

Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocre



Preguntas y respuestas

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Remedios Otero Candellera*, Luis Jara Palomares y Teresa Elías Hernández

Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Hospital Universitario Virgen del Rocío-IBIS, CIBERES, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de enero de 2013

Aceptado el 27 de enero de 2013

On-line el 19 de marzo de 2013

Definición y concepto de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

La hipertensión pulmonar (HP) es un estado fisiopatológico presente en diferentes situaciones clínicas, definido por presión media en arteria pulmonar (PAPm) > 25 mmHg en reposo. La HP se clasifica en 5 grupos, y cada uno comparte características clínicas y fisiopatológicas comunes y un comportamiento similar en el tratamiento. La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC) se caracteriza por la organización de material trombótico dentro de las arterias pulmonares, que conlleva una elevación de la resistencia vascular pulmonar (RVP), insuficiencia cardíaca derecha y muerte, si no es tratada¹.

La falta de correlación entre la proporción de arterias pulmonares obliteradas y las cifras de HP sugiere que una teoría exclusivamente mecánica podría ser demasiado simplista. El tromboembolismo pulmonar agudo (TEP) podría ser el episodio inicial, pero la progresión de la enfermedad resultaría del remodelado vascular progresivo de los pequeños vasos. Es posible que la trombosis arterial pulmonar no resuelta sea un

factor decisivo para que células endoteliales vasculares inicien su transición mesenquimal.

Incidencia de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Esta grave enfermedad puede afectar a más de 4.000 pacientes por año en los países europeos. La HPTC fue la segunda causa de HP tras las del grupo 1 y 1' en el reciente registro ASPIRE². La perspectiva de la incidencia de la HPTC puede ser diferente desde un centro o consulta de referencia de HP con respecto a una consulta de seguimiento de enfermedad tromboembólica (ETV). La incidencia de HPTC posiblemente se sitúe alrededor del 4% tras 2 años de un TEP.

Desde un centro de referencia de HP, la etiología tromboembólica crónica está dentro de las más frecuentes, aunque hay un importante número de pacientes, entre el 23 y el 63%, en los cuales el episodio de TEP que originó la situación de HP pasó inadvertido. Según los datos de ASPIRE, el 83% de pacientes con HPTC intervenidos habían sobrevivido a los 3 años, cifra superior y con diferencia significativa ($p < 0,05$) con respecto a

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rotero@separ.es (R. Otero Candellera).

1889-898X/\$ – see front matter © 2013 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2013.01.008>

Tabla 1 – Proceso diagnóstico de la hipertensión pulmonar

| Fase | Exploraciones |
|--------------------------------|---|
| Sospecha | Síntomas, examen físico, radiografía de tórax, electrocardiograma |
| Detección | ETT |
| Identificación de clase y tipo | ETT (valvulopatía o cardiopatía izquierda, cardiopatías congénitas) ETT con suero salino agitado (cortocircuito intra o extracardiaco) Examen funcional respiratorio: espirometría forzada, volúmenes pulmonares estáticos, capacidad de difusión de monóxido de carbono y gasometría arterial Gammagrafía pulmonar de ventilación y perfusión Análítica general y determinación de: Función tiroidea Función hepática Cribado de autoinmunidad: anticuerpos antinucleares, anti-ADN, anticentrómero, anticardiolipina y anti-U1-RNP Serología del VIH, virus de la hepatitis B y C Opcionales: TC de tórax de alta resolución Angio-TC helicoidal de tórax Ecografía abdominal Estudio del sueño Arteriografía pulmonar selectiva si HPTC Ecocardiograma transesofágico |
| Evaluación y diagnóstico | Diagnóstico hemodinámico: Estudio hemodinámico Prueba vasodilatadora aguda Capacidad de ejercicio: Prueba de la marcha de 6 min Prueba de esfuerzo cardiopulmonar (opcional) |

ETT: ecocardiograma transtorácico; HPTC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; TC: tomografía computarizada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.
Modificada de Rev Esp Cardiol. 2008;61:170-84.

pacientes que no pudieron operarse por comorbilidades o por inaccesibilidad de las lesiones. La mortalidad en pacientes con lesiones inaccesibles y no intervenidos no fue diferente a la HP idiopática, que según clásicos trabajos es tan alta como del 90% a los 3 años cuando la PAPm es superior a 50 mmHg.

Proceso diagnóstico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

La identificación de pacientes con HPTC tiene gran trascendencia, ya que es el único subtipo clínico, dentro del conjunto sindrómico de la HP, que puede ser tratada y curada quirúrgicamente mediante endarterectomía pulmonar.

El diagnóstico de cualquier tipo de HP es un proceso gradual dirigido a su identificación, clasificación y evaluación (tabla 1). La herramienta fundamental para la detección de la HP es la ecocardiografía transtorácica (ETT), que debe practicarse siempre que sea sospechada. La ETT permite estimar la presión sistólica arterial pulmonar (PSAP) a partir de la velocidad de regurgitación de la tricúspide y proporciona información sobre posibles causas cardíacas de la HP. Se considera que puede haber una HP cuando la velocidad de regurgitación tricuspídea es mayor de $2,8 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$, que equivale aproximadamente a una PSAP superior a 36 mmHg.

La ETT permite detectar una posible HP, pero nunca establecer su diagnóstico, que solo es posible mediante el estudio hemodinámico pulmonar con cateterismo cardíaco derecho.

En pacientes con riesgo elevado de HPTC, como los que sufrieron TEP que cursó de forma aguda con HP, se debe realizar ecocardiografía de seguimiento hasta la normalización de los parámetros ecocardiográficos (fig. 1). También deben ser sometidos a ETT los pacientes con antecedentes de ETV y aparición de disnea en su seguimiento.

En los pacientes en los que se detecte una HP se debe realizar gammagrafía de ventilación-perfusión, puesto que una prueba con perfusión normal o de baja probabilidad de TEP excluye la HPTC y porque las cifras de incidencia muestran que los casos de HPTC no proceden siempre de pacientes con antecedentes de TEP documentados (fig. 1). La presencia de defectos en la gammagrafía de perfusión pulmonar no coincidentes con defectos en la ventilación o con hallazgos característicos en la angio-TC pulmonar, tales como patrón de perfusión en mosaico, dilatación en arterias pulmonares proximales y cámaras cardíacas derechas y presencia de estenosis vasculares u obstrucción, identifica el proceso como HPTC.

La evaluación diagnóstica de la HPTC se completa con el estudio hemodinámico pulmonar, la evaluación de la capacidad de ejercicio y exámenes radiológicos encaminados a determinar la localización y la extensión de las lesiones. El estudio hemodinámico pulmonar mediante cateterismo cardíaco derecho es el examen de referencia para el diagnóstico de HP. Presiones pulmonares medias ≥ 25 mmHg, presiones capilares ≤ 15 mmHg y $\text{RVP} > 2$ Wood confirman el diagnóstico de HPTC en pacientes con obstrucciones trombóticas en arterias pulmonares organizadas y crónicas. La medición de las RVP tanto en el diagnóstico como tras cirugía se correlaciona

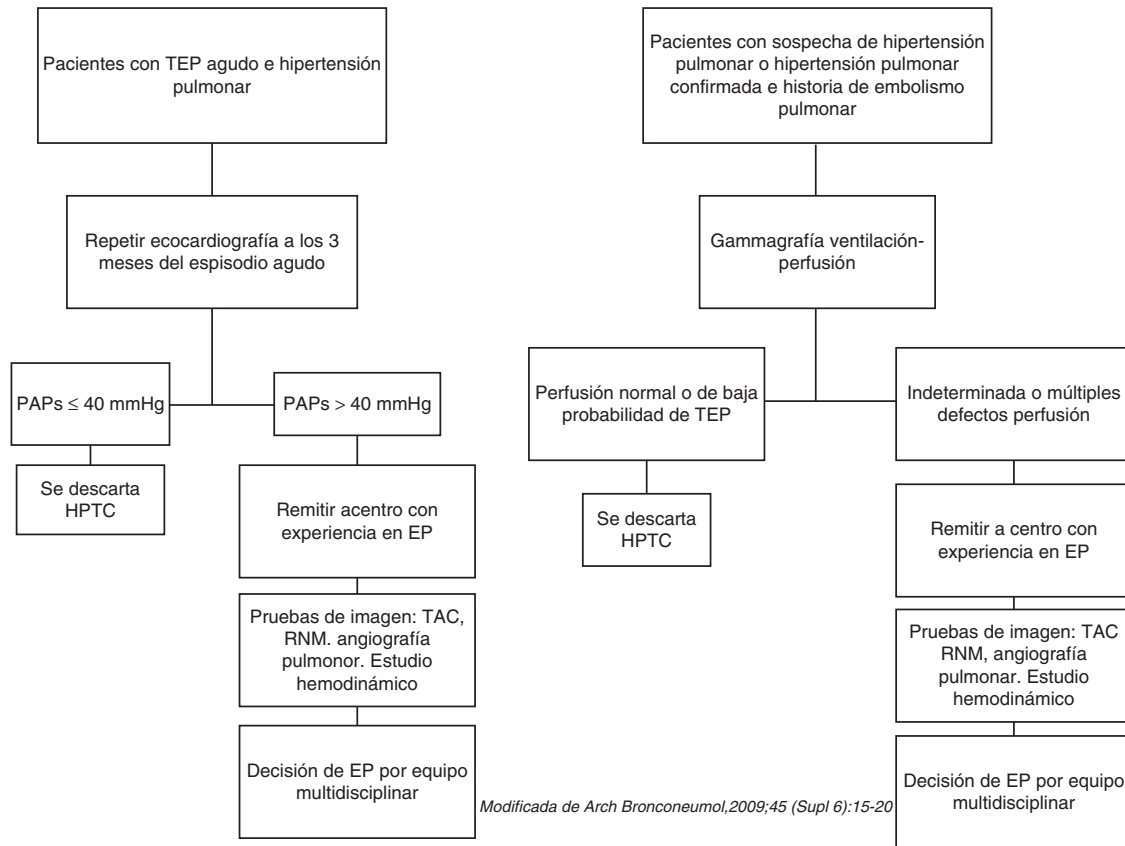


Figura 1 – Algoritmos diagnósticos de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC).

con la mortalidad intrahospitalaria y hasta un año tras la endarterectomía pulmonar.

La evaluación del paciente se completa con la valoración de la gravedad del proceso teniendo en cuenta la clase funcional, la tolerancia al esfuerzo y la determinación de biomarcadores como los péptidos natriuréticos (BNP).

Para determinar la accesibilidad de las lesiones trombóticas, la técnica radiológica de referencia es la angiografía pulmonar. Muchos centros también utilizan la angiografía por tomografía computarizada helicoidal en equipos de última generación (angio-TC) y la resonancia nuclear magnética (RNM). La RNM se está incrementando en la HPTC, y a las ventajas de no exponer al paciente a radiaciones ionizantes, ni utilizar contrastes nefrotóxicos, se añade que aporta información tanto anatómica como funcional, ya sea cardíaca o de la circulación pulmonar.

Los pacientes con hallazgos compatibles con HPTC deben ser evaluados en centros de referencia en HP y, en última instancia, referidos a centros con experiencia en endarterectomía pulmonar, donde un equipo multidisciplinar debe establecer la indicación de esta intervención.

Factores de riesgo para la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Los factores riesgo para que episodios de TEP desarrollen HPTC no se conocen totalmente. Algunos pacientes

pueden estar condicionados genéticamente para desarrollar la HPTC, y solo se han descrito algunas mutaciones del fibrinógeno y un aumento de la frecuencia de polimorfismos de los antígenos leucocitarios humanos. En los pacientes con HPTC, los defectos hereditarios de la coagulación no son más prevalentes que en los controles, con la excepción del factor VIII y de los anticuerpos antifosfolípidos³. Características del TEP agudo se han asociado a su progresión a HPTC; entre ellas, TEP idiopático, defectos de perfusión grandes, TEP masivo y recurrente, o HP persistente a las 5 semanas del TEP. Se han descrito factores clínicos que aumentan el riesgo de HPTC, como la esplenectomía, las derivaciones ventriculares o las enfermedades inflamatorias crónicas. La terapia tiroidea sustitutiva y el cáncer han emergido como nuevos predictores de HPTC. La identificación de nuevos factores proporcionará claves sobre mecanismos de enfermedad y facilitará el diagnóstico precoz y el tratamiento más efectivo.

Tratamiento quirúrgico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

La endarterectomía pulmonar es el tratamiento de elección, y puede ser curativo. Consiste en una verdadera endarterectomía a través de esternotomía media, en circulación extracorpórea y períodos de paro circulatorio bajo hipotermia.

La indicación de cirugía en la HPTC se establecería cuando se realice su diagnóstico, antes del desarrollo de arteriopatía en territorios no obstruidos e HPTC severa. Los determinantes de operabilidad incluyen la habilidad del equipo quirúrgico y su experiencia. La HPTC se ha clasificado en 4 categorías quirúrgicas basadas en las muestras extraídas de la endarterectomía pulmonar: las lesiones del tipo 1 y 2 ocurren en las arterias lobares y segmentarias proximales, respectivamente; las de tipo 3 afectan a arterias segmentarias más distales. Las lesiones de tipo 4 se refieren a vasculopatía distal; se asocian a engrosamiento de la íntima proximal más que a una lesión oclusiva tratable mediante endarterectomía, y son lesiones muy superponibles a las encontradas en la HP idiopática. Los pacientes de este grupo a menudo tienen HP postoperatoria persistente causada por enfermedad de pequeño vaso.

La mortalidad de la endarterectomía pulmonar es del 4-10%, y la principal causa de muerte postoperatoria es la persistencia de altas presiones pulmonares y RVP, seguida del edema de reperfusión, que requiere prolongación de la ventilación mecánica, vasodilatadores pulmonares y soporte respiratorio extracorpóreo. A largo plazo, el 75% de los pacientes sometidos a endarterectomía pulmonar presentan resultados funcionales buenos y la mitad recuperan una tolerancia al ejercicio correcta. El trasplante pulmonar es una alternativa para los pacientes sin opción de endarterectomía pulmonar, aunque con peores resultados y mayor mortalidad.

Tratamiento farmacológico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Los pacientes con obstrucción distal en el árbol pulmonar y los pacientes con HP residual tras la cirugía presentan un deterioro clínico y hemodinámico por la progresión de la vasculopatía pulmonar en las arteriolas de pequeño calibre. El tratamiento con diuréticos, anticoagulantes y oxigenoterapia es poco eficaz.

La similitud histológica de la vasculopatía de pequeño vaso encontrada en la HPTC con la de otras formas de HP sostiene el uso de fármacos habitualmente empleados en HP, aunque no se han logrado resultados clínicos similares.

El único estudio doble ciego, aleatorizado y controlado fue el BENEFIT, que estudió el efecto del bosentán en pacientes con HPTC no quirúrgicos o con HP residual tras la cirugía, medida al menos 6 meses tras la endarterectomía⁴. El estudio demostró mejoría de la capacidad funcional, disminución significativa de la RVP y de los valores de NT-proBNP en pacientes tratados con bosentán. Sin embargo, no se modificó significativamente la distancia recorrida en el test de 6 min. Para explicar estos resultados se ha postulado que los pacientes con HPTC son, en general, mayores, por lo que el desentrenamiento funcional suele ser superior y que la corta duración del estudio fue corta.

No obstante, la investigación farmacológica en esta área es muy intensa y las perspectivas son muy prometedoras, con nuevos fármacos tipo potenciador de la guanilciclasa (Riociguat) según las recientes comunicaciones científicas (Chest. 2012;142:1023A-1023A. doi:10.1378/chest.1462924).

Tabla 2 – Indicaciones para la derivación a una unidad de referencia en hipertensión pulmonar

| |
|---|
| <p>Pacientes con sospecha de HAP o HP de origen multifactorial (grupo 5) que presenten los siguientes hallazgos en el ecocardiograma</p> <p>VRT > 3,4 m/s</p> <p>VRT 2,9-3,4 m/s y síntomas sospechosos de HP, enfermedades asociadas o factores de riesgo</p> <p>VRT ≤ 2, m/s, pero con alteraciones ecocardiográficas compatibles con HP y síntomas de HP, enfermedades asociadas o factores de riesgo</p> |
| <p>Pacientes con sospecha de HPTC (centro con experiencia en endarterectomía pulmonar)</p> <p>Ecocardiograma con VRT ≥ 2,9 m/s o alteraciones compatibles con HP</p> <p>Defectos de perfusión en gammagrafía pulmonar presentes tras más de 3 meses de tratamiento anticoagulante</p> <p>Lesiones tromboticas en arterias pulmonares presentes tras más de 3 meses de tratamiento anticoagulante</p> |
| <p>Pacientes con cardiopatía izquierda o enfermedad respiratoria y sospecha de HP desproporcionada</p> <p>VRT > 3,4 m/s</p> <p>Síntomas no explicables por la enfermedad de base</p> |

HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; HPTC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; VRT: velocidad de regurgitación tricuspídea.

Modificada de Rev Esp Cardiol. 2008;61:170-84.

Organización asistencial: unidades de referencia en hipertensión pulmonar

La necesidad de las unidades de referencia en HP está fundamentada porque en la asistencia a los pacientes intervienen distintos especialistas y porque algunos de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos empleados tienen una complejidad elevada y requieren experiencia en su ejecución. La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, junto con la Sociedad Española de Cardiología, en un documento de consenso nacional⁵ han efectuado recomendaciones sobre las unidades de referencia en HP.

Si tras los exámenes iniciales se cree que el paciente puede padecer HP, se debe derivar a una unidad de referencia (tabla 2). Es importante establecer unos plazos breves para completar el estudio diagnóstico e iniciar el tratamiento, ya que los pacientes pueden deteriorarse rápidamente. En determinadas circunstancias, los pacientes con HP requieren procedimientos altamente especializados que no forman parte de las atribuciones propias de las unidades de referencia, como en la HPTC con la realización de la endarterectomía pulmonar.

Las unidades de referencia actuarían de forma coordinada con protocolos de derivación preestablecidos con las unidades subspecializadas.

BIBLIOGRAFÍA

- Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2009;34:1219-63.

2. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. ASPIRE registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *Eur Respir J.* 2012;39:945-55.
3. Kim NH, Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2012;21:27-31.
4. Jaïs X, d'Armini AM, Jansa P, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:2127-34.
5. Barberà JA, Escribano P, Morales P, et al. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. Documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica y la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:170-84.