

Corazón derecho y circulación pulmonar (IV)

Tratamiento basado en la evidencia de la insuficiencia cardiaca derecha: una revisión sistemática de un campo empírico

Mehdi Skhiri^a, Sharon A. Hunt^a, André Y. Denault^b y François Haddad^a^aDivisión de Medicina Cardiovascular. Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford. Palo Alto. California. Estados Unidos.^bDepartamento de Anestesiología. Montreal Heart Institute y Universidad de Montreal. Montreal. Quebec. Canadá.

En los últimos años, varios estudios han indicado que la función ventricular derecha es un factor predictivo importante de la supervivencia en los pacientes con cardiopatías congénitas, hipertensión pulmonar o insuficiencia cardiaca izquierda. Nuestro conocimiento de la insuficiencia cardiaca derecha ha mejorado considerablemente a lo largo de las últimas dos décadas. En este artículo de revisión, nuestro objetivo es presentar de forma crítica la evidencia que subyace en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca derecha. Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura médica, con el empleo de PubMed y el informe más reciente del Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados, para identificar estudios realizados entre enero de 1975 y enero de 2010. La búsqueda se centró en ensayos observacionales y en ensayos controlados y aleatorizados, así como en los metaanálisis. Se revisa sistemáticamente la evidencia que subyace en el empleo de bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, óxido nítrico inhalado, warfarina o terapia de resincronización en la insuficiencia cardiaca derecha. Se comentan también los nuevos tratamientos que están surgiendo, como los moduladores metabólicos, así como algunos aciertos y errores en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca derecha.

Palabras clave: Insuficiencia cardiaca. Insuficiencia cardiaca aguda. Corazón derecho. Hipertensión pulmonar. Revisión sistemática.

Evidence-Based Management of Right Heart Failure: a Systematic Review of an Empiric Field

In recent years, several studies have shown that right ventricular function is an important predictor of survival in patients with congenital heart disease, pulmonary hypertension or left heart failure. Our understanding of right heart failure has improved considerably over the last two decades. In this review article, our objective was to provide a critical summary of the evidence underlying the management of right heart failure. A systematic review of the literature was performed using PubMed and the latest issue of the Cochrane Central Register of Controlled Trials to identify studies conducted between January 1975 and January 2010. The literature search encompassed observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses. The evidence underlying the use of beta-blockade, angiotensin-converting enzyme inhibitors, inhaled nitric oxide, hydralazine, warfarin, and resynchronization therapy in right heart failure was systematically reviewed. Emerging new therapies, such as metabolic modulators, and the pearls and pitfalls of managing right heart failure are also discussed in the article.

Key words: Heart failure. Acute heart failure. Right heart. Pulmonary hypertension. Systematic review.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, varios estudios han demostrado que la función ventricular derecha es un factor predictivo importante de la supervivencia en los pacientes con cardiopatías congénitas, hiperten-

sión pulmonar o insuficiencia cardiaca¹⁻³. En 2006, el National Heart, Lung and Blood Institute identificó la función y la insuficiencia del ventrículo derecho como una prioridad de investigación en la enfermedad cardiovascular⁴. Puede producirse un deterioro de la función ventricular derecha (VD) en diversos trastornos, como el infarto de miocardio del ventrículo derecho (IMVD), la embolia pulmonar aguda, la cardiopatía izquierda, la enfermedad del parénquima pulmonar, la enfermedad vascular pulmonar o la cardiopatía congénita⁵⁻¹⁰. Nuestro conocimiento de la insuficiencia cardiaca derecha (ICD) ha mejorado considerablemente en las últimas dos décadas. En este artículo de revisión,

Correspondencia: Dr. F. Haddad.
Division of Cardiovascular Medicine. Stanford University School of Medicine.
Palo Alto. 94305 California. Estados Unidos.
Correo electrónico: fhaddad@stanford.edu

ABREVIATURAS

BRDH: bloqueo de rama derecha del haz.
 BRE: bloqueadores de los receptores de endotelina.
 DAVD: displasia arritmógena del ventrículo derecho.
 EAC: ensayo aleatorizado y controlado con placebo.
 FEVD: fracción de eyección del VD.
 FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
 GC: gasto cardiaco.
 GPTT: gradiente de presión transtricupideo.
 HAP: hipertensión arterial pulmonar.
 HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.
 ICD: insuficiencia cardiaca derecha.
 ICI: insuficiencia cardiaca izquierda.
 IMVD: infarto de miocardio ventricular derecho.
 iNO: óxido nítrico inhalado.
 IRVP: índice de resistencia vascular pulmonar.
 NYHA: clase funcional de la New York Heart Association.
 PAD: presión auricular derecha.
 PAPm: presión arterial pulmonar media.
 PCP: presión capilar pulmonar enclavada.
 PDE5: fosfodiesterasa 5.
 PM6M: prueba de distancia recorrida en 6 minutos.
 ptdVD: presión telediastólica ventricular derecha.
 RVP: reparación o sustitución de válvula pulmonar.
 TdF: tetralogía de Fallot.
 TGV: transposición de grandes vasos.
 VD: ventrículo derecho.
 VI: ventrículo izquierdo.

nuestro objetivo es presentar de forma crítica la evidencia que subyace al tratamiento de la ICD. Comentamos también algunos aciertos y errores que sería útil tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes con ICD.

MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura médica con el empleo de PubMed y el informe más reciente del Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados, para identificar estudios realizados entre enero de 1975 y enero de 2010^{11,12}. La búsqueda se centró en ensayos observacionales y en ensayos controlados y aleatorizados con un mínimo de 5 pacientes. Se examinaron también capítulos de libros, metaanálisis, artículos de revisión y editoriales. Los términos de búsqueda utilizados

fueron corazón derecho, insuficiencia cardiaca, ventrículo derecho y tratamientos específicos, como bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), sildenafil, hidralazina, marcapasos, desfibriladores y cirugía cardiorrácica. Se llevaron a cabo también búsquedas con el empleo de los nombres comerciales específicos de las medicaciones.

Todos los artículos identificados mediante las búsquedas fueron evaluados por dos revisores y se exigió su consenso para la inclusión en la revisión. La extracción de datos la realizaron los dos investigadores independientes, utilizando un formulario predefinido. Se extrajeron los siguientes datos: métodos (diseño del estudio, método de asignación aleatoria, ocultación de la asignación, enmascaramiento para los investigadores, criterios de inclusión y exclusión), poblaciones (tamaño muestral, edad y sexo), características de los participantes, etiología de la enfermedad cardiaca, intervención (tratamiento, dosis, momento de aplicación y duración del uso y otras medicaciones), controles (participantes, tratamiento y dosis) y variables de valoración. Los principales estudios relevantes respecto al tratamiento de la ICD se presentan en un formato de tabla que resume el diseño del estudio y las principales variables de valoración. Cuando es pertinente, presentamos también recomendaciones basadas en declaraciones de consenso o directrices de publicación reciente^{1,3,13}. En los casos apropiados, citamos también entre paréntesis las recomendaciones de American College of Cardiology (ACC)/ American Heart Association (AHA) o European Society of Cardiology (ESC). Las recomendaciones se clasifican según su fuerza (I, IIa, IIb, III [contraindicado]) y el nivel de evidencia (A, B, C [consenso de expertos]).

DEFINICIÓN DE LA ICD COMO TRASTORNO SINTOMÁTICO Y PROGRESIVO

La ICD se define como un síndrome clínico complejo que puede ser consecuencia de cualquier trastorno cardiaco estructural o funcional que deteriore la capacidad del ventrículo derecho de alcanzar un llenado o una eyección apropiados¹. Las manifestaciones clínicas fundamentales de la ICD son: *a*) retención de líquidos que se manifiesta en forma de edema periférico o ascitis; *b*) disminución de la reserva sistólica o síndrome de bajo gasto cardiaco, que puede manifestarse en forma de intolerancia al esfuerzo, fatiga o alteración de la función mental, y *c*) arritmias auriculares o ventriculares. Desde el punto de vista funcional, el ventrículo derecho afectado puede estar en una situación subpulmonar (habitual) o sistémica (en las transposiciones de

TABLA 1. Etiología y mecanismos de la insuficiencia cardiaca derecha

Mecanismo de disfunción del VD	Etiología específica
Sobrecarga de presión	Insuficiencia cardiaca izquierda (causa más frecuente) Embolia pulmonar aguda (frecuente) Hipertensión pulmonar Obstrucción de ISVD VD de doble cámara VD sistémico (TGV)
Sobrecarga de volumen	Insuficiencia tricuspídea Insuficiencia pulmonar Comunicación interauricular Retorno pulmonar anómalo total o parcial Síndrome carcinoide (posible componente estenótico)
Isquemia e infarto	Isquemia o infarto de miocardio del VD
Proceso miocárdico intrínseco	Miocardopatía o proceso infiltrativo Displasia ventricular derecha arritmógena
Limitación de flujo de entrada	Estenosis tricuspídea Estenosis de vena cava superior
Malformación congénita compleja	Anomalía de Ebstein Tetralogía de Fallot Doble salida del VD con atresia mitral Ventrículo derecho hipoplásico
Enfermedad pericárdica	Pericarditis constrictiva

ISVD: infundíbulo de salida del VD; TGV: transposición de grandes vasos; VD: ventrículo derecho.

Adaptado de Haddad et al⁹ con permiso.

grandes vasos congénitas corregidas [I-TGV o d-TGV] tras una reparación de cambio auricular). Los pacientes pueden presentar un cuadro clínico de insuficiencia biventricular o de predominio de ICD.

Al considerar la ICD como un trastorno progresivo, se interpreta que los pacientes con disfunción ventricular asintomática se encuentran en las fases iniciales de la insuficiencia ventricular derecha¹. De manera análoga a los estadios propuestos para la insuficiencia cardiaca izquierda (ICI), los pacientes pueden progresar de una situación de riesgo de ICD (estadio A) a una disfunción ventricular derecha asintomática (estadio B), a la ICD (estadio C) y finalmente a la ICD refractaria (estadio D)¹. También resulta práctico clasificar la ICD en función de su carácter agudo o crónico.

TABLA 2. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de la hipertensión pulmonar revisada

- Hipertensión arterial pulmonar (HAP)
 - Idiopática (HAPI)
 - Familiar (HAPF)
 - Asociada a (HAPA):
 - Conectivopatía
 - Cortocircuito sistémico-pulmonar congénito
 - Hipertensión portal
 - Infección por VIH
 - Fármacos y toxinas
 - Otras (trastornos tiroideos, enfermedades de depósito de colágeno, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, trastornos mieloproliferativos crónicos, esplenectomía)
 - Asociada a afección significativa venosa o capilar
 - Enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP)
 - Hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP)
- Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
- Hipertensión pulmonar con cardiopatía izquierda
 - Cardiopatía auricular o ventricular izquierda
 - Valvulopatía izquierda
- Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades pulmonares y/o hipoxia
 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - Neumopatía intersticial
 - Respiración alterada en el sueño
 - Trastornos de hipoventilación alveolar
 - Exposición crónica a gran altitud
 - Anomalías del desarrollo
- Hipertensión pulmonar debida a enfermedad trombotica y/o embólica crónica (HPTEC)
 - Obstrucción tromboembólica de arterias pulmonares proximales
 - Obstrucción tromboembólica de arterias pulmonares distales
 - Embolia pulmonar no trombotica (tumor, parásitos, cuerpo extraño)
- Varios
 - Sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis, compresión de vasos pulmonares (adenopatía, tumor, mediastinitis fibrosante)

Reproducido con permiso de Simonneau et al¹⁰.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA ICD

El síndrome clínico de ICD puede ser consecuencia de trastornos del miocardio, el pericardio, el endocardio, los vasos pulmonares o el parénquima pulmonar (tabla 1). La ICI constituye la causa más frecuente de ICD. En la tabla 2 se resume la clasificación de la hipertensión pulmonar, una causa frecuente de ICD.

Tras el daño o la lesión miocárdicas iniciales, hay varios factores que pueden contribuir a la progresión de la insuficiencia del VD, como el momento en que se produce la tensión miocárdica (periodo adulto > pediátrico), el tipo de factor de tensión (sobrecarga de presión > sobrecarga de volumen), la isquemia miocárdica y la activación neurohormonal e inmunitaria^{7,8}. A escala molecular, el remodelado VD mal adaptado se ha asociado a un

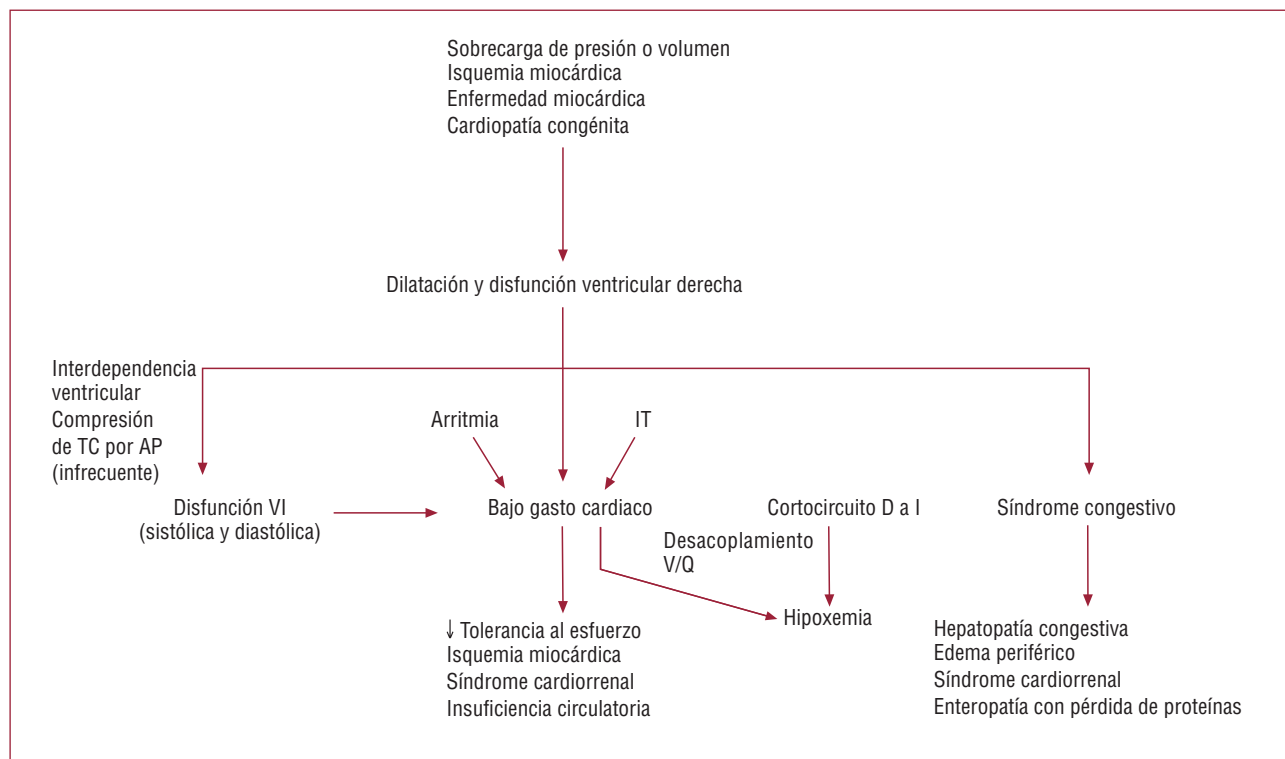


Fig. 1. Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca derecha (adaptado de Haddad et al⁸). IT: insuficiencia tricuspídea; TC: tronco común de la arteria coronaria izquierda; V/Q: ventilación-perfusión; VI: ventrículo izquierdo.

cambio de las isoformas de las proteínas contráctiles, una alteración del metabolismo cardíaco, cambios de las enzimas y los canales iónicos que intervienen en el acoplamiento de excitación-contracción en el miocito, remodelado de matriz y activación neurohormonal y de citocinas¹⁴⁻²¹. De las neurohormonas que intervienen en la insuficiencia del VD, la evidencia existente es más sólida para la angiotensina II, las catecolaminas y los péptidos natriuréticos¹⁹⁻²¹. Estudios recientes ponen de manifiesto que también pueden participar vías específicas de manera selectiva en el remodelado del VD. En el VD sometido a una sobrecarga de presión, Urashima et al han demostrado que los genes pueden estar regulados de manera diferente en presencia de esa sobrecarga respecto a lo que ocurre en el ventrículo izquierdo (VI) con la misma sobrecarga. Los genes expresados de manera diferente participaban en la vía de señalización de Wnt, la apoptosis, la migración de la polimerización de actina y el procesamiento del sistema de ubiquitina²². La diferencia de expresión de genes en el corazón derecho y el izquierdo no resulta extraña si se tiene en cuenta los distintos orígenes embriológicos del VD y el VI y sus diferentes entornos fisiológicos^{23,24}.

La interdependencia ventricular desempeña también un papel esencial en la fisiopatología de la ICD. Aunque siempre está presente, se hace más manifiesta cuando hay cambios en las condiciones de

carga, como las que se observan con la carga de volumen, la respiración o los cambios posturales súbitos²⁵. La interdependencia ventricular ayuda a mantener la hemodinámica en los estadios iniciales de la ICD. Los estudios experimentales han indicado que, en ausencia de una dilatación del VD, la contracción sistólica del VI contribuye en un 20-40% a la generación de presión sistólica del VD^{25,26}. La interdependencia ventricular diastólica contribuye a la aparición de la disfunción sistólica del VI en los pacientes con ICD. El crecimiento del VD o el aumento de la poscarga pueden desplazar el tabique intervenricular y aumentar la limitación pericárdica ejercida sobre el ventrículo izquierdo; ambos cambios pueden modificar la geometría ventricular izquierda y reducir la precarga y la contractilidad del VI (fig. 1)^{25,27}. La compresión del tronco común de la arteria coronaria izquierda por un tronco de la arteria pulmonar dilatada, como se observa ocasionalmente en la hipertensión arterial pulmonar (HAP), puede contribuir a la disfunción del VI²⁸. La insuficiencia tricuspídea y la isquemia persistente pueden contribuir también a la progresión de la ICD.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DE LOS PACIENTES CON ICD

Los objetivos de la evaluación inicial de los pacientes con ICD son caracterizar mejor su etiología,

su gravedad y su estado funcional, la presencia y la importancia de la lesión de órganos diana (disfunción renal, disfunción hepática) y la presencia de trastornos asociados. En los pacientes con ICD, la exploración física revela a menudo un edema de extremidades inferiores, distensión venosa yugular y un soplo holosistólico paraesternal compatible con insuficiencia tricuspídea. Puede observarse cianosis en los pacientes con un cortocircuito derecha-izquierda o un bajo gasto cardíaco grave.

La ecocardiografía desempeña un papel clave en el diagnóstico de las enfermedades del corazón derecho. Los signos ecocardiográficos pueden incluir crecimiento del VD, disfunción sistólica del VD, insuficiencia tricuspídea o hipertensión pulmonar, cardiopatías congénitas, valvulopatías o cardiopatía izquierda. La resonancia magnética (RM) se está convirtiendo en el patrón de referencia para la evaluación de la estructura y la función del corazón derecho. La obtención de una RM resulta especialmente útil en pacientes con cardiopatías congénitas complejas (p. ej., anomalía de Ebstein, VD hipoplásico), en pacientes en los que es importante una cuantificación precisa de la insuficiencia valvular, y para planificar intervenciones u operaciones quirúrgicas complejas o con fines de investigación⁸. Estudios recientes con el empleo de RM han puesto de manifiesto también el valor pronóstico de los volúmenes telediastólicos del VD y de la distensibilidad pulmonar evaluados mediante RM en la hipertensión arterial pulmonar^{29,30}. La angiografía mediante RM, la angiografía con tomografía computarizada o el cateterismo cardíaco pueden resultar especialmente útiles para descartar la enfermedad pulmonar tromboembólica crónica y para valorar malformaciones arteriovenosas complejas o defectos cardíacos congénitos. El cateterismo del corazón derecho es una parte importante de la evaluación de las enfermedades del corazón derecho. Las indicaciones para el cateterismo cardíaco derecho son la determinación de la impedancia o resistencia vascular pulmonar, las presiones pulmonares, la fracción de cortocircuito del gasto cardíaco y la vasorreactividad pulmonar. La prueba de esfuerzo también es muy útil para evaluar objetivamente el deterioro clínico en los pacientes con HAP o cardiopatías congénitas. Sin embargo, se recomienda precaución al realizar las pruebas de esfuerzo máximo en pacientes con enfermedad vascular pulmonar grave (se ha considerado contraindicada en un reciente documento de consenso de la AHA sobre la cardiopatía congénita)³.

Las pruebas basales de la función renal y hepática, las concentraciones de albúmina y ácido úrico y los valores del péptido natriurético tipo B pueden ser de especial interés para determinar el pronóstico de la cardiopatía derecha³¹⁻³⁷. En los pacientes con

hipoalbuminemia grave, debe descartarse la enteropatía con pérdida de proteínas mediante una determinación de alfa-1-antitripsina en heces. La electrocardiografía forma parte de la evaluación habitual y permite determinar el ritmo cardíaco, la duración del QRS o la presencia de un bloqueo de la conducción auriculoventricular.

Otras exploraciones deben individualizarse en función de la etiología sospechada de la ICD. En los pacientes con HAP, a menudo se realiza de manera sistemática una gammagrafía de ventilación-perfusión, pruebas de la función pulmonar, oximetría durante una noche y serología de VIH y de conectivopatías (p. ej., prueba de anticuerpos antinucleares [ANA]). Con frecuencia se determina la alfa-1-antitripsina en heces para descartar la enteropatía con pérdida de proteínas. La biopsia pulmonar o cardíaca rara vez está indicada en los pacientes con una enfermedad cardíaca derecha aislada. El consejo genético debe aplicarse en los pacientes con cardiopatías congénitas o con displasia arritmógena del ventrículo derecho (DAVD). Según cuáles sean la etiología y la gravedad de la ICD, los pacientes son objeto de un seguimiento a intervalos diversos (generalmente, entre 3 meses y 1 año). Las directrices recientes respecto a la cardiopatía congénita y la HAP indican intervalos individualizados para el seguimiento en función del trastorno³.

TRATAMIENTO DE LA ICD

Perspectiva general del tratamiento de la ICD

El aspecto más importante del tratamiento de la ICD es su adaptación a la causa específica. A diferencia de lo que ocurre en los pacientes con miocardiopatía crónica isquémica o no isquémica, los pacientes con ICD presentan a menudo una poscarga significativamente anormal (p. ej., hipertensión pulmonar) o una valvulopatía (alteración pulmonar o tricuspídea adquirida o congénita). Así pues, no es de extrañar que el tratamiento de la ICD deba centrarse principalmente en la causa de este trastorno. Para tratar a los pacientes con ICD, también resulta útil dividir el síndrome de ICD en cuatro categorías clínicas diferentes: insuficiencia biventricular, insuficiencia ventricular derecha sistémica, insuficiencia ventricular derecha de predominio subpulmonar y síndrome de VD hipoplásico³. El tratamiento de los pacientes con un corazón derecho hipoplásico queda fuera del ámbito de esta revisión y se remite al lector a la reciente declaración de consenso de Warnes et al³.

Los objetivos fisiológicos del tratamiento de la ICD incluyen la optimización de la precarga, la poscarga y la contractilidad. La restricción de sodio y lí-

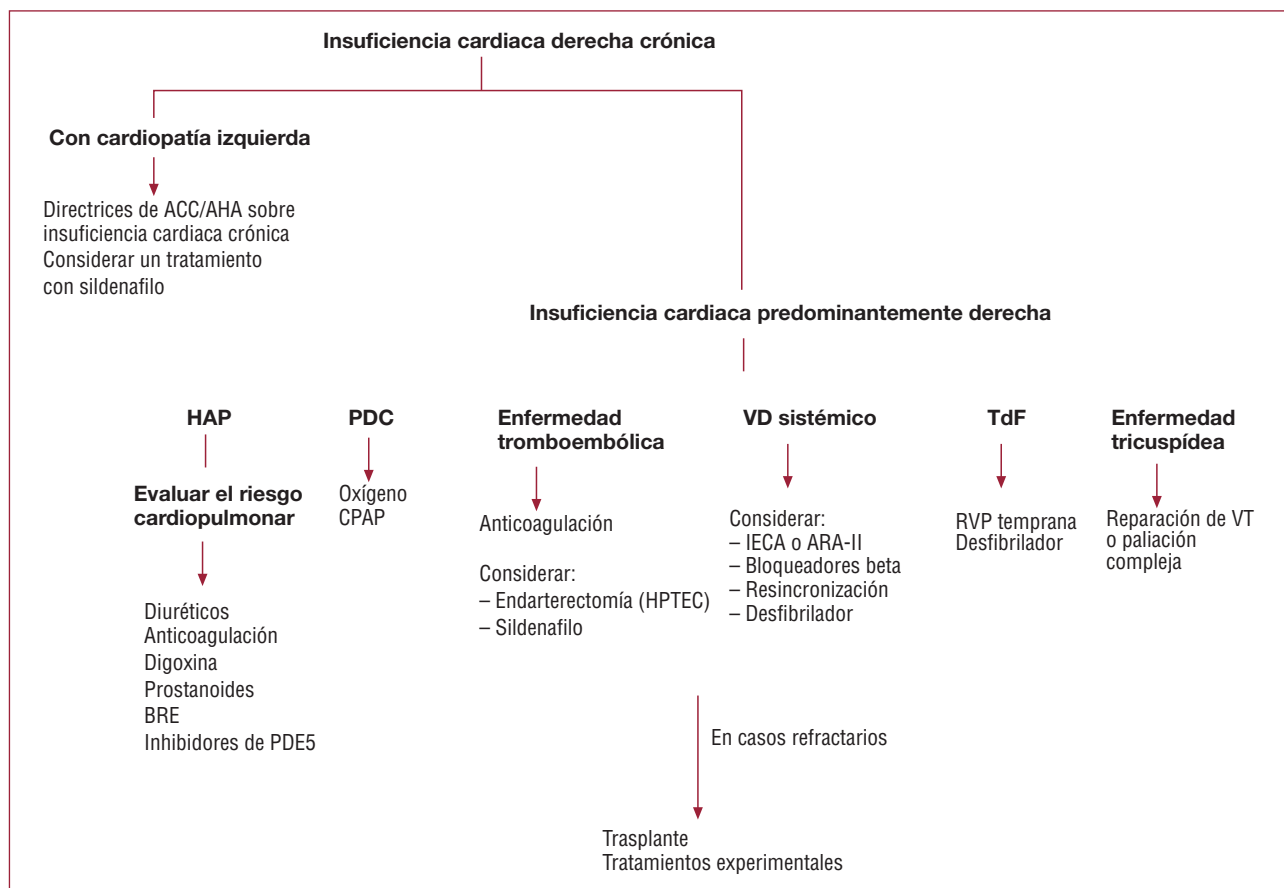


Fig. 2. Tratamiento del síndrome de insuficiencia cardiaca derecha crónica (adaptado con permiso de Haddad et al⁹). BRE: bloqueadores de los receptores de endotelina; CPAP: presión positiva continua de vías aéreas; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; PDC: presión de distensión continua; PDE5: fosfodiesterasa 5; RVP: reparación o sustitución de válvula pulmonar; TdF: tetralogía de Fallot; VD: ventrículo derecho; VT: válvula tricúspide.

quidos, así como un uso juicioso de diuréticos, ayuda a optimizar la precarga del VD. Desde el punto de vista clínico, la precarga óptima puede definirse como la que produce un gasto cardíaco óptimo sin causar disfunción renal. Aunque a menudo se percibe que los pacientes con ICD requieren mayores presiones de llenado, la mayoría de los pacientes pueden tener una precarga óptima con una presión auricular derecha normal (< 6 mmHg). Estudios clínicos pequeños indican también que la terapia de resincronización puede ser útil en algunos pacientes con ICD seleccionados³⁸⁻⁴¹. Como se comentará más adelante, solamente hay estudios pequeños que indiquen utilidad de los bloqueadores beta o los IECA en la ICD; estos resultados no se han confirmado en estudios más amplios. La prevención primaria de la muerte súbita con el empleo de desfibriladores se recomienda principalmente para pacientes con DAVD o tetralogía de Fallot^{42,43}. En el contexto de la ICD aguda, debe hacerse todo lo posible por evitar la hipotensión sistémica, puesto que ello podría conducir a isquemia miocárdica y mayor hipotensión. En las figuras 2, 3 y 4 se resume el tratamiento de la ICD aguda y crónica y de la HAP.

Evidencia que respalda el tratamiento de la ICD

En comparación con la evidencia en la que se basa el tratamiento de la ICI, el de la ICD no está bien respaldado por ensayos clínicos aleatorizados. Además, los ensayos clínicos realizados en pacientes con ICD no han dispuesto de la potencia estadística necesaria en las variables de valoración de mortalidad. En los pacientes con ICD, la evidencia más claramente establecida es la relativa a los pacientes con HAP¹⁻³. Sin embargo, en la HAP puede ser difícil diferenciar si los efectos favorables del tratamiento se deben a cambios de los vasos pulmonares o a efectos específicos en el VD; por consiguiente, a menudo analizamos los efectos del tratamiento de la HAP en el contexto de la unidad cardiopulmonar. En los pacientes con cardiopatías congénitas, los efectos del tratamiento no se han estudiado de manera uniforme en las distintas clases funcionales (clases de la New York Heart Association [NYHA]).

Dado que la prevalencia de la ICD es relativamente baja en comparación con la de la ICI, la

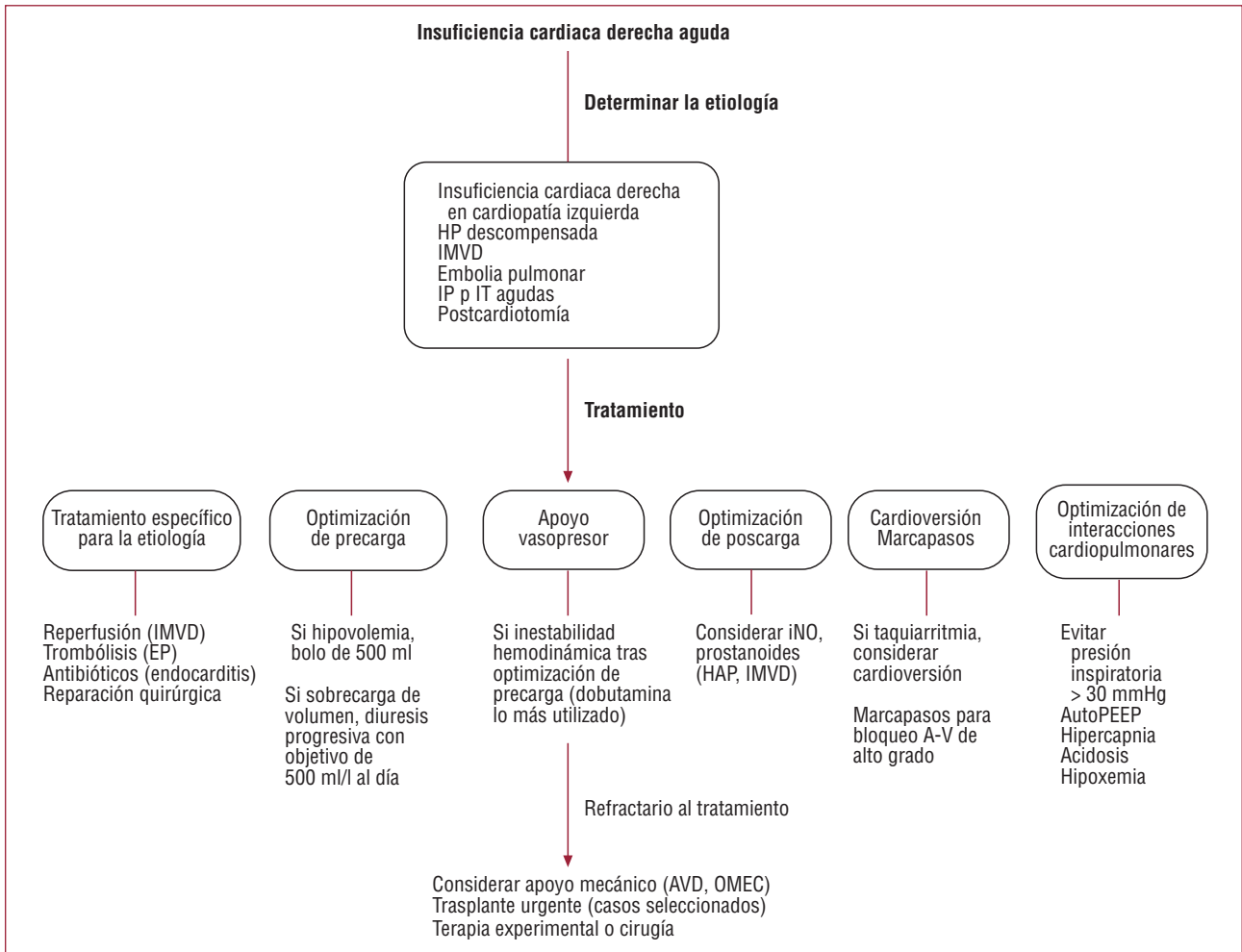


Fig. 3. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca derecha aguda (adaptado con permiso de Haddad et al⁹). AVD: dispositivo de apoyo ventricular derecho; EP: embolia pulmonar aguda; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; ICD: insuficiencia cardiaca derecha; IMVD: infarto de miocardio ventricular derecho; iNO: óxido nítrico inhalado; IP: insuficiencia pulmonar; IT: insuficiencia tricuspídea; OMEC: oxigenación de membrana extracorpórea; OMS: Organización Mundial de la Salud; VD: ventrículo derecho.

identificación de variables de valoración sustitutivas apropiadas ha sido un tema de investigación importante^{44,45}. Las variables de valoración sustitutivas que se consideran son la capacidad de ejercicio, el agravamiento clínico, el remodelado ventricular o las medidas de la impedancia vascular en la hipertensión pulmonar.

Medidas preventivas generales

Se recomienda la consulta a un especialista en cardiopatías congénitas o en hipertensión pulmonar cuando sea apropiado en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar o cardiopatías congénitas complejas^{2,3}. Esta medida será útil para evitar posibles retrasos en una intervención como la cirugía cardiaca, la oclusión percutánea de un defecto cardiaco, la sustitución valvular percutánea o la instauración de un tratamiento específico para la HAP^{2,3}.

La prevención o identificación precoz de la descompensación de la ICD es un elemento clave en su tratamiento. Los factores que pueden conducir a una sobrecarga de volumen son la falta de cumplimiento del consumo recomendado de sodio (< 2 g diarios) o de la restricción de líquidos, la falta de cumplimiento de la medicación o el uso de antiinflamatorios no esteroideos o de antagonistas del calcio no dihidropiridínicos. A las pacientes con una HAP significativa o una ICD grave se les debe recomendar también que eviten el embarazo, puesto que éste se asocia a un aumento de la tasa de mortalidad materna y fetal^{2,3}. Se recomienda también la prevención de las infecciones con el empleo de vacunas para la gripe y el neumococo, así como la profilaxis contra la endocarditis bacteriana en los pacientes portadores de válvulas mecánicas, los que han sufrido una endocarditis infecciosa previa o los pacientes con determinados defectos cardiacos congénitos^{2,3}.

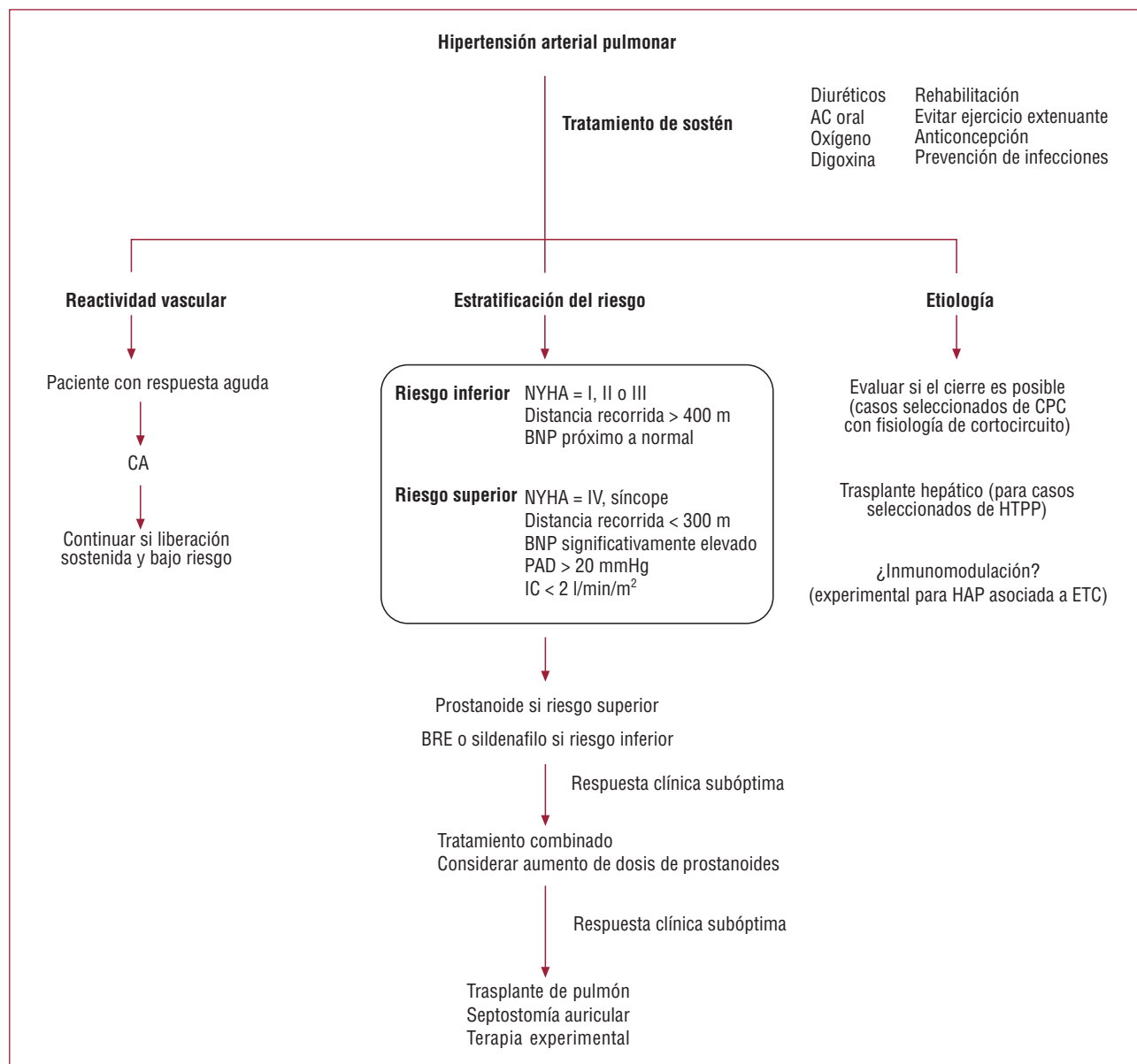


Fig. 4. Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. El tratamiento de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar depende de la vasorreactividad pulmonar, la estratificación del riesgo y determinadas etiologías (adaptado de McLaughlin et al²). AC: anticoagulación; BRE: bloqueadores de los receptores de endotelina; CA: antagonistas del calcio (amlodipino, felodipino o diltiazem); CPC: cardiopatía congénita; ETC: enfermedad del tejido conjuntivo; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HTPP: hipertensión portopulmonar; IC: índice cardiaco; NYHA: New York Heart Association; PAD: presión auricular derecha.

En estudios recientes se ha demostrado que la rehabilitación cardiaca supervisada durante 8 semanas produjo una mejora significativa en la prueba de la distancia recorrida en 6 min (PM6M) en pacientes con HAP (diferencia media de 111 m en comparación con placebo)⁴⁶. Es interesante señalar que la mejora absoluta fue mayor que cualquier cambio alcanzado en la PM6M con el tratamiento dirigido a la HAP. Sin embargo, se continúa recomendando a los pacientes que eviten el ejercicio intenso o los viajes a altitudes superiores a 1.500 m.

TRATAMIENTO DE BASE ETIOLÓGICA PARA LA ICD, EL OBJETIVO PRINCIPAL

La insuficiencia biventricular se trata siguiendo las directrices de AHA/ACC o ESC para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica¹. En los pacientes con insuficiencia biventricular se obtiene un efecto beneficioso con el empleo de bloqueadores beta e IECA o ARA-II. Estudios recientes han puesto de manifiesto que el sildenafil puede mejorar la hemodinámica pulmonar, la capacidad de ejercicio y la función endotelial en pa-

TABLA 3. Algunos estudios sobre inhibidores de la fosfodiesterasa 5 en pacientes con ICD o hipertensión pulmonar

Estudio	Población del estudio	Características	n	Diseño	Resultados principales*
Galiè et al, 2005 ⁴⁷	Hipertensión arterial pulmonar	NYHA II y III; PAPm, 49-56 mmHg; IC, 2,2-2,5 l/min/m ² ; PM6M, 339-347 m	278	EAC; sildenafil oral frente a placebo; 12 semanas	Efecto beneficioso: ↑ en PM6M en un 14%; ↑ dependiente de la dosis en IC y ↓ en PAPm, RVP y PAD
Lewis et al, 2007 ⁴⁸	Insuficiencia cardiaca izquierda con hipertensión pulmonar	NYHA II y III; PAPm, 33 mmHg; PCP, 19 mmHg; volumen de eyección, 44 ml	34	EAC; sildenafil oral frente a placebo; 12 semanas	Efecto beneficioso: ↑ VO ₂ máximo en un 14%, ↑ volumen de eyección en esfuerzo en un 60%, ↓ RVP en un 18% (reposo) y un 28% (ejercicio)
Lepore et al, 2005 ⁴⁹	Insuficiencia cardiaca izquierda con hipertensión pulmonar	NYHA III o IV; PAPm, 37 mmHg; PCP, 22 mmHg; IC, 2,1 l/min/m ²	11	EAC; sildenafil oral frente a iNO frente a combinación	Efecto beneficioso aditivo: ↓ RVP en un 50%; ↓ RVS en un 24%; ↑ IC en un 30%; ↓ PAPm 14% (NS)
Ghofrani et al, 2003 ⁵⁰	Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica	NYHA N/A; PAPm, 52 mmHg; IC, 2 l/min/m ² ; PM6M, 312 m	12	Estudio prospectivo; sildenafil oral durante 6 meses	Efecto beneficioso: ↑ PM6M en un 17%; ↑ IC en un 20%; ↓ RVP 30%; ↓ PAPm en un 15%
Stocker et al, 2003 ⁵¹	Cardiopatía congénita	Lactantes con riesgo de hipertensión pulmonar tras cirugía cardiaca; lactantes con ventilación; PAPm, 68 mmHg; IC, 3,9 l/min/m ²	16	EA; iNO y sildenafil i.v.	Efecto nocivo: ↓ PaO ₂ en 29,9 mmHg cuando se administra primero sildenafil i.v., lo cual llevó a la interrupción prematura del estudio

PM6M: prueba de distancia recorrida en 6 min; EA: ensayo aleatorizado; EAC: ensayo aleatorizado y controlado con placebo; GC: gasto cardiaco; i.v.: intravenoso; IC: índice cardiaco; iNO: óxido nítrico inhalado; PAPm: presión arterial pulmonar media; NS: no significativo; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association (la registrada con mayor frecuencia); PCP: presión capilar pulmonar enclavada; PAD: presión auricular derecha; RVP: sustitución o reparación de válvula pulmonar; RVS: resistencia vascular sistémica; VO₂: consumo máximo de oxígeno.

*Salvo que se indique lo contrario, los resultados corresponden a hallazgos significativos ($p < 0,05$). Los cambios indicados indican cambios relativos en la magnitud media del efecto o los cambios de la magnitud absoluta del efecto.

cientes con insuficiencia cardiaca sistólica crónica (tabla 3)⁴⁷⁻⁵¹. Está todavía por demostrar si los pacientes con ICI y signos de disfunción cardiaca derecha pueden obtener un efecto beneficioso superior con sildenafil.

En los pacientes con infarto de miocardio con elevación del ST que afecta al ventrículo derecho, debe conseguirse una perfusión rápida lo antes posible⁵². Aunque el VD suele recuperarse tras un infarto agudo de miocardio, se ha demostrado que el tratamiento de perfusión mejora la FEVD y reduce la incidencia del bloqueo cardiaco completo^{53,54}. Se recomienda también el mantenimiento de la sincronía auriculoventricular, la corrección de la bradicardia y el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica con la carga de volumen apropiada o con apoyo inotrópico⁵².

En los pacientes con una embolia pulmonar aguda que causa deterioro hemodinámico (presión arterial sistólica < 90 mmHg o disminución de la presión arterial sistólica ≥ 40 mmHg respecto al valor basal), la

evidencia existente respalda el empleo de fármacos trombolíticos (alteplasa)^{55,56}. Aunque muchos clínicos recomiendan el tratamiento trombolítico en pacientes con signos de dilatación y disfunción del VD sin hipotensión sistémica, esta indicación no ha sido ampliamente aceptada y continúa siendo objeto de controversia^{55,56}. Esta polémica deriva del hecho de que los ensayos clínicos no estratificaron a los pacientes en función del tamaño y la función del VD, aun cuando la disfunción del VD aislada es un claro factor pronóstico del resultado. En los pacientes con enfermedad tromboembólica crónica, la endarterectomía pulmonar puede reducir las presiones pulmonares hasta valores casi normales y revertir la ICD^{57,58}. Dado que la endarterectomía pulmonar puede salvar la vida del paciente, la angiografía pulmonar, generalmente con el empleo de tomografía computarizada, es parte integrante de la exploración clínica.

El tratamiento de la HAP ha evolucionado enormemente en los últimos veinte años. El 2009 Expert

TABLA 4. Tratamiento con warfarina en la hipertensión arterial pulmonar

Estudio	Población del estudio	Características	n	Diseño	Resultados principales*
Fuster et al, 1984 ⁶⁰	Hipertensión arterial pulmonar idiopática	PAPm, 64 mmHg; IC, 2,2 l/min/m ² ; RPT, 33 UW/m ²	120	Retrospectivo, unicéntrico, seguimiento de al menos 5 años	Efecto beneficioso: ↑ supervivencia con warfarina a los 3 años: el 48 frente al 20%
Rich et al, 1992 ⁶¹	Hipertensión arterial pulmonar idiopática	PAPm, 57 mmHg; IC, 2,6 l/min/m ² ; IRVP, 27 U/m ²	64	Subestudio de un ensayo prospectivo de CA	Efecto beneficioso: ↑ supervivencia con warfarina a los 5 años, especialmente en pacientes sin respuesta a la exposición a CA: el 47 frente al 31%
Frank et al, 1997 ⁶²	Hipertensión arterial pulmonar idiopática o inducida por anorexígenos	NYHA III y IV; PAPm, 49-64 mmHg; PCP < 8,6 mmHg; IC, 1,9-2,4 l/min/m ²	173	Estudio retrospectivo de dos años. Seguimiento de 10 años	Efecto beneficioso: ↑ tiempo de supervivencia con warfarina: 7,2 frente a 4,9 años
Kawut et al, 2005 ⁶³	Hipertensión arterial pulmonar idiopática	PAPm, 55 mmHg; IC, 1,8 l/min/m ²	84	Estudio retrospectivo. Seguimiento de 764 días	Efecto beneficioso: ↑ supervivencia con warfarina, HR = 0,33 [0,12-0,9]

CA: antagonistas del calcio; IC: índice cardíaco; PAPm: presión arterial pulmonar media; NYHA: New York Heart Association; PCP: presión capilar pulmonar enclavada; IRVP: índice de resistencia vascular pulmonar; RPT: resistencia pulmonar total.

*Salvo que se indique lo contrario, los resultados corresponden a hallazgos significativos ($p < 0,05$). Los cambios indicados indican cambios relativos en la magnitud media del efecto o los cambios de la magnitud absoluta del efecto.

Consensus Document on Pulmonary Hypertension de ACCF/AHA ha resumido recientemente sus recomendaciones sobre la hipertensión pulmonar¹³. En la figura 4 se resume el tratamiento actual de la HAP. La mayoría de los tratamientos para la HAP han sido autorizados sobre la base de la mejora de la PM6M. Dado el bajo número de pacientes con HAP, resultará difícil dotar a los estudios de la potencia estadística necesaria para valorar resultados de mortalidad. Además, recientemente se ha prestado mayor atención a los efectos del tratamiento en los vasos pulmonares y el corazón (unidad cardiopulmonar). Por ejemplo, aunque tanto los bloqueadores de los receptores de endotelina (bosentan) como el sildenafil mejoran la PM6M, los estudios recientes indican que el sildenafil puede tener también efectos inotrópicos positivos en el VD⁵⁹. Queda por demostrar que estas diferencias se traducen en efectos beneficiosos a largo plazo. Se recomienda también la anticoagulación en pacientes con HAP en función de lo indicado por varios estudios observacionales o subanálisis de ensayos aleatorizados (tabla 4)⁶⁰⁻⁶³. El empleo de digoxina puede aportar también una mejoría clínica, pero la evidencia que respalda su uso se basa en una mejora del perfil hemodinámico agudo y no en efectos a largo plazo (tabla 5)^{61,63-66}. Un interesante avance reciente es la demostración de que el tratamiento con prostanoides proporcionaría una reversión de la enfermedad vascular pulmonar suficiente para

permitir el cierre de una comunicación interauricular¹³.

En los pacientes con tetralogía de Fallot, tras la reparación inicial, se recomienda la sustitución de la válvula pulmonar en los casos de insuficiencia pulmonar sintomática (I, B) o en los pacientes asintomáticos con un crecimiento del VD de moderado a grave (IIa, C), disfunción del VD de moderada a grave (IIa, C) o insuficiencia tricuspídea de moderada a grave (IIa, C). Otras indicaciones son las arritmias auriculares o ventriculares de nuevo inicio mantenidas o la estenosis residual significativa (gradiente máximo de infundíbulo de salida del VD > 50 mmHg en la ecocardiografía o valores sistémicos del 70% [IIa, C]) o la comunicación interventricular residual, con un cortocircuito izquierda-derecha superior a 1,5:1 (IIa, B)³. Debe determinarse la anatomía arterial coronaria y específicamente la posibilidad de una arteria coronaria descendente anterior anómala que transcurra junto al infundíbulo de salida del VD, antes de cualquier intervención operatoria (I, C)³.

En los pacientes con transposición de grandes vasos congénita corregida (l-TGV) o con dextrotransposición de grandes vasos (d-TGV), el VD actúa como ventrículo sistémico. En ambos casos, a menudo se plantea la cirugía o la intervención en presencia de una regurgitación auriculoventricular (morfológicamente tricuspídea) significativa, fugas significativas (d-TGV), defectos significativos o no

TABLA 5. Tratamiento con digoxina en la insuficiencia cardiaca derecha

Estudio	Población del estudio	Características	n	Diseño	Resultados principales*
Rich et al, 1998 ⁶⁴	Hipertensión arterial pulmonar idiopática	PAPm, 60 mmHg; PCP, 12 mmHg; GC, 3,49 l/min	17	Estudio prospectivo de un solo grupo; digoxina 1 mg i.v.	Efecto agudo beneficioso: ↑ GC en un 9%, ↓ concentración de noradrenalina circulante en un 15%
Rich et al, 1992 ⁶¹	Hipertensión arterial pulmonar idiopática	PAPm, 57 mmHg; IC, 2,6 l/min/m ² ; IRVP, 27 U/m ²	64	Subestudio de un ensayo prospectivo de CA	Ausencia de diferencias en la supervivencia a 5 años
Kawut et al, 2005 ⁶³	Hipertensión arterial pulmonar idiopática	PAPm, 55 mmHg; VO ₂ máximo, 11,4 ml/kg/min; IC, 1,8 l/min/m ²	84	Estudio retrospectivo. Seguimiento de 764 días	Ausencia de diferencias en la supervivencia
Mathur et al, 1981 ⁶⁵	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Evidencia de disfunción del VD, pero sin antecedentes de insuficiencia cardiaca	15	EAC de grupos cruzados de 8 semanas; digoxina frente a placebo	Ausencia de mejora de FEVD en ausencia de disfunción sistólica del VI
Brown et al, 1984 ⁶⁶	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Disminución de FEVD y ausencia de signos de ICC	12	EAC de grupos cruzados de 2 semanas; digoxina frente a placebo	Ausencia de diferencias significativas en la FEVD o la duración del ejercicio

CA: antagonistas del calcio; EAC: ensayo aleatorizado y controlado; FEVD: fracción de eyección del VD; GC: gasto cardiaco; IC: índice cardiaco; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; iNO: óxido nítrico inhalado; PAPm: presión arterial pulmonar media; PCP: presión capilar pulmonar enclavada; IRVP: índice de resistencia vascular pulmonar; VD: ventrículo derecho.

*Salvo que se indique lo contrario, los resultados corresponden a hallazgos significativos ($p < 0,05$). Los cambios indicados indican cambios relativos en la magnitud media del efecto o los cambios de la magnitud absoluta del efecto.

reparados o estenosis de conducto (consúltense las directrices recientes de Warnes et al para una información más completa)³. Los efectos beneficiosos de los IECA o los bloqueadores beta en los pacientes con d-TGV o l-TGV no están bien establecidos (tablas 6 y 7). Los estudios que han abordado esta cuestión son pequeños y de potencia estadística insuficiente para valorar la mortalidad o la evolución clínica. Si se administran bloqueadores beta, es preciso tener precaución debido al riesgo de desencadenar un bloqueo auriculoventricular (AV) avanzado (especialmente en pacientes con una disfunción preexistente del nódulo sinusal o el nódulo AV).

En los pacientes con anomalía de Ebstein, se debe considerar la cirugía en presencia de síntomas con deterioro progresivo de la capacidad de ejercicio (I, B), cianosis (saturación de oxígeno inferior al 90%) (I, B), embolia paradójica (I,B) o dilatación del VD o disfunción ventricular progresivas (I, B). La operación primaria consiste generalmente en el cierre de toda comunicación interauricular existente; intervenciones antiarrítmicas como la sección quirúrgica de las vías de conducción accesorias, crioablación de una taquicardia de reentrada del nódulo AV u operación de Maze, y cirugía de la válvula tri-

cúspide. Dicha válvula se repara cuando es posible hacerlo, y se sustituye por una bioprótesis mecánica o de heteroinjerto cuando la reparación no es factible o su resultado no ha sido satisfactorio. A menudo se realiza una auriculoplastia de reducción derecha³.

En los pacientes con estenosis valvular pulmonar, se recomienda la valvulotomía percutánea en los pacientes asintomáticos con un gradiente máximo instantáneo determinado mediante Doppler > 60 mmHg o un gradiente Doppler medio > 40 mmHg, así como en los pacientes sintomáticos con un gradiente Doppler instantáneo máximo > 50 mmHg o un gradiente Doppler medio > 30 mmHg. El ventrículo derecho suele sufrir un remodelado tardío tras la intervención en ausencia de un crecimiento del VD grave.

Estudios recientes indican también que los pacientes con válvulas tricúspides flotantes pueden obtener un efecto beneficioso con una reparación más temprana. Messika-Zeitoun et al han demostrado que la válvula tricúspide flotante se asocia a una reducción de la supervivencia y a una incidencia elevada de insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular y necesidad de sustitución valvular⁶⁷. En la actualidad, los centros con una mortalidad qui-

TABLA 6. Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II en la insuficiencia cardiaca derecha

Estudio	Población del estudio	Características	n	Diseño	Resultados principales*
Dore et al, 2005 ⁷⁶	Cardiopatía congénita	VD sistémico (TGV); mayoría en NYHA I; FEVD, 42%	29	EAC multicéntrico de grupos cruzados; losartán frente a placebo durante 15 semanas	Ausencia de diferencias en VO ₂ máximo, duración del ejercicio o concentraciones de NT-proBNP
Lester et al, 2001 ⁷⁷	Cardiopatía congénita	d-TGV (tunelización auricular); edad > 13 años; NYHA < IV; FEVD, 48%	7	EAC de grupos cruzados; losartán frente a placebo durante 8 semanas	Efecto beneficioso: ↑ tiempo de ejercicio en un 18%, ↓ volumen de regurgitación en un 63,5%, ↑ FEVD 6%*
Robinson et al, 2002 ⁷⁸	Cardiopatía congénita	d-TGV (tunelización auricular); NYHA I; edad, 7-21 años; IC, 2,2 l/min/m ²	8	Estudio prospectivo de un solo grupo; enalapril durante 1 año	Ausencia de diferencias en la duración del ejercicio, VO ₂ máximo o índice cardiaco
Therrien et al, 2008 ⁷⁹	Cardiopatía congénita	d-TGV (tunelización auricular); principalmente NYHA I; edad > 18 años; FEVD, 44%	17	EAC multicéntrico; ramipril frente a placebo durante 1 año	Ausencia de diferencias en FEVD, volumen VD o VO ₂ máximo
Hechter et al, 2001 ⁸⁰	Cardiopatía congénita	d-TGV (tunelización auricular); edad > 26 años; FEVD, 47%	26	Estudio retrospectivo; IECA 6-126 meses	Ausencia de diferencias en VO ₂ máximo, duración del ejercicio
Morrell et al, 2005 ⁷⁵	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica con hipertensión pulmonar	Acortamiento fraccional del VI, 33%; GPTT, 43 mmHg	40	EAC; losartán frente a placebo durante 48 semanas	Ausencia de diferencias en GPTT o duración del ejercicio, pero era el subgrupo de pacientes con mejor respuesta

EAC: ensayo aleatorizado y controlado; FEVD: fracción de eyección del VD; IC: índice cardiaco; NYHA: New York Heart Association; TGV: transposición de grandes vasos; GPTT: gradiente de presión transtricuspídeo; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

*Cambios de la magnitud absoluta del efecto.

*Salvo que se indique lo contrario, los resultados corresponden a hallazgos significativos ($p < 0,05$). Los cambios indicados indican cambios relativos en la magnitud media del efecto.

rúrgica baja consideran una intervención temprana para los pacientes asintomáticos con válvula tricúspide flotante.

EVIDENCIA EN LA QUE SE BASA EL USO DE IECA, BLOQUEADORES BETA, DIGOXINA E HIDRALAZINA EN LA ICD

Con el éxito del tratamiento médico de pacientes con ICI, varios investigadores han estudiado si los tratamientos para los que se ha demostrado un efecto beneficioso en la ICI pueden aplicarse también a la ICD⁶⁸⁻⁸⁰. Dado que la mayoría de estos estudios han tenido una potencia estadística insuficiente para los resultados de mortalidad y puesto que con frecuencia no la tienen tampoco para la capacidad de ejercicio, resulta difícil establecer conclusiones definitivas en este momento.

Un estudio pequeño respalda el empleo de tratamiento con digoxina en los pacientes con hiper-

tensión pulmonar idiopática⁶⁴. En el estudio de Rich et al, el tratamiento con digoxina intravenosa produjo un aumento modesto del gasto cardiaco, así como una reducción significativa de la noradrenalina circulante⁶⁴. En este momento no hay evidencia que respalde claramente el empleo de digoxina en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e ICD asociada^{65,66,81}. Tras el entusiasmo inicial que hubo por el uso de bloqueadores beta en los pacientes con VD sistémico^{73,74}, un ensayo controlado y aleatorizado más amplio en pacientes pediátricos con insuficiencia cardiaca no mostró una tendencia favorable⁷¹. Actualmente se está realizando un ensayo prospectivo y multicéntrico sobre el empleo de estos fármacos en pacientes con HAP. En los pacientes con tetralogía de Fallot (TdF), no se demostró beneficio alguno con el empleo del bloqueador beta bisoprolol en la capacidad de ejercicio, aunque sólo se estudió en pacientes con una clase funcional I o II de la NYHA⁸². Por úl-

TABLA 7. Bloqueadores beta en pacientes con insuficiencia cardiaca derecha

Estudio	Población del estudio	Características	n	Diseño	Resultados principales*
Beck-da-Silva et al, 2004 ⁶⁸	Insuficiencia cardiaca biventricular	NYHA II-III; FEVD, 31%; FEVI, 22%	30	Prospectivo; bisoprolol durante 4 meses	Efecto beneficioso: ↑ FEVD en un 7,1%* y ↑ FEVI en un 7,9%*
Quaife et al, 1998 ⁶⁹	Insuficiencia cardiaca biventricular	NYHA II-III; FEVD, 27%; FEVI, 23%	22	EAC; carvedilol frente a placebo durante 4 meses	Efecto beneficioso: ↑ FEVD en un 11%*; previene la dilatación adicional de las cámaras
Provencher et al, 2006 ⁷⁰	Hipertensión portopulmonar	NYHA III; PAPm, 52 mmHg; GC, 5,24 l/min; PM6M, 338 m	10	Prospectivo; propranolol o atenolol	Efecto nocivo: ↑ gasto cardiaco, 28%; ↑ PM6M en 79 m* a 1 mes, una vez suspendidos los bloqueadores beta
Shaddy et al, 2007 ⁷¹	Cardiopatía congénita o insuficiencia cardiaca izquierda	MC dilatada y VD sistémico; edad < 13 años; FEVI, 27%; NYHA II y III	161	EAC multicéntrico; carvedilol frente a placebo durante 8 meses	Ausencia de diferencias. En pacientes con VI sistémico, se observó una tendencia a la mejoría
Doughan et al, 2007 ⁷²	Cardiopatía congénita	d-TGV (tunelización auricular); adultos; FEVD, 35%; NYHA I a III	60	Estudio retrospectivo; carvedilol o metoprolol durante 4 meses	Efecto beneficioso: ↓ clase de NYHA, especialmente si es portador de marcapasos o la clase de NYHA inicial es III; previene la ulterior dilatación de las cámaras
Josephson et al, 2006 ⁷³	Cardiopatía congénita	d-TGV (tunelización auricular); NYHA principalmente clase II, adultos; diámetro del VD, 41,5 mm	8	Estudio retrospectivo; mediana de seguimiento, 3 años; carvedilol, metoprolol, sotalol	Efecto beneficioso: ↓ clase de NYHA en 5 pacientes
Giardini et al, 2006 ⁷⁴	Cardiopatía congénita	d-TGV (tunelización auricular); l-TGV; edad > 18 años; NYHA II y III; FEVD, 34%	8	Prospectivo, de un solo grupo; carvedilol durante 12 meses	Efecto beneficioso: ↓ VTVD en un 6%, ↑ FEVD 6%*. Ausencia de cambios de VO ₂ máximo
Norozi et al, 2007 ⁸²	Cardiopatía congénita	Tetralogía de Fallot; NYHA I y II; adultos; FEVI, 57%; IC, 3,8 l/min/m ²	33	EAC; bisoprolol frente a placebo durante 6 meses	Ausencia de diferencias en VO ₂ máximo, FEVD, volúmenes ventriculares, clase NYHA

PM6M: prueba de distancia recorrida en 6 minutos; EAC: ensayo aleatorizado y controlado; FEVD: fracción de eyección del VD; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GC: gasto cardiaco; IC: índice cardiaco; PAPm: presión arterial pulmonar media; NYHA: New York Heart Association; VTVD: volumen telediastólico del VD; TGV: transposición de grandes vasos; VD: ventrículo derecho.

*Cambios de la magnitud absoluta del efecto.

*Salvo que se indique lo contrario, los resultados corresponden a hallazgos significativos ($p < 0,05$). Los cambios indicados indican cambios relativos en la magnitud media del efecto.

timo, en los pacientes con hipertensión pulmonar asociada a hepatopatía (hipertensión portopulmonar), se observó un efecto nocivo en la hemodinámica en un estudio pequeño de 10 pacientes⁷⁰. El empleo de IECA o ARA-II no se asoció a ningún efecto beneficioso en la capacidad de ejercicio ni en la hemodinámica en los pacientes con VD sistémico⁷⁵⁻⁸⁰. Aunque la combinación de hidralazina y nitratos mostró un efecto beneficioso en algunos pacientes con ICI, el empleo de hidralazina en la HAP se asoció a efectos negativos o un efecto beneficioso inferior al del tratamiento con prostaciclina (tabla 8)⁸³⁻⁸⁹.

TRATAMIENTO CON ÓXIDO NÍTRICO E ICD

Inicialmente hubo un gran entusiasmo respecto al uso de óxido nítrico inhalado (iNO) en pacientes con ICD o hipertensión pulmonar. Esto se basó en el hecho de que el iNO podía proporcionar una vasodilatación pulmonar selectiva sin causar hipotensión sistémica ni agravamiento de los desacoplamientos de ventilación-perfusión. Sin embargo, este entusiasmo se redujo como consecuencia de las dificultades prácticas asociadas a la administración, el desarrollo de tratamientos alternativos y el hecho de que los estudios no mostraran un beneficio uniforme con el iNO

TABLA 8. Tratamiento con hidralazina en pacientes con insuficiencia cardiaca derecha

Estudio	Población del estudio	Características	n	Diseño	Resultados principales*
Rubin et al, 1982 ⁸³	Diversas causas de insuficiencia cardiaca derecha aislada	PAPm, 78 mmHg; PtdVD > 10 mmHg; PCP, 9 mmHg; IC, 2,13 l/min/m ²	14	Estudio prospectivo; hidralazina oral durante 48 h	Efecto beneficioso pero variable: ↓ PtdVD en un 30%; ↑ IC 25 a 43%; ↓ PAPm 2 a 13%
Packer et al, 1982 ⁸⁴	Hipertensión pulmonar de diversas causas	PAPm, 51-55 mmHg; PCP < 9 mmHg; IC, 2-2,1 l/min/m ²	13	Estudio prospectivo; hidralazina oral o i.v.	Efecto nocivo: 4 pacientes con colapso cardiovascular, 1 muerte
McGoan et al, 1983 ⁸⁵	Hipertensión pulmonar sin valvulopatía ni cardiopatía congénita	PAPm, 47-64 mmHg; PCP < 15 mmHg; GC, 2,3 l/min/m ²	26	Estudio prospectivo; hidralazina i.v. seguida de oral durante 36 meses	Efecto beneficioso pero variable: 10 pacientes con RVP inicial más alta tuvieron más ↑ GC y ↓ RVP. Efecto sistémico adverso en 8 pacientes. Ausencia de efecto a largo plazo en los síntomas
Fisher et al, 1984 ⁸⁶	Hipertensión arterial pulmonar	NYHA III; PAPm, 50-51 mmHg; PCP < 9 mmHg; GC, 4-4,5 l/min/m ²	5	Estudio prospectivo; hidralazina frente a nifedipino	Efecto nocivo: 1 muerte tras aparición de edema pulmonar 30 min después de recibir hidralazina
Groves et al, 1985 ⁸⁷	Hipertensión arterial pulmonar	PAPm, 45-46 mmHg; GC, 2,6-2,9 l/min	7	Estudio prospectivo; PGI ₂ i.v. frente a hidralazina oral/i.v.	Efecto hemodinámico beneficioso mayor con PGI ₂ que con hidralazina

IC: índice cardiaco; GC: gasto cardiaco; PAPm: presión arterial pulmonar media; NYHA: New York Heart Association; PCP: presión capilar pulmonar enclavada; PGI₂: prostaciclina; PtdVD: presión telediastólica ventricular derecha.

*Cambios de la magnitud absoluta del efecto.

Salvo que se indique lo contrario, los resultados corresponden a hallazgos significativos ($p < 0,05$). Los cambios indicados indican cambios relativos en la magnitud media del efecto.

(tabla 9). Sin embargo, un reciente e interesante estudio ha indicado que el iNO podría proporcionar una mejoría hemodinámica aguda al administrarlo a pacientes con infarto de miocardio ventricular derecho complicado con *shock* cardiogénico⁹⁰. En la actualidad, el iNO se utiliza principalmente para la prueba de vasorreactividad aguda en la HAP y para el tratamiento de pacientes con ICD aguda o hipoxemia grave tras un trasplante de pulmón (tabla 9)^{49,90-101}. Existen estudios pequeños que indican también que el iNO puede aumentar las presiones de llenado izquierdas y desencadenar un edema pulmonar en pacientes con una ICI concomitante⁹².

El papel del uso profiláctico de iNO en pacientes con hipertensión pulmonar a los que se practica una intervención de cirugía cardiaca continúa siendo controvertido. En estudios actualmente en curso se está investigando el papel de los vasodilatadores inhalados, como milrinona o sildenafil, en la prevención de la ICD postoperatoria tras la cirugía cardiaca^{102,103}.

INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 EN PACIENTES CON ICD O HIPERTENSIÓN PULMONAR

En los últimos años se ha prestado mucha atención al uso de inhibidores de la fosfodiesterasa 5

(PDE5) en el tratamiento de la HAP⁴⁷⁻⁵¹. Los inhibidores de PDE5 tienen efectos favorables en el remodelado vascular pulmonar, con unos efectos mínimos en los vasos sistémicos (aparte de la circulación del pene). Se ha demostrado que el sildenafil mejora el remodelado y la contractilidad del VD. Aunque la expresión de PDE5 es mínima en el VD normal (en el que sólo se expresa en las células de músculo liso de las arterias coronarias), su expresión está notablemente aumentada en el VD hipertrofiado (así como en el VD neonatal)^{59,104}. Actualmente se están realizando estudios multicéntricos para valorar los efectos de sildenafil en pacientes con insuficiencia cardiaca diastólica.

TRATAMIENTO INOTRÓPICO

El tratamiento inotrópico está indicado en los pacientes con ICD aguda y signos de bajo gasto cardiaco. De los fármacos inotrópicos o vasopresores, la dobutamina es el más ampliamente estudiado en la ICD^{105,106}. En el IMVD, la dobutamina aumentó el índice cardiaco y el volumen de eyección, al tiempo que mantenía la precarga¹⁰⁵. En la HAP, la dobutamina a dosis de 2-5 µg/kg/min aumenta el gasto cardiaco al tiempo que reduce la resistencia vascular pulmonar¹⁰⁶. También se ha demostrado¹⁰⁶

TABLA 9. Óxido nítrico en pacientes con insuficiencia cardiaca derecha o hipertensión pulmonar

Estudio	Población del estudio	Características	n	Diseño	Resultados principales*
Inglese et al, 2004 ⁹⁰	IMVD	PAPm, 28 mmHg; PCP, 19 mmHg; IC, 1,7 l/min/m ² ; 10 pacientes intubados	13	Estudio prospectivo; iNO y O ₂ durante 10 min	Efecto beneficioso: ↑ IC en un 24%; ↓ PAD en un 12%; ↓ PAPm en un 13%; ↓ RVP en un 36%
Koelling et al, 1998 ⁹¹	Insuficiencia cardiaca biventricular	PAPm, 24 mmHg; IC, 2,3 l/min/m ² ; PCP, 16 mmHg; FEVI, 25%	14	Estudio prospectivo; iNO durante el ejercicio	Efecto beneficioso: en la capacidad de ejercicio en pacientes seleccionados con PAPs > 30 mmHg, ITVI > 123 ml/m ² o FEVD < 35%
Bocchi et al, 1994 ⁹²	Insuficiencia cardiaca izquierda con hipertensión pulmonar	NYHA III; PAPm, 48-89 mmHg; PCP, 25-36 mmHg	3	Estudio prospectivo; iNO frente a nitroprusiato	Efecto nocivo: ↑ PCP y edema pulmonar en todos los pacientes con iNO
Morales-Blanchir et al, 2004 ⁹³	Hipertensión arterial pulmonar	NYHA II y III; PAPm, 50 mmHg; IC, 2,2 l/min/m ² ; PCP, 5 mmHg	27	Estudio prospectivo; iNO frente a PGI ₂ i.v. seguido de vasodilatador oral	Efecto beneficioso: la respuesta vasodilatadora aguda con iNO predice mejor la respuesta a los fármacos orales que a PGI ₂
Adhikari et al, 2007 ⁹⁴	LPA o SDRA	Metaanálisis	1.237	12 EA; iNO durante 4 días	Ausencia de efecto beneficioso. Mortalidad inalterada
Rea et al, 2005 ⁹⁶	Trasplante de corazón y pulmón	Revisión sistemática	257	iNO	Efectos beneficiosos en el trasplante cardíaco. Reduce la incidencia de ICD, ausencia de cambio en la mortalidad a 30 días
Khan et al, 2009 ⁹⁷	Trasplante de corazón y pulmón	Insuficiencia cardiaca derecha postoperatoria inmediata; PAPm, 32-37 mmHg; IC, 2,5-2,6 l/min/m ² ; PaO ₂ /FiO ₂ , 300	25	EA; iNO o iPGI ₂ durante 6 h cada uno	Efecto beneficioso: no. iNO e iPGI ₂ tuvieron efectos comparables en la hemodinámica
Wagner et al, 1997 ⁹⁸	Insuficiencia cardiaca derecha tras AVI	PAPm > 25 mmHg; FEVD < 30%; IC, 2 l/min/m ²	8	Estudio prospectivo; iNO	Efecto beneficioso: ↓ RVP en un 37,5%; ↑ IC en un 35%; efecto más pronunciado a las 48 h con ↑ FEVD en un 20%
Argenziano et al, 1998 ⁹⁹	Hipertensión pulmonar tras AVI	PAPm, 32 mmHg; flujo de AVI, 2 l/min/m ²	11	EAC; iNO frente a placebo	Efecto beneficioso: ↓ PAPm en un 31%; ↑ índice de flujo AVI en un 25%
Fattouch et al, 2005 ¹⁰⁰	Tras SVM con hipertensión pulmonar	NYHA III y IV; PAPm, 45 mmHg; PCP, 29 mmHg; GC, 4,5 l/min	58	EA; iPGI ₂ frente a iNO frente a NTP en la UCI	Efecto beneficioso: iPGI ₂ e iNO ↓ PAPm y RVP y ↑ GC; NTP se asoció a hipotensión sistémica en el 68%
Solina et al, 2001 ¹⁰¹	Tras BCP con hipertensión pulmonar	IC, 2,1-2,4 l/min/m ² ; RVP, 287-420 din/s/cm ⁶ ; FEVD, 26-34%	62	EAC; iNO frente a milrinona i.v.	Efectos beneficiosos de ambos fármacos (diferencia no significativa entre los fármacos en cuanto a la hemodinámica)

AVI: asistencia ventricular izquierda; BCP: *bypass* cardiopulmonar; EA: ensayo aleatorizado; EAC: ensayo aleatorizado y controlado; FEVD: fracción de eyección ventricular derecha; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; GC: gasto cardíaco; IC: índice cardíaco; iNO: óxido nítrico inhalado; LPA: lesión pulmonar aguda; ITVI: índice de volumen telediastólico ventricular izquierdo; PAPm: presión arterial pulmonar media; NTP: nitroprusiato; PCP: presión capilar pulmonar enclavada; PGI₂: prostaciclina; SVM: sustitución de la válvula mitral; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; SDRA: síndrome de disfunción respiratoria aguda.

*Salvo que se indique lo contrario, los resultados corresponden a hallazgos significativos (p < 0,05). Los cambios indicados indican cambios relativos en la magnitud media del efecto.

Aunque el estudio de Bocchi et al⁹² contaba tan sólo con 3 pacientes, se incluyó en la tabla porque se lo cita a menudo.

TABLA 10. Terapia de resincronización en pacientes con ICD³⁸⁻⁴¹

Estudio	Población del estudio	Características	n	Diseño	Resultados principales*
Janousek et al, 2001 ⁴¹	Cardiopatía congénita	Niños con insuficiencia cardiaca postoperatoria aguda con retraso de conducción	20	Estudio prospectivo	Efectos beneficiosos. Mejoría hemodinámica (presión arterial sistólica)
Dubin et al, 2003 ⁴⁰	Cardiopatía congénita	Disfunción del VD crónica; BRDH; TdF, estenosis aórtica tras intervención de Ross	7	Estudio prospectivo; múltiples lugares de estimulación, catéter de conductancia	Efecto beneficioso. Potencia el rendimiento del VD y sistémico ($\uparrow$ IC en un $17 \pm 8\%$; $\uparrow$ en dP/dt del VD)
Janousek et al, 2004 ³⁹	Cardiopatía congénita	d-TGV (tunelización auricular); I-TGV	8	Estudio prospectivo	Efecto beneficioso. $\uparrow$ FEVD en un $9,6\%$; $\downarrow$ IRMVD en un $7,7\%$
Dubin et al, 2005 ³⁸	Cardiopatía congénita y pediátrica	CPC y MC dilatada y bloqueo auriculoventricular congénito	103	Estudio multicéntrico (22 centros)	Efectos beneficiosos en los tres grupos. Media $\uparrow$ en FE del $11,9$ al $16,1\%$. Los pacientes con respuesta tenían una FE basal inferior

BRDH: bloqueo de rama derecha del haz; CPC: cardiopatía congénita; FE: fracción de eyección; FEVD: fracción de eyección del VD; IC: índice cardiaco; IRMVD: índice de rendimiento miocárdico del VD; TdF: tetralogía de Fallot; TGV: transposición de grandes vasos; VD: ventrículo derecho.

*Salvo que se indique lo contrario, los resultados corresponden a hallazgos significativos ($p < 0,05$). Los cambios indicados indican cambios relativos en la magnitud media del efecto.

que, en la hipertensión pulmonar, la combinación de dobutamina e iNO aumenta el índice cardiaco, reduce la resistencia vascular pulmonar y aumenta significativamente el cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. El uso de dopamina se reserva a menudo para los pacientes hipotensos, mientras que la milrinona se prefiere en presencia de taquiarritmias. Aunque con frecuencia se emplea una infusión de noradrenalina en la unidad de cuidados intensivos, sus efectos específicos en la hipertensión pulmonar no han sido bien estudiados.

El levosimendán es un sensibilizador al calcio con propiedades inotrópicas. Estudios recientes indican que este fármaco podría mejorar la función ventricular derecha o la hemodinámica pulmonar en pacientes con una insuficiencia biventricular o DVD¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. En futuros estudios se determinará su papel en el tratamiento de los pacientes con ICD aguda.

MANTENIMIENTO DEL RITMO SINUSAL. TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN

El mantenimiento del ritmo sinusal y el control de la frecuencia cardiaca son importantes en la ICD. El bloqueo AV avanzado o la fibrilación auricular pueden tener efectos hemodinámicos profundos en los pacientes con ICD aguda o disfunción del VD grave. En los pacientes con ICI, la terapia de resincronización cardiaca (TRC) ha mejorado la supervivencia y la capacidad de ejercicio y está indicada actualmente en pacientes con un QRS > 120 ms y signos de disfunción sistólica del VI

(FEVI $< 35\%$)¹. Estudios recientes indican también que la resincronización puede ser beneficiosa en pacientes con ICD (tabla 10)³⁸⁻⁴¹. En un estudio multicéntrico internacional, Dubin et al demostraron que la TRC en pacientes con disfunción del VD se asociaba a una mejora de la fracción de eyección del VD (FEVD) en pacientes con VD sistémico o pulmonar (tabla 10)³⁸. Dubin et al habían demostrado anteriormente que el marcapasos AV en pacientes con BRDH y disfunción del VD potencia el rendimiento del VD sistémico⁴⁰. Actualmente se están planificando estudios multicéntricos de resincronización en pacientes con HAP⁴⁸.

PREVENCIÓN DE LA MUERTE SÚBITA Y TRATAMIENTO CON DESFIBRILADOR

Los mecanismos de la muerte súbita en pacientes con ICD pueden variar en función de su etiología. La taquicardia/fibrilación ventricular, la embolia pulmonar, la hemorragia pulmonar o las complicaciones mecánicas o eléctricas del IMVD pueden contribuir a producir la muerte súbita. Un tratamiento óptimo como la revascularización, el tratamiento de la hipertensión pulmonar y la corrección de las cardiopatías congénitas pueden reducir la incidencia de muerte súbita.

La predicción de la muerte súbita en la insuficiencia del VD resulta difícil, y los criterios propuestos se han desarrollado principalmente en pacientes con DAVD y TdF^{42,43}. La incidencia de muerte súbita en la población adulta con TdF puede estimarse a partir de los datos de varias series

amplias en valores del orden del 2,5% por década de seguimiento³. Los factores de riesgo de muerte súbita en la TdF son la duración prolongada del QRS (> 180 ms) o las arritmias ventriculares inducibles con el empleo de estimulación ventricular programada durante el estudio electrofisiológico³. Dada la falta de estudios sobre la evolución clínica a largo plazo, la prevención primaria de la muerte súbita con el empleo de desfibriladores implantables en la TdF continúa siendo específica de cada centro³. En los pacientes con DAVD se plantea la prevención primaria de la muerte (IIa, C) en presencia de una afección amplia, antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca o síncope no diagnosticado cuando no se ha descartado la taquicardia ventricular o la fibrilación ventricular como causa del síncope¹⁰. En los pacientes con HAP, el tratamiento antiarrítmico profiláctico está contraindicado y el papel del tratamiento con desfibrilador en la prevención primaria de la muerte súbita no se ha definido¹⁰.

TRASPLANTE, SEPTOSTOMÍA Y APOYO MECÁNICO

En los pacientes con una ICD refractaria avanzada, cabe considerar el trasplante tras haber descartado todas las causas reversibles y tras haber sopesado detenidamente las contraindicaciones. En los pacientes apropiados con enfermedad vascular pulmonar grave, se plantea un posible trasplante de corazón y pulmón o doble trasplante pulmonar¹¹. Dada la escasez de órganos, el trasplante de corazón y pulmón se suele considerar sólo para los pacientes con defectos cardíacos congénitos y en aquellos cuyo médico considera improbable la recuperación de la función del corazón derecho. Sin embargo, hasta el momento no se han establecido adecuadamente los factores predictivos de la insuficiencia del VD persistente tras el doble trasplante pulmonar.

La observación de una mejora de la supervivencia en los pacientes con hipertensión pulmonar y foramen oval permeable ha conducido a la hipótesis de que la septostomía auricular, que «descomprime» el VD y aumenta el cortocircuito derecha-izquierda, podría ser útil en la insuficiencia del VD grave. La respuesta a la septostomía auricular en la hipertensión pulmonar es variable. En este momento, la septostomía auricular debe considerarse paliativa¹².

En los pacientes con una ICD aguda refractaria al tratamiento médico, se utiliza a veces un apoyo mecánico del VD como puente al trasplante o la recuperación. Las indicaciones más frecuentes para el uso de asistencia ventricular derecha (AVD) son la insuficiencia del VD grave tras el uso de un disposi-

tivo de apoyo del VI, la insuficiencia del VD tras un trasplante cardíaco o la insuficiencia del VD después de una embolia pulmonar masiva¹³. No se ha estudiado la implantación permanente o «terapia de destino» para la insuficiencia del VD crónica avanzada. En futuros estudios se determinará si el apoyo mecánico con el empleo de dispositivos de flujo axial puede ser útil en pacientes con ICD refractaria en los que está contraindicado el trasplante.

ACIERTOS Y ERRORES

El tratamiento de la ICD puede ser a la vez simple y complejo. Para optimizar la asistencia de los pacientes, es preciso evitar varios errores. De ellos, los más frecuentes son: *a)* solicitar una prueba de esfuerzo máximo en pacientes con enfermedad vascular pulmonar grave; *b)* no descartar una enfermedad tromboembólica crónica como causa de la hipertensión pulmonar; *c)* retrasar el envío a un centro especializado para un tratamiento quirúrgico, médico o intervencionista adecuado; *d)* administrar una carga de volumen excesiva a un paciente con ICD aguda, o *e)* cerrar una comunicación interauricular en un paciente con una enfermedad vascular pulmonar grave. Es preciso recomendar también precaución al utilizar iNO o sildenafil en pacientes con presiones de llenado ventricular izquierdo elevadas, puesto que el aumento del gasto cardíaco puede desencadenar un edema pulmonar.

NUEVOS TRATAMIENTOS PARA LA ICD

En los próximos años, es posible que se introduzcan varios tratamientos específicos para la ICD. Entre ellos, los tratamientos que mejoran la utilización de la energía del corazón (moduladores metabólicos) probablemente sean los más prometedores en este momento. Estudios experimentales recientes indican que la modulación metabólica revierte el remodelado mal adaptado del VD en las ratas con HAP inducida por monocrotalina^{16,114-117}. Otros posibles nuevos tratamientos son los activadores de la miosina, los inhibidores de Na/K-ATPasa, los antagonistas de la vasopresina o la adenosina y los micromoduladores del ARN¹¹⁸. Se ha descrito un caso interesante que indica que la anuloplastia tricuspídea podría desempeñar un papel en el tratamiento de los pacientes con HAP grave¹¹⁹.

CONCLUSIONES

La ICD es un síndrome clínico complejo que se manifiesta por edema de las extremidades inferiores, ascitis, reducción de la tolerancia al ejercicio o arritmias. Las causas frecuentes son el infarto de miocardio ventricular derecho, la embolia pul-

monar, las cardiopatías congénitas y la hipertensión pulmonar de diversas causas. En la actualidad, los avances terapéuticos se han realizado principalmente en el tratamiento de la HAP y la reparación quirúrgica de lesiones congénitas complejas. En estudios en curso se investigará el papel de los bloqueadores beta o de la TRC en pacientes con HAP. Los nuevos tratamientos pueden consistir en moduladores metabólicos o activadores de la miosina.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer el apoyo de formación proporcionado por el Vera Moulton Wall Center for Pulmonary Vascular Disease de Stanford, así como el apoyo de la División de Cardiología de Stanford University.

BIBLIOGRAFÍA

- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:e1-e90.
- McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1573-619.
- Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:e1-121.
- Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, Barst RJ, McGoon MD, Meldrum DR, 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;114:1883-91.
- Chin KM, Kim NH, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coron Artery Dis*. 2005;16:13-8.
- Davlouros PA, Niwa K, Webb G, Gatzoulis MA. The right ventricle in congenital heart disease. *Heart*. 2006;92 Suppl 1:i27-38.
- Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*. 2008;117:1436-48.
- 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;117:1717-31.
- Haddad F, Ashley EA, Michelakis E. New insights for the diagnosis and management of right ventricular failure, from molecular imaging to targeted right ventricular therapy. *Curr Opin Cardiol*. 2010 [en prensa].
- Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54 Suppl:S43-54.
- Jadad AR, Moher D, Klassen TP. Guides for reading and interpreting systematic reviews: II. How did the authors find the studies and assess their quality? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998;152:812-7.
- Jadad AR, Cook DJ, Jones A, Klassen TP, Tugwell P, Moher M, et al. Methodology and reports of systematic reviews and meta-analyses: a comparison of Cochrane reviews with articles published in paper-based journals. *JAMA*. 1998;280:278-80.
- McLaughlin VV, Badesch DB, Delcroix M, Fleming TR, Gaine SP, Galié N, et al. End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54 Suppl:S97-107.
- Bogaard HJ, Abe K, Vonk NA, Voelkel NF. The right ventricle under pressure: cellular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension. *Chest*. 2009;135:794-804.
- Champion HC, Michelakis ED, Hassoun PM. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle-pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications. *Circulation*. 2009;120:992-1007.
- Michelakis ED, Wilkins MR, Rabinovitch M. Emerging concepts and translational priorities in pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2008;118:1486-95.
- Bolger AP, Sharma R, Li W, Leenarts M, Kalra PR, Kemp M, et al. Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2002;106:92-9.
- Sharma R, Bolger AP, Li W, Davlouros PA, Volk HD, Poole-Wilson PA, et al. Elevated circulating levels of inflammatory cytokines and bacterial endotoxin in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2003;92:188-93.
- Rouleau JL, Kapuku G, Pelletier S, Gosselin H, Adam A, Gagnon C, et al. Cardioprotective effects of ramipril and losartan in right ventricular pressure overload in the rabbit: importance of kinins and influence on angiotensin II type 1 receptor signaling pathway. *Circulation*. 2001;104:939-44.
- Kimura K, Ieda M, Kanazawa H, Yagi T, Tsunoda M, Ninomiya S, et al. Cardiac sympathetic rejuvenation: a link between nerve function and cardiac hypertrophy. *Circ Res*. 2007;100:1755-64.
- Yap LB, Ashrafian H, Mukerjee D, Coghlan JG, Timms PM. The natriuretic peptides and their role in disorders of right heart dysfunction and pulmonary hypertension. *Clin Biochem*. 2004;37:847-56.
- Urashima T, Zhao M, Wagner R, Fajardo G, Farahani S, Quattermost T, et al. Molecular and physiological characterization of RV remodeling in a murine model of pulmonary stenosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295:H1351-68.
- Naeije R, Huez S. Right ventricular function in pulmonary hypertension: physiological concepts. *Eur Heart J*. 2007;29 Suppl H:H5-9.
- Zaffran S, Kelly RG, Meilhac SM, Buckingham ME, Brown NA. Right ventricular myocardium derives from the anterior heart field. *Circ Res*. 2004;95:261-8.
- Santamore WP, Dell'Italia LJ. Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Prog Cardiovasc Dis*. 1998;40:289-308.
- Hoffman D, Sisto D, Frater RW, Nikolic SD. Left-to-right ventricular interaction with a noncontracting right ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;107:1496-502.

27. Dell'Italia LJ. The right ventricle: anatomy, physiology, and clinical importance. *Curr Probl Cardiol.* 1991;16:653-720.
28. De Jesús Pérez VA, Haddad F, Vagelos RH, Fearon W, Feinstein J, Zamanian RT. Angina associated with left main coronary artery compression in pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:527-30.
29. Van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, Marques KM, Bronzwaer JG, Spreeuwenberg MD, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2007;28:1250-7.
30. Gan CT, Lankhaar JW, Westerhof N, Marcus JT, Becker A, Twisk JW, et al. Noninvasively assessed pulmonary artery stiffness predicts mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2007;132:1906-12.
31. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2000;102:865-70.
32. Yap LB, Mukerjee D, Timms PM, Ashrafian H, Coghlan JG. Natriuretic peptides, respiratory disease, and the right heart. *Chest.* 2004;126:1330-6.
33. Oosterhof T, Tulevski II, Vliegen HW, Spijkerboer AM, Mulder BJ. Effects of volume and/or pressure overload secondary to congenital heart disease (tetralogy of fallot or pulmonary stenosis) on right ventricular function using cardiovascular magnetic resonance and B-type natriuretic peptide levels. *Am J Cardiol.* 2006;97:1051-5.
34. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jackle S, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2002;106:1263-8.
35. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, Fijalkowska A, Sikora J, Florczyk M, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2003;108:844-8.
36. Forfia PR, Mathai SC, Fisher MR, Houston-Harris T, Hemnes AR, Champion HC, et al. Hyponatremia predicts right heart failure and poor survival in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:1364-9.
37. Shah PM, Raney AA. Tricuspid valve disease. *Curr Probl Cardiol.* 2008;33:47-84.
38. Dubin AM, Janousek J, Rhee E, Strieper MJ, Cecchin F, Law IH, et al. Resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disease patients: an international multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:2277-83.
39. Janousek J, Tomek V, Chaloupecky VA, Reich O, Gebauer RA, Kautzner J, et al. Cardiac resynchronization therapy: a novel adjunct to the treatment and prevention of systemic right ventricular failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1927-31.
40. Dubin AM, Feinstein JA, Reddy VM, Hanley FL, Van Hare GF, Rosenthal DN. Electrical resynchronization: a novel therapy for the failing right ventricle. *Circulation.* 2003;107:2287-9.
41. Janousek J, Vojtovic P, Hucin B, Tlaskal T, Gebauer RA, Gebauer R, et al. Resynchronization pacing is a useful adjunct to the management of acute heart failure after surgery for congenital heart defects. *Am J Cardiol.* 2001;88:145-52.
42. Gatzoulis MA, Till JA, Somerville J, Redington AN. Mechano-electrical interaction in tetralogy of Fallot. QRS prolongation relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death. *Circulation.* 1995;92:231-7.
43. Kies P, Bootsma M, Bax J, Schalij MJ, Van der Wall EE. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: screening, diagnosis, and treatment. *Heart Rhythm.* 2006;3:225-34.
44. McLaughlin VV, Badesch DB, Delcroix M, Fleming TR, Gaine SP, Galié N, et al. End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54 Suppl:S97-107.
45. Ventetuolo CE, Benza RL, Peacock AJ, Zamanian RT, Badesch DB, Kawut SM. Surrogate and combined end points in pulmonary arterial hypertension. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:617-22.
46. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2006;114:1482-9.
47. Galié N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005;353:2148-57.
48. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, Camuso JM, Pappagianopoulos PP, Hung J, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2007;116:1555-62.
49. Lepore JJ, Maroo A, Bigatello LM, Dec GW, Zapol WM, Bloch KD, et al. Hemodynamic effects of sildenafil in patients with congestive heart failure and pulmonary hypertension: combined administration with inhaled nitric oxide. *Chest.* 2005;127:1647-53.
50. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, Wiedemann R, Kohstall MG, Kreckel A, et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1139-41.
51. Stocker C, Penny DJ, Brizard CP, Cochrane AD, Soto R, Shekerdemian LS. Intravenous sildenafil and inhaled nitric oxide: a randomised trial in infants after cardiac surgery. *Intensive Care Med.* 2003;29:1996-2003.
52. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation.* 2004;110:588-636.
53. Bowers TR, O'Neill WW, Grines C, Pica MC, Safian RD, Goldstein JA. Effect of reperfusion on biventricular function and survival after right ventricular infarction. *N Engl J Med.* 1998;338:933-40.
54. O'Rourke RA, Dell'Italia LJ. Diagnosis and management of right ventricular myocardial infarction. *Curr Probl Cardiol.* 2004;29:6-47.
55. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest.* 2008;133 Suppl:S454-S455.
56. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galié N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2008;29:2276-315.
57. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2006;113:2011-20.
58. Thistlethwaite PA, Kaneko K, Madani MM, Jamieson SW. Technique and outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;14:274-82.
59. Nagendran J, Archer SL, Soliman D, Gurtu V, Moudgil R, Haromy A, et al. Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility. *Circulation.* 2007;116:238-48.
60. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural

- history and the importance of thrombosis. *Circulation*. 1984;70:580-7.
61. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992;327:76-81.
62. Frank H, Mlczech J, Huber K, Schuster E, Gurtner HP, Kneussl M. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest*. 1997;112:714-21.
63. Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, Garofano RP, Goldsmith RL, Widlitz AC, et al. New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2005;95:199-203.
64. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Gentner D, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest*. 1998;114:787-92.
65. Mathur PN, Powles P, Pugsley SO, McEwan MP, Campbell EJ. Effect of digoxin on right ventricular function in severe chronic airflow obstruction. A controlled clinical trial. *Ann Intern Med*. 1981;95:283-8.
66. Brown SE, Pakron FJ, Milne N, Linden GS, Stansbury DW, Fischer CE, et al. Effects of digoxin on exercise capacity and right ventricular function during exercise in chronic airflow obstruction. *Chest*. 1984;85:187-91.
67. Messika-Zeitoun D, Thomson H, Bellamy M, Scott C, Tribouilloy C, Dearani J, et al. Medical and surgical outcome of tricuspid regurgitation caused by flail leaflets. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;128:296-302.
68. Beck-da-Silva L, De BA, Davies R, Chow B, Ruddy T, Fraser M, et al. Effect of bisoprolol on right ventricular function and brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *Congest Heart Fail*. 2004;10:127-32.
69. Quaipe RA, Christian PE, Gilbert EM, Datz FL, Volkman K, Bristow MR. Effects of carvedilol on right ventricular function in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 1998;81:247-50.
70. Provencher S, Herve P, Jais X, Lebrec D, Humbert M, Simonneau G, et al. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology*. 2006;130:120-6.
71. Shaddy RE, Boucek MM, Hsu DT, Boucek RJ, Canter CE, Mahony L, et al. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298:1171-9.
72. Doughan AR, McConnell ME, Book WM. Effect of beta blockers (carvedilol or metoprolol XL) in patients with transposition of great arteries and dysfunction of the systemic right ventricle. *Am J Cardiol*. 2007;99:704-6.
73. Josephson CB, Howlett JG, Jackson SD, Finley J, Kells CM. A case series of systemic right ventricular dysfunction post atrial switch for simple D-transposition of the great arteries: the impact of beta-blockade. *Can J Cardiol*. 2006;22:769-72.
74. Giardini A, Lovato L, Donti A, Formigari R, Gargiulo G, Picchio FM, et al. A pilot study on the effects of carvedilol on right ventricular remodelling and exercise tolerance in patients with systemic right ventricle. *Int J Cardiol*. 2007;114:150-1.
75. Morrell NW, Higham MA, Phillips PG, Shakur BH, Robinson PJ, Beddoes RJ. Pilot study of losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2005;6:88.
76. Dore A, Houde C, Chan KL, Ducharme A, Khairy P, Juneau M, et al. Angiotensin receptor blockade and exercise capacity in adults with systemic right ventricles: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Circulation*. 2005;112:2411-6.
77. Lester SJ, McElhinney DB, Vilorio E, Reddy GP, Ryan E, Tworetzky W, et al. Effects of losartan in patients with a systemically functioning morphologic right ventricle after atrial repair of transposition of the great arteries. *Am J Cardiol*. 2001;88:1314-6.
78. Robinson B, Heise CT, Moore JW, Anella J, Sokoloski M, Eshaghpour E. Afterload reduction therapy in patients following intraatrial baffle operation for transposition of the great arteries. *Pediatr Cardiol*. 2002;23:618-23.
79. Therrien J, Provost Y, Harrison J, Connelly M, Kaemmerer H, Webb GD. Effect of angiotensin receptor blockade on systemic right ventricular function and size: a small, randomized, placebo-controlled study. *Int J Cardiol*. 2008;129:187-92.
80. Hechter SJ, Fredriksen PM, Liu P, Veldtman G, Merchant N, Freeman M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in adults after the Mustard procedure. *Am J Cardiol*. 2001;87:660-3.
81. Smith DE, Bissett JK, Phillips JR, Doherty JE, Murphy ML. Improved right ventricular systolic time intervals after digitalis in patients with cor pulmonale and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Cardiol*. 1978;41:1299-304.
82. Norozi K, Bahlmann J, Raab B, Alpers V, Arnhold JO, Kuehne T, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled trial of beta-blockade in patients who have undergone surgical correction of tetralogy of Fallot. *Cardiol Young*. 2007;17:372-9.
83. Rubin LJ, Handel F, Peter RH. The effects of oral hydralazine on right ventricular end-diastolic pressure in patients with right ventricular failure. *Circulation*. 1982;65:1369-73.
84. Packer M, Greenberg B, Massie B, Dash H. Deleterious effects of hydralazine in patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1982;306:1326-31.
85. McGoon MD, Seward JB, Vlietstra RE, Choo MH, Moyer TP, Reeder GS. Hemodynamic response to intravenous hydralazine in patients with pulmonary hypertension. *Br Heart J*. 1983;50:579-85.
86. Fisher J, Borer JS, Moses JW, Goldberg HL, Niarchos AP, Whitman HH, et al. Hemodynamic effects of nifedipine versus hydralazine in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1984;54:646-50.
87. Groves BM, Rubin LJ, Frosolono MF, Cato AE, Reeves JT. A comparison of the acute hemodynamic effects of prostacyclin and hydralazine in primary pulmonary hypertension. *Am Heart J*. 1985;110:1200-4.
88. Adnot S, Defouilloy C, Brun-Buisson C, Abrouk F, Piquet J, Lemaire F. Hemodynamic effects of urapidil in patients with pulmonary hypertension. A comparative study with hydralazine. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135:288-93.
89. Fripp RR, Gewitz MH, Werner JC, Whitman V, Rashkind WJ. Oral hydralazine in patients with pulmonary vascular disease secondary to congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 1981;48:380-2.
90. Inglessis I, Shin JT, Lepore JJ, Palacios IF, Zapol WM, Bloch KD, et al. Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in right ventricular myocardial infarction and cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:793-8.
91. Koelling TM, Kirmse M, Di Salvo TG, Dec GW, Zapol WM, Semigran MJ. Inhaled nitric oxide improves exercise capacity in patients with severe heart failure and right ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*. 1998;81:1494-7.
92. Bocchi EA, Bacal F, Auler Junior JO, Carmone MJ, Bellotti G, Pileggi F. Inhaled nitric oxide leading to pulmonary edema in stable severe heart failure. *Am J Cardiol*. 1994;74:70-2.
93. Morales-Blanchir J, Santos S, De Jover L, Sala E, Paré C, Roca J, et al. Clinical value of vasodilator test with inhaled nitric oxide for predicting long-term response to oral vasodilators in pulmonary hypertension. *Respir Med*. 2004;98:225-34.
94. Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, Granton JT, Cook DJ, Meade MO. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;334:779.
95. Cockrill BA, Kacmarek RM, Fifer MA, Bigatello LM, Ginns LC, et al. Comparison of the effects of nitric oxide, nitroprusside, and nifedipine on hemodynamics and right

- ventricular contractility in patients with chronic pulmonary hypertension. *Chest*. 2001;119:128-36.
96. Rea RS, Ansani NT, Seybert AL. Role of inhaled nitric oxide in adult heart or lung transplant recipients. *Ann Pharmacother*. 2005;39:913-7.
97. Khan TA, Schnickel G, Ross D, Bastani S, Laks H, Esmailian F, et al. A prospective, randomized, crossover pilot study of inhaled nitric oxide versus inhaled prostacyclin in heart transplant and lung transplant recipients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138:1417-24.
98. Wagner F, Dandel M, Gunther G, Loebe M, Schulze-Neick I, Laucke U, et al. Nitric oxide inhalation in the treatment of right ventricular dysfunction following left ventricular assist device implantation. *Circulation*. 1997;96 Suppl:II-6.
99. Argenziano M, Choudhri AF, Moazami N, Rose EA, Smith CR, Levin HR, et al. Randomized, double-blind trial of inhaled nitric oxide in LVAD recipients with pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg*. 1998;65:340-5.
100. Fattouch K, Sbraga F, Bianco G, Speziale G, Gucciardo M, Sampognaro R, et al. Inhaled prostacyclin, nitric oxide, and nitroprusside in pulmonary hypertension after mitral valve replacement. *J Card Surg*. 2005;20:171-6.
101. Solina AR, Ginsberg SH, Papp D, Grubb WR, Scholz PM, Pantin EJ, et al. Dose response to nitric oxide in adult cardiac surgery patients. *J Clin Anesth*. 2001;13:281-6.
102. Lamarche Y, Perrault LP, Maltais S, Tetreault K, Lambert J, Denault AY. Preliminary experience with inhaled milrinone in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31:1081-7.
103. Denault AY, Lamarche Y, Couture P, Haddad F, Lambert J, Tardif JC, et al. Inhaled milrinone: a new alternative in cardiac surgery? *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006;10:346-60.
104. Tedford RJ, Hemnes AR, Russell SD, Wittstein IS, Mahmud M, Zaiman AL, et al. PDE5A inhibitor treatment of persistent pulmonary hypertension after mechanical circulatory support. *Circ Heart Fail*. 2008;1:213-9.
105. Dell'Italia LJ, Starling MR, Blumhardt R, Lasher JC, O'Rourke RA. Comparative effects of volume loading, dobutamine, and nitroprusside in patients with predominant right ventricular infarction. *Circulation*. 1985;72:1327-35.
106. Vizza CD, Rocca GD, Roma AD, Iacoboni C, Pierconti F, Venuta F, et al. Acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide, dobutamine and a combination of the two in patients with mild to moderate secondary pulmonary hypertension. *Crit Care*. 2001;5:355-61.
107. Yilmaz MB, Yontar C, Erdem A, Karadas F, Yalta K, Turgut OO, et al. Comparative effects of levosimendan and dobutamine on right ventricular function in patients with biventricular heart failure. *Heart Vessels*. 2009;24:16-21.
108. Morelli A, Teboul JL, Maggiore SM, Vieillard-Baron A, Rocco M, Conti G, et al. Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *Crit Care Med*. 2006;34:2287-93.
109. Russ MA, Prondzinsky R, Carter JM, Schlitt A, Ebelt H, Schmidt H, et al. Right ventricular function in myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Improvement with levosimendan. *Crit Care Med*. 2009;37:3017-23.
110. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:e247-e346.
111. McLaughlin VV, Rich S. Pulmonary hypertension. *Curr Probl Cardiol*. 2004;29:575-634.
112. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martinez-Guerra ML, Zeballos M, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:297-304.
113. Kaul TK, Fields BL. Postoperative acute refractory right ventricular failure: incidence, pathogenesis, management and prognosis. *Cardiovasc Surg*. 2000;8:1-9.
114. Michelakis ED, McMurtry MS, Wu XC, Dyck JR, Moudgil R, Hopkins TA, et al. Dichloroacetate, a metabolic modulator, prevents and reverses chronic hypoxic pulmonary hypertension in rats: role of increased expression and activity of voltage-gated potassium channels. *Circulation*. 2002;105:244-50.
115. Nagendran J, Gurtu V, Fu DZ, Dyck JR, Haromy A, Ross DB, et al. A dynamic and chamber-specific mitochondrial remodeling in right ventricular hypertrophy can be therapeutically targeted. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;136:168-78.
116. Nagendran J, Michelakis ED. Mitochondrial NOS is upregulated in the hypoxic heart: implications for the function of the hypertrophied right ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;296:H1723-6.
117. Michelakis ED. Mitochondrial medicine: a new era in medicine opens new windows and brings new challenges. *Circulation*. 2008;117:2431-4.
118. De Goma EM, Vagelos RH, Fowler MB, Ashley EA. Emerging therapies for the management of decompensated heart failure: from bench to bedside. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2397-409.
119. Aboulhosen JA, Oudiz RJ, Dave AS, Ardehali A, Ross DJ. Successful tricuspid valve replacement in a patient with severe pulmonary arterial hypertension and preserved right ventricular systolic function. *Case Report Med*. 2009;2009:108295.