22(3):406-413.
117. Antoniou T, Koletsis EN, Prokakis C, et al. Hemodynamic effects of combination therapy with inhaled nitric oxide and iloprost in patients with pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction after high-risk cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27(3):459-466.
118. Shim JK, Choi YS, Oh YJ, Kim DH, Hong YW, Kwak YL. Effect of oral sildenafil citrate on intraoperative hemodynamics in patients with pulmonary hypertension undergoing valvular heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132(6):1420-1425.
119. Michelakis E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: Comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation*. 2002;105(20):2398-

2403.

120. Bermejo J, Yotti R, García-Orta R, et al. Sildenafil for improving outcomes in patients with corrected valvular heart disease and persistent pulmonary hypertension: A multicenter, double-blind, randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2018;39(15):1255-1264.
121. Palma G, Giordano R, Russolillo V, et al. Sildenafil Therapy for Pulmonary Hypertension Before and After Pediatric Congenital Heart Surgery. *Texas Hear Inst J*. 2011;38(3):238.
122. Shastri N, Gandhi H, Kothari J, et al. Effect of preoperative oral sildenafil on severe pulmonary artery hypertension in patients undergoing mitral valve replacement. *Indian J Pharmacol*. 2014;46(3):281.
123. Trachte AL, Lobato EB, Urdaneta F, et al. Oral sildenafil reduces pulmonary hypertension after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(1):194-197.
124. Ram E, Sternik L, Klempfner R, et al. Sildenafil for Pulmonary Hypertension in the Early Postoperative Period After Mitral Valve Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(6):1648-1656
125. Toller W, Heringlake M, Guarracino F, et al. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion. *Int J Cardiol*. 2015;184(1):323-336.
126. Ersoy O, Boysan E, Unal EU, et al. Effectiveness of prophylactic levosimendan in high-risk valve surgery patients : cardiovascular topics. *Cardiovasc J Afr*. 2013;24(7):260-264.
127. Fabio Guarracino, MD, PhD, Matthias Heringlake, MD, PhD, Bernard Cholley, MD, PhD, Dominique Bettex, MD, PhD, Stefaan Bouchez, MD, PhD, Vladimir V. Lomivorotov, MD, PhD, Angela Rajek, MD, Matti Kivikko, MD, PhD, and Piero Pollesello, PhD. Use of levosimendan in cardiac surgery: An update after the LEVO-CTS, CHEETAH, and LICORN trials in the light of clinical practice. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2018;71(1):1-9.
128. Parissis JT, Paraskevaidis I, Bistola V, Farmakis D, Panou F, Kourea K, Nikolaou M, Filippatos G, Kremastinos D. Effects of levosimendan on right ventricular function in patients with advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 2006;98(11):1489-92.
129. Kerbaul F, Rondelet B, Demester JP, Fesler P, Huez S, Naeije R, Brimiouille S. Effects of levosimendan versus dobutamine on pressure load-induced right ventricular failure. *Crit Care Med*. 2006;34(11):2814-9.
130. Revermann M, Schloss M, Mieth A, Babelova A, Schröder K, Neofitidou S, Buerkl J, Kirschning T, Schermuly RT, Hofstetter C, Brandes RP. Levosimendan attenuates pulmonary vascular remodeling. *Intensive Care Med*. 2011 ;37(8):1368-77.
131. Comín-Colet J, Manito N, Segovia-Cubero J, et al. Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendan in patients with advanced heart failure: the LION-HEART multicentre randomised trial. *Eur J Heart Fail*.

- 2018;20(7):1128-1136.
132. Jia Z, Guo M, Zhang YQ, Liang HQ, Zhang LY, Song Y. Efficacy of intravenous levosimendan in patients with heart failure complicated by acute myocardial infarction. *Cardiol.* 2014;128(2):195-201.
 133. Altenberger J, Parissis JT, Costard-Jaeckle A, Winter A, Ebner C, Karavidas A, Sihorsch K, Avgeropoulou E, Weber T, Dimopoulos L, Ulmer H, Poelzl G. Efficacy and safety of the pulsed infusions of levosimendan in outpatients with advanced heart failure (LevoRep) study: a multicentre randomized trial. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(8):898-906.
 134. Tritapepe L, De Santis V, Vitale D, et al. Preconditioning effects of levosimendan in coronary artery bypass grafting - A pilot study. *Br J Anaesth.* 2006;96(6):694-700.
 135. Leppikangas H, Jrvälä K, Sisto T, et al. Preoperative levosimendan infusion in combined aortic valve and coronary bypass surgery. *Br J Anaesth.* 2011;106(3):298-304.
 136. Brezina A, Riha H, Pirk J. Prophylactic application of levosimendan in cardiac surgical patients with severe left ventricle dysfunction. *Exp Clin Cardiol.* 2009;14(2):31-34.
 137. Tritapepe L, De Santis V, Vitale D, et al. Levosimendan pre-treatment improves outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth.* 2009;102(2):198-204.
 138. Ricardo L. Levin, Marcela A. Degrange, Rafael Porcile, Flavio Salvagio, Norberto Blanco, Alejandro L. Botbol, Eduardo Tanus y Carlos D. del Mazo. Superioridad del sensibilizante al calcio levosimendán comparado con dobutamina en el síndrome de bajo gasto cardiaco postoperatorio. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(5):471-9.
 139. Haberman SJ. *The Analysis of Residuals in Cross-Classified Tables.* Biometrics. 1973. Vol 29:205-220.
 140. Barbieri A, Bursi F, Grigioni F, et al. Prognostic and therapeutic implications of pulmonary hypertension complicating degenerative mitral regurgitation due to flail leaflet: A Multicenter Long-term International Study. *Eur Heart J.* 2011;32(6):751-759.
 141. Ghoreishi M, Evans CF, Defilippi CR, et al. Pulmonary hypertension adversely affects short- and long-term survival after mitral valve operation for mitral regurgitation: Implications for timing of surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142(6):1439-1452.
 142. Le Tourneau T, Richardson M, Juthier F, et al. Echocardiography predictors and prognostic value of pulmonary artery systolic pressure in chronic organic mitral regurgitation. *Heart.* 2010;96(16):1311-1317.
 143. Gandhi H, Shah B, Patel R, et al. Effect of preoperative oral sildenafil on severe pulmonary artery hypertension in patients undergoing mitral valve replacement. *Indian J Pharmacol.* 2014;46(3):281-285.
 144. Abu El-Hussein A, Elwany S, Mohamed A. Outcome after mitral valve replacement in patients with rheumatic mitral valve regurgitation and severe pulmonary hypertension. *Egypt J Cardiothorac Anesth.* 2015;7(2):74.

145. Vincens JJ, Temizer D, Post JR, Edmunds LH, Herrmann HC. Long-term outcome of cardiac surgery in patients with mitral stenosis and severe pulmonary hypertension. *Circulation*. 1995;92:137–142
146. Yang B, DeBenedictus C, Watt T, et al. The impact of concomitant pulmonary hypertension on early and late outcomes following surgery for mitral stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152(2):394-400.
147. Goldstone AB, Chikwe J, Pinney SP, et al. Incidence, epidemiology, and prognosis of residual pulmonary hypertension after mitral valve repair for degenerative mitral regurgitation. *Am J Cardiol*. 2011;107(5):755-760.
148. Kundra TS, Prabhakar V, Kaur P, Manjunatha N, Gandham R. The Effect of Inhaled Milrinone Versus Inhaled Levosimendan in Pulmonary Hypertension Patients Undergoing Mitral Valve Surgery – A Pilot Randomized Double-Blind Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(5):2123-2129.
149. Denault AY, Pearl RG, Michler RE, et al. Tezosentan and right ventricular failure in patients with pulmonary hypertension undergoing cardiac surgery: The TACTICS trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27(6):1212-1217.
150. Jüni P, Nietlispach F, Meier B, et al. Atrial Fibrillation and Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2013;6(1):77-84.
151. Proff J, Sanders P, Brachmann J, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;378(5):417-427.
152. Iung B, Leenhardt A, Extramiana F. Management of atrial fibrillation in patients with rheumatic mitral stenosis. *Heart*. 2018;104(13):1062-1068.
153. Ernande L, Derumeaux G. Diabetic cardiomyopathy: Myth or reality? *Arch Cardiovasc Dis*. 2012;105(4):218-225.
154. Corbatón Anchuelo A, Cuervo Pinto R, Serrano Ríos M. La diabetes mellitus tipo 2 como enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2007;7(1):9A-22A.

Anexos

Anexo 1. Protocolo de manejo de hipertensión pulmonar por cardiopatía izquierda pericirugía cardíaca del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

ID. PROTOCOLO	Z2-474-16
----------------------	------------------

PROTOCOLO DE MANEJO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR POR CARDIOPATÍA IZQUIERDA PERICIRUGÍA CARDÍACA

UNIDAD EMISORA	Cardiología. Unidad de Insuficiencia Cardíaca
E-mail contacto	anamarcen@hotmail.com

			FECHA (mm/aaaa)
REVISIÓN "A"	ELABORADO POR	Ana Marcén Miravete, M ^a Teresa Blasco Peiró, Ana Portolés Ocampo, M ^a Luisa Sanz Julve, Esther Sánchez Insa, María Lasala Alatuéy, Elena Rivero Fernández, M ^a Carmen Aured Guallar, Santiago Laita Monreal, Isabel Calvo Cebollero	09/2015
	APROBADO POR	Comisión de Tecnología	9/2016
	FECHA PROXIMA REVISION		9/2018

REGISTRO DE REVISIONES			
ID REVISION	FECHA (mm/aaaa)	ACTUALIZADO POR	PROXIMA REVISION (mm/aaaa)

ÍNDICE

1. Introducción	Pag.4
2. Fisiopatología de la Hipertensión Pulmonar en la Insuficiencia Cardíaca	Pag.5
3. Fármacos	Pag.7
3.1 Sildenafil	Pag.7
3.2 Levosimendán	Pag.8
3.3 NO	Pag.10
4. Población Diana	Pag.12
5. Descripción de Procedimientos	Pag.12
6. Criterios de evaluación	Pag.14
7. Bibliografía	Pag.15
8. Anexos Anexo I. Documento de consenso	Pag.16

ABREVIATURAS

HP: Hipertensión Pulmonar

CCD: Cateterismo Derecho

PCP: Presión Capilar Pulmonar

PAP: Presión Arterial Pulmonar

PAPs: Presión Arterial Pulmonar sistólica

PAPd: Presión Arterial Pulmonar diastólica

PAPm: Presión Arterial Pulmonar media

PAD: Presión Auricular Derecha

GC: Gasto Cardíaco

RVP: Resistencia Vascular Pulmonar

RVS: Resistencia Vascular Sistémica

PVC Presión Venosa Central

GTP: Gradiente Transpulmonar

IC: Insuficiencia Cardíaca

PAI: Presión en Aurícula Izquierda

IVD: Insuficiencia de Ventrículo Derecho

IM: Insuficiencia Mitral

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

AVD: Asistencia Ventricular Derecha

VD: Ventrículo Derecho

RVM: Reemplazo Valvular Mitral

PDE5: Fosfodiesterasa tipo 5

NO: Óxido Nítrico

NOi: Óxido Nítrico inhalado

CEC: Circulación Extracorpórea

IQ: Intervención Quirúrgica

ETT: Ecocardiograma Transtorácico

1. INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) causada por cardiopatía izquierda (grupo 2) es una de las causas más frecuentes de HP.

Las guías de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la HP definen la HP causada por cardiopatía izquierda como una entidad fisiopatológica y hemodinámica que puede presentarse en una amplia variedad de entidades clínicas que afectan a las cavidades y las estructuras cardíacas izquierdas. (1)

Se estima que sufren HP aproximadamente el 60% de los pacientes con disfunción sistólica severa del ventrículo izquierdo, el 70% de los que presentan disfunción diastólica, un 15-20% de los pacientes con insuficiencia mitral, hasta el 70% de los pacientes con estenosis mitral, el 15% de los pacientes con insuficiencia aórtica grave y el 40% de los pacientes con estenosis aórtica grave. (1,2)

La definición de HP causada por cardiopatía izquierda precisa necesariamente de un estudio hemodinámico (cateterismo derecho, CCD) en el que se compruebe una presión arterial pulmonar media (PAPm) ≥ 25 mmHg en reposo y una presión capilar pulmonar media (PCP) > 15 mmHg.

A pesar de lo anterior, algunos grupos consideran que no en todas las circunstancias en que se advierta HP asociada a insuficiencia cardíaca es necesario un estudio hemodinámico diagnóstico, ya que un estudio ecocardiográfico puede proporcionar información suficiente para un manejo clínico adecuado. (1) En la insuficiencia cardíaca de mecanismo sistólico, los hallazgos ecocardiográficos generalmente hacen obvia la causa de la HP. Además, mediante el flujo de regurgitación tricuspídeo podemos estimar la presión sistólica pulmonar y con la herramienta del Doppler tisular, a través del cociente E/E', podemos obtener una aproximación adecuada a la presión de llenado del ventrículo izquierdo. La HP se considera leve si la PAPs estimada mediante ecocardiografía es de 35 a 45 mmHg, moderada si es de 46 a 60mmHg, y grave cuando es >60 mmHg. (2)

Estos grupos proponen que sólo en las circunstancias en las que sea necesario afinar la severidad y/o reversibilidad de la HP (paciente candidato a trasplante o asistencia ventricular) será imprescindible un estudio hemodinámico específicamente dirigido a conocer el grado de HP.

El CCD juega un papel fundamental en la evaluación de los pacientes en los que se sospecha HP. Permite determinar directamente de forma invasiva la PAP, siendo el *gold standard* para el diagnóstico y permitiendo evaluar la severidad de la enfermedad y distinguir entre los diferentes tipos de HP. (3)

Las determinaciones hemodinámicas que deben hacerse durante el CCD son:

1. Medida directa de la PAP (valores normales: PAPs 15-30 mmHg, PAPd 5-15 mmHg, PAPm 8-20 mmHg);
2. Presión Auricular Derecha (PAD) (2-9 mmHg);

3. Presión Capilar Pulmonar (PCP) (5-14 mmHg);
4. Gasto Cardíaco (GC): debe medirse por triplicado, suele calcularse por termodilución, aunque puede requerirse su determinación por el método de Fick cuando hay cortocircuitos sistémico-pulmonares o la insuficiencia tricúspide es severa ($GC=5-7$ l/min, $IC=2'5-3'5$ l/min/m²);
5. Resistencia Vascular Pulmonar (RVP) (PAPm-PCP/GC): parámetro muy preciso en la valoración de la existencia de enfermedad vascular pulmonar, su valor normal es $<2'5$ unidades Wood;
6. Gradiente Transpulmonar (se calcula como la diferencia entre la PAPm y la PCP, el valor normal es ≤ 12 mmHg), expresa el grado de componente reactivo de la HP. Los pacientes con HP y un GTP normal, tienen la HP secundaria a una transmisión pasiva de la elevación de la presión postcapilar. A mayor GTP, mayor el componente reactivo precapilar secundario a vasoconstricción y/o remodelado vascular pulmonar),

En pacientes con alta sospecha de HP de grupo 2 y CCD basal normal se recomienda un test agudo de sobrecarga de volumen (1000 cc de suero fisiológico en 20 minutos iv con mediciones de presiones cada 250 cc; se detiene la infusión cuando la PCP sube o supera a los 18 mmHg o aparecen síntomas).

$$RVP = \text{PAPm} - \text{PCP} / \text{GC}$$

$$RVS = \text{PAm} - \text{PVC} / \text{GC}$$

2. FISIOPATOLOGÍA DE LA HP EN IC

En las fases iniciales de la HP de grupo 2, la elevación de la PAP puede asociarse a aumentos puramente pasivos de la PAI (Presión en Aurícula Izquierda), con un GTP normal y una RVP normal. Este estadio parece ser completamente reversible si puede tratarse la elevación de la PAI. Las fases posteriores de la HP se definen como reactivas cuando las anomalías estructurales y funcionales intrínsecas de los vasos pulmonares causan una elevación de la RVP y del GTP. Esto puede ser reversible o fijo. En el primer caso, la provocación de una vasodilatación puede normalizar el GTP, lo cual sugiere un predominio de las anomalías funcionales sobre las estructurales. En cambio, cuando la PAP no se normaliza tras la reducción de la presión distal elevada, estaremos ante una HP fija.

La HP en el paciente con IC puede ser pues pasiva o reactiva (y ésta a su vez, reversible o fija con el tratamiento de la causa). Cuando se produce una elevación de la PCP, inicialmente hay un aumento "pasivo" de la PAPm, con objeto de mantener un GTP ($GTP = \text{PAPm} - \text{PCP}$) en valores normales (próximos a 5-7 mmHg) que sea suficiente para facilitar el flujo de la circulación pulmonar. Sin embargo, la elevación crónica de la PCP se acompaña de un aumento "reactivo" de la PAPm, que se añade al componente pasivo, aumentando el GTP.

El componente reactivo, a su vez, tiene un componente dinámico o funcional y un componente fijo. El primero suele ser reversible ante estímulos vasodilatadores. Sin embargo, el componente fijo refleja remodelado a nivel de la arteria muscular

pulmonar (con el paso del tiempo, el aumento persistente de las presiones pulmonares produce daño endotelial, con mayor producción de sustancias vasoconstrictoras y proliferativas como la endotelina- 1 y disminución de la producción de óxido nítrico, lo que da lugar a un remodelado vascular con hipertrofia de la media y fibrosis de la íntima). Por ello, el vaso arterial pulmonar pierde parcialmente su capacidad vasodilatadora. Dependiendo de la cuantía de esa pérdida, la HP reactiva será más o menos reversible ante los fármacos vasodilatadores.

Las guías de práctica clínica definen la HP "pasiva" cuando el GTP es ≤ 12 mmHg) (en estas circunstancias la HP es simplemente un reflejo del aumento de las presiones cardiacas izquierdas distales, y la RVP es normal) y "desproporcionada" o reactiva cuando el GTP es > 12 mmHg y aumenta la RVP ($> 2.5-3$ mmHg/litros por minuto). (1,2)

La HP reactiva puede producir finalmente disfunción de VD (ya que la presión pulmonar es el principal determinante de su postcarga), y al final, disminución del volumen minuto e insuficiencia cardíaca derecha.

La HP, y como consecuencia la disfunción del VD, son importantes factores de riesgo de morbimortalidad en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. (4)

La importancia de la HP prequirúrgica es un hecho más que consolidado. En las escalas de riesgo ampliamente utilizadas en cirugía cardíaca, como los EuroSCORE I y II y el Parsonnet Score, la HP es un factor de riesgo independiente de incremento de la mortalidad posquirúrgica.

La cirugía en IM con HP asociada es el tratamiento de elección (clase IIa y nivel de evidencia C). Sin embargo, no está exenta de riesgos; así, la mortalidad total en el postoperatorio es 2,2 veces superior a la de los pacientes sin HP y el riesgo de disfunción del VD es 2,5 veces superior.

De manera similar, en el trabajo de Ghoreishi et al, los pacientes con HP presentaban mayor mortalidad operatoria, que aumentaba con la severidad de la misma (sin HP, 2%; PAPs en 40-50 mmHg, 3%; PAPs en 50-60 mmHg, 8%, y PAPs > 60 mmHg, 12%). Además aumentaba la necesidad de ventilación prolongada, la disfunción renal, la necesidad de diálisis y la estancia en la unidad de cuidados postoperatorios.

Podemos encontrar unos resultados parecidos en la cirugía de reemplazo valvular mitral (RVM) por estenosis mitral, teniendo en cuenta que ésta probablemente sea la cardiopatía izquierda con mayor incidencia de HP, presente en un 70% de los pacientes, con una HP desproporcionada en torno al 20%.

La IVD se asocia a un aumento de la mortalidad postoperatoria de hasta un 40%. También aumenta la morbilidad, con mayor porcentaje de disfunción hepática, disfunción renal y fallo multiorgánico, estancia en UCI, necesidad de fármacos vasoactivos a dosis altas e implante adicional de asistencia ventricular derecha (AVD), con los inconvenientes que esto supone, sobre todo el aumento de la incidencia de hemorragias y la necesidad de reesternotomía, y una supervivencia significativamente menor. (5)

La HP asociada a insuficiencia cardíaca carece de tratamiento específico. De igual manera, ningún fármaco aprobado para el tratamiento de la IC está contraindicado

por la presencia de HP.

En una proporción importante de pacientes, la HP de la IC de mecanismo sistólico es reversible con fármacos, al menos parcialmente, ya que predomina el componente pasivo. Por ello, la optimización del tratamiento médico (oxígeno, diuréticos, nitratos, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina [IECA], antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA-II] y bloqueadores beta) reducen de forma significativa la PCP y secundariamente la PAPm. (1)

El tratamiento específico de la HP se centra en la utilización de agentes que inducen un efecto vasodilatador en la vasculatura pulmonar, cuyo objetivo es, por lo tanto, la reducción de las resistencias vasculares pulmonares (RVP). Recientemente, distintos tratamientos han mejorado la evolución de estos pacientes, y se puede utilizarlos en combinación en los casos más avanzados. (6)

El tratamiento de la HP y la disfunción del VD debe ir enfocado a proteger la función cardíaca. Como objetivos principales del manejo hemodinámico se incluye mantener una adecuada precarga del VD, mejorar su función, reducir la postcarga del VD y las RVP con vasodilatadores. (1)

Múltiples fármacos (incluyendo vasodilatadores, inotropos-dobutamina, milrinona o levosimendán-, óxido nítrico inhalado, prostaglandina E1, prostaciclina intravenosa o inhalada y sildenafil) han sido utilizados para evaluar la reversibilidad de la HP. La elección del fármaco, depende fundamentalmente de la experiencia del centro. (7)

El conocimiento y el desarrollo tecnológico actual permiten el acceso a la cirugía cardíaca de pacientes cada vez más complejos, por lo que la IVD puede seguir siendo una causa de importante morbimortalidad.

Sin embargo, la adecuada estratificación del riesgo antes de la cirugía, con el fin de que un equipo experimentado pueda adoptar estrategias de prevención y planificar la actuación tanto quirúrgica como perioperatoria, puede contribuir a la disminución de la incidencia de IVD refractaria.

La prevención debe empezar con la identificación de los pacientes de alto riesgo y una adecuada valoración prequirúrgica, intraoperatoria y postoperatoria del VD. (8)

Por todo ello, el objetivo es diseñar un protocolo de manejo de los pacientes con HP por cardiopatía izquierda que vayan a ser sometidos a cirugía cardíaca para intentar reducir el grado de HP y consecuentemente el riesgo de desarrollo de IVD, ya que ésta es, como hemos dicho, una importante causa de morbimortalidad.

Los fármacos que se propone utilizar son el sildenafil, el levosimendán y el NO.

3. FÁRMACOS

3.1 El sildenafil

El citrato de sildenafil es un potente inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) (enzima muy presente en el lecho vascular pulmonar), que a través de un aumento de las concentraciones de GMP cíclico produce relajación de la célula muscular lisa y causa vasodilatación, consiguiendo efectos vasodilatadores y antiproliferativos. Ha mostrado ser tan potente como el NO en el tratamiento de la HP primaria y diversos EC han mostrado la eficacia y seguridad de la administración

de sildenafil en pacientes con HP debida a cardiopatía izquierda. Además sus efectos beneficiosos en relación al remodelado miocárdico apoyan su uso en pacientes que van a ser sometidos a cirugía cardíaca.

Sus efectos hemodinámicos agudos son: reducción de la PAPm y RVP (en mayor grado que la sistémica), sin causar cambios sustanciales de la presión arterial y las resistencias sistémicas.

El sildenafil tiene una semivida de eliminación de 3.7 horas, se absorbe rápidamente en el estómago, alcanza sus niveles plasmáticos máximos a los 30-120 minutos de la ingestión y la duración de su efecto vasodilatador es de al menos 3 horas. Se administran 50-100 mg diarios en dosis oral.

Sus características distintivas de otros vasodilatadores pulmonares que lo hacen un fármaco muy útil en el manejo de la HP perioperatoria son su disponibilidad en forma oral, intravenosa e inhalada, su relativo alto grado de selectividad pulmonar y su mayor vida media que la de otros vasodilatadores pulmonares. (9)

El sildenafil va a producir una reducción de la PAP y de la RVP y, por otra parte, va a permitir la retirada del NO inhalado (NOi) sin que se produzca la temida HP de rebote.

-Administración:

Se iniciará en el momento en el que el paciente sea admitido para ser sometido a cirugía cardíaca con una dosis inicial de 20 mg cada 8 horas, hasta una dosis máxima de 40 mg cada 6 horas (o 20 mg cada 2 horas respetando las horas de sueño). No precisa ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve o moderada y está contraindicado en caso de insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).

-Efectos secundarios: son leves y debidos a su efecto vasodilatador (hipotensión arterial, cefalea,...).

-Contraindicaciones: Administración concomitante con dadores de óxido nítrico (como el nitrilo de amilo) o nitratos en cualquier forma debido a los efectos hipotensores de los nitratos, combinación con los inhibidores más potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, ritonavir), pacientes que han perdido la visión en un ojo debido neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA), independientemente de si este episodio se asoció o no con la exposición previa a un inhibidor de la PDE5. No se ha estudiado la seguridad de sildenafil en los siguientes subgrupos de pacientes y por tanto su uso está contraindicado: insuficiencia hepática grave, antecedentes de ictus o infarto de miocardio reciente. Tampoco se recomienda el uso concomitante de sildenafil y zumo de pomelo.

En el caso de que exista hipotensión grave (presión sanguínea < 90/50 mmHg) al inicio del tratamiento, éste deberá comenzarse con el paciente hospitalizado para su observación clínica.

No debe utilizarse en mujeres embarazadas ni durante la lactancia a menos que sea estrictamente necesario.

3.2 El levosimendán

El levosimendán es un agente inotrópico con efectos vasodilatadores, gracias su triple mecanismo de acción: potencia la sensibilidad al calcio de la troponina C cardíaca (aumenta la fuerza de contracción sin aumentar el consumo de oxígeno por el miocardio por lo que tiene bajo riesgo de arritmias), produce la apertura de los

canales de K_{ATP} tanto en las células musculares lisas (provoca vasodilatación arterial y venosa, reduce la precarga y la postcarga y aumenta el oxígeno que llega a los miocitos), y la de los canales de K_{ATP} en las mitocondrias de los cardiomiocitos (efecto cardioprotector frente a eventos isquémicos (limita la apoptosis)).

Por otra parte, tiene un efecto cardioprotector por múltiples factores: la reducción de la precarga y la postcarga mejora el trabajo cardíaco, el incremento del flujo coronario mejora la perfusión de las células cardíacas, la apertura de los canales sensibles a ATP en la mitocondria de las células musculares, protege contra los eventos isquémicos y puede reducir el tamaño del área del infarto, el incremento del flujo de K asociado a la apertura de los canales sensibles a ATP en la mitocondria protege y preserva la función mitocondrial (a través de la normalización de la matriz mitocondrial y del volumen del espacio intermembrana en situaciones de estrés como isquemia o reperfusión).

Adicionalmente a su efecto cardioprotector, protege contra la isquemia en muchos otros órganos como el cerebro, hígado, riñón, intestinos y pulmones ya que también produce vasodilatación pulmonar, renal, esplácnica, cerebral y de las arterias sistémicas así como de las venas safenas, porta y sistémicas. (12)

En resumen, el levosimendán tiene efectos antiisquémicos, mejora la contractilidad miocárdica y aumenta la vasodilatación pulmonar, coronaria y sistémica. Estas propiedades muestran las potenciales ventajas de su uso en pacientes que van a ser sometidos a cirugía cardíaca de alto riesgo en los que la cardioprotección va a ser muy valiosa. (13)

Diversos EC han mostrado que el uso preoperatorio de levosimendán en pacientes que van a ser sometidos a cirugía cardíaca de alto riesgo (como es el caso de presentar HP preoperatoria) consigue una mejoría de los parámetros hemodinámicos (produce un aumento del IC y del GC, y un descenso marcado de la PAP y de la RVP). (13)

Se administra por vía intravenosa, se metaboliza ampliamente antes de eliminación por orina y heces (6% del fármaco), tiene una semivida de 1 hora y desaparece rápidamente de la circulación tras detener la perfusión, se transforma en metabolito activo OR-1896, con semivida de 80 horas por lo que sus efectos hemodinámicos se mantienen durante varios días tras detener la perfusión de levosimendán. No se ajusta por edad ni sexo y la semivida aumenta a 1,5 en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave.

-Administración y monitorización:

Indicamos el uso del levosimendán preoperatorio en cirugía cardíaca en pacientes con hipertensión pulmonar significativa (PAPs > 50 mmHg) y/o disfunción de VD (TAPSE <15 mm), la terapia deberá ser iniciada 24 horas antes de la cirugía y se deberá realizar una monitorización continua de ECG y por turno de TA, saturación de O₂ y diuresis.

La dosis indicada será de: 0,1 mcg/kg/min (0,05 mcg/kg/min-0,2 mcg/kg/min, dependiendo de la tolerancia hemodinámica), en infusión continua (sin dosis de carga, 1 vial de Simdax (5 ml=12,5 mg) en 500 cc S. Glucosado al 5% en perfusión continua durante 24 horas). El tratamiento deberá completar 24 horas. (12)

Tabla 1.

(Levosimendán)

Peso del paciente (Kg)	Velocidad de infusión continua (ml/h)		
	0'05 mcg/kg/min	0'1 mcg/kg/min	0'2 mcg/kg/min
40	5	10	19
50	6	12	24
60	7	14	29
70	8	17	34
80	10	19	38
90	11	22	43
100	12	24	48
110	13	26	53
120	14	29	58

(Diluir un vial en 500 ml glucosado al 5%)

-Efectos secundarios: cefalea, flush cutáneo (cede al detener o disminuir la perfusión), hipotensión, náuseas, arritmias, isquemia miocárdica e hipopotasemia.

-Contraindicaciones:

Contraindicaciones absolutas: fallo hepático severo

Contraindicaciones relativas: presión arterial sistólica < 90 mmHg (realizar optimización de precarga y/o combinar con noradrenalina), insuficiencia renal (en cuyo caso disminuiríamos dosis).

3.3 EL NO

La molécula óxido nítrico (NO) es el vasodilatador endógeno por excelencia. Su efecto vasodilatador está mediado por el 3',5'monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). A presión y temperatura estándar, el NO se encuentra en estado gaseoso, por lo cual se puede administrar por vía inhalatoria.

La administración de NO inhalado produce vasodilatación pulmonar selectiva (al reducir la PAP sin modificar la PAS ni el GC) y, consecuentemente, una disminución de las RVP, de la PAP y de la postcarga del VD, éste además mejora la relación ventilación-perfusión y el intercambio de gases (produce sólo vasodilatación de los

vasos pulmonares de los alveolos bien ventilados y produce una redistribución del flujo pulmonar hacia esos alveolos) y apenas tiene efectos tangibles en la circulación sistémica. (14)

El principal problema del uso del NO es que tiene una semivida breve y que la interrupción brusca del tratamiento puede dar lugar a una HP de rebote e hipoxemia.

El panel de expertos de las sociedades europeas de Anestesia y UCI apoya el uso de NO en la disfunción de VD con RVP en el postoperatorio cardíaco. Antes se debe optimizar el tratamiento convencional, la precarga, la postcarga y la contractilidad de VD para mejorar la perfusión coronaria y reducir el consumo miocárdico de O₂ con expansores de volumen plasmático, inotropos, vasoactivos, optimizando la ventilación mecánica y en su caso con descompresión de VD.

Se recomienda usar NO si a pesar de tratamiento convencional se mantiene una de las siguientes: PAPm > 25 mmHg, GTP > 15 mmHg, RVP > 400 dynas/sec/cm⁵.

-Administración y monitorización:

Su administración es relativamente sencilla y se aplica de manera continua. (4)

Se administra durante la ventilación mecánica con la mezcla de oxígeno (O₂)/aire en la rama inspiratoria del respirador mediante un sistema inyector que detecta el inicio de la inspiración y administra el flujo de NO sólo durante la fase inspiratoria. En todos los casos, es obligatorio monitorizar al final de la rama inspiratoria la concentración de NO, NO₂ (dióxido de nitrógeno, resultado de la reacción del NO con el O₂) y también O₂.

Se recomienda iniciar el tratamiento incluso antes de la salida de CEC en casos de riesgo elevado. La dosis inicial es de 20 ppm y sólo excepcionalmente se puede elevar como máximo a 40 ppm si no se obtiene el efecto deseado, pero el beneficio hemodinámico adicional suele ser mínimo o nulo. De no obtener mejoría se debe reducir nuevamente la dosis de forma progresiva. El NOi hace efecto entre 5 y 20 minutos desde el inicio de la administración, por lo que se debe esperar al menos 20 minutos antes de aumentar la dosis.

Se recomienda siempre administrar la dosis mínima efectiva y reducirla progresivamente al mejorar la situación clínica. La terapia no debe retirarse de manera brusca por el riesgo de HP de rebote o empeoramiento de la oxigenación.

Para facilitar la retirada y evitar la HP de rebote utilizaremos un inhibidor de la PDE5 como el sildenafil. Además la coadministración de un vasodilatador sistémico como el sildenafil y un vasodilatador pulmonar selectivo inhalado como el NO produce una vasodilatación pulmonar y sistémica, teniendo un efecto sinérgico en la reducción de la RVP y de la PAPm consiguiendo una mayor reducción de la RVP que cada agente por separado. (15)

-Potenciales efectos adversos:

La terapia con NOi tiene unos efectos potencialmente tóxicos derivados de la

formación de NO_2 al reaccionar con el O_2 . El NO_2 es tóxico pulmonar directo y se debe evitar concentraciones > 1 ppm. Con los sistemas de administración actuales, raramente se supera esta concentración. El NO también puede reaccionar con otras especies reactivas de O_2 como el anión superóxido y producir peroxinitrito (ONOO^-).

Otro efecto adverso es la formación de metahemoglobina al reaccionar con la hemoglobina en el capilar pulmonar. También se ha descrito que el NOi puede aumentar el tiempo de hemorragia por su acción como antiagregante plaquetario. Por último, en el tratamiento con NOi en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, esta puede agravarse por elevación de la PCP al aumentar el flujo y la precarga del ventrículo izquierdo debido a la reducción de las RVP.

4. POBLACIÓN DIANA

- 1) Todos los pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía cardíaca y que debido a su cardiopatía izquierda tengan:
 - a. HP significativa (PAPS > 50 mmHg/PAPm 28 mmHg, PCP > 15 mmHg) y/o
 - b. disfunción de VD (TAPSE < 15 mm).
- 2) Para el correcto diagnóstico de estos pacientes es imprescindible la realización de un cateterismo derecho a todos los que presenten valvulopatía mitral (por ser la que más HP produce) que vayan a ser sometidos a cirugía cardíaca

5. DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS (cuerpo del protocolo)

a) Procedimientos diagnósticos:

A todos los pacientes se les deberá realizar una analítica completa (que incluya hemograma, bioquímica completa con determinación de creatinina, iones y de función hepática), un ETT: Ecocardiograma Transtorácico (de los últimos 3 meses) y un cateterismo derecho.

Pruebas diagnósticas	
1.	Analítica completa
2.	Ecocardiograma reciente (≤ 3 meses)
3.	Cateterismo Derecho

El manejo de los pacientes estará basado en los parámetros hemodinámicos obtenidos en el CCD:

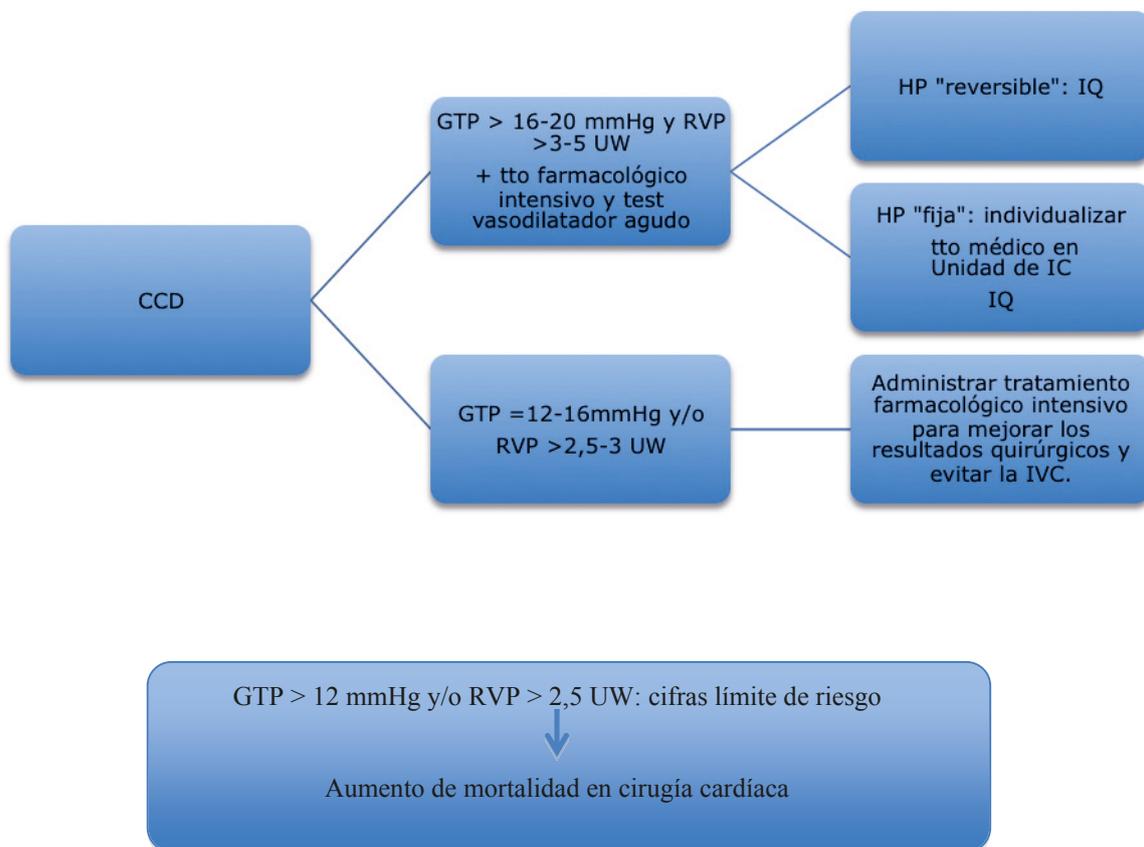
Un GTP > 12 mmHg y/o unas RVP precapilares $> 2,5$ UW son las cifras límite de riesgo por encima de las cuales aumenta la mortalidad tras una cirugía cardíaca.

- Si el GTP es 12-16 mmHg y la RVP $> 2,5-3$ UW deberemos administrar tratamiento farmacológico intensivo (con inotropo -levosimendan- y vasodilatador oral o intravenoso -sildenafil-), con el fin de mejorar los resultados quirúrgicos y evitar el fracaso del VD.
- En el caso de que el GTP sea mayor de 16-20 mmHg y la RVP $> 3-5$ UW (sobre todo si alguna de estas dos determinaciones coexiste con una PAPS > 60 mmHg), administraremos tratamiento farmacológico intensivo y

comprobaremos con test vasodilatador agudo con nitroprusiato (CCD) que se trata de HP "reversible".

- o En caso de mejoría de los parámetros hemodinámicos podremos someter el paciente a cirugía.
- o En caso de no mejoría: la elección del tratamiento será individualizada: o bien continuaremos con tratamiento médico en la unidad de IC o bien someteremos al paciente a IQ.

Algoritmo de manejo



El control de la PAP posterior a la IQ se realizará mediante ecocardiografía.

b) Procedimientos terapéuticos:

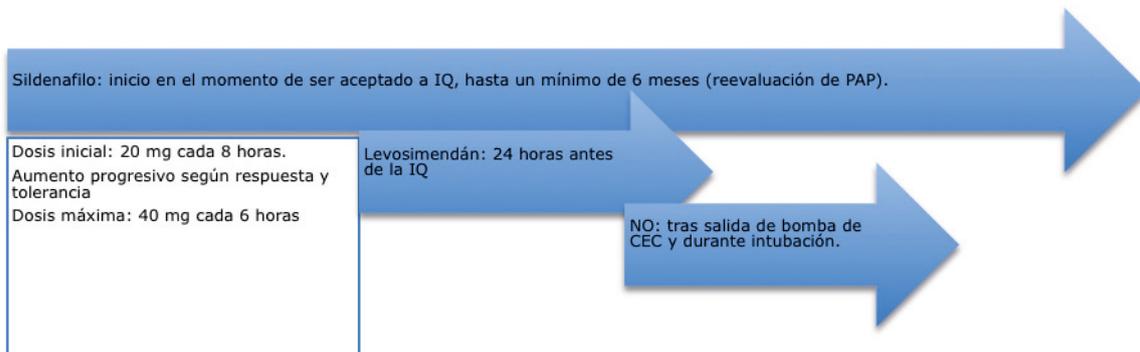
Si no existe contraindicación, en el momento de ser aceptados para ser sometidos a cirugía cardíaca se iniciará tratamiento con sildenafil oral (dosis inicial de 20 mg cada 8 horas y aumento progresivo según respuesta y tolerancia hasta dosis máxima de 40 mg cada 6 horas/1 comprimido cada 2 horas respetando las horas de sueño). Cinco días antes de la fecha de la cirugía, los pacientes deberán ingresar en el hospital, se les realizará una analítica y un ecocardiograma (en caso de que el último

realizado sea anterior a los últimos 3 meses) para evaluar el grado de HP y se les administrará levosimendán intravenoso 24 horas antes de la cirugía.

Tras la salida de bomba de CEC se iniciará NOi que se mantendrá mientras se encuentren intubados, con una reducción progresiva previa a su suspensión y no deberá suspenderse la administración de sildenafil, que podrá hacerse por vía intravenosa.

Al alta el paciente deberá continuar, además de con el tratamiento acorde a su enfermedad específica, con sildenafil oral durante al menos 6 meses, momento en el que deberá reevaluarse su PAP con ecocardiografía y en el caso de mejoría, podrá suspenderse.

Tratamiento farmacológico



6. CRITERIOS DE EVALUACIÓN DEL PROTOCOLO

CRITERIO	INDICADOR	EXCEPCIONES	ESTÁNDAR
Calidad tratamiento	Nº pacientes sometidos a IQ con HP con aplicación del protocolo/ nº pacientes sometidos a IQ con HP		100%
Calidad selección población	Nº pacientes sometidos a IQ con HP con ETT realizado en los 3 meses previos a la IQ/ nº pacientes sometidos a IQ con HP		100%

7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Juan F. Delgado et al. La circulación pulmonar en la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(3):334-45.
- (2) Marco Guazzi, Md, phd, Facc; Barry a. Borlaug, Md, Facc. Hipertensión pulmonar debida a cardiopatía izquierda. *Circulation*. 2012;126:975-990.
- (3) Unidad Multidisciplinar de Hipertensión Pulmonar. Protocolos de actuación en hipertensión pulmonar. Edición 2014. Hospital Universitario 12 de octubre; 2014.
- (4) Joan Balcells y Jordi Rello. Alternativas terapéuticas actuales en la insuficiencia del ventrículo derecho tras cardiectomía. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2013;13(D):22-27
- (5) Elvira Barrios Garrido-Lestache. Identificación de pacientes de riesgo. Criterios de elegibilidad. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2013;13(D):2-6.
- (6) Jordi Rello, Puri Pérez-Terán. Hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2013;13(D):1.
- (7) Carlos Sáenz de la Calzada et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en tromboembolismo e hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 194-210.
- (8) María Angélica Corres Peiretti, José Luis Pérez Vela, Emilio Renes Carreño. Insuficiencia ventricular derecha en el seno de la cirugía cardíaca. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2013;13(D):7-13.
- (9) Jae Kwang Shim et al. Effect of oral sildenafil citrate on intraoperative hemodynamics in patients with pulmonary hypertension undergoing valvular heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132:1420-1425.
- (10) Aaron L. Trachte et al. Oral sildenafil reduces pulmonary hypertension after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:194-7
- (11) Hemang Gandhi et al. Effect of preoperative oral sildenafil on severe pulmonary artery hypertension in patients undergoing mitral valve replacement. *Indian J Pharmacol*. 2014 May-Jun; 46(3): 281-285.
- (12) Guerrero Orriach Jose L. Et al. Preoperative Levosimendán. A new way of organoprotection. *Current Pharmaceutical Design*, 2014; 20, 000-000.
- (13) Ersoy O. et al. Effectiveness of prophylactic levosimendan in high-risk valve surgery patients. *Cardiovasc J Afr*. 2013 Aug;24(7):260-4.
- (14) Irene Rovira Canudas. Experiencia actual con óxido nítrico inhalado en la insuficiencia de ventrículo derecho tras cirugía cardíaca. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2013;13(D):28-33.
- (15) Dimitrios Matamis MD et al. Inhaled NO and sildenafil combination in cardiac surgery patients with out-of-proportion pulmonary hypertension. *Circ Heart Fail*. 2012;5:47-53.

ANEXO I. DOCUMENTO DE CONSENSO ⁽¹⁾

El protocolo con el título "Protocolo de manejo de hipertensión pulmonar por cardiopatía izquierda pericirugía cardíaca" ha sido consensado por los siguientes servicios que participan en la aplicación del protocolo:

SERVICIO / UNIDAD	NOMBRE Y APELLIDOS
Cardiología	Ana Marcén Miravete, M ^a Teresa Blasco Peiró, Ana Portolés Ocampo, M ^a Luisa Sanz Julve, Esther Sánchez Insa, María Lasala Alastuey, Elena Rivero Fernández, M ^a Carmen Aured Guallar, Santiago Laita Monreal, Isabel Calvo Cebollero
UCI Postcardíaca	Cristina García Laborda
Cirugía Cardíaca	Jose M ^a Vallejo Gil, Juan Fernando Sorribas Berjón
Anestesiología y Reanimación	Blanca Izquierdo Villarroya

Responsable del protocolo:.....Ana Marcén Miravete

Fecha:07/09/2016

⁽¹⁾ En el formato electrónico únicamente deben figurar los Servicios y nombre de los profesionales en los que se ha delegado la facultad de consenso del protocolo.

ANEXO II: ALGORITMO