



Cor pulmonale

P. Hernández Simón*, M. Lázaro Salvador, J.E. Alcalá López y C. Maicas Bellido

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Salud. Toledo. España.

Palabras Clave:

- *Cor pulmonale*
- Hipertensión pulmonar
- Ventriculo derecho

Keywords:

- *Cor pulmonale*
- Pulmonary hypertension
- Right ventricle

Resumen

Introducción. El *cor pulmonale* es la alteración estructural y funcional del ventrículo derecho secundaria a hipertensión pulmonar no relacionada con patología cardíaca izquierda ni con cardiopatías congénitas.

Etiología. Su causa más frecuente es la enfermedad pulmonar obstructiva si su presentación es crónica o el tromboembolismo pulmonar si su comienzo es agudo.

Diagnóstico. Requiere un alto grado de sospecha clínica, dado que muchos de los síntomas y signos que ocasiona son inespecíficos y pueden ser atribuidos a la enfermedad de base. El ecocardiograma es fundamental para su diagnóstico.

Tratamiento. Debe ir dirigido a la causa subyacente, pero el manejo de los síntomas también es importante. Entender la fisiopatología del «complejo» ventrículo derecho ayuda a su manejo correcto.

Abstract

Cor pulmonale

Introduction. *Cor pulmonale* is the structural and functional alteration in the structure and function of the right ventricle secondary to pulmonary hypertension unrelated to left heart or congenital heart disease.

Aetiology. The most common cause is obstructive pulmonary disease if it presents chronically, or pulmonary embolism if it is acute.

Diagnosis. Diagnosis requires a high degree of clinical suspicion, since many of the signs and symptoms it causes are non-specific and can be attributed to the underlying disease. Echocardiography is essential to reach a diagnosis.

Treatment. Treatment should target the underlying cause, but it is also important to manage the symptoms. An understanding of the pathophysiology of the «complex» right ventricle enables correct management.

Definición

Para la mayoría de los autores, el *cor pulmonale* se refiere a la alteración estructural (hipertrofia o dilatación) y al deterioro funcional del ventrículo derecho (VD) resultado del aumento de presiones pulmonares asociado con enfermedades del parénquima pulmonar o de su vasculatura, de la vía aérea superior o de la pared torácica. La disfunción del VD debida a enfermedades cardíacas del lado izquierdo o a cardiopatías congénitas no se considera *cor pulmonale*¹.

El evento fisiopatológico final común que causa *cor pulmonale* es la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Al contrario que la hipertensión sistémica, la HAP es difícil de diagnosticar clínicamente, por lo que las presiones arteriales pulmonares pueden estar elevadas durante un largo período de tiempo antes de ser detectadas.

Historia natural

La prevalencia real es difícil de conocer, dado que hay un gran número de pacientes sin diagnosticar. Se estima que el *cor pulmonale* es la tercera causa más frecuente de disfunción

*Correspondencia

Correo electrónico: pedroh@jccm.es

cardíaca, tras la enfermedad coronaria y la cardiopatía hipertensiva en pacientes mayores de 50 años².

Su causa principal es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En España la prevalencia estimada es del 10,2%³. A nivel mundial es la cuarta causa de muerte.

El *cor pulmonale* suele ser una patología crónica y lentamente progresiva, pero puede presentarse de forma aguda. El *cor pulmonale* agudo ocurre cuando el VD no puede adaptarse a un incremento en la presión arterial pulmonar. Este aumento puede deberse a un nuevo proceso agudo, como la embolia pulmonar que es su causa más frecuente, o a una progresión de la enfermedad crónica de base.

El *cor pulmonale* es la causa más frecuente de hospitalización en los pacientes con HAP. La mortalidad llega al 45-50% si requieren tratamiento inotrópico o ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos. Las enfermedades complicadas con *cor pulmonale* tienen peor pronóstico. Por ejemplo, en pacientes con EPOC la supervivencia a los cuatro años disminuye del 75 al 50%⁴.

Etiopatogenia

La hipertensión pulmonar (HP) es el *sine qua non* del *cor pulmonale*.

La HAP se define, desde el punto de vista hemodinámico, como una presión en la arteria pulmonar media (PAPm) mayor de 25 mm Hg con presión capilar de enclavamiento pulmonar, presión en aurícula izquierda o presión telediastólica del ventrículo izquierdo (VI) inferior o igual a 15 mm Hg⁵. La Organización Mundial de la Salud clasifica a los pacientes con HP en 5 grupos basados en su etiología (tabla 1)⁶. El *cor pulmonale* puede asociarse a cualquiera de las etiologías exceptuando las del grupo 2 y dentro del grupo 1 las cardiopatías congénitas. Las más frecuentes son las enumeradas a continuación.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Es la causa más frecuente de *cor pulmonale* en nuestro medio. Se estima que hasta el 20-30% de los pacientes con EPOC tienen *cor pulmonale*. La gravedad del *cor pulmonale* se correlaciona con la magnitud de la hipoxemia, hipercapnia y obstrucción en la vía aérea; presentan hipertrofia del VD el 40% de los pacientes con flujo espiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁) menor de 1 litro y el 70% con FEV₁ menor de 0,6 litros¹. En la mayoría de los pacientes con EPOC, el *cor pulmonale* se acompaña de HP moderada (PAPm menor o igual a 40 mm Hg).

Enfermedades pulmonares intersticiales

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) producen fibrosis y destrucción del parénquima pulmonar y obliteración del lecho vascular pulmonar, provocando HP y *cor pulmonale*. Hasta el 40% de los pacientes con fibrosis pulmonar tienen evidencia ecocardiográfica de HP⁷. La prevalencia

aumenta al 60% entre los pacientes que esperan trasplante pulmonar. La prevalencia de *cor pulmonale* puede variar según el tipo de EPI.

Enfermedades de la vasculatura pulmonar

Cualquier enfermedad de la vasculatura pulmonar asociada a HP (HAP idiopática, HAP asociada a esclerodermia, enfermedad tromboembólica, etc.) puede complicarse con *cor pulmonale*. La embolia de pulmón es la causa más frecuente de *cor pulmonale* agudo. Menos del 5% de los pacientes con tromboembolismo pulmonar agudo acaban desarrollando HP tromboembólica crónica (HPTC). Además, dos tercios de los pacientes con HPTC no tienen historia de embolia pulmonar aguda⁸. La HPTC se caracteriza por la obstrucción trombótica de las arterias pulmonares a nivel principal,

TABLA 1

Clasificación clínica resumida de la hipertensión pulmonar

1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

1.1. Idiopática

1.2. Heredable

1.2.1. Mutación de BMPR2

1.2.2. Otras mutaciones

1.3. Inducida por drogas y toxinas

1.4. Asociada a

1.4.1. Enfermedad del tejido conectivo

1.4.2. Infección por el VIH

1.4.3. Hipertensión portal

1.4.4. Cardiopatías congénitas

1.4.5. Esquistosomiasis

1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar/hemangiomatosis capilar pulmonar

1''. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

2. Hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda

2.1. Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo

2.2. Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo

2.3. Valvulopatías

2.4. Obstrucción al tracto de entrada/salida del ventrículo izquierdo congénita/adquirida y miocardiopatías congénitas

2.5. Otras

3. Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedades pulmonares o hipoxia

3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

3.2. Enfermedad intersticial pulmonar

3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo

3.4. Trastornos respiratorios del sueño

3.5. Trastornos de hipoventilación alveolar

3.6. Exposición crónica a grandes alturas

3.7. Enfermedades del desarrollo pulmonar

4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y otras obstrucciones de arterias pulmonares

4.1. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

4.2. Otras obstrucciones de arterias pulmonares

5. Hipertensión pulmonar de mecanismo desconocido o multifactorial

5.1. Trastornos hematológicos

5.2. Trastornos sistémicos

5.3. Trastornos metabólicos

5.4. Otros

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.
Actualizada de Simonneau G, et al⁶.

lobar o segmentario. La trombosis *in situ* tiene un papel importante en su fisiopatología.

Síndrome de apnea/hipopnea del sueño

Se asocia con HP y *cor pulmonale* en aproximadamente el 20% de los pacientes. La HP acompañante es habitualmente moderada y no se relaciona completamente con la magnitud de los eventos respiratorios nocturnos. Suele ser necesaria la coexistencia de hipoxemia diurna (EPOC, enfermedad tromboembólica crónica, etc.).

Fisiopatología

La circulación pulmonar se caracteriza por una baja resistencia al flujo sanguíneo, una alta capacitancia del lecho vascular y la posibilidad de ajustar la relación ventilación/perfusión en los diferentes segmentos.

La presión arterial pulmonar se puede calcular mediante una variación de la Ley de Ohm: $PAP = (Q \times RVP) + PCP$, donde PAP es la presión en arteria pulmonar, Q es el gasto cardíaco derecho, RVP la resistencia vascular pulmonar y PCP la presión capilar pulmonar. Se puede deducir que cualquier patología que aumente la RVP (por destrucción de los vasos o vasoconstricción), el gasto cardíaco derecho (cortocircuito izquierda-derecha) o la PCP (enfermedades cardíacas izquierdas o enfermedad venooclusiva pulmonar) va a producir HP.

En el *cor pulmonale* los eventos más importantes en el aumento de la RVP son los enunciados a continuación.

Vasoconstricción pulmonar persistente

Respuesta vasomotora adaptativa a la hipoxia alveolar que redistribuye la sangre de áreas poco oxigenadas a segmentos pulmonares mejor ventilados, optimizando la relación ventilación/perfusión (reduce el *shunt*).

Pérdida del área total del lecho vascular pulmonar

La resistencia al flujo sanguíneo a través de la vasculatura pulmonar depende del radio del vaso y del total del área del lecho vascular. La alta capacitancia del lecho vascular pulmonar sano permite grandes reducciones del lecho perfundido sin un incremento en su resistencia. Si el pulmón no extirpado está sano, una neumonectomía total no provoca HP en reposo.

Obstrucción de vasos pulmonares principales

Su causa más frecuente es el tromboembolismo, pero también pueden verse afectados o comprimidos por otras pato-

logías del mediastino (tumores, adenopatías, mediastinitis fibrosante, etc.).

Remodelado vascular pulmonar

Proceso complejo que incluye hipertrofia de la musculatura lisa en vasos arteriales de resistencia, extensión de musculatura lisa a vasos periféricos y pérdida de lecho microvascular por proliferación intimal. Mecanismo fisiopatológico fundamental en la HAP idiopática y asociada a enfermedades del tejido conectivo⁹.

El aumento de la PAP lleva al fracaso del VD. El funcionamiento normal del VD integra la precarga, poscarga, contractilidad, restricción del pericardio, interdependencia con el VI y el ritmo cardíaco.

La interdependencia sistólica y diastólica entre ambos ventrículos se refiere a que el funcionamiento del VI afecta al VD y viceversa. Los determinantes anatómicos mayores de la interdependencia incluyen el septo interventricular, el pericardio y la continuidad de fibras miocárdicas entre ambos ventrículos. Cuando el VD se dilata (sobre todo si es de forma aguda) el septo interventricular se desplaza hacia la izquierda, dado que ambos ventrículos compiten por el espacio dentro del pericardio. El desplazamiento del septo interventricular comprime el VI dificultando su llenado y reduciendo su contractilidad. Además, la dilatación del VD aumenta la restricción del pericardio que también disminuye la distensibilidad del VI. Todo esto reduce el llenado (precarga) del VI, llevando finalmente a la caída del volumen sistólico.

El VD se dilata con incrementos agudos, aunque sean modestos, de la poscarga que pueden provocar su fracaso (*cor pulmonale* agudo). Cuando el aumento de la poscarga es más progresivo responde hipertrofiándose, pudiendo llegar a manejar presiones tan altas como las sistémicas. El ventrículo hipertrofico se vuelve rígido, lo que aumenta la presión telediastólica del VD, que por un lado compromete la perfusión endomiocárdica provocando isquemia (que agrava la disfunción ventricular), y por otro dificulta su llenado y aumenta la presión de la aurícula derecha (AD). Cuando la disfunción del VD progresa, la cavidad del VD se dilatada y se hace más esférica, lo que ocasiona o empeora la insuficiencia tricúspide que provoca sobrecarga de volumen añadida y descenso del gasto cardíaco. El aumento de las presiones derechas lleva a la congestión venosa sistémica. Aparece el edema periférico y la hepatopatía congestiva o incluso la cirrosis cardíaca.

En pacientes con EPOC, las descompensaciones con agravamiento de la insuficiencia respiratoria y la hipoxemia llevan a un empeoramiento agudo de la función del VD que puede resolverse si el tratamiento de la patología pulmonar es efectivo.

En situaciones de sobrecarga aguda de presión (como la embolia pulmonar), un adulto con una función normal previa de VD no es capaz de generar una PAPm mayor de 40 mm Hg, y el fracaso de VD ocurre tempranamente¹⁰.

En algunos pacientes con fracaso de VD progresivo y grave, la PAP puede disminuir como consecuencia del gasto cardíaco bajo. Por tanto, la interpretación de las presiones

pulmonares debe tener siempre en cuenta el grado de fracaso de VD y el gasto cardíaco efectivo⁸ ($PAP = (Q \times RVP) + PCP$).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del *cor pulmonale* son habitualmente crónicas y lentamente progresivas, aunque pueden ser agudas. Con frecuencia no son reconocidas como debidas a fracaso del VD; los síntomas suelen ser inespecíficos, muchos pueden ser también ocasionados por la enfermedad de base y los signos sutiles, lo que dificulta su diagnóstico (tabla 2).

Síntomas

Disnea de esfuerzo, fatiga, astenia y síncope de esfuerzo

Son el resultado de la imposibilidad de aumentar lo suficiente el gasto cardíaco durante el ejercicio por el aumento de la resistencia vascular pulmonar. La disnea de esfuerzo suele ser el primer síntoma.

Angina de esfuerzo

Aparece en ausencia de enfermedad coronaria. Es debida a una isquemia subendocárdica por aumento de la demanda de oxígeno por el miocardio durante el ejercicio (por el aumento de la tensión transmural) y la incapacidad de aportarla del corazón. Puede ser provocada también por la compresión extrínseca del tronco coronario izquierdo por una arteria pulmonar dilatada (poco probable con diámetros menores de 40 mm)¹¹.

Anorexia y molestias en hipocondrio derecho y abdominales

Posibles en presencia de congestión hepática por disfunción ventricular derecha.

TABLA 2

Valoración inicial del *cor pulmonale*

| |
|--|
| Historia clínica |
| Disnea |
| Fatiga |
| Mareo |
| Hinchazón, aumento del perímetro abdominal |
| Síncope |
| Angina |
| Examen físico |
| Impulso VD palpable |
| Aumento del P2 del segundo ruido cardíaco |
| Tercer y cuarto ruido cardíaco audibles |
| Soplo de regurgitación tricúspide e insuficiencia pulmonar |
| Edema, distensión abdominal, ascitis |
| Radiografía de tórax |
| Cardiomegalia |
| Dilatación de arterias pulmonares centrales |
| Vasos periféricos «amputados» |
| Electrocardiograma |
| Crecimiento de VD |

P2: componente pulmonar; VD: ventrículo derecho.

Hallazgos físicos

Se observan signos relacionados tanto con la HP como con la disfunción del VD. La HP produce un aumento en la intensidad del componente pulmonar del segundo ruido cardíaco (que puede ser palpable) y un leve desdoblamiento del mismo (en ausencia de bloqueo de rama derecha que retrasa la despolarización del VD).

También puede auscultarse un soplo holosistólico en borde esternal izquierdo bajo, característico de insuficiencia tricúspide y en casos más avanzados un soplo diastólico de insuficiencia pulmonar (soplo de Graham Steele).

Con la hipertrofia del VD y la elevación de las presiones del lado derecho puede detectarse una onda a prominente (correspondiente a la contracción auricular) en el pulso venoso yugular, así como un cuarto ruido derecho, y es posible palpar un impulso paraesternal izquierdo o subxifoideo.

Cuando el VD se dilata y fracasa, podemos detectar una onda v prominente (consecuencia de la insuficiencia tricúspide) en el pulso venoso yugular, un tercer ruido derecho y por la hipertensión venosa sistémica edema periférico y ascitis. El hígado puede estar agrandado y pulsátil (reflejo de la insuficiencia tricúspide).

Los soplos y galopes descritos aumentan durante la inspiración, aunque su reconocimiento puede estar dificultado por la presencia de fibrilación auricular o la enfermedad de base (hiperinflación pulmonar en la EPOC, obesidad en la apnea del sueño, etc.). Este aumento de la intensidad del soplo holosistólico de la insuficiencia tricúspide con la inspiración (signo de Carvallo) también puede desaparecer con el progreso del fracaso del VD.

En estados avanzados aparecen signos de *shock* cardiogénico como hipotensión, taquicardia, oliguria y frialdad de las extremidades debidos al bajo gasto cardíaco. También puede producirse edema pulmonar por disfunción diastólica del VI debida a un desplazamiento del septo interventricular hacia la izquierda por el aumento de las presiones derechas.

En estos pacientes, la presencia de edema periférico no es sinónimo de insuficiencia cardíaca derecha, ya que puede relacionarse con hipoxemia e hipercapnia que causan vasodilatación periférica y retención de sodio actuando en el sistema renina-angiotensina-aldosterona^{12,5}.

Diagnóstico. Pruebas complementarias

Los síntomas suelen ser inespecíficos y los signos clínicos sutiles, por lo que para el diagnóstico es fundamental mantener una alta sospecha clínica en los pacientes que padecen enfermedades que predisponen al *cor pulmonale*. El diagnóstico empieza por realizar una buena anamnesis y exploración física¹³.

Radiografía de tórax

Suele observarse crecimiento de cavidades derechas, dilatación de arterias pulmonares centrales (arteria pulmonar



Fig. 1. Radiografía de tórax posteroanterior en paciente con hipertensión pulmonar, donde se aprecia una dilatación de las arterias pulmonares centrales y vasos periféricos con cierta «amputación».

principal derecha mayor de 16 mm) y los vasos periféricos son menos visibles («amputación» o pérdida de los mismos) (fig. 1).

Con el crecimiento del VD, el ápex cardíaco se desplaza hacia arriba, dando al corazón forma de bota. En la proyección lateral puede apreciarse una pérdida del espacio retroesternal (más de un tercio de la distancia entre la punta del xifoides y la escotadura supraesternal). El crecimiento de la AD se caracteriza por un aumento de la convexidad del contorno derecho en la proyección posteroanterior.

Electrocardiograma

Puede mostrar bloqueo de rama derecha del haz de His, eje derecho y signos de crecimiento o sobrecarga de cavidades derechas.

El crecimiento del VD modifica el vector del QRS que se dirige de izquierda a derecha y de atrás hacia delante, dando ondas R altas y dominantes en derivaciones derechas (aVR, V1 y V2) y S profundas en precordiales izquierdas, con alteraciones secundarias de la repolarización (T negativas). El eje suele ser derecho (más de 110°). Este sería el patrón de crecimiento de VD tipo A (fig. 2). En pacientes con EPOC y *cor pulmonale* el patrón de crecimiento más frecuente es el tipo C, en el que el eje es indeterminado y las derivaciones precordiales presen-

tan pequeña onda r y profunda onda S de forma generalizada.

En el *cor pulmonale* agudo (como en la embolia pulmonar) puede observarse patrón SI QIII (onda S en derivación I y onda Q en III) con o sin inversión de la onda T en derivación III.

Si hay crecimiento de AD se ve una onda P de amplitud aumentada (más de 2,5 mm) más visible en derivaciones inferiores (sobre todo II) y con aumento de la deflexión positiva inicial en V1 (más de 1,5 mm), denominada P *pulmonale*.

En paciente con EPOC puede haber voltajes bajos por la hiperinsuflación pulmonar y son frecuentes las arritmias supraventriculares.

Estos hallazgos electrocardiográficos tienen una alta especificidad pero baja sensibilidad para detectar *cor pulmonale*. No deben ser utilizados para descartar *cor pulmonale* si la sospecha clínica es moderada o alta. Su ausencia no lo excluye¹⁴.

Pruebas de función pulmonar

Las pruebas de función pulmonar están con frecuencia alteradas en pacientes con *cor pulmonale*. La capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO), que refleja el estado del espacio intersticial donde se realiza el intercambio gaseoso, suele estar reducida en pacientes con HAP y es el hallazgo más común. La presencia de un patrón ventilatorio restrictivo no indica necesariamente la presencia de EPI, dado que la propia HP por sí sola puede provocarlo.

En pacientes con EPOC, la gravedad de la obstrucción de la vía aérea se correlaciona con la elevación de la PAP. El 38% de los pacientes con reducción intensa del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁ menor de 45%) tienen HP en el cateterismo derecho¹⁵. Por contra, en pacientes con EPI la HP debe ser sospechada si existe una reducción intensa de la DLCO (menor de 40%), dado que la FEV₁ y la capacidad vital forzada no se correlacionan bien con la elevación de las presiones pulmonares¹⁶.

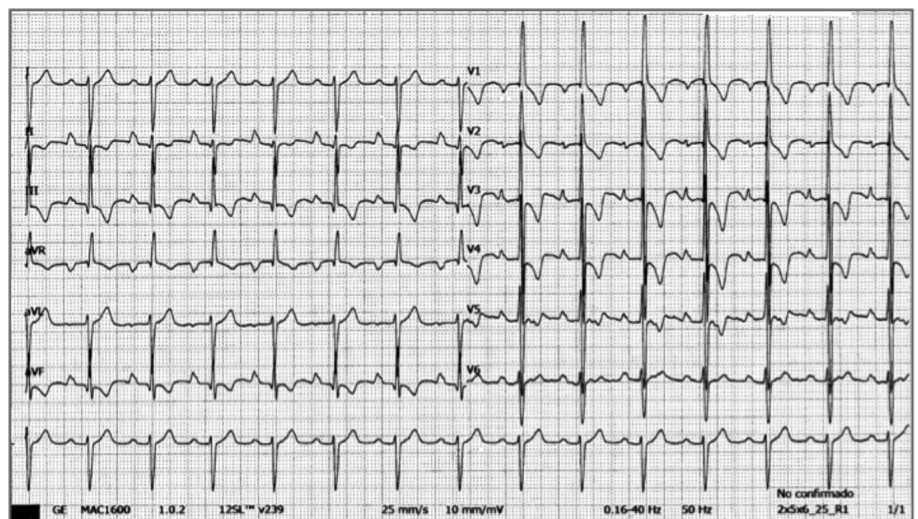


Fig. 2. Electrocardiograma con criterios de crecimiento de ventrículo derecho y aurícula derecha.

Ecocardiografía

Si se sospecha disfunción del VD, el ecocardiograma es la primera técnica diagnóstica a utilizar para su detección, dada su amplia disponibilidad y carácter no invasivo. Son evidentes signos de sobrecarga de presión del VD, como el aumento de grosor de la pared y el movimiento paradójico del septo interventricular hacia el VI, inicialmente durante la sístole, que provoca un aplanamiento del septo y el VI adquiere forma de D (fig. 3). También se puede observar el cierre mesosistólico o muesca en la válvula pulmonar.

Con la progresión de la enfermedad, el VD se dilata y se vuelve más esférico, con insuficiencia tricúspide secundaria y crecimiento de la AD. La cavidad del VI es pequeña e hiperdinámica. Existen diversos métodos para valorar la función del VD¹⁷. Entre los más empleados está la medida del TAPSE (*tricuspid annular plane systolic excursion*) en modo M, o la distancia de movimiento longitudinal del VD a nivel del plano valvular tricúspide. Un valor de TAPSE menor de 18 mm predice una supervivencia al año del 60%¹⁸. Otros métodos empleados son la variación en el área fraccional del VD en 2D, el índice Tei, el Doppler tisular y *speckle tracking* para la valoración de *strain*.

El Doppler permite estimar la presión sistólica en arteria pulmonar (PAPs) a partir de la velocidad de regurgitación tricúspide. La PAPs es igual a la presión sistólica del VD (en ausencia de estenosis pulmonar u obstrucción en el tracto de salida), que se puede calcular sumando al gradiente de presión transtricúspideo la presión sistólica en la AD. Para su cálculo se utiliza la ecuación simplificada de Bernoulli: PAPs=4 x velocidad de regurgitación tricúspide²+ presión en AD, en la que la presión en AD se estima a partir del tamaño de la vena cava inferior y su variación con la respiración. Si disminuye un 50% con la inspiración, la presión en AD suele ser inferior a 10 mm Hg.

Puede emplearse la ecocardiografía durante el ejercicio, ya que en muchos pacientes la disnea se produce durante el esfuerzo debido a la HP que en reposo no existe, aunque la técnica no está validada.

Aunque la ecocardiografía generalmente proporciona una buena visualización del VD, puede estar limitada por la compleja estructura tridimensional del VD y por la enferme-

dad pulmonar de base que impide una buena propagación del ultrasonido.

Resonancia magnética

Es el actual método de referencia para la valoración anatómica y funcional del VD, aunque su disponibilidad clínica puede estar limitada. Permite evaluar de forma más precisa el tamaño y la función del VD. En pacientes con HAP, los datos de disfunción ventricular obtenidos mediante resonancia magnética cardíaca (volumen de eyección igual o menor de 25 ml/m², volumen telediastólico de VD igual o mayor de 84 ml/m² y un volumen telediastólico del VI igual o menor de 40 ml/m²) demostraron ser factores independientes de mortalidad y fracaso terapéutico. Un volumen telediastólico del VD igual o mayor de 84 ml/m² predice una supervivencia a los 3 años de aproximadamente el 60%¹⁹.

Otras pruebas de imagen

La tomografía computarizada (TC) es una técnica de imagen ampliamente disponible que puede proporcionar información importante sobre las alteraciones vasculares, cardíacas, parenquimatosas y del mediastino. La TC de alta resolución (TCAR) proporciona vistas detalladas del parénquima pulmonar y facilita el diagnóstico de EPI y enfisema.

La gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión (V/Q) tiene un papel relevante en el estudio de la enfermedad pulmonar tromboembólica. Una gammagrafía V/Q normal o de probabilidad baja excluye eficazmente la HPTC con una alta sensibilidad (96-97%) y especificidad (90-95%)⁵; no obstante, muchas gammagrafías V/Q no son diagnósticas.

Estudios recientes indican que tanto la gammagrafía de V/Q como la angio-TC pulmonar son métodos de precisión para detectar HPTC, con una eficacia diagnóstica excelente en manos expertas (sensibilidad del 100%, especificidad del 93,7% y precisión del 96,5% para la gammagrafía de V/Q y del 96,1, el 95,2 y el 95,6%, respectivamente, para la angio-TC pulmonar)⁵.

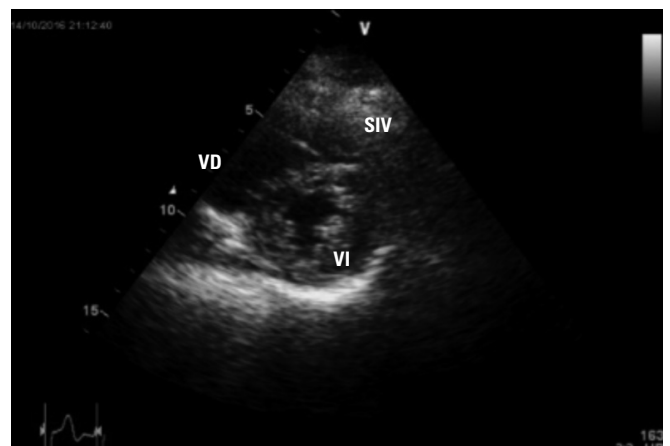
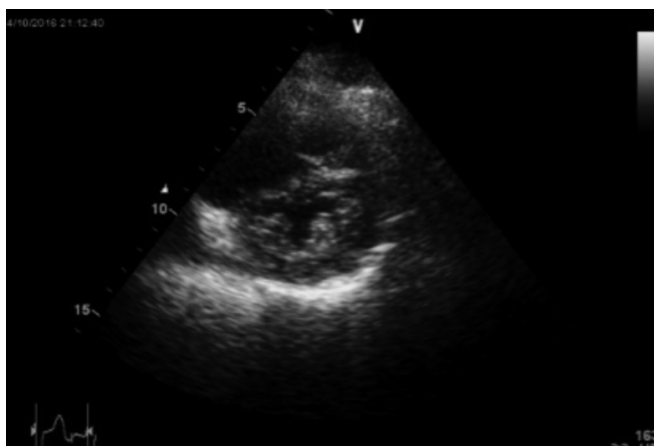


Fig. 3. Ecocardiograma de un paciente con tromboembolismo pulmonar bilateral agudo. Se aprecia una dilatación del ventrículo derecho y aplanamiento sistólico del septo interventricular, indicativo de sobrecarga de presión en cavidades derechas. SIV: septo interventricular; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

La angio-TC y la angiografía pulmonar convencional se usan para definir la anatomía vascular y valorar la posibilidad de cirugía (endarterectomía) en pacientes con HPTC.

Péptidos natriuréticos

El péptido natriurético auricular tipo B (BNP) es una hormona secretada por el ventrículo en respuesta a la sobrecarga de presión. Niveles elevados de BNP pueden observarse en pacientes con EPOC grave, sobre todo durante las exacerbaciones. Un nivel plasmático elevado de BNP se asocia con disfunción del VD y con un peor pronóstico en pacientes con disfunción sistólica del VI, HAP o embolismo pulmonar agudo. El nivel plasmático de NT-pro-BNP (N terminal pro-BNP) disminuye de forma significativa después de una trombolisis eficaz en casos de embolismo pulmonar masivo con disfunción del VD, por lo que puede ser útil en la monitorización del éxito del tratamiento²⁰.

Las troponinas son parte del aparato contráctil del miocito y su detección elevada en sangre indica daño miocárdico. Se pueden observar niveles elevados en pacientes con embolismo pulmonar y disfunción de VD. Su elevación también se asocia con un peor pronóstico en pacientes con HAP¹³.

Cateterismo cardíaco derecho

Es el método de referencia para el diagnóstico de la HP y por tanto del *cor pulmonale*. Los pacientes con *cor pulmonale* tienen evidencia de disfunción ventricular derecha (elevación de la presión venosa central y de la presión telediastólica del VD), evidencia de HP (PAPm en reposo mayor o igual a 25 mm Hg) y ausencia de enfermedad cardíaca izquierda (PCP menor de 15 mm Hg).

Sus indicaciones principales son:

1. Síntomas y signos de *cor pulmonale* con pruebas diagnósticas no invasivas normales o no diagnósticas.
2. Confirmación de los hallazgos no invasivos que sugieren HP y *cor pulmonale*.
3. Descartar enfermedad del corazón izquierdo como causa de la HP y disfunción del VD
4. Inicio de tratamiento con guía directa de las medidas hemodinámicas, en algunos casos fundamentalmente de HAP idiopática.

El cateterismo cardíaco derecho es una prueba invasiva y tiene algunos riesgos, por lo que no debe utilizarse de forma rutinaria en pacientes respiratorios.

Las medidas hemodinámicas, incluyendo la presión de la AD, el índice cardíaco y la saturación de oxígeno en sangre venosa mixta (SvO₂) son los indicadores más fiables de la función del VD y el pronóstico, mientras que la PAPm tiene un valor pronóstico bajo⁵.

Prueba de esfuerzo

Se utiliza para evaluar la capacidad funcional y con fines pronósticos en pacientes con HAP. Se suele utilizar la prueba de

TABLA 3

Causas y diagnóstico diferencial de fracaso de ventrículo derecho

| |
|---|
| Disfunción aguda de ventrículo izquierdo |
| Infarto/isquemia de ventrículo derecho |
| Embolia de pulmón aguda |
| Exacerbación de enfermedad pulmonar crónica y/o hipoxia |
| Síndrome de distrés respiratorio o daño pulmonar agudo |
| Sepsis |
| Hipertensión pulmonar crónica (grupos 1 al 5) |
| Enfermedad del pericardio (pericarditis constrictiva, taponamiento) |
| Arritmias (supraventricular o ventricular) |
| Cardiopatía congénita (comunicación interauricular o interventricular, anomalía de Ebstein) |
| Valvulopatías (insuficiencia tricúspide, estenosis valvular pulmonar) |
| Miocardiopatías (displasia arritmogénica, familiar, idiopática) |
| Miocarditis y otras enfermedades inflamatorias |
| Cirugía cardíaca |
| Enfermedades hematológicas (síndrome torácico agudo en anemia de células falciformes) |

marcha de 6 minutos o la prueba de esfuerzo cardiopulmonar.

Aproximación diagnóstica

La evaluación diagnóstica del *cor pulmonale* es inseparable de la evaluación de la HP. Debe investigarse la etiología del fracaso del VD (tabla 3). También debe contemplarse en el estudio diagnóstico diferencial la hepatopatía avanzada con cirrosis. El diagnóstico de exclusión de causas que requieren un tratamiento específico (como el embolismo pulmonar) debe priorizarse. La evaluación básica e inicial incluye una adecuada historia clínica, exploración física, electrocardiograma y radiografía de tórax. Cuando la sospecha persista, la primera prueba diagnóstica a realizar es el ecocardiograma. Nos permite una valoración global del VI, valvulopatías y cortocircuitos, así como del VD y la estimación de las presiones pulmonares. Una vez descartada una patología del corazón izquierdo o cardiopatía congénita que justifique la HP, debe enfocarse el estudio en la valoración de causas pulmonares o sistémicas de la HP y la disfunción del VD. Las pruebas diagnósticas a realizar se solicitarán en función de los hallazgos clínicos. El cateterismo cardíaco derecho no es imprescindible realizarlo en todos los casos. La figura 4 propone un algoritmo diagnóstico.

Factores pronósticos

El grado de los síntomas y la supervivencia en pacientes con HP y *cor pulmonale* se relaciona estrechamente con la función de VD. Los parámetros más estudiados se han producido en la HAP idiopática. Una alta presión en AD (mayor de 20 mm Hg) y un bajo gasto cardíaco (menor de 2 l/min/m²) se asocian sistemáticamente con una peor supervivencia⁹. Sin embargo, las cifras de PAP tienen solo una modesta relación pronóstica, reflejando en parte el descenso en las presiones arteriales pulmonares que puede ocurrir cuando progresa el fallo del VD (PAP = [Q x RVP] + PCP; ver fisiopatología).

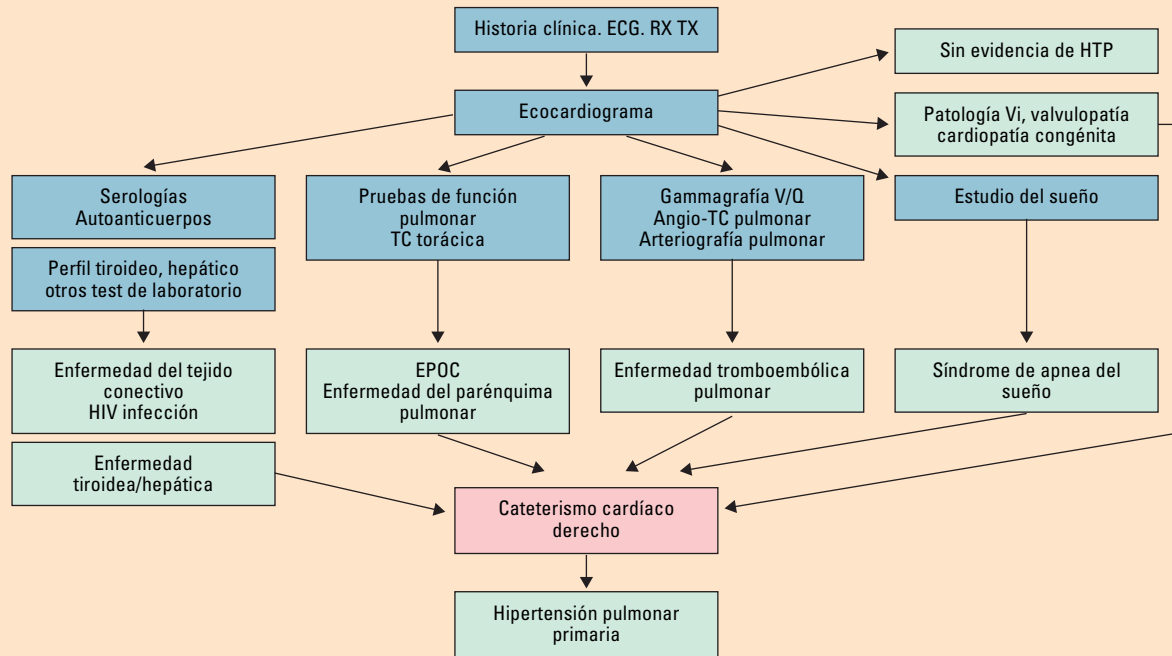


Fig. 4. Algoritmo diagnóstico del *cor pulmonale*. Se muestran los diagnósticos principales a tener en cuenta. Se priorizan las pruebas según la sospecha clínica. El cateterismo cardíaco derecho distingue hipertensión pulmonar venosa de hipertensión arterial pulmonar y valora la fisiología de la función del ventrículo derecho. No es imprescindible realizarlo en todos los casos. ECG: electrocardiograma; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTP: hipertensión pulmonar; RX Tx: radiografía de tórax; TC: tomografía computarizada; V/Q: ventilación/perfusión. Modificada de Simon MA et al¹³.

Otros parámetros relacionados con la supervivencia son la tolerancia al ejercicio (clase funcional de la *New York Heart Association*, prueba de marcha de 6 minutos), la respuesta al tratamiento y la presencia de derrame pericárdico.

La presencia de *cor pulmonale*, cualquiera que sea su etiología, es un factor de riesgo independiente de aumento de mortalidad.

Tratamiento

El manejo del *cor pulmonale* y del fracaso del VD debe tener siempre en cuenta su etiología y circunstancias acompañantes. Los objetivos terapéuticos fundamentales son la optimización de la precarga, poscarga y contractilidad. La evidencia del tratamiento farmacológico no está tan bien establecida como en la insuficiencia cardíaca por disfunción ventricular izquierda.

El tratamiento específico de la enfermedad de base es el primer paso y probablemente el más importante (fig. 5).

Medidas generales

Para minimizar la retención de líquidos es recomendable la restricción moderada de sodio en la dieta (menos de 2 gramos al día), el control diario o frecuente del peso y el uso juicioso de diuréticos.

El abandono del tabaco y evitar la exposición pasiva al mismo ha demostrado aumentar la supervivencia en pacientes con EPOC.

La actividad física aeróbica y escalonada mejora la capacidad funcional y la calidad de vida. El ejercicio isométrico puede llevar al síncope y debe limitarse o evitarse⁵.

El embarazo se asocia con una alta mortalidad materna y fetal; las etapas de mayor riesgo son el segundo trimestre y el parto.

Se recomienda la vacunación contra la gripe y el neumococo (sobre todo en la EPOC).

El reconocimiento y corrección de factores desencadenantes de deterioro clínico es fundamental. Los más importantes son: el incumplimiento terapéutico o dietético; uso de medicamentos como los antiinflamatorios no esteroideos, calcioantagonistas no dihidropiridínicos y antiarrítmicos; factores sistémicos como sepsis, anemia, estados de alto gasto, hipoxemia e hipercapnia; factores cardiovasculares como bradiarritmias o taquiarritmias, isquemia miocárdica o embolismo pulmonar; apnea del sueño y lugares con elevada altitud.

Optimización de la precarga

La valoración clínica de la precarga óptima es crucial y no siempre fácil. Además puede variar según la presentación aguda o crónica.

Los pacientes que muestran signos de congestión venosa junto con presión arterial mantenida se benefician de una

diuresis progresiva. Los diuréticos son la primera opción. Suelen responder bien a la combinación de un diurético de asa como furosemida y al ahorrador de potasio espironolactona o a una tiazida. El tratamiento diurético requiere una monitorización cuidadosa. Los pacientes con *cor pulmonale* son precarga dependientes y la sobrediuresis puede llevar al infralleno del VD y a un descenso del gasto cardíaco. Además, el tratamiento diurético predispone a la alcalosis metabólica y a arritmias favorecidas por hipopotasemia. La terapia renal sustitutiva o ultrafiltración puede llegar a ser necesaria y se relaciona con un peor pronóstico.

En pacientes con *cor pulmonale* agudo (embolia de pulmón) puede ser necesario realizar una sobrecarga rápida de volumen, en ausencia de presión venosa central elevada (más de 12 a 15 mm Hg). Si no se observa mejoría con un aporte inicial de 500 ml de suero salino fisiológico, el aporte de fluido debe suspenderse, ya que puede llevar a un mayor compromiso hemodinámico. El volumen excesivo puede sobre-distender el VD, aumentar la tensión parietal, disminuir la contractilidad, agravar la insuficiencia tricúspide, elevar la interdependencia ventricular, empeorar el llenado ventricular izquierdo y finalmente reducir el gasto cardíaco sistémico⁸.

Optimización de la poscarga

En pacientes hipoxémicos como en la EPOC o en la EPI, la oxigenoterapia disminuye la vasoconstricción hipóxica. Es el tratamiento de elección en estos pacientes. Debe ser utilizada si la PaO₂ es menor de 55 mm Hg, para mantener una saturación de O₂ mayor o igual al 90-92%²¹. La oxigenoterapia mejora la supervivencia en pacientes con EPOC²².

El tratamiento de la causa subyacente de la HP puede reducir también la poscarga del VD. La enfermedad tromboembólica crónica puede beneficiarse de la tromboendartrectomía quirúrgica y la HP relacionada con la apnea del sueño de la terapia con ventilación mecánica no invasiva: CPAP (*continuous positive airway pressure*) o BIPAP (*bilevel positive airway pressure therapy*).

La poscarga del VD puede reducirse con terapia específica para la HAP o tratamiento vasodilatador pulmonar⁵. En general, esta medicación se utiliza en pacientes del grupo 1 (HAP idiopática) y debe ser administrada y controlada en centros con experiencia. Su administración en pacientes fuera del grupo 1 no se recomienda, especialmente en pacientes del grupo 3 (HP debida a enfermedades pulmonares o hipoxia). No se dispone de ensayos clínicos controlados y existe la posibilidad de empeoramiento del intercambio gaseoso debido a la alteración de la relación ventilación/perfusión (aumento de perfusión en zonas no ventiladas), incluso aunque mejore la hemodinámica. Pacientes con HPTC y *cor pulmonale* pueden responder parcialmente a la terapia vasodilatadora pulmonar, indicando un componente de vasoconstricción de los vasos pulmonares pequeños.

Estos fármacos buscan restablecer el desequilibrio entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras. Se utilizan prostanoides (epoprostenol, treprostinil, iloprost), antago-

nistas de los receptores de la endotelina (bosentán, ambri-sentán, macitentan) y los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil). También se utiliza un estimulador de guanilato ciclasa, riociguat, fármaco que al igual que los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 produce vasodilatación a través de la vía del óxido nítrico.

Debido a los múltiples procesos patológicos implicados en el desarrollo de la HAP, la terapia de combinación entre los diferentes fármacos que utilizan vías distintas tiene sentido y justificación. Puede ser necesaria, minimizando la toxicidad y aumentando la eficacia.

Los pacientes con HAP idiopática, heredable o asociada a drogas respondedores a la prueba de vasorreactividad pulmonar durante el cateterismo cardíaco derecho (PAPm disminuye 10 mm Hg a un valor absoluto menor de 40 mm Hg sin una caída del gasto cardíaco tras el empleo de un vasodilatador pulmonar, habitualmente óxido nítrico inhalado o epoprostenol intravenoso) se benefician del tratamiento con calcioantagonistas y tienen mejor pronóstico (se observa en menos del 10% de estos pacientes).

Optimización de la contractilidad

No hay fármacos inotrópicos positivos orales apropiados disponibles. La digoxina no está indicada en el tratamiento del *cor pulmonale*, a menos que coexista fibrilación auricular o disfunción ventricular izquierda, porque no hay evidencia de beneficio y puede ser perjudicial²³. Puede inducir vasoconstricción pulmonar y empeorar la HP. Además está aumentado el riesgo de intoxicación digitalica en relación con la hipoxemia y la acidosis.

Los fármacos vasopresores y/o inotrópicos están indicados si existe inestabilidad hemodinámica o en situaciones de bajo gasto cardíaco²⁴.

Noradrenalina debe utilizarse de inicio para restablecer la presión arterial y mejorar la perfusión sistémica. No produce cambios en las resistencias vasculares pulmonares.

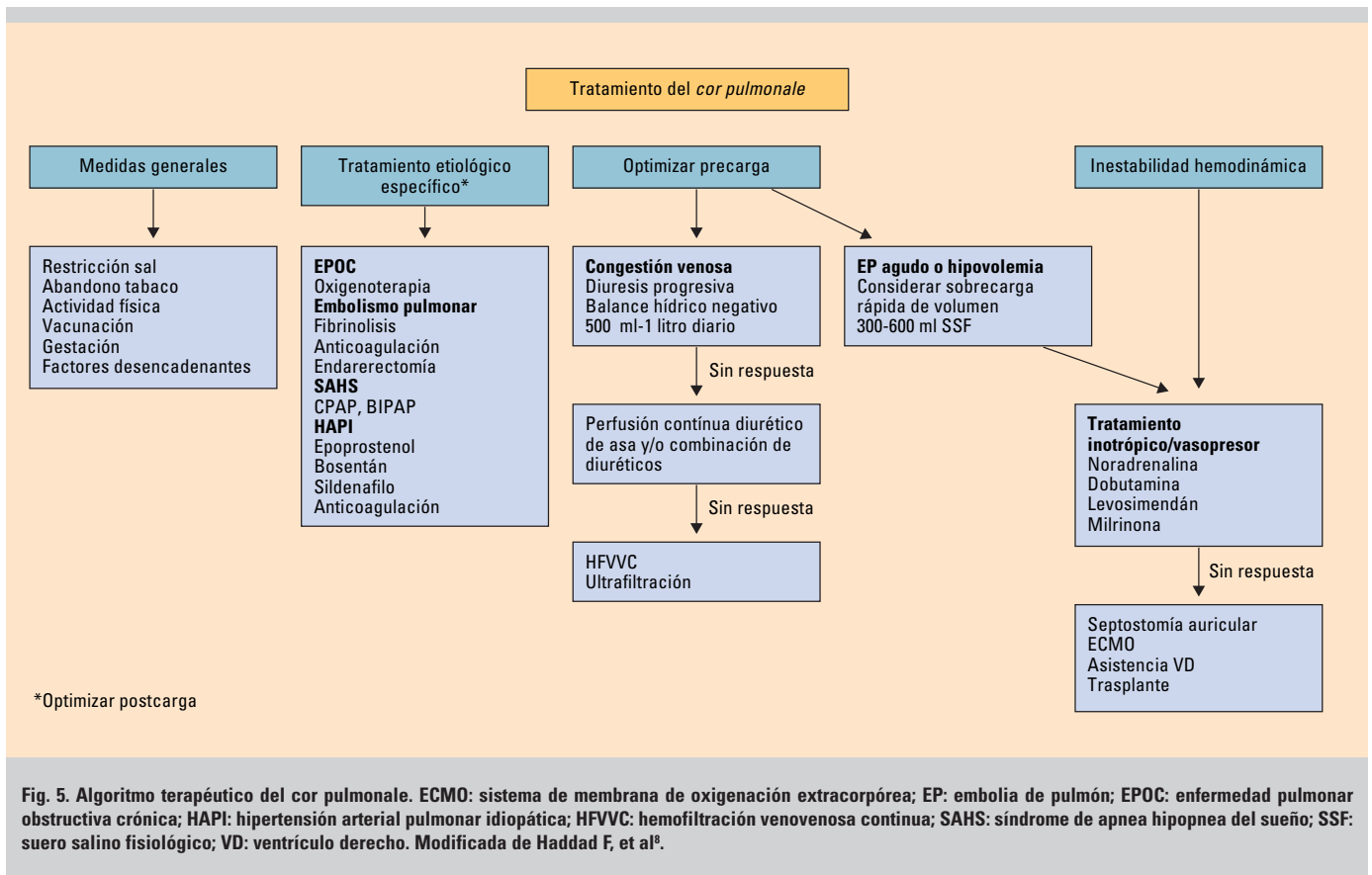
Dobutamina, levosimendan y los inhibidores de la fosfodiesterasa III (milrinona) mejoran la contractilidad y aumentan el gasto cardíaco.

Dobutamina, agonista de los receptores beta adrenérgicos, es el fármaco más utilizado. En dosis de 2 a 5 mcg/kg por minuto aumenta el gasto cardíaco y disminuye las resistencias vasculares pulmonares. Puede producir hipotensión arterial y favorece la taquicardización.

Levosimendan (agente sensibilizante del calcio) tiene un efecto favorable, combinando el inotropismo del VD con la vasodilatación pulmonar.

Los receptores de la fosfodiesterasa III están ausentes en la vasculatura pulmonar. Por ello milrinona ejerce un efecto inotrope positivo en el VD sin el efecto deletéreo en las resistencias vasculares pulmonares de las catecolaminas. También produce menos taquicardización que dobutamina.

Estos fármacos pueden agravar la hipotensión arterial y deben combinarse con noradrenalina si es necesario. La hipotensión inducida generalmente ocurre con dosis bajas y mejora con el incremento de la misma.



Control del ritmo

Mantener el ritmo sinusal o el control de la frecuencia es importante en el fallo cardíaco derecho. La presencia de bloqueo auriculoventricular de alto grado o la fibrilación auricular puede provocar un deterioro hemodinámico. La estimulación con marcapasos bicameral y la cardioversión temprana deben contemplarse cuando sea apropiado.

Anticoagulación

Está indicada en casos de etiología tromboembólica y en presencia de fibrilación auricular. Se puede considerar el tratamiento con anticoagulantes orales para pacientes con HAP idiopática (indicación actual IIIb⁵, INR recomendado en esta patología 1,5-2,5).

Septostomía auricular con balón

La creación de un cortocircuito interauricular de derecha a izquierda puede descomprimir las cámaras cardíacas derechas y aumentar la precarga del VI y el gasto cardíaco. Además, esto puede mejorar el transporte sistémico de O₂ a pesar de la desaturación arterial de oxígeno y disminuye la hiperactividad simpática²⁵.

Es una medida paliativa que se realiza en raras ocasiones.

Soporte circulatorio mecánico

Puede ser necesario en ciertas situaciones clínicas (embolismo pulmonar masivo, HAP evolucionada, etc.) con fallo de VD refractario al tratamiento médico. Se utiliza como puente a la recuperación o al trasplante. El determinante mayor del éxito es elegir el tiempo correcto del implante, para evitar el fracaso multiorgánico irreversible. La elección del dispositivo depende de la duración previsible del soporte mecánico¹³.

Sistema de oxigenador de membrana extracorpórea

Se utiliza durante un período corto de tiempo. Consiste en una cánula que recoge la sangre desde una vena central del paciente, una bomba centrífuga que impulsa la sangre haciéndola pasar a través de la membrana de intercambio de gases y una cánula de salida que la devuelve a una arteria. Puede ser implantado con rapidez. Tras 5-10 días debe retirarse o cambiarse por otro dispositivo de mayor duración, con el objeto de evitar sus complicaciones (infección, formación de trombos en las cánulas, hipoperfusión de miembros, infección local).

Asistencias ventriculares derechas

Pueden usarse durante semanas. Una cánula recoge la sangre del VD, la transporta hasta la bomba que la impulsa a través de la cánula de salida hasta la arteria pulmonar. Pueden combinarse con un oxigenador. La hemorragia y la formación de trombos son sus mayores complicaciones.

Trasplante

Debe ser considerado en pacientes seleccionados. En la HAP severa puede optarse por el trasplante pulmonar si el VD es todavía funcional. En casos de fracaso derecho grave debe recurrirse al trasplante combinado corazón-pulmón.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis ✓ Artículo de revisión
 ✓ Ensayo clínico controlado ✓ Guía de práctica clínica
 ✓ Epidemiología

1. Budev MM, Arroliga AC, Wiedemann HP, Matthay RA. Cor pulmonale: an overview. *Semin Respir Crit Care Med.* 2003;24(3):233.
2. Ku IA, Deo R. Cor pulmonale. En: Nixon I, MD, editor. *The AHA clinical cardiac consult.* 3ª ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2011. p. 136-7.
3. Grupo de Trabajo GesEPOC. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) – Guía Española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol.* 2012;48:2-58.
4. Yildiz OA, Onen ZP, Sen E, Gulbay BE, Kose K, Saryal S, et al. Predictors of long-term survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Saudi Med J.* 2006;27:1866-72.
5. ●● Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS).* *Eur Heart J.* 2016;37:67-119.
6. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:D34-D41.
7. 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. *Circulation.* 2009;119(16):2250.
8. ●● 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.
9. ● Miller MA, Sweeny JM; Lawrence EC, Brigham KL. Chronic cor pulmonale. En: Fuster V, Walsh RA, Harrington RA, editors. *Hurst, the heart.* 13ª ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2011. p. 165-68.
10. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* 1999;353:1386-9.
11. Mesquita SM, Castro CR, Ikari NM, Lopes AA. Likelihood of left main coronary artery compression based on pulmonary trunk diameter in patients with pulmonary hypertension. *Am J Med.* 2004;116:369-74.
12. Boudouin SV. Oedema and cor pulmonale revisited. *Thorax.* 1997;52(5):401.
13. ● Simon MA. Assessment and treatment of right ventricular failure. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10: 204-18.
14. Han MK, McLaughlin VV, Criner GJ, Martínez FJ. Pulmonary diseases and the heart. *Circulation.* 2007;116(25):2992.
15. Zangiabadi A, De Pasquale CG, Sajkov D. Pulmonary hypertension and right heart dysfunction in chronic lung disease. *Biomed Res Int.* 2014;7:24.
16. Andersen CU, Mellekjaer S, Nielsen-Kudsk JE, Bendstrup E, Hilberg O, Simonsen U. Pulmonary hypertension in chronic obstructive and interstitial lung diseases. *Int J Cardiol.* 2013;168(3):1795-804.
17. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:685-713.
18. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:1034-41.
19. 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.* 2008;29:1250-7.
20. Andresen M, González A, Mercado M, Díaz O, Meneses L, Fava M, et al. Natriuretic peptide type-B can be a marker of reperfusion in patients with pulmonary thromboembolism subjected to invasive treatment. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2012;28:659-66.
21. Weitzenblum E, Chaouat A. Cor pulmonale. *Chronic Respiratory Disease.* 2009;6:177-85.
22. Report of the Medical Research Council Working Party. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet.* 1981;1:681-6.
23. 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.
24. ●● Harjola VP, Mebazaa A, Celutkiene J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:226-41.
25. Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, Fijalkowska A, Pruszczyk P, Opolski G, et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in Patients with pulmonary hypertension. *Chest.* 2007;131:977-83.