

## Corazón derecho y circulación pulmonar (I)

**Ventrículo derecho y circulación pulmonar: conceptos básicos**

Clifford R. Greyson

Department of Veterans Affairs Medical Center y Universidad de Colorado. Denver. Colorado. Estados Unidos.

La función principal del ventrículo derecho y de la circulación pulmonar es el intercambio de gases. Dado que el intercambio de gases se produce en membranas alveolares finas y altamente permeables, la presión pulmonar debe mantenerse baja para evitar el edema pulmonar, debido a que el ventrículo derecho y los pulmones están en serie con el ventrículo izquierdo y la circulación sistémica, y todo el gasto cardiaco debe pasar a través de los pulmones. Este sistema de baja presión y volumen alto somete al ventrículo derecho a exigencias completamente distintas de las que la circulación sistémica implica para el ventrículo izquierdo. Además, el ventrículo derecho y la circulación pulmonar deben amortiguar los cambios dinámicos en el volumen y el flujo sanguíneo resultantes de la respiración, los cambios posicionales y los cambios en el gasto cardiaco del ventrículo izquierdo.

Las adaptaciones necesarias para satisfacer estas exigencias contrapuestas tienen como consecuencia una capacidad de compensación reducida frente a un aumento de poscarga o presión. Desgraciadamente, un elevado número de procesos patológicos pueden tener como consecuencia aumentos agudos o crónicos en la poscarga. A medida que aumenta tal exceso de poscarga, puede aparecer insuficiencia cardiaca derecha y pueden sobrevenir repentinamente inestabilidad hemodinámica y muerte. Se han identificado varias vías bioquímicas que pueden participar en la adaptación apropiada o inadecuada a las sobrecargas de presión.

**Palabras clave:** Ventrículo derecho. Hipertensión pulmonar arterial. Insuficiencia cardiaca. Fisiología.

**The Right Ventricle and Pulmonary Circulation: Basic Concepts**

The primary purpose of the right ventricle and pulmonary circulation is gas exchange. Because gas exchange occurs in thin, highly permeable alveolar membranes, pulmonary pressure must remain low to avoid pulmonary edema; because the right ventricle and the lungs are in series with the left ventricle and the systemic circulation, the entire cardiac output must pass through the lungs. This low pressure, high volume system, makes dramatically different demands on the right ventricle compared with the demands made on the left ventricle by the systemic circulation. Moreover, the right ventricle and pulmonary circulation must buffer dynamic changes in blood volume and flow resulting from respiration, positional changes, and changes in left ventricular cardiac output.

The optimizations needed to meet these conflicting demands result in reduced capacity to compensate for increased afterload or pressure. Unfortunately, a large number of pathologic processes can result in acute and or chronic increases in afterload stress. As afterload stress rises, right heart failure may develop, and hemodynamic instability and death can occur abruptly. Several biochemical pathways have been identified that may participate in adaptation or maladaptation to excessive pressure loads.

**Key words:** Right ventricle. Hypertension. Pulmonary arterial. Heart failure. Physiology.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

**Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve****INTRODUCCIÓN**

Durante más de mil años, el concepto de circulación pulmonar se basó en las enseñanzas de Galeno, que consideraba que la sangre se generaba en el hí-

gado y, a continuación, el ventrículo derecho (VD) la repartía por los tejidos y órganos donde se consumía. Según Galeno, la sangre «se filtraba» hacia el ventrículo izquierdo (VI) directamente desde el VD a través de poros invisibles en el tabique inter-ventricular. Aunque hoy en día pueda resultar evidente que esta teoría es imposible, Galeno veía el movimiento sanguíneo como flujo y reflujo de bajo volumen<sup>1</sup>.

En el siglo XIII, Ibn al-Nafis de Siria rechazó la explicación de Galeno y especuló con que la sangre del VD llegaría al VI a través de los pulmones. Aunque merece ser reconocido por proponer la primera descripción acertada de la circulación pulmonar, sus obras se perdieron y se mantuvieron en un largo olvido hasta hace poco, y no parece pro-

Financiado por el United States Department of Veterans Affairs, y el United States National Heart, Lung and Blood Institute, becas R01-HL068606 and R01-HL49444

Correspondencia: Dr. C.R. Greyson.  
Cardiology 111B, Denver VAMC.  
1055 Clermont Street. Denver, CO 80220. Estados Unidos.  
Correo electrónico: Clifford.Greyson@UCDenver.edu;  
Clifford.Greyson@VA.gov

## ABREVIATURAS

$E_a$ : elastancia arterial efectiva.  
 $E_{máx}$ : elastancia máxima.  
 $E_{sf}$ : elastancia telesistólica.  
 HP: hipertensión pulmonar.  
 RVP: resistencia vascular pulmonar.  
 VD: ventrículo derecho.  
 VI: ventrículo izquierdo.

bable que influyeran en la comprensión de la fisiología circulatoria en Occidente<sup>2</sup>.

La primera descripción detallada del VD y de la circulación pulmonar que recibió una atención significativa en Occidente surgió casi a principios del siglo XVI en una disertación religiosa del español Miguel Servet. Debido a su obra, Servet fue posteriormente condenado a morir en la hoguera, aunque seguramente más por el carácter herético de su contenido religioso que por sus opiniones acerca de la fisiología circulatoria. En ella, Servet escribió que:

«[El espíritu vital] tiene su propio origen en el ventrículo izquierdo del corazón, y los pulmones tienen un papel importante en su desarrollo. Se trata de un espíritu enrarecido, producido por la fuerza del calor, de color amarillo rojizo (flavo) y de potencia igual a la del fuego. De manera que es una especie de vapor de sangre muy pura que contiene en sí mismo las sustancias del agua, aire y fuego. Se genera en los pulmones a partir de una mezcla de aire inspirado con la sangre elaborada y ligera que el ventrículo derecho del corazón comunica con el izquierdo. Sin embargo, esta comunicación no se realiza a través de la pared central del corazón, como comúnmente se cree, sino que, a través de un sistema muy ingenioso, la sangre fluye durante un largo recorrido a través de los pulmones. Elaborada por los pulmones, adquiere el tono amarillo rojizo y se vierte desde la arteria pulmonar hasta la vena pulmonar»<sup>3</sup>.

Este modelo, estrictamente basado en observaciones estructurales más que en mediciones experimentales, se aparta radicalmente de Galeno, pero al igual que hiciera Galeno anteriormente, Servet asumió que la sangre se producía y se consumía continuamente, en lugar de recircular<sup>3</sup>.

Cincuenta años más tarde, William Harvey desarrolló el primer modelo de circulación basado en experimentos. Pese a no ser la primera persona que describiera la circulación pulmonar, Harvey se considera el padre de la fisiología moderna, ya que fue el primero que realizó mediciones y cálculos detallados<sup>1</sup> que le permitieron deducir la existencia de la recirculación de la sangre y de-

mostrar el flujo sanguíneo pulmonar de forma experimental<sup>4</sup>.

Durante los 400 años siguientes se seguiría debatiendo acerca de la importancia del VD y, ya entrado el siglo XX, algunos investigadores seguían opinando que la única función del VD era proporcionar capacidad a la circulación pulmonar<sup>5,6</sup>. Tales investigaciones tempranas dieron lugar en gran medida a la creencia de que la insuficiencia cardíaca derecha constituía un problema limitado principalmente a la hipertensión pulmonar idiopática y a la cardiopatía congénita, una causa de muerte común. Sin embargo, ahora sabemos que la hipertensión pulmonar (HP) y la insuficiencia cardíaca derecha, lejos de ser infrecuentes, complican muchos otros procesos patológicos: la insuficiencia del VD es uno de los factores de predicción de mortalidad más fiables en la insuficiencia cardíaca izquierda<sup>7</sup>. La insuficiencia cardíaca derecha es la causa de la muerte de la mayoría de los 50.000 casos mortales de embolia pulmonar que tienen lugar en Estados Unidos cada año<sup>8</sup> y, según ciertas estimaciones, 2-6 personas/1.000 con enfermedad pulmonar crónica padecerán insuficiencia cardíaca derecha, con decenas de miles de casos nuevos al año<sup>9</sup>.

Este trabajo analiza la forma en que la interacción entre la circulación pulmonar y el VD contribuye al impacto de éstos en la salud y la enfermedad.

## DESARROLLO DE LA CIRCULACIÓN PULMONAR FETAL Y NEONATAL Y DEL VENTRÍCULO DERECHO

En la tercera semana de la gestación humana, la difusión pasiva de oxígeno en el embrión en desarrollo resulta insuficiente para soportar el metabolismo, la sangre se ha formado y el tubo cardíaco primitivo ha comenzado a latir; y a finales de la cuarta semana comienza la circulación activa. Entre la tercera y la quinta semana de gestación surgen distintos componentes de la circulación pulmonar y sistémica a partir de los pliegues y giros del tubo cardíaco primitivo, controlados por una compleja red de señales que incluye las vías del ácido retinoico y la neuregulina. Poco después, el VD y la circulación pulmonar empiezan a separarse del VI y la circulación sistémica por la formación del tabique interventricular a partir del cojín endocárdico, y se desarrollan las válvulas. En el nacimiento, suele haber concluido la septación completa del tabique interauricular y sólo el foramen oval permanece como comunicación potencial entre la aurícula derecha y la izquierda<sup>10-12</sup>.

En el embrión y el feto, el VD es la cámara dominante, ya que moviliza el 60% del gasto cardíaco total. Dado que el embrión recibe oxígeno y nu-

trientes de la placenta, sólo entre el 15 y el 25% del gasto cardiaco total entra en los pulmones. El resto del gasto cardiaco derecho pasa a la circulación sistémica, tanto a través del foramen oval hacia la aurícula izquierda como a través del conducto arterioso desde la arteria pulmonar a la aorta. Entre el 40 y el 60% del flujo aórtico descendente entra en la placenta a través de la arteria umbilical y a continuación vuelve por la vena umbilical al hígado o a través del conducto venoso a la vena cava inferior<sup>13,14</sup>.

En el nacimiento, la resistencia vascular pulmonar desciende rápidamente tras la expansión y oxigenación de los pulmones, y el gasto cardiaco ventricular derecho empieza a fluir principalmente a través de la arteria pulmonar hacia los pulmones. En ese momento, el aumento de la presión auricular izquierda provoca el cierre de la «válvula de lengüeta» unidireccional que es el foramen oval<sup>15</sup>. Al nacer, las presiones del VD siguen sobrepasando las presiones sistémicas, pero éstas comienzan a disminuir a las pocas horas o días<sup>16</sup>. Poco después, el *ductus* arterioso, controlado por la prostaglandina, empieza a cerrarse<sup>14</sup>, el VI se hipertrofia a medida que se hace cargo de la circulación sistémica y el VD se atrofia. A la edad de 3 semanas, generalmente la presión pulmonar ha disminuido por debajo de la presión sistémica y en la edad adulta el VD normal es incapaz de generar más de 40-60 mmHg<sup>17</sup>.

## CIRCULACIÓN PULMONAR ADULTA

La arteria pulmonar consiste en un vaso fino y elástico que se ramifica para abastecer a las arterias lobulares pulmonares, las arteriolas pulmonares y los capilares alveolares. La sangre sale de los capilares alveolares a través de las vénulas pulmonares y vuelve a la aurícula izquierda a través de un sistema de vénulas y ramificaciones pulmonares con estructura similar a la del árbol arterial pulmonar<sup>18-20</sup>. Dado que el intercambio de gases se produce en membranas finas y altamente permeables, la presión pulmonar debe ser baja para evitar el edema pulmonar por fuerzas de Starling elevadas<sup>21</sup>.

A diferencia de la circulación sistémica, en la que la capa media circunferencial de células de músculo liso de las arteriolas regula claramente la resistencia, las arteriolas pulmonares de menos de 70  $\mu$ m de diámetro parecen tener como mucho capas incompletas de músculo liso en la media, lo cual llevó en el pasado a suponer que la regulación del flujo sanguíneo se limitaba a vasos de más de 100  $\mu$ m de diámetro. Sin embargo, otros estudios han mostrado que dicha regulación también se produce en los microvasos pulmonares de entre 30 y 200  $\mu$ m<sup>22</sup>. La regulación está controlada por un mecanismo poco conocido, sensible al oxígeno, que puede ser

mediado por canales de potasio dependientes del calcio o del voltaje, radicales de oxígeno u otros mecanismos<sup>23</sup>, así como del óxido nítrico, las prostaglandinas, la endotelina y las catecolaminas<sup>24-26</sup>.

Generalmente se aplica una serie de conceptos para describir la resistencia al flujo en la circulación pulmonar y la «poscarga» consiguiente que se produce en el VD. La descripción más completa la proporciona la impedancia de entrada pulmonar. Sin embargo, la caracterización completa de la impedancia de entrada es muy compleja desde un punto de vista técnico, ya que requiere analizar el dominio de la frecuencia de la presión y del flujo midiéndolos simultáneamente<sup>27,28</sup>. No es fácil relacionar los factores derivados del dominio de la frecuencia con conceptos clínicos comunes, por lo que generalmente se prefieren modelos simplificados. El denominado modelo de Windkessel<sup>29</sup> abarca tres de los componentes principales de la impedancia de entrada: resistencia vascular pulmonar (RVP), distensibilidad arterial pulmonar y un componente dinámico denominado inductancia.

La RVP se define como la caída media de presión de la arteria pulmonar principal a la aurícula izquierda dividida por el gasto cardiaco medio, expresada en dyn/s/cm<sup>5</sup>. Para facilitar el cálculo, suelen utilizarse unidades Wood, definidas como la presión arterial pulmonar media menos la presión de enclavamiento capilar pulmonar media en mmHg, dividida por el gasto cardiaco en l/min. Una unidad Wood equivale a 80 dyn/s/cm<sup>5</sup>. La RVP está causada principalmente por la resistencia de los vasos pequeños, aunque la compresión extrínseca o la obstrucción mecánica de arterias más grandes (p. ej., por embolia) también puede alterar la RVP. La distensibilidad arterial pulmonar se refiere a las propiedades elásticas del sistema y se define como la proporción entre un cambio en el volumen y un cambio en la presión; la distensibilidad arterial pulmonar amortigua el flujo durante la expulsión del VD y reduce la presión del pulso de la arteria pulmonar. La inductancia describe la respuesta dinámica a cambios en el flujo debidos a la masa y la inercia de la sangre.

En los llamados modelos de parámetros agrupados (entre ellos el modelo de Windkessel), la resistencia se modela por medio de una o más resistencias eléctricas, la distensibilidad se modela por medio de un condensador y la inductancia por medio de un inductor o como resistencia en modelos más simplificados. Es posible realizar distintas combinaciones de estos elementos, pero generalmente se utilizan tres o cuatro modelos elementales en las investigaciones fisiológicas. Los modelos de Windkessel proporcionan estimaciones bastante mejores del comportamiento del sistema que la resistencia vascular pulmonar por sí sola.

**TABLA 1. Mediciones típicas de presión y resistencia comparadas en la circulación derecha e izquierda en adultos**

	Pulmonar/VD/AD	Sistémica/VI/Al
Presión (mmHg), media $\pm$ intervalo		
Media auricular	3 $\pm$ 2	7 $\pm$ 5
Sistólica ventricular	25	130
Diastólica ventricular	4 $\pm$ 3	8 $\pm$ 4
Media vascular	15 $\pm$ 5	85 $\pm$ 20
Resistencia vascular (dyn/s/cm <sup>5</sup> $\times$ m <sup>2</sup> ), media $\pm$ DE	123 $\pm$ 54	2.130 $\pm$ 450

AD: aurícula derecha; Al: aurícula izquierda; DE: desviación estándar; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

Adaptada de Davidson et al<sup>33</sup> y Grossman et al<sup>34</sup>.

Hay otros términos que se utilizan normalmente en los estudios fisiológicos, aunque la incoherencia existente en su definición en la literatura puede llevar a confusiones. La elastancia arterial efectiva se define como la proporción entre la presión sistólica final con el volumen de latido, aunque habitualmente el término «elastancia» es simplemente lo mismo que la distensibilidad. Esta sencilla medición agrupa componentes estáticos y dinámicos de impedancia y funciona bastante bien en estudios experimentales<sup>30,31</sup>. Aunque su uso ha sido más validado en el modelado de la circulación sistémica, también ha sido aplicado con éxito a la circulación pulmonar<sup>32</sup>.

## HIPERTENSIÓN PULMONAR

La tabla 1<sup>33,34</sup> muestra las presiones y resistencias típicas de las circulaciones pulmonar y sistémica. En condiciones normales, la RVP es 1/20 de la resistencia vascular sistémica, y la presión arterial pulmonar media no puede ser mucho más alta que la presión venosa central. Dado que un gradiente de presión de 5 mmHg a través de la circulación pulmonar basta para mantener un gasto cardiaco normal en condiciones normales de RVP y presiones de llenado del VI normales, normalmente es necesaria la función contráctil mínima del VD para mantener el gasto cardiaco, lo que permite cirugías de reparación de cardiopatías congénitas del tipo Fontan, en las que el VD queda completamente excluido de la circulación pulmonar<sup>35</sup>.

En contraste con la atención a la impedancia vascular pulmonar prestada por los fisiólogos experimentales, los médicos se centran principalmente en la presión arterial pulmonar como concepto operativo fundamental, definiendo la hipertensión pulmonar (HP) como la presión arterial pulmonar media > 25 mmHg, o una presión máxima > 35 mmHg. Sin embargo, la presión arterial pulmonar aumenta con la edad, el intervalo de normalidad es amplio<sup>36</sup> y la presión arterial pulmonar es una función de la resistencia vascular pulmonar, el gasto cardiaco y la presión a la salida de las venas

pulmonares. Por lo tanto, centrarse únicamente en la presión de la arteria pulmonar oculta la etiología y las posibles opciones terapéuticas para la HP.

En el pasado, la HP se dividía conceptualmente en aguda y crónica, y en primaria y secundaria. Dado que estos términos no proporcionaban información sobre su etiología o la posible terapia, la Organización Mundial de la Salud desarrolló un nuevo sistema de clasificación que se resume en la tabla 2<sup>37,38</sup>.

El grupo I de la HP (conocido generalmente como hipertensión arterial pulmonar) se define como la HP que surge de anomalías primarias en la anatomía o la función de la vasculatura pulmonar. Ello incluye hipertensión arterial pulmonar idiopática (anteriormente conocida como «hipertensión pulmonar primaria», término actualmente en desuso por los especialistas en HP pero que aún se utiliza). El grupo I de HP se debe generalmente a anomalías en la pared vascular de las arteriolas pulmonares, aunque también incluye la enfermedad venooclusiva pulmonar. Los cambios histológicos concretos subyacentes (analizados en detalle en otro lugar<sup>24,39</sup>) varían en cierta medida dependiendo de la etiología, pero en la mayor parte de los casos parece producirse una obstrucción mecánica al flujo y una reactividad reducida a los vasodilatadores, lo que se conoce como HP «fija» (si bien se trata de un término equivocado, ya que el proceso puede verse modificado por diversas terapias). A pesar de la escasa presencia, comparativamente, de la HP idiopática (con miles de nuevos casos anuales en todo el mundo), esta entidad recibe de los especialistas en HP un grado de atención desproporcionado.

El grupo II de HP (conocido generalmente como hipertensión venosa pulmonar) se define como HP debida a la transmisión retrógrada de presiones anormalmente elevadas a las venas pulmonares por diferentes causas. El grupo II de HP suele derivar de anomalías de la anatomía o la función del lado izquierdo del corazón —por ejemplo, disfunción sistólica o diastólica del VI o enfermedad de la válvula mitral y aórtica— y se trata fundamentalmente de un proceso pasivo con respecto a la vasculatura



**TABLA 2. Resumen de la Clasificación revisada de la HP de Venecia 2003<sup>38</sup>****Grupo I OMS: hipertensión arterial pulmonar (HAP)**

Idiopática (HAPI)

Familiar (HAPF)

Relacionada con otras enfermedades: enfermedad vascular del colágeno (p. ej., esclerosis sistémica), cardiopatías congénitas con cortocircuitos entre circulación pulmonar y sistémica, hipertensión portal, infección por el VIH, drogas, toxinas u otras afecciones

Asociada a afección venosa y/o capilar pulmonares

**Grupo II OMS: hipertensión pulmonar asociada a enfermedad del corazón izquierdo**

Enfermedad auricular o ventricular

Enfermedad valvular (p. ej., estenosis mitral)

**Grupo III OMS: hipertensión pulmonar relacionada con enfermedad pulmonar y/o hipoxemia**

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad intersticial pulmonar (EIP)

Trastornos respiratorios del sueño, hipoventilación alveolar

Exposición crónica a la altura

Anomalías del desarrollo pulmonar

**Grupo IV OMS: hipertensión pulmonar debida a enfermedad trombótica y/o embólica crónica**

Embolia pulmonar en las arterias pulmonares proximales o distales

Embolia de otra naturaleza, como células tumorales o parásitos

**Grupo V OMS: miscelánea**

OMS: Organización Mundial de la Salud.

pulmonar. El grupo II de la HP puede «revertirse» teóricamente mediante la corrección del proceso patológico subyacente que condujo a una presión elevada en la vena pulmonar. Sin embargo, en muchas situaciones (p. ej., estenosis mitral), los aumentos en la resistencia de la arteriola pulmonar pueden desarrollarse con el tiempo y hacerse irreversibles, supuestamente debido a mecanismos similares a los de ciertos tipos del grupo I de la HP. Aunque el grupo II de la HP es muy común (de hecho, algunos autores afirman que la causa más frecuente de insuficiencia cardiaca derecha es la insuficiencia cardiaca izquierda), no se sabe con certeza en qué medida contribuye realmente la insuficiencia cardiaca derecha en el grupo II a la mortalidad y en qué medida constituye simplemente un indicador de insuficiencia cardiaca izquierda más avanzada.

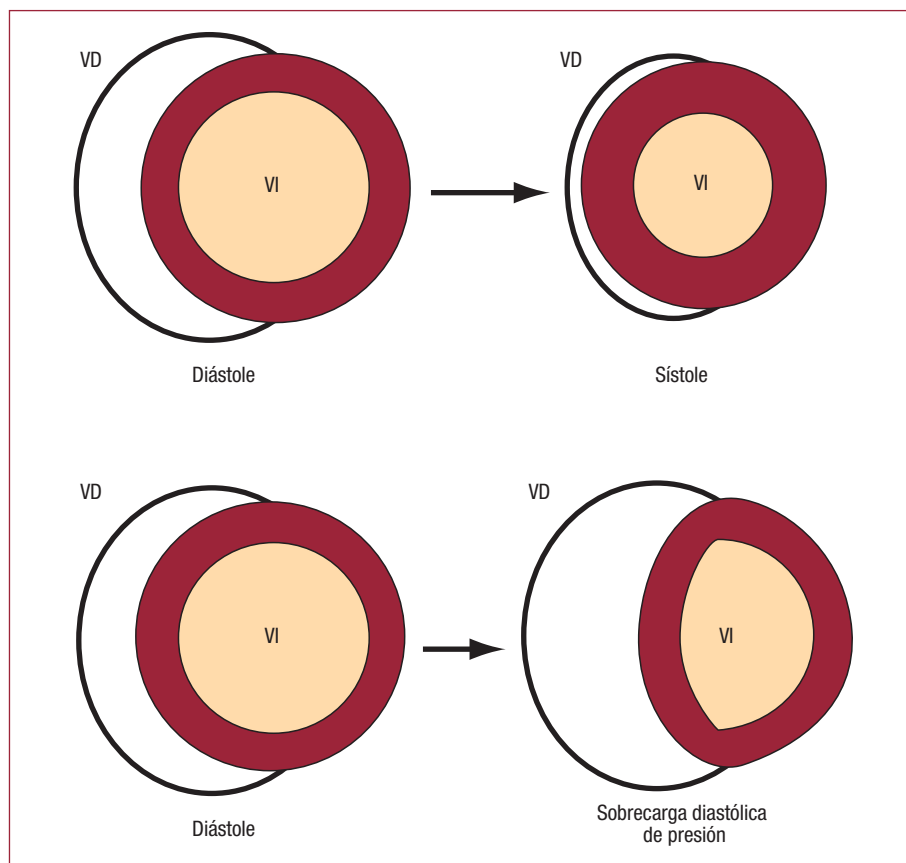
Los grupos III y IV de la HP se deben a alteraciones en las arteriolas pulmonares precapilares, pero en el grupo III dichas alteraciones derivan de enfermedades pulmonares o hipoxemia, y hasta cierto punto se puede considerar que es una respuesta fisiológica normal a estímulos externos. La vasoconstricción pulmonar hipóxica, mecanismo que normalmente adapta la perfusión pulmonar a la ventilación pulmonar, puede volverse patológica cuando demasiados segmentos del pulmón se vuelven hipóxicos y la RVP aumenta demasiado. La HP debida a procesos del grupo III puede revertirse por vasodilatadores como bloqueadores de canales de calcio, vasodilatadores pulmonares directos como el nitroprusiato y agentes inhalados como el óxido nítrico, pero con el tiempo pueden desarrollarse anomalías del sistema vascular pulmonar y volverse prácticamente permanentes como

en el grupo I de la HP. Además, la reversión de la vasoconstricción pulmonar hipóxica a través de medios extrínsecos puede empeorar la hipoxemia por un incremento del desajuste en la relación ventilación/perfusión. El grupo III de la HP probablemente representa más casos de HP que todos los demás grupos juntos, aunque la gravedad del grupo III de la HP tiende a ser algo menor que en los grupos I o IV<sup>9</sup>.

El grupo IV de la HP se debe a la obstrucción mecánica de arterias o arteriolas pulmonares derivadas de embolia pulmonar (crónica o aguda) y embolia tumoral. No hay estadísticas globales disponibles para este grupo, pero en Estados Unidos puede haber más de 600.000 casos de embolia pulmonar, que causan más de 60.000 muertes cada año<sup>8</sup>. El grupo V de la HP es un cajón de sastre que abarca procesos totalmente desconocidos o que no encajan en las categorías anteriores.

## ANATOMÍA DEL VENTRÍCULO DERECHO ADULTO

La anatomía del VD ha sido revisada en detalle por Ho et al<sup>40</sup>. Conceptualmente, el VD puede dividirse en un tracto de entrada (que comienza en el anillo tricúspide), una región apical y un tracto de salida del VD (que acaba en la válvula pulmonar). La pared libre del VD constituye el borde anterior del VD y consiste en media circunferencia relativamente fina de músculo, situada anterior al VI y al tabique interventricular. El VD suele tener un grosor < 1-3 mm, en comparación con los 10 mm de grosor de la pared libre ventricular izquierda, y comprende casi 1/6 de la masa total del corazón<sup>17</sup>. Funcionalmente, el tabique interventricular consti-



**Fig. 1.** Ilustración de los cambios de forma en el corazón durante la contracción. La sección circular del VI se contrae por una reducción uniforme de la superficie endocárdica, manteniendo una relación casi constante entre el volumen y el área superficial. El VD con forma semilunar se aplana durante la sístole, lo que lleva a un gran cambio de volumen con un cambio mínimo en el área de la pared libre del VD. Durante la sobrecarga grave de presión, el tabique interventricular se desplaza e incrementa el volumen diastólico del VD con un pequeño aumento en el área superficial de la pared libre del VD. Sin un incremento en el área, el VD no puede aumentar su contractilidad por el mecanismo de Frank-Starling. Al mismo tiempo, se produce una reducción en el área y el volumen sistólico final del VI que deriva en deficiencias en la función de bombeo del VI. (Tomada de Greyson CR. Crit Care Med. 2008;36:S57-65. Copyright 2008, con permiso de Lippincott, Williams & Wilkins<sup>46</sup>). VD: ventriculo derecho; VI: ventriculo izquierdo.

tuye la otra mitad del VD. Los fascículos musculares espirales forman una estructura contigua en forma de banda que une funcionalmente el VD y el VI, lo que da como resultado la transmisión de fuerza contráctil directamente del VI al VD<sup>17,41</sup>. Los fascículos transversales del eje corto del corazón van del vértice a la base, con formas que varían desde contornos prácticamente triangulares en el vértice a un aspecto de semiluna en la base. Esta forma compleja refleja la dificultad de evaluar el tamaño y la función del VD basándose en técnicas de imagen bidimensionales<sup>40</sup>, y también ilustra los grandes cambios en el tamaño y la forma del VD que se producen con diversas condiciones de carga.

### CIRCULACIÓN CORONARIA DEL VENTRÍCULO DERECHO

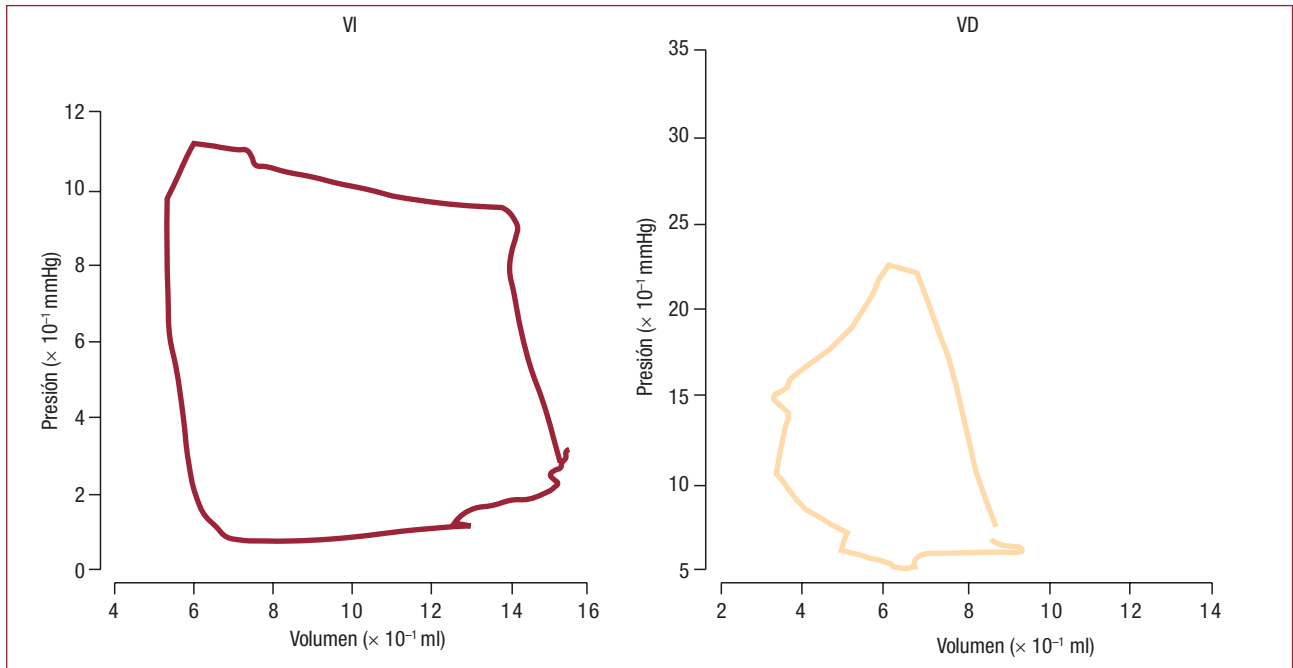
En la especie humana, el VD se perfunde en gran medida a través de la arteria coronaria derecha. En el VI, la perfusión miocárdica se produce sobre todo en diástole cuando la presión del tejido intramiocárdico desciende por debajo de la presión de la raíz aórtica. En condiciones de carga normales, la presión del tejido intramiocárdico del VD permanece por debajo de la presión de la raíz aórtica a lo largo del ciclo cardíaco, permi-

tiendo un flujo coronario continuo, pero en caso de sobrecarga aguda de presión del VD, el patrón de perfusión coronaria del VD empieza a acercarse al del VI<sup>42</sup>.

### CONTRACCIÓN NORMAL DEL VENTRÍCULO DERECHO

En el VI, el desarrollo de la presión ventricular y la expulsión de sangre se deben a la contracción concéntrica de la pared libre y el tabique del VI, junto con un movimiento de giro o «retorcimiento» del corazón. Por el contrario, la expulsión de sangre por el VD se produce con una contracción secuencial que comienza en el tracto de entrada y se mueve en ondas hacia el tracto de salida<sup>17,43</sup>. La expulsión normal del VD es obra tanto de una reducción en la superficie de la pared libre del VD como de una reducción en la distancia del septo a la pared libre del VD<sup>44,45</sup>.

La figura 1<sup>46</sup> esquematiza cómo el VD y el VI expulsan sangre (omitiendo cualquier movimiento de giro o ventricular). Dado que el área de la superficie de un cilindro es proporcional a su radio y el volumen es proporcional al cuadrado del radio, la fracción de expulsión en el VI es prácticamente proporcional al cuadrado del cambio en el área de la



**Fig. 2.** Comparación de las curvas de presión-volumen obtenidas en humanos con catéteres con micromanómetros y ventriculografía del VI (izquierda) y VD (derecha). Los bucles de presión-volumen en el VI son casi cuadrados, lo que simplifica la identificación de las fases de contracción y relajación isovolumétricas. Por el contrario, el bucle del VD es más triangular, con telesístole pobremente definida. (Tomada de Redington AN, et al. Br Heart J. 1998;59:23-30. Copyright 1988, con permiso de BMJ Publishing Group Ltd.<sup>49</sup>). VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

superficie endocárdica. Por el contrario, dada la mayor proporción entre superficie de área y volumen del VD, se produce una mayor fracción de expulsión por un cambio menor en el área de superficie que el que se necesitaría en el VI. La disposición en fuelle del VD no sólo permite grandes cambios en el volumen del VD con pequeños cambios en el área de superficie de la pared libre del VD, sino que también ayuda a amortiguar cambios respiratorios en la salida del VD<sup>47</sup> sin necesidad de alterar la función contráctil respiración a respiración.

Mientras que la configuración en serie de la circulación pulmonar y sistémica requiere que el volumen de latido medio del VD y del VI sea el mismo (en ausencia de cortocircuitos intracardiacos), el volumen diastólico final del VD suele ser algo mayor que el volumen diastólico final del VI, mientras que la fracción de expulsión es menor. A medida que la poscarga aumenta, el volumen diastólico final del VD se eleva, mientras que la fracción de eyección se reduce<sup>48</sup>.

La dinámica de la contracción del corazón suele analizarse en el contexto de curvas de relación entre presión y volumen, como muestra la figura 2<sup>49</sup>. La forma cuadrada del bucle de la relación entre presión y volumen del VI sugiere la definición de las fases de contracción y relajación isovolumétrica (volumen constante) y simplifica la identificación de la telesístole y el cierre de la válvula aórtica, que ocurren cerca del punto de inflexión de la fase de

eyección. Suga y Sagawa desarrollaron la metodología para describir la función ventricular izquierda en términos de una «elastancia variable en el tiempo», en la que la elastancia es igual a la pendiente de la relación presión-volumen en momentos específicos («isocrónica») del ciclo cardíaco<sup>50</sup>. Experimentalmente, se ha descubierto que la pendiente máxima de la relación presión-volumen del VI, llamada  $E_{m\acute{a}x}$ , suele producirse en la telesístole y está directamente relacionada con el estado contráctil del VI<sup>49</sup>. En la mayoría de los casos equivale esencialmente a la elastancia telesistólica ( $E_{sf}$ ). Por el contrario, la expulsión de sangre a través de la válvula pulmonar puede continuar incluso cuando la presión del VD decae debido a la inercia de la sangre en el circuito pulmonar de baja impedancia de entrada. Esta eyección tardía o «periodo pasivo»<sup>51</sup> hace que la identificación de la «telesístole» sea problemática en el VD y contribuye a una forma más triangular de la curva presión-volumen del VD. El resultado es que las curvas presión-volumen son más difíciles de interpretar en el VD que en el VI<sup>49,52</sup> y que la relación volumen-presión telesistólica no es necesariamente el método de elección para evaluar la función contráctil del VD<sup>53</sup>.

## ACOPLAMIENTO VENTRICULOVASCULAR

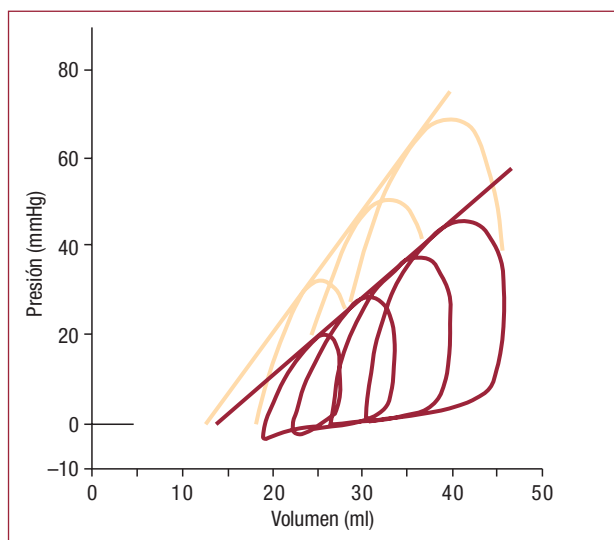
En cualquier sistema mecánico o eléctrico, la transmisión de energía de una parte del sistema a

otra se maximiza cuando la impedancia de salida de la parte productora de energía y la impedancia de entrada de las partes receptoras de energía del sistema son iguales. Como se ha descrito anteriormente, la elastancia está relacionada con la impedancia, de manera que la máxima transferencia de energía del ventrículo al sistema vascular se consigue si la elastancia ventricular ( $E_{m\acute{a}x}$ ) y la vascular ( $E_a$ ) son iguales<sup>54</sup>. Sin embargo, en el corazón palpitante, donde las propiedades mecánicas cambian con el tiempo, los estudios teóricos y experimentales han demostrado<sup>55</sup> que la máxima eficiencia de producción de trabajo (es decir, la relación entre trabajo sistólico y consumo de oxígeno) se alcanza cuando la proporción entre  $E_{m\acute{a}x}$  y  $E_a$  se acerca a 2. En condiciones normales, se ha descubierto experimentalmente que el acoplamiento ventriculovascular de la circulación sistémica prácticamente alcanza la máxima eficiencia. La telesístole del VD no está tan claramente definida y, en consecuencia, la  $E_{m\acute{a}x}$  es más difícil de definir. Ahora bien, varios investigadores han descubierto que el acoplamiento pulmonar vascular del VD puede analizarse de un modo similar y que, si la telesístole se define de modo práctico, el acoplamiento también es prácticamente óptimo en condiciones normales (es decir, la relación entre la  $E_{m\acute{a}x}$  del VD y la  $E_a$  de elastancia de la arteria pulmonar se acerca a 2)<sup>56,57</sup>.

### CONTRIBUCIÓN DEL VENTRÍCULO DERECHO AL GASTO CARDIACO

En 1943, Starr et al<sup>5</sup> lesionaron el VD en perros con el tórax abierto con un «soldador al rojo vivo» y hallaron pocas alteraciones en la circulación sistémica o la presión venosa. Conjeturaron que la pared libre del VD servía para proporcionar capacidad a la circulación pulmonar. Otros investigadores, por su parte, llegaron más tarde a conclusiones similares<sup>6</sup>, por lo que comenzó a decaer el interés en el VD.

Sin embargo, el desarrollo de la presión del VD es una combinación de interacciones entre la pared libre del VD, el tabique interventricular y la pared libre del VI<sup>58,59</sup>, y la importancia de la función contráctil de la pared libre del VD depende en gran medida de la resistencia vascular pulmonar y la presión del VD. Por ejemplo, mientras que la oclusión de la arteria coronaria derecha (ACD) y la disfunción contráctil de la pared libre del VD pueden tener poco impacto en el desarrollo de presión por el VD o la hemodinámica sistémica en condiciones normales, la isquemia del VD deriva en hipotensión sistémica cuando aumenta la resistencia vascular pulmonar<sup>60</sup>. La prueba experimental de la importancia de la función contráctil del VD obtuvo un mayor reconocimiento tras las series de casos de



**Fig. 3.** Ejemplo de curvas presión-volumen del VD obtenidas en el corazón latiente aislado de un perro en condiciones basales (líneas rojas) y tras la estimulación inotrópica con adrenalina (líneas amarillas). Las series de curvas en cada caso se obtienen variando la resistencia de salida. Obsérvese que prácticamente puede trazarse una línea recta tangencial a cada bucle en una condición particular; aunque la telesístole es difícil de identificar, esta línea es prácticamente equivalente a la relación presión-volumen sistólica final obtenida en ventrículos izquierdos aislados, donde la pendiente es un reflejo del estado contráctil subyacente. (Tomada de Maughan WL, et al. *Circ Res.* 1979;44:309-15. Copyright 1979, con permiso de Wolters Kluwer Health<sup>52</sup>). VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

Cohn de infartos aislados de VD con inestabilidad hemodinámica, y la evidencia posterior de que la disfunción contráctil del VD en el contexto de un infarto de miocardio (IM) derivaba en un aumento sustancial de la morbilidad y la mortalidad<sup>61,62</sup>.

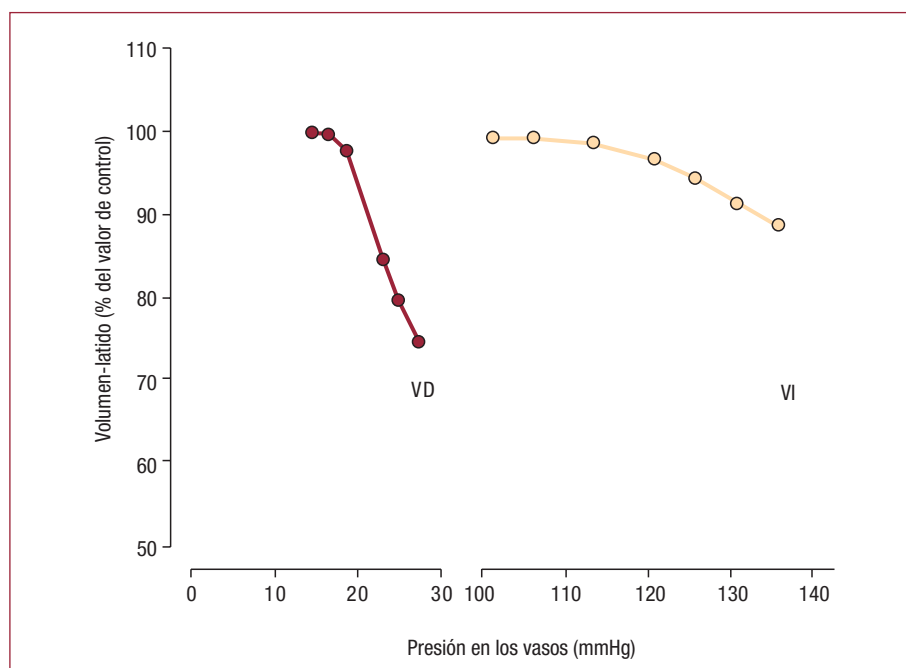
### RESPUESTA DEL VENTRÍCULO DERECHO A UN INCREMENTO AGUDO DE LA PRESIÓN

Durante más de un siglo se ha estudiado cómo responde el corazón a la sobrecarga de presión, empezando por los esfuerzos de Otto Frank para sistematizar el estudio de la función ventricular<sup>63</sup>. Suga y Sagawa ampliaron y desarrollaron estos conceptos durante las décadas de los sesenta y los setenta, hasta tal punto que la relación entre volumen y presión es hoy objeto de discusiones habituales en un contexto clínico<sup>64</sup>. La figura 3 muestra curvas presión-volumen en un VD aislado a medida que se altera la presión telesistólica. Cada bucle representa un solo ciclo cardíaco<sup>52</sup>. En términos generales, sobre una escala fisiológica, el volumen sistólico final es casi inversamente proporcional a la presión sistólica final, mientras que el volumen-latido (y, por lo tanto, el trabajo por latido) aumenta conforme lo hace el volumen diastólico final.

Sin embargo, en comparación con el VI, el VD adulto tiene una capacidad muy limitada para producir presiones elevadas. Dichos límites se ilustran



**Fig. 4.** Comparación del efecto de presión de eyección en la fracción de eyección en el VD y el VI. Obsérvese que, para cualquier incremento en la presión de eyección, el descenso de la fracción de eyección es mucho mayor en el VD que en el VI. (Tomada de Heart Disease, Braunwald E, ed. by Wiederman HP, Saunders Company, 1997, p. 1606, Copyright 1997, con permiso de Elsevier<sup>65</sup>). VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.



en la figura 4, que muestra que el volumen-latido disminuye mucho más deprisa en el VD que en el VI a medida que aumenta la presión media de expulsión<sup>65</sup>. La ley de Laplace ayuda a explicar la menor capacidad del VD para contraerse frente a una carga. En primer lugar, la pared libre más fina del VD experimenta un mayor aumento en la tensión de la pared con incrementos en la presión del VD. En segundo lugar, el radio de curvatura del VD aumenta durante la contracción, en lugar de disminuir como sucede en el VI, lo que significa que la reducción de la tensión en función de la forma durante la contracción debido al radio de curvatura decreciente no se produce en el VD como en el VI<sup>66</sup>. También parece haber diferencias bioquímicas, ya que el miocardio del VD está más capacitado para la contracción rápida<sup>67</sup>, aunque todavía es incierto si las diferencias en la composición de isoformas de la cadena pesada de la miosina explican este hecho, ya que las diferencias entre el VD y el VI en la expresión de las isoformas de la miosina están presentes en los roedores<sup>68</sup>, pero no en los perros<sup>69</sup>.

Varios mecanismos pueden contribuir al incremento de la función contráctil en el contexto de un aumento de la demanda. Entre ellos figuran el efecto Anrep (autorregulación homeométrica), el mecanismo de Frank-Starling (conocido en ocasiones como autorregulación heterométrica) y el inotropismo inducido por catecolaminas.

El efecto Anrep es un incremento intrínseco de la función contráctil que se produce como respuesta a un incremento de la poscarga en ausencia de cambios regulatorios externos como la estimulación por

catecolaminas. El efecto Anrep puede demostrarse en tiras aisladas de músculo<sup>69</sup>, pero su presencia *in vivo* ha sido controvertida. Algunas pruebas indican que el efecto Anrep es el mecanismo primario para la adaptación inicial a la sobrecarga de presión en el VD<sup>70,71</sup>, aunque puede ser más importante en el VD de neonatos que en el VD de adultos.

El mecanismo de Frank-Starling se ha considerado a menudo como el medio principal por el que el corazón se adapta a una mayor exigencia, pero las diferencias de forma entre el VD y el VI alteran el funcionamiento del mecanismo de Frank-Starling. Tanto en el VD como en el VI, un aumento en la presión sistólica final suele ir acompañado de un incremento tanto en el volumen sistólico final como en el diastólico final. Sin embargo, en el VD en condiciones de carga normales, gran parte del aumento del volumen se debe a un aumento en la distancia entre el septo y la pared libre del VD, con un incremento mucho menor en el área de superficie de la pared libre del VD. Dado que el incremento del área de pared libre del VD para un incremento determinado de la presión venosa central es pequeño, la implicación según el mecanismo de Frank-Starling es reducida. Por lo tanto, el mecanismo de Frank-Starling desempeña un papel menor en la adaptación del VD a un aumento en la poscarga con presiones del VD bajas que el que desempeña en el VI. Con una poscarga aumentada, a medida que el VD se vuelve más cilíndrico y se agotan otros mecanismos compensatorios, el mecanismo de Frank-Starling adquiere más importancia<sup>70,71</sup>. La estimulación simpática

también incrementa la función contráctil en el VD al igual que en el VI<sup>52</sup>.

## RESPUESTA DEL VENTRÍCULO DERECHO A UN INCREMENTO CRÓNICO DE LA PRESIÓN

Como ya se ha comentado, las presiones del VD suelen ser mayores que las presiones sistémicas en el feto y el neonato, pero disminuyen a los valores de los adultos durante los primeros días o las primeras semanas posteriores al nacimiento. Sin embargo, los VD de los neonatos pueden tolerar una HP persistente y los pacientes de cardiopatías congénitas toleran presiones suprasistémicas pulmonares durante años con escasas limitaciones (es el caso del síndrome de Eisenmenger)<sup>72</sup>. Por el contrario, una vez que el VD se atrofia y la presión disminuye, los futuros aumentos de presión (incluso los que se desarrollan en periodos prolongados) se toleran con dificultad. La razón de esta diferencia sigue siendo desconocida.

La hipertrofia del VD puede desarrollarse en las sobrecargas crónicas de presión<sup>73</sup>, aunque se desconoce si ello ayuda a normalizar la tensión de pared o conduce a una disfunción contráctil<sup>74</sup>. Al mismo tiempo, la dilatación del VD puede conducir a una mayor contractilidad según la ley de Frank-Starling.

Se han detectado numerosas alteraciones bioquímicas en varios modelos de sobrecarga crónica de presión en el VD<sup>75</sup>: modelos de sobrecarga de presión en el VD en roedores muestran una reexpresión de genes fetales<sup>76,77</sup> y alteraciones en proteínas metabólicas, proteínas asociadas al estrés y estructurales<sup>78,79</sup>, aunque hay pocos modelos en animales grandes y no siempre concuerdan con los hallazgos en roedores<sup>80</sup>. Los datos respecto a humanos, obtenidos de biopsias endocárdicas percutáneas, deberían interpretarse con precaución, dado que las alteraciones en el tabique del VD, del que suelen obtenerse las biopsias, pueden diferir de las alteraciones en la pared libre del VD, donde se produce gran parte de la alteración estructural.

## RESPUESTA DEL VENTRÍCULO DERECHO A UN AUMENTO CRÓNICO DEL VOLUMEN

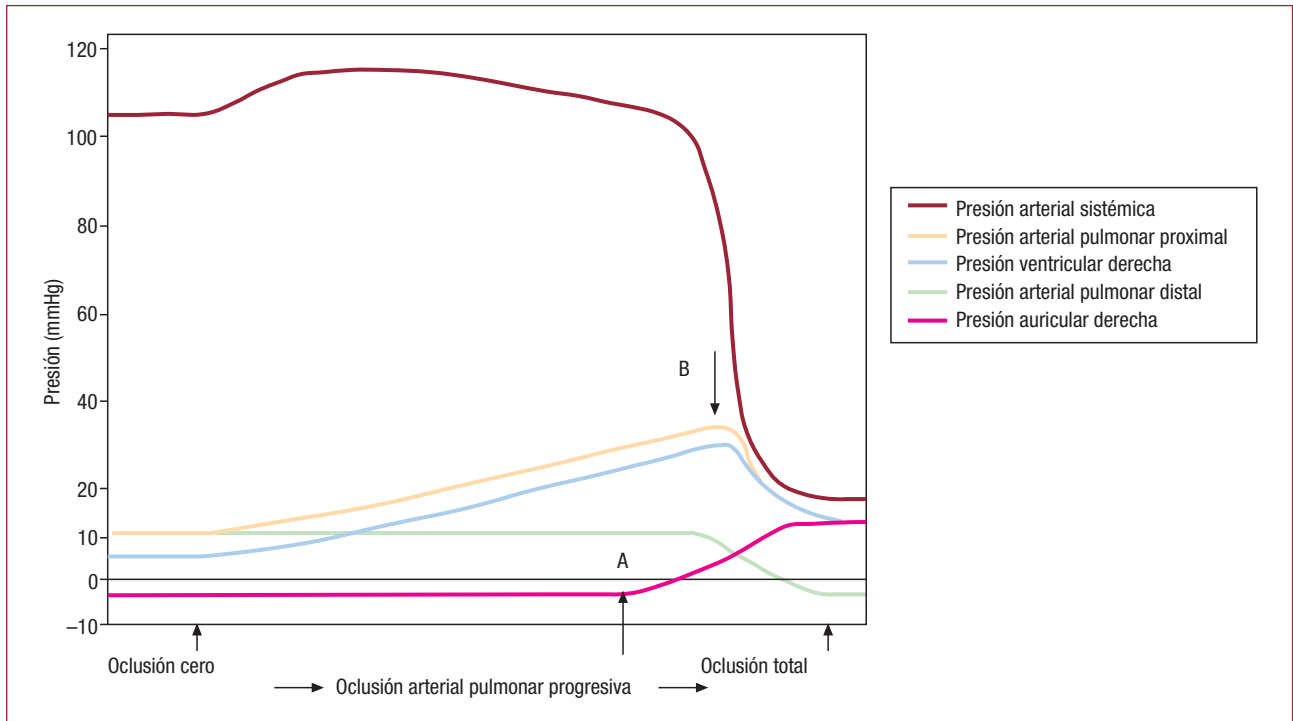
La sobrecarga del volumen del VD debida a cortocircuitos intracardiacos o regurgitación tricuspídea o pulmonar suele tolerarse bien, tal vez porque el VD está adaptado para acomodar grandes cambios de volumen. Experimentalmente, la sobrecarga crónica del volumen del VD no parece afectar a la función contráctil del VD<sup>81</sup>, y clínicamente los pacientes con sobrecarga de volumen debida a cardiopatías congénitas parecen mantenerse bien durante muchos años<sup>82</sup>.

Sin embargo, la dilatación severa del VD impide en último caso un mayor aumento del volumen (bien debido a constricción pericárdica, bien a causa de la arquitectura compartida del VD y el VI), de forma que los incrementos adicionales en el volumen del VD causan incrementos mínimos en la superficie de la pared libre del VD; en cambio, a medida que crece la presión del VD, se produce un aumento del volumen del VD a costa del VI. Esto se ve con más claridad en la embolia pulmonar, en la que el aporte de volumen puede afectar negativamente a la función del VI<sup>83</sup>.

## DESARROLLO DE INSUFICIENCIA CARDIACA DERECHA

La insuficiencia cardiaca derecha, definida como la incapacidad del VD para generar un flujo continuo adecuado con una presión venosa central normal<sup>46</sup>, puede aparecer y ser grave en respuesta a aumentos en la resistencia vascular pulmonar por muchas razones, como la obstrucción mecánica de la vasculatura pulmonar por embolia pulmonar o por vasoconstricción reactiva en respuesta a hipoxemia. Los datos experimentales obtenidos hace más de cincuenta años mostraban que el VD tiene una capacidad muy limitada para compensar tales cargas. La figura 5 muestra el resultado de la oclusión progresiva de la arteria pulmonar en perros con el tórax abierto<sup>84</sup>. Inicialmente, el aumento de presión en la arteria pulmonar se tolera bien, con una presión sistémica prácticamente inalterada (probablemente debido al efecto Anrep, como ya hemos analizado). En el punto A la presión venosa central empieza a elevarse, lo que resulta en un incremento de contractilidad según la ley de Frank-Starling; cuando la presión del VD llega al nivel crítico en el punto B, la presión sistémica disminuye de manera repentina y catastrófica.

El mecanismo de insuficiencia del VD y colapso hemodinámico en este punto se debe a la interacción de varios factores. Justo antes del colapso hemodinámico, puede producirse una reducción del gasto cardiaco como consecuencia de la interacción interventricular. A medida que el VD se dilata en respuesta a la sobrecarga de presión, la restricción del pericardio y de fascículos de fibras musculares compartidas del VD y el VI limitan una mayor dilatación del VD y aumenta la pendiente de la curva de relación presión-volumen diastólica del VD, de modo que a un mayor incremento en la presión del VD le corresponde un menor estiramiento de la pared libre del VD y, por lo tanto, menos reclutamiento de la función según la ley de Frank-Starling. Al mismo tiempo, el desplazamiento del septo interventricular disminuye la eyección del VI. La combinación deriva en una reducción neta del gasto car-



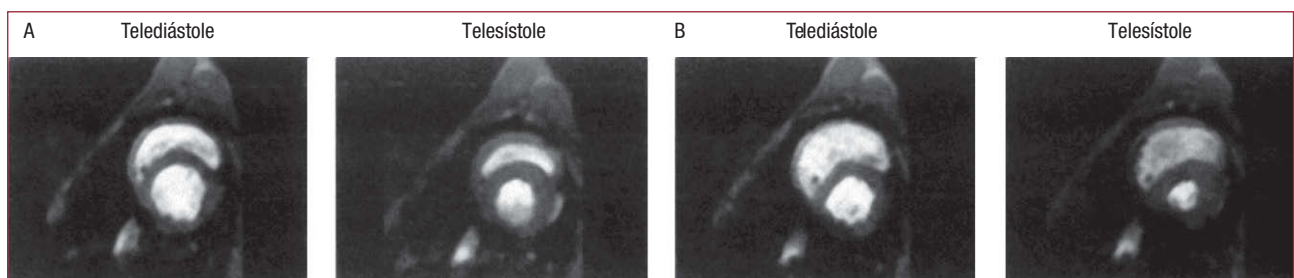
**Fig. 5.** Resultado de la oclusión progresiva de la arteria pulmonar de un perro con el tórax abierto. Inicialmente, un aumento progresivo en la presión de la arteria pulmonar se tolera bien, con una presión sistémica prácticamente inalterada. En el punto A la presión venosa central empieza a elevarse, lo que permite la implicación de la función según la ley de Frank-Starling, hasta que la presión del VD alcanza un nivel crítico en el punto B, donde la presión sistémica decae de manera repentina y catastrófica. (Tomada de Guyton AC, et al. *Circ Res.* 1954; 2:326-32. Copyright 1954, con permiso de Wolters Kluwer Health<sup>84</sup>). VD: ventrículo derecho.

diaco. La figura 6 muestra vistas del eje corto de corazones de perro sometidos a embolias pulmonares experimentales: gran parte del aumento del volumen del VD se produce a costa del volumen del VI<sup>85</sup>.

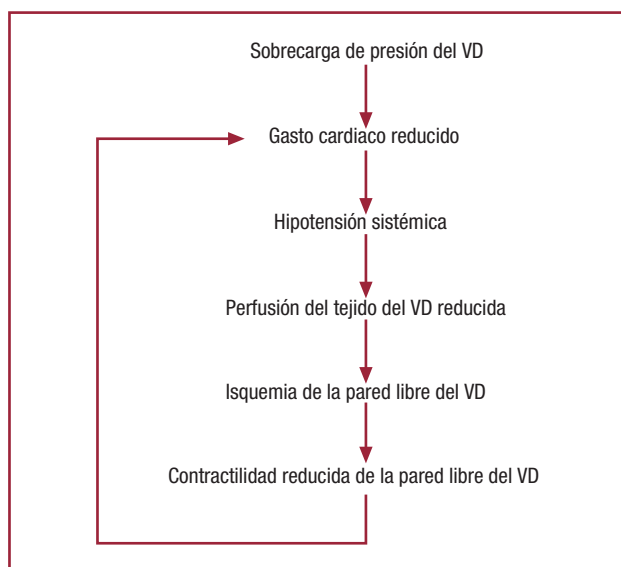
Una vez que el gasto cardíaco comienza a declinar, el colapso hemodinámico avanza rápidamente. La figura 7<sup>46</sup> esquematiza el mecanismo más probable de colapso hemodinámico: el aumento de la presión del RV debido a un aumento de la poscarga deriva en una reducción del gasto cardíaco e hipotensión sistémica; ello reduce la presión de perfusión del tejido del VD, que cuando desciende a niveles críticos, produce isquemia de la pared libre

del VD<sup>86,87</sup>. La isquemia del VD produce una reducción de la función contráctil, lo que afecta a la capacidad del VD para manejar la poscarga elevada del VD, reduce el gasto cardíaco e inicia una rápida espiral descendente que progresa hacia el colapso hemodinámico.

Dado que el colapso hemodinámico en este escenario suele ser repentino (y con frecuencia irreversible) y que la insuficiencia cardíaca derecha no se manifiesta en una presión venosa central elevada hasta que la compensación del VD está casi agotada, muchos (si no la mayoría) de los pacientes que presentan síntomas y signos de insuficiencia cardíaca derecha pueden hallarse en una situación he-



**Fig. 6.** Imágenes del eje corto del ventrículo de un perro obtenidas utilizando imágenes de resonancias magnéticas en diástole y en sístole, en condiciones previas al estudio (A) y tras la embolización pulmonar experimental (B). El aumento en la sobrecarga de presión del VD conduce a una dilatación diastólica del VD y un desplazamiento septal hacia el VI, lo que pone en peligro el llenado del VI y reduce el gasto del VI. (Tomada de Dell'Italia LJ. *J Appl Physiol.* 1995;78:2320-7. Copyright 1995, con permiso de la Sociedad Americana de Fisiología<sup>85</sup>). VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.



**Fig. 7.** Esquema propuesto para el mecanismo de descompensación hemodinámica repentina en el contexto de un aumento grave de la impedancia pulmonar de entrada. Una vez que la resistencia alcanza el nivel B en la figura 5, la salida del VD desciende a niveles críticos, lo que conduce a una hipotensión sistémica, precipitación de isquemia del VD, declive de la función contráctil intrínseca del VD, descenso de la salida del VD y una espiral descendente que progresa hasta el colapso hemodinámico y la muerte. Sin una intervención para reducir la impedancia pulmonar o aumentar el gasto cardíaco, este proceso sería irreversible. (Tomada de Greyson CR. Crit Care Med. 2008;36:S57-65. Copyright 2008, con permiso de Lippincott, Williams & Wilkins<sup>46</sup>). VD: ventrículo derecho.

modinámica límite, en la que la presión venosa central ha comenzado a elevarse pero la presión sistémica aún no ha comenzado a descender (entre los puntos A y B de la fig. 5). Evidencias experimentales recientes indican que la disfunción contráctil progresiva del VD no relacionada con la isquemia desemboca en sobrecarga aguda de presión en el VD<sup>25,88-90</sup> cercana a este límite y puede contribuir al repentino deterioro hemodinámico en pacientes con aparente estabilidad hemodinámica.

Hay varios mecanismos que pueden contribuir a la disfunción progresiva del VD en este contexto. Las anomalías del acoplamiento ventriculovascular pueden reducir la eficiencia de la transmisión de energía del VD a la circulación pulmonar<sup>25</sup>. Mientras que algunos investigadores creen que la isquemia crónica desempeña un papel en la insuficiencia cardíaca derecha, las intervenciones para aumentar la perfusión coronaria del VD en modelos de insuficiencia inducida por sobrecarga de presión no han mejorado de forma significativa la función contráctil del VD<sup>91</sup> y es evidente que la disfunción contráctil progresiva puede producirse en ausencia de signos de isquemia<sup>25,88-90</sup>. La activación de proteasas intracelulares como la calpaína<sup>92</sup> o la activación de vías apoptóticas (muerte celular programada)<sup>93,94</sup> pueden contribuir a la disfunción del VD. La inhibición de la calpaína parece atenuar

la disfunción<sup>92</sup> y reducir la apoptosis del VD<sup>94</sup> asociada a sobrecargas de presión. La calpaína puede producir disfunción contráctil a través de la degradación de proteínas de adhesión intercelular como la talina, que coordina la contracción cardíaca<sup>95,96</sup>. Un trabajo reciente ha identificado la tenascina, una proteína de unión a la matriz extracelular, como posible causa de insuficiencia cardíaca crónica<sup>97</sup>. Se desconoce si los cambios mencionados en la expresión génica son adaptativos o maladaptativos.

## IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN FUTURA

En teoría, la progresiva disfunción contráctil podría alterar el umbral en el que comienza la espiral descendente al colapso hemodinámico. Tal vez esto podría explicar por qué los pacientes con situaciones hemodinámicas pulmonares aparentemente estables pueden descompensarse repentinamente. Como posibilidad alternativa, la disfunción contráctil del VD podría hacer que un paciente fuera más susceptible al colapso hemodinámico tras un evento posterior que comprometiera aún más la contractilidad del VD. Un mejor conocimiento del mecanismo de la insuficiencia del VD en el contexto de la HP podría acrecentar el interés en este trastorno actualmente desatendido, y podría facilitar el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos que vayan más allá de la simple reducción de la impedancia vascular pulmonar y empiecen a abordar los mecanismos subyacentes a la insuficiencia del VD.

## BIBLIOGRAFÍA

- Schultz SG. William Harvey and the circulation of the blood: the birth of a scientific revolution and modern physiology. *News Physiol Sci.* 2002;17:175-80.
- West JB. Ibn al-Nafis, the pulmonary circulation, and the Islamic Golden Age. *J Appl Physiol.* 2008;105:1877-80.
- Cattermole GN. Michael Servetus: physician, Socinian and victim. *J R Soc Med.* 1997;90:640-4.
- Comtor JH Jr. Harvey's 1651 perfusion of the pulmonary circulation of man. *Circulation.* 1982;65:1-3.
- Starr I, Jeffers WA, Meade RH. The absence of conspicuous increments of venous pressure after severe damage to the RV of the dog, with discussion of the relation between clinical congestive heart failure and heart disease. *Am Heart J.* 1943;26:291-301.
- Kagan A. Dynamic responses of the right ventricle following extensive damage by cauterization. *Circulation.* 1952;5:816-23.
- Ghio S, Tavazzi L. Right ventricular dysfunction in advanced heart failure. *Ital Heart J.* 2005;6:852-5.
- Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement for healthcare professionals. Council on Thrombosis (in consultation with the Council on Cardiovascular Radiology), American Heart Association. *Circulation.* 1996;93:2212-45.



9. Naeije R. Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2:20-2.
10. Moorman A, Webb S, Brown NA, Lamers W, Anderson RH. Development of the heart: (1) formation of the cardiac chambers and arterial trunks. *Heart*. 2003;89:806-14.
11. Anderson RH, Webb S, Brown NA, Lamers W, Moorman A. Development of the heart: (3) formation of the ventricular outflow tracts, arterial valves, and intrapericardial arterial trunks. *Heart*. 2003;89:1110-8.
12. Anderson RH, Webb S, Brown NA, Lamers W, Moorman A. Development of the heart: (2) Septation of the atriums and ventricles. *Heart*. 2003;89:949-58.
13. Heymann MA. Control of the pulmonary circulation in the fetus and during the transitional period to air breathing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999;84:127-32.
14. Kiserud T, Acharya G. The fetal circulation. *Prenat Diagn*. 2004;24:1049-59.
15. Rudolph AM. The changes in the circulation after birth. Their importance in congenital heart disease. *Circulation*. 1970;41:343-59.
16. Emmanouilides GC, Moss AJ, Duffie ER Jr, Adams FH. Pulmonary arterial pressure changes in human newborn infants from birth to 3 days of age. *J Pediatr*. 1964;65:327-33.
17. Dell'Italia LJ. The right ventricle: anatomy, physiology, and clinical importance. *Curr Probl Cardiol*. 1991;16:653-720.
18. Singhal S, Henderson R, Horsfield K, Harding K, Cumming G. Morphometry of the human pulmonary arterial tree. *Circ Res*. 1973;33:190-7.
19. Huang W, Yen RT, McLaurine M, Bledsoe G. Morphometry of the human pulmonary vasculature. *J Appl Physiol*. 1996;81:2123-33.
20. Paredi PBarnes PJ. The airway vasculature: recent advances and clinical implications. *Thorax*. 2009;64:444-50.
21. Homik LA, Bshouty Z, Light RB, Younes M. Effect of alveolar hypoxia on pulmonary fluid filtration in situ dog lungs. *J Appl Physiol*. 1988;65:46-52.
22. Hillier SC, Graham JA, Hanger CC, Godbey PS, Glenn RW, Wagner WW Jr. Hypoxic vasoconstriction in pulmonary arterioles and venules. *J Appl Physiol*. 1997;82:1084-90.
23. Sommer N, Dietrich A, Schermuly RT, Ghofrani HA, Gudermann T, Schulz R, et al. Regulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction: basic mechanisms. *Eur Respir J*. 2008;32:1639-51.
24. Morrell NW, Adnot S, Archer SL, Dupuis J, Jones PL, MacLean MR, et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S20-31.
25. Kerbaul F, Rondelet B, Motte S, Fesler P, Hubloue I, Ewalenko P, et al. Effects of norepinephrine and dobutamine on pressure load-induced right ventricular failure. *Crit Care Med*. 2004;32:1035-40.
26. Pace JB. Sympathetic control of pulmonary vascular impedance in anesthetized dogs. *Circ Res*. 1971;29:555-68.
27. Brimiouille S, Maggiorini M, Stephanazzi J, Vermeulen F, Lejeune P, Naeije R. Effects of low flow on pulmonary vascular flow-pressure curves and pulmonary vascular impedance. *Cardiovasc Res*. 1999;42:183-92.
28. Segers P, Brimiouille S, Stergiopoulos N, Westerhof N, Naeije R, Maggiorini M, et al. Pulmonary arterial compliance in dogs and pigs: the three-element windkessel model revisited. *Am J Physiol*. 1999;277:H725-31.
29. Grant BJ, Paradowski LJ. Characterization of pulmonary arterial input impedance with lumped parameter models. *Am J Physiol*. 1987;252:H585-93.
30. Segers P, Steendijk P, Stergiopoulos N, Westerhof N. Predicting systolic and diastolic aortic blood pressure and stroke volume in the intact sheep. *J Biomech*. 2001;34:41-50.
31. Sunagawa K, Maughan WL, Burkhoff D, Sagawa K. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. *Am J Physiol*. 1983;245:H773-80.
32. Morimont P, Lambermont B, Ghuysen A, Gerard P, Kolh P, Lancellotti P, et al. Effective arterial elastance as an index of pulmonary vascular load. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294:H2736-42.
33. Davidson CJ, Bonow RO. Cardiac catheterization. En: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editores. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 372.
34. Grossman W, Baim DS. Cardiac catheterization, angiography and intervention. Philadelphia: Lea & Febiger; 1991.
35. De Leval MR. The Fontan circulation: a challenge to William Harvey? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2:202-8.
36. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation*. 2001;104:2797-802.
37. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:S5-12.
38. Hoeper MM. Definition, classification, and epidemiology of pulmonary arterial hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30:369-75.
39. Tuder RM. Pathology of pulmonary arterial hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30:376-85.
40. Ho SY, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart*. 2006;92 Suppl 1:i2-13.
41. Buckberg GD. The ventricular septum: the lion of right ventricular function, and its impact on right ventricular restoration. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;29 Suppl 1:S272-8.
42. Lowensohn HS, Khouri EM, Gregg DE, Pyle RL, Patterson RE. Phasic right coronary artery blood flow in conscious dogs with normal and elevated right ventricular pressures. *Circ Res*. 1976;39:760-6.
43. Meier GD, Bove AA, Santamore WP, Lynch PR. Contractile function in canine right ventricle. *Am J Physiol*. 1980;239:H794-804.
44. Santamore WP, Meier GD, Bove AA. Effects of hemodynamic alterations on wall motion in the canine right ventricle. *Am J Physiol*. 1979;236:H254-62.
45. Sakuma M, Ishigaki H, Komaki K, Oikawa Y, Katoh A, Nakagawa M, et al. Right ventricular ejection function assessed by cineangiography —Importance of bellows action. *Circ J*. 2002;66:605-9.
46. Greyson CR. Pathophysiology of right ventricular failure. *Crit Care Med*. 2008;36:S57-65.
47. Santamore WP, Amore JN. Buffering of respiratory variations in venous return by right ventricle: a theoretical analysis. *Am J Physiol*. 1994;267:H2163-70.
48. Santamore WP, Gray L Jr. Significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. Mechanism and clinical implications. *Chest*. 1995;107:1134-45.
49. Redington AN, Gray HH, Hodson ME, Rigby ML, Oldershaw PJ. Characterisation of the normal right ventricular pressure-volume relation by biplane angiography and simultaneous micromanometer pressure measurements. *Br Heart J*. 1988;59:23-30.
50. Suga H. Cardiac energetics: from E(max) to pressure-volume area. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2003;30:580-5.
51. Shaver JA, Nadolny RA, O'Toole JD, Thompson ME, Reddy PS, Leon DF, et al. Sound pressure correlates of the second heart sound. An intracardiac sound study. *Circulation*. 1974;49:316-25.
52. Maughan WL, Shoukas AA, Sagawa K, Weisfeldt ML. Instantaneous pressure-volume relationship of the canine right ventricle. *Circ Res*. 1979;44:309-15.
53. Karunanithi MK, Michniewicz J, Copeland SE, Feneley MP. Right ventricular preload recruitable stroke work, end-systolic pressure-volume, and dP/dtmax-end-diastolic volume relations compared as indexes of right ventricular contractile performance in conscious dogs. *Circ Res*. 1992;70:1169-79.

54. Sunagawa K, Maughan WL, Sagawa K. Optimal arterial resistance for the maximal stroke work studied in isolated canine left ventricle. *Circ Res.* 1985;56:586-95.
55. Burkhoff D, Sagawa K. Ventricular efficiency predicted by an analytical model. *Am J Physiol.* 1986;250:R1021-7.
56. Fourie PR, Coetzee AR, Bolliger CT. Pulmonary artery compliance: its role in right ventricular-arterial coupling. *Cardiovasc Res.* 1992;26:839-44.
57. Wauthy P, Pagnamenta A, Vassalli F, Naeije R, Brimiouille S. Right ventricular adaptation to pulmonary hypertension: an interspecies comparison. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;286:H1441-7.
58. Chow E, Farrar DJ. Effects of left ventricular pressure reductions on right ventricular systolic performance. *Am J Physiol.* 1989;257:H1878-85.
59. Damiano RJ Jr, La Follette P Jr, Cox JL, Lowe JE, Santamore WP. Significant left ventricular contribution to right ventricular systolic function. *Am J Physiol.* 1991;261:H1514-24.
60. Brooks H, Kirk ES, Vokonas PS, Urschel CW, Sonnenblick EH. Performance of the right ventricle under stress: relation to right coronary flow. *J Clin Invest.* 1971;50:2176-83.
61. Cohn JN, Guiha NH, Broder MI, Limas CJ. Right ventricular infarction. Clinical and hemodynamic features. *Am J Cardiol.* 1974;33:209-14.
62. Zehender M, Kasper W, Kauder E, Schonthalder M, Geibel A, Olschewski M, et al. Right ventricular infarction as an independent predictor of prognosis after acute inferior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993;328:981-8.
63. Sarnoff SJ, Berglund E. Ventricular function. I. Starling's law of the heart studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves in the dog. *Circulation.* 1954;9:706-18.
64. Suga H. Cardiac energetics: from E(max) to pressure-volume area. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2003;30:580-5.
65. Wiedemann HP, Matthay RA. Cor pulmonale. En: Braunwald E, editor. *Heart disease.* 5.<sup>a</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p. 1606.
66. Yin FC. Ventricular wall stress. *Circ Res.* 1981;49:829-42.
67. Rouleau JL, Paradis P, Shenasa H, Juneau C. Faster time to peak tension and velocity of shortening in right versus left ventricular trabeculae and papillary muscles of dogs. *Circ Res.* 1986;59:556-61.
68. Brooks WW, Bing OH, Blaustein AS, Allen PD. Comparison of contractile state and myosin isozymes of rat right and left ventricular myocardium. *J Mol Cell Cardiol.* 1987;19:433-40.
69. Alvarez BV, Perez NG, Ennis IL, Camilion de Hurtado MC, Cingolani HE. Mechanisms underlying the increase in force and Ca(2+) transient that follow stretch of cardiac muscle: a possible explanation of the Anrep effect. *Circ Res.* 1999;85:716-22.
70. De Vroomen M, Cardozo RH, Steendijk P, Van Bel F, Baan J. Improved contractile performance of right ventricle in response to increased RV afterload in newborn lamb. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;278:H100-5.
71. Hon JK, Steendijk P, Khan B, Wong K, Yacoub M. Acute effects of pulmonary artery banding in sheep on right ventricle pressure-volume relations: relevance to the arterial switch operation. *Acta Physiol Scand.* 2001;172:97-106.
72. Hopkins WE, Waggoner AD. Severe pulmonary hypertension without right ventricular failure: the unique hearts of patients with Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol.* 2002;89:34-8.
73. Kuehne T, Yilmaz S, Steendijk P, Moore P, Groenink M, Saaed M, et al. Magnetic resonance imaging analysis of right ventricular pressure-volume loops: in vivo validation and clinical application in patients with pulmonary hypertension. *Circulation.* 2004;110:2010-6.
74. Kret M, Arora R. Pathophysiological basis of right ventricular remodeling. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2007;12:5-14.
75. Bogaard HJ, Abe K, Vonk Noordegraaf A, Voelkel NF. The right ventricle under pressure: cellular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension. *Chest.* 2009;135:794-804.
76. Roncon-Albuquerque R Jr, Vasconcelos M, Lourenco AP, Brandao-Nogueira A, Teles A, Henriques-Coelho T, et al. Acute changes of biventricular gene expression in volume and right ventricular pressure overload. *Life Sci.* 2006;78:2633-42.
77. Zagorski J, Sanapareddy N, Gellar MA, Kline JA, Watts JA. Transcriptional profile of right ventricular tissue during acute pulmonary embolism in rats. *Physiol Genomics.* 2008;34:101-11.
78. Faber MJ, Dalinghaus M, Lankhuizen IM, Bezstarosti K, Dekkers DH, Duncker DJ, et al. Proteomic changes in the pressure overloaded right ventricle after 6 weeks in young rats: correlations with the degree of hypertrophy. *Proteomics.* 2005;5:2519-30.
79. Faber MJ, Dalinghaus M, Lankhuizen IM, Bezstarosti K, Verhoeven AJ, Duncker DJ, et al. Time dependent changes in cytoplasmic proteins of the right ventricle during prolonged pressure overload. *J Mol Cell Cardiol.* 2007;43:197-209.
80. Bauer EP, Kuki S, Zimmermann R, Schaper W. Upregulated and downregulated transcription of myocardial genes after pulmonary artery banding in pigs. *Ann Thorac Surg.* 1998;66:527-31.
81. Szabo G, Soos P, Bahrle S, Radovits T, Weigang E, Kekesi V, et al. Adaptation of the right ventricle to an increased afterload in the chronically volume overloaded heart. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:989-95.
82. Davlouros PA, Niwa K, Webb G, Gatzoulis MA. The right ventricle in congenital heart disease. *Heart.* 2006;92 Suppl 1:i27-38.
83. Belenkie I, Dani R, Smith ER, Tyberg JV. Effects of volume loading during experimental acute pulmonary embolism. *Circulation.* 1989;80:178-88.
84. Guyton AC, Lindsey AW, Gilluly JL. The limits of right ventricular compensation following acute increase in pulmonary circulatory resistance. *Circ Res.* 1954;2:326-32.
85. Dell'Italia LJ, Pearce DJ, Blackwell GG, Singleton HR, Bishop SP, Pohost GM. Right and left ventricular volumes and function after acute pulmonary hypertension in intact dogs. *J Appl Physiol.* 1995;78:2320-7.
86. Vlahakes GJ, Turley K, Hoffman JI. The pathophysiology of failure in acute right ventricular hypertension: hemodynamic and biochemical correlations. *Circulation.* 1981;63:87-95.
87. Gold FL, Bache RJ. Transmural right ventricular blood flow during acute pulmonary artery hypertension in the sedated dog. Evidence for subendocardial ischemia despite residual vasodilator reserve. *Circ Res.* 1982;51:196-204.
88. Greyson C, Xu Y, Cohen J, Schwartz GG. Right ventricular dysfunction persists following brief right ventricular pressure overload. *Cardiovasc Res.* 1997;34:281-8.
89. Muhlfeld C, Coulibaly M, Dorge H, Sellin C, Liakopoulos O, Ballat C, et al. Ultrastructure of right ventricular myocardium subjected to acute pressure load. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;52:328-33.
90. Schmitto JD, Doerge H, Post H, Coulibaly M, Sellin C, Popov AF, et al. Progressive right ventricular failure is not explained by myocardial ischemia in a pig model of right ventricular pressure overload. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35:229-34.
91. Belenkie I, Horne SG, Dani R, Smith ER, Tyberg JV. Effects of aortic constriction during experimental acute right ventricular pressure loading. Further insights into diastolic and systolic ventricular interaction. *Circulation.* 1995;92:546-54.
92. Greyson CR, Schwartz GG, Lu L, Ye S, Helmke S, Xu Y, et al. Calpain inhibition attenuates right ventricular contractile dysfunction after acute pressure overload. *J Mol Cell Cardiol.* 2008;44:59-68.
93. Dewachter C, Dewachter L, Rondelet B, Fesler P, Brimiouille S, Kerbaul F, et al. Apoptosis in load-induced right ventricular failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:A4148.

94. Mani SK, Shiraishi H, Balasubramanian S, Yamane K, Chellaiah M, Cooper G, et al. In vivo administration of calpeptin attenuates calpain activation and cardiomyocyte loss in pressure-overloaded feline myocardium. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008;295:H314-26.
95. Imanaka-Yoshida K, Enomoto-Iwamoto M, Yoshida T, Sakakura T. Vinculin, talin, integrin  $\alpha 6 \beta 1$  and laminin can serve as components of attachment complex mediating contraction force transmission from cardiomyocytes to extracellular matrix. *Cell Motil Cytoskeleton*. 1999;42:1-11.
96. Greyson C, Ahmad H, Schwartz GG, Lu L, Ye S, Xu Y. Calpain inhibition attenuates right heart failure and prevents talin degradation during acute pressure overload. En: American Heart Association 2009 Scientific Sessions [en prensa].
97. Hessel M, Steendijk P, Den Adel B, Schutte C, Van der Laarse A. Pressure overload-induced right ventricular failure is associated with Re-expression of myocardial tenascin-C and elevated plasma tenascin-C levels. *Cell Physiol Biochem*. 2009;24:201-10.