



Cambios agudos en la función auricular derecha post uso de iloprost inhalatorio en pacientes con hipertensión arterial pulmonar: estudio con técnicas de deformación de imagen

Andrés Kanacri¹, Luigi Gabrielli¹, Julián Vega¹, Rodrigo Saavedra¹, Samuel Córdova¹, Pablo Sepúlveda², Pablo Castro¹.

1. Advanced Center for Chronic Diseases. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

2. Hospital San Juan de Dios, Santiago de Chile.

Información de apoyo financiero: Beca Saval de Investigación 2014

Recibido el 29 de junio de 2015 / Aceptado 30 de julio de 2015

Rev Chil Cardiol 2015; 34: 100-105

Introducción: El efecto de prostanoides inhalatorios sobre la función auricular derecha (AD) en hipertensión arterial idiopática (HAP) no ha sido estudiado. **Objetivo:** Evaluar cambios agudos en la función AD y función diastólica del ventrículo derecho en pacientes con HAP post uso de Iloprost inhalatorio.

Métodos: Se incluyeron pacientes con HAP sin uso previo de prostanoides. Se realizó un ecocardiograma transtorácico basal y 30 min posterior a la inhalación de iloprost. Se midió dimensión AD, relación E/e' y strain de la AD por speckle tracking, registrando la onda negativa de contracción auricular (SaAD) y la onda positiva de la fase de reservorio (SsAD). Se midió el tiempo de inicio de la fase de reservorio AD durante el sístole ventricular.

Resultados: Se estudiaron 16 pacientes (15 muje-

res), con edad promedio $44 \pm 7,8$ años. Post Iloprost disminuyó el volumen AD (basal: 140ml, post Iloprost: 109 ml; p 0,008) y las presiones de llenado (E/e' basal: 13, post Iloprost: 9,8; p 0,028). No se registraron diferencias en el SaAD (basal: -8,4%, post Iloprost: -8,5%; p 0,834). El SsAD fue mayor post Iloprost (basal: 8,6%, post Iloprost: 11,7%; p 0,002) iniciándose antes durante el sístole ventricular (basal: 445ms, post Iloprost: 368ms; p 0,001).

Conclusión: Con Iloprost inhalatorio en pacientes con HAP se observa una reducción aguda en el tamaño de la AD y en las presiones de llenado del VD. La deformación durante la fase de reservorio de la AD aumenta y se inicia significativamente antes. Esto sugiere que el Iloprost podría mejorar en forma aguda el trabajo mecánico de la AD en paciente con HAP.



Acute changes in Right Atrial function after Iloprost inhalation in patients with Pulmonary Hypertension: a study using image deformation techniques

Background: The effects of inhaled prostanoids on right atrial (RA) function in patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) have not been studied. We evaluated acute changes in RA function and right ventricular diastolic function after inhaled iloprost.

Methods: We included PAH patients without prior prostanoid treatment. A surface echocardiogram was performed at baseline and 30 minutes after iloprost inhalation. Measurements included RA dimensions, right E/e' ratio and RA strain by speckle tracking, registering a RA contraction wave (RASa) and RA reservoir wave (RASs). RA time to peak of deformation during the reservoir phase was also measured.

Results: We included 16 patients (15 females, aged 44 ± 7.8 years). Post iloprost there was a reduction in RA volume (baseline: 140ml, post iloprost: 109ml; p

0.008) and right ventricular filling pressure (baseline E/e': 13, post iloprost: 9.8; p 0.028). There was no difference in the magnitude of the RASa wave (baseline: -8.4%, post iloprost: -8.5%; p 0.834). The RASs wave was larger post iloprost (baseline: 8.6%, post iloprost: 11.7%; p 0.002), and began earlier (baseline RA time to peak of deformation during reservoir phase: 445ms, post iloprost: 368ms; p 0.001).

Conclusion: Inhaled iloprost acutely reduces RA size and right ventricular filling pressure in patients with HAP. It also significantly increases the magnitude of RA systolic deformation as well as making it occur earlier in RA filling phase. This suggests that iloprost might improve RA mechanical performance.

Key words: iloprost, pulmonary arterial hypertension, echocardiography, right atrial function.



Introducción: La hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAP) es una enfermedad poco común y de mal pronóstico. Su elevada mortalidad no se explica totalmente con la magnitud de la presión arterial pulmonar¹. Se ha establecido que entre los factores pronósticos más relevantes en esta patología se encuentran la disfunción ventricular derecha y la respuesta a la terapia².

El uso de prostanoides inhalatorios, tales como Iloprost, han demostrado mejoría en el perfil hemodinámico y en la capacidad funcional de los pacientes³. Meta-análisis, del uso de iloprost como terapia única o en combinación con Bosentan, han demostrado mejoría en el test de caminata de 6 min, en la capacidad funcional y en parámetros del cateterismo derecho, tales como presión auricular derecha y resistencia vascular pulmonar, sin lograr demostrar diferencias en supervivencia^{4,5}. Esta mejoría en los parámetros funcionales y hemodinámicos se ha traducido en una mayor supervivencia en los pacientes con HAP severa⁶, y se recomienda el uso de iloprost en los pacientes con capacidad funcional III y IV, particularmente como terapia combinada^{5,7}.

Las herramientas de deformación por ecocardiografía han sido utilizadas para evaluar pronóstico en este grupo de pacientes. Utilizando strain global longitudinal se ha observado que valores de strain de la pared libre del ventrículo derecho (VD) menores a -12.5% se correlacionan con un peor pronóstico y con el desarrollo de insuficiencia cardíaca derecha a 6 meses⁸. Asimismo, nuestro grupo ha reportado recientemente un estudio de ecocardiografía con técnica de deformación de imagen, evaluando la respuesta aguda del VD con el uso de Iloprost inhalatorio en pacientes con HAP. Post Iloprost observamos un aumento en la motilidad global del VD evaluada por el cambio de área fraccional, un incremento en el strain longitudinal global y una disminución en la dispersión de la motilidad segmentaria del VD, como estimación de una mejoría en la sincronía intra-ventricular derecha, particularmente alterada en estos pacientes⁹.

Sin embargo, los efectos sobre la función auricular derecha (AD) y función diastólica del VD no han sido estudiados. Por tanto, nuestro objetivo fue evaluar los cambios agudos en la función AD y parámetros de función diastólica del VD en pacientes con HAP post uso de Iloprost inhalatorio.

Métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio transversal. Se reclutaron pacientes con HAP que se encontraban bajo tratamiento médico ambulatorio en un hospital universitario, entre febrero y hasta mayo de 2014. Los criterios de inclusión

fueron: edad entre 18 a 60 años, diagnóstico de HAP (Clasificación de Dana Point Grupo 1(10), ritmo sinusal y ausencia de uso previo de prostanoides. Se excluyeron pacientes con: embarazo, uso crónico de prostanoides, contraindicación para el uso de Iloprost, enfermedad veno-oclusiva crónica, insuficiencia cardíaca izquierda, enfermedad tromboembólica crónica, hipoxia crónica, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad hepática crónica, fibrilación auricular u otra arritmia irregular, creatinina >2,5mg/dl, enfermedades autoinmunes, neoplasias y estados de inflamación aguda o crónica. Se recolectaron variables clínicas en todos los pacientes, incluyendo edad, sexo, peso, talla, frecuencia cardíaca, presión arterial, fármacos al momento de la incorporación al estudio y datos del cateterismo cardíaco derecho al momento del diagnóstico. A todos los pacientes se les realizó un ecocardiograma transtorácico basal y 30 min posterior a la inhalación de Iloprost (Nebulización 10ug/4.5ml de solución fisiológica por 10 min).

Ecocardiograma

En todos los pacientes se realizó un ecocardiograma bidimensional con doppler, basal y 30 minutos posterior a la inhalación de Iloprost. Se utilizó un equipo de ultrasonido VIVID7 (General Electric, Milwaukee, EEUU) con un transductor MS4 (2.5MHz). La adquisición de imágenes fue realizada por un solo operador. Las mediciones fueron realizadas por dos operadores off-line, ciegos a la ecografía basal y post Iloprost, con el software EchoPac (versión 108.1.6 General Electric) disponible comercialmente. La reproducibilidad intra e inter-observador del strain auricular izquierdo y derecho para nuestro laboratorio fue reportada anteriormente¹¹.

Se realizó un ecocardiograma estándar según la recomendación de la Sociedad Americana de Ecocardiografía, con particular cuidado en la obtención de imágenes para el análisis de las dimensiones de la aurícula derecha y la función diastólica del VD. El área AD fue medida en una ventana apical de cuatro cámaras, en el último cuadro antes de la apertura de la válvula tricúspide. El volumen AD fue calculado a partir del área y diámetro en ventana apical cuatro cámaras. La función diastólica del VD fue evaluado mediante relación E/e' con doppler pulsado diastólico trans-tricuspidé y doppler tisular del anillo tricúspide lateral.

Strain Auricular Derecho

Se midió la deformación de la AD mediante strain por speckle tracking. El análisis se realizó offline con el sof-



software 2Dstrain (EchoPac versión 108.1.6 General Electric) por un segundo operador. Se utilizaron imágenes de la AD desde una ventana apical de cuatro cámaras. Para obtener mediciones reproducibles del strain AD, se tuvo particular cuidado en obtener imágenes con adecuada diferenciación de los bordes endocárdicos de la AD y con el máximo número de cuadros por segundo posible, considerándose aceptable sobre 60 cuadros por segundo. El borde endocárdico fue trazado con la técnica apuntar-click. El strain global longitudinal de la AD fue calculado con el punto de referencia ubicado al inicio de la onda P del electrocardiograma de superficie¹². El software dividió la AD en seis segmentos, utilizándose el promedio para el análisis. Para la identificación de las ondas se utilizó el registro electrocardiográfico simultáneo. Se registró una onda de strain negativa, correspondiente a la contracción auricular (SaAD) y una onda positiva correspondiente a la fase de reservorio que ocurre durante el sístole ventricular (SsAD). Se midió el tiempo al pico de deformación de la fase de reservorio dentro del sístole ventricular, utilizando el tiempo desde el inicio del QRS hasta el pico positivo de la onda SsAD (Figura 1). El análisis fue realizado basalmente y 30 min posterior a la inhalación de Iloprost.

Métodos Estadísticos

Las variables continuas simétricas se compararon utilizando la prueba de T-Student y se expresaron como media \pm DS. Se evaluó normalidad con el test de Kolmogorov-Smirnov previa utilización de cada test. Las variables categóricas se compararon con test exacto de Fisher y fueron expresadas como números y porcentajes. Para com-

parar las mediciones pre y post inhalación de Iloprost se utilizó Test de Wilcoxon para muestras pareadas. Se consideró como significancia estadística un resultado de $p < 0,05$. Los datos fueron analizados con SPSS versión 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL).

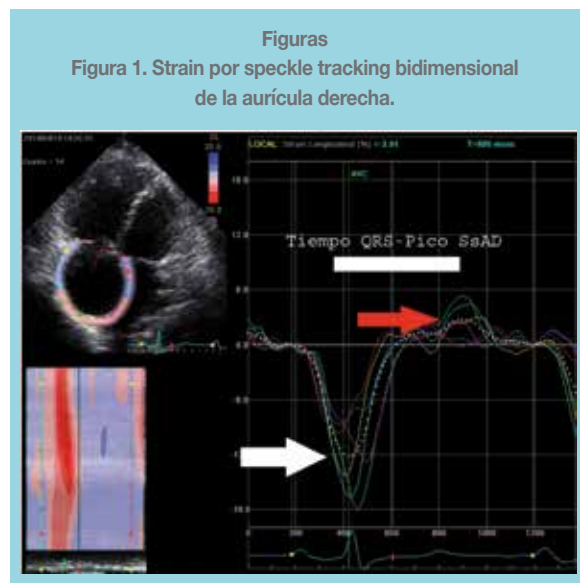
El estudio tuvo la aprobación del comité de ética institucional y los pacientes firmaron un consentimiento informado.

Resultados

Se incluyeron 16 pacientes (1 hombre, 15 mujeres) con edad promedio $44 \pm 7,8$ años. Las características clínicas y fármacos se presentan en la Tabla 1. El 62,5% de los pacientes se encontraban en capacidad funcional II. La mayoría de los pacientes estaban en tratamiento con sildenafil (93,7%) asociado a otro fármaco.

Tabla 1. Características clínicas y fármacos utilizados por los pacientes

Característica	N (%)
Edad	$44 \pm 7,8$
Sexo femenino	15 (93)
Capacidad Funcional	
I	2 (12,5)
II	10 (62,5)
III	4 (25)
IV	0
Receptor de endotelina	11 (68,7)
Sildenafil	15 (93,7)
Bloqueador de canales de calcio	0 (0)
Tratamiento anticoagulante oral	13 (81,2)
Oxígeno terapia	3 (18,7)
Furosemida	9 (56,2)
Espironolactona	10 (62,2)
Digoxina	3 (18,7)



Los hallazgos ecocardiográficos más relevantes posterior al uso de Iloprost fueron una disminución significativa de la presión sistólica de arteria pulmonar (basal: 90,91mmHg, post iIoprost: 76,82, $p 0,002$), y una disminución en el volumen sistólico del VD (basal: 93ml, Iloprost: 80ml, $p 0,02$), con incremento en el ITV del TSVD (basal: 11,84, post Iloprost: 13,35, $p 0,018$). (Tabla 2).

En cuanto a las dimensiones de la AD, post Iloprost hubo una reducción significativa en el área AD (basal: 31cm², post Iloprost: 27cm², $p 0,001$) y en el volumen de la AD (basal: 140ml, post Iloprost: 109ml, $p 0,008$). También se registró una disminución de las presiones de llenado del ventrículo derecho, manifestado por una disminución en la relación E/e' derecho (basal: 13: post Iloprost: 9,8, $p 0,028$).



Tabla 2. Variables hemodinámicas y ecocardiográficas pre y post Iloprost

	Basal	Post Iloprost	p
Frecuencia cardíaca	67±3,1	65±1,7	0,26
Presión arterial sistólica (mmHg)	105±14	102±14	0,157
Presión arterial diastólica (mmHg)	65±7	62±7	0,397
Volumen diastólico del VD (ml)	135	128	0,200
Volumen sistólico del VD (ml)	93	80	0,027
PSAP (mmHg)	90,91±19	76,82±18	0,002
RVP (Unidades Wood)	3,9±0,5	2,3±0,6	0,01
ITV del TSVD (cm)	11,84±3,1	13,35±3,3	0,018
Área AD (cm ²)	31±9,6	27±8,5	0,001
Volumen AD (ml)	140±69	109±48	0,008
SaAD (%)	-8,4±4,3	-8,5±6,6	0,834
SsAD (%)	8,6±5,5	11,7±4,8	0,002
E/e'	13±7,2	9,8±5,9	0,028
Tiempo desde el inicio del QRS hasta el pico positivo SsAD (ms)	445±82	368±66	0,001

El cálculo de strain auricular contó con un adecuado seguimiento de bordes endocárdicos en el 100% de los casos. No se registraron diferencias significativas en la magnitud de la onda SaAD (SaAD basal: -8,4%, post Iloprost: -8,5%, p 0,834). En cambio, la onda SsAD fue de mayor magnitud post Iloprost (basal: 8,6%, post Iloprost: 11,7%, p 0,002), y se inició antes, manifestado como una disminución en el tiempo al pico de deformación de la fase de reservorio desde el inicio del QRS (basal: 445ms, post Iloprost: 368ms, p 0,001).

Discusión

En el presente estudio se demostró que el uso de Iloprost se asocia a una disminución significativa del tamaño de la AD y de las presiones de llenado del VD (E/e'). Además, el iloprost produjo un aumento en la magnitud de la deformación durante la fase de reservorio de la AD, iniciándose ésta significativamente antes durante del sístole ventricular. Por otro lado, se corroboró que el uso de Iloprost inhalatorio en pacientes con HAP produce una disminución de la resistencia vascular pulmonar, una disminución de la

presión sistólica de arteria pulmonar y mejoría en la función sistólica del ventrículo derecho, manifestado a través de un aumento en el cambio de área fraccional del VD y un incremento en la integral tiempo-velocidad del TSVD. Estos cambios fueron descritos en un estudio previo⁹. Los hallazgos sugieren que el Iloprost puede mejorar el trabajo mecánico de la AD y disminuir las presiones de llenado del VD de forma aguda. El pico precoz de la deformación durante la fase de reservorio de la AD traduce condiciones hemodinámicas que favorecen el llenado y la distensibilidad de ésta¹³. Esto último, apoya la mejoría en los parámetros de función diastólica del VD post inhalación de Iloprost.

Se ha reportado la presencia de disfunción diastólica del VD en pacientes con hipertensión pulmonar secundario a tromboembolismo pulmonar, recuperándose durante el seguimiento bajo tratamiento médico. La recuperación de la disfunción diastólica podría contribuir a la mejoría de parámetros clínicos encontrados en estos pacientes¹⁴.

Tuvimos particular cuidado en obtener imágenes de buena calidad, con adecuada diferenciación de los bordes endocárdicos de la AD, con el máximo posible en el número de cuadros por segundo. Esto nos permitió obtener mediciones de strain AD de buena calidad y reproducibles.

Una limitación de nuestro estudio es que el software 2D strain utilizado no fue diseñado para la medición de strain auricular. Sin embargo, creemos que los principios físicos en los cuales se basa esta técnica son aplicables para el estudio de la función auricular y ha sido utilizado para esto por otros autores anteriormente^{9,15}. Además, realizamos el cálculo de strain auricular en una sola visión, utilizando la ventana apical de cuatro cámaras. Posiblemente se hubiera obtenido información más precisa sobre la función auricular derecha midiendo el strain auricular en un segundo plano, lo que desde el punto de vista técnico es complejo¹³. Además, nuestros hallazgos deben ser corroborados en un grupo mayor de sujetos, incluyendo un estudio invasivo de presiones de llenado del VD. Sin embargo, pese a las limitaciones señaladas, creemos que este estudio aporta nuevo conocimiento para la comprensión y mejor utilización de terapias dirigidas a mejorar la función ventricular derecha en pacientes con HTP.



Referencias:

1. D'ALONZO GE, BARST RJ, AYRES SM, BERGOFKY EH, BRUNDAGE BH, DETRE KM, et al. Survival in patients with pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-9.
2. MCLAUGHLIN V, MCGOON M. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1417-31.
3. OLSCHESKI H, SIMONNEAU G, GALIE N, HIGENBOTAM T, NAEIJE R, RUBIN LJ, et al. AIR Study group. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-9.
4. GALIE N, MANES A, NEGRO L, PALAZZINI M, BACHI-REGGIANI ML, BRANZI A. A meta-Analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 394-403.
5. MCLAUGHLIN VV, OUDIZ RJ, FROST A, TAPSON VF, MURALI S, CHANNICK RN, et al. Randomized study of adding inhaled Iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1257-63.
6. BADESCH D, MCLAUGHLIN V, DELCROIX M, VIZZA CD, OLSHEWSKI H, SITBON O, et al. Prostanoid Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 56S-61S.
7. GALIE N, HOEPER MM, HUMBERT M, TORBICKIA, VACHIERY JL, BARBERA JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology and the European Respiratory Society, endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation. *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-537.
8. SACHDEV A, VILLARRAGA H, FRANTZ RP, MCGOON MD, HSIAO JF, MAALOUF JF, et al. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011; 139: 1299-309.
9. GABRIELLI L, SAAVEDRA R, CORDOVA S, LLEVANERAS S, SEPULVEDA P, CASTRO P. Acute changes in right ventricular synchrony and function post inhaled iloprost in pulmonary arterial hypertension patients: a myocardial deformation imaging study. *Eur Heart J* 2014; 35: 504 (Abstract ESC 2014).
10. 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: S43-54.
11. GABRIELLI L, BIJNENS BH, BUTAKOFF C, DUCHATEAU N, MONTSERRAT S, MERINO B, et al. Atrial functional and geometrical remodeling in highly trained male athletes: for better or worse? *Eur J Appl Physiol* 2014; 114: 1143-52.
12. RIMBAŞ R, VINERANU D. Left atrial regional phasic strain, strain rate and velocity by speckle tracking echocardiography: normal values and effects of aging in a large group of normal subjects - our reply. *Int J Cardiol* 2014; 174: 219-22.
13. VIEIRA M, TEIXEIRA R, GONCALVES L, GERSH B. Left Atrial Mechanics: Echocardiographic Assessment and Clinical Implications. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 463-78.
14. RYDMAN R, SODERBERG M, LARSEN F, CAIDAHL K, ALAM M. Echocardiographic evaluation of right ventricular function in patients with acute pulmonary embolism: a study using tricuspid annular motion. *Echocardiography* 2010; 27: 286-93.
15. BEHAR V, ADAM D, LYSYANSKY P, FRIEDMAN Z. The combined effect of nonlinear filtration and window size on the accuracy of tissue displacement estimation using detected echo signals. *Ultrasonics* 2004; 41: 743-53.