

Tópicos especiales en la enfermedad tromboembólica venosa - Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Special issues in venous thromboembolic disease - Chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Actualización en aspectos clínicos y diagnósticos

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Update on clinical and diagnostic aspects

Acosta A

Instituto Cardiovascular de Buenos Aires

acosta_adry@yahoo.com.ar



III CURSO
EDUCACIONAL
DE LA ISTH.
EDUCACIONAL III

HEMATOLOGÍA
Volumen 20 • Número Extraordinario
XII Congreso del Grupo CAHT: 251-257
Septiembre 2016

Palabras clave: Hipertensión pulmonar,
Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica,
Endarterectomía pulmonar.

Keywords: Pulmonary hypertension,
Chronic thromboembolic pulmonary hypertension,
Pulmonary endarterectomy.

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) es una entidad que surge como una complicación del tromboembolismo pulmonar agudo (TEP). Se define por un aumento en la presión en la arteria pulmonar media (PAPm) de más de 25 mmHg con una presión capilar pulmonar ≤ 15 mmHg luego de 3 meses de anticoagulación efectiva, sumado a la presencia de discordancia en el centellograma pulmonar ventilación/perfusión y signos específicos de HPTEC en la angiotomografía pulmonar con cortes múltiples, angi resonancia magnética o angiografía pulmonar convencional⁽¹⁾.

Aunque la incidencia verdadera de HPTEC luego de un TEP se desconoce, las publicaciones reportan un valor entre el 0,1% y el 9,1% en los primeros 2 años después del TEP^(1,2). Esta variabilidad refleja los sesgos en la selección de pacientes, la poca sintomatología al inicio de la enfermedad y la dificultad de diferenciar un episodio agudo de los síntomas de uno preexistente.

Por este motivo, en los últimos años el interés se ha centrado en intentar capturar casos nuevos de HP-

TEC mediante un chequeo después del evento agudo⁽³⁾ y de esta forma conocer la incidencia verdadera de HPTEC. Sin embargo no es tarea fácil, debido a que entre un 25-30% de los pacientes con HPTEC no tienen antecedentes de TEP y cerca de la mitad no tienen historia de trombosis venosa profunda⁽⁴⁾. De manera que **no debemos descartar esta patología en pacientes sin historia de tromboembolismo venoso**.

Si bien la relación con el tromboembolismo de pulmón es importante, la fisiopatología del desarrollo de HPTEC va más allá de la trombosis. En el registro internacional de HPTEC, más de 2/3 de los pacientes con HPTEC no tenían coagulopatía identificada y un 10% a 20% de los pacientes presentaban anticoagulante lúpico y el síndrome antifosfolípido positivo⁽⁵⁾, es por esto que los esfuerzos para entender la patogénesis se ha focalizado en otros factores, entre ellos las comorbilidades muy frecuentes en estos pacientes.

El riesgo de desarrollar HPTEC se asocia a factores como la presencia de *shunt* ventrículo auricular,

la infección de marcapasos, la embolia de pulmón, presencia de trombofilia, esplenectomía, cáncer, enfermedad inflamatoria crónica, trastornos tiroideos y posible predisposición genética. Tal vez la inflamación e infección puedan ser los mecanismos que contribuyen a su desarrollo.

En la HPTEC se produce un remodelado de la vasculatura pulmonar que afecta arteriolas distales aún de zonas no obstruidas por material tromboembólico. Se genera hipertrofia de la capa media, proliferación de la íntima, trombosis microvascular y formación de lesiones plexiformes, sumado a fenómenos de vasoconstricción.

La obstrucción macrovascular y la respuesta vasoconstrictora persistente dan lugar a un incremento de la presión arterial pulmonar, es decir, un aumento de la poscarga del ventrículo derecho que inicialmente da origen a una hipertrofia compensadora pero, a largo plazo, culmina con el fracaso del ventrículo derecho (VD) y la muerte del paciente. **La función del VD marca el pronóstico.**

El rol del remodelado de los pequeños vasos es relevante⁽⁶⁾, impacta sobre la recuperación del VD. Por ejemplo, un VD puede tener una recuperación favorable si aliviarnos la enfermedad mecánica proximal con mínimo componente microvascular y puede ser catastrófica si la vasculopatía periférica es de gran magnitud.

La fisiopatología de la HPTEC es, por tanto, multifacética y va más allá de la trombosis (**Figura 1**).

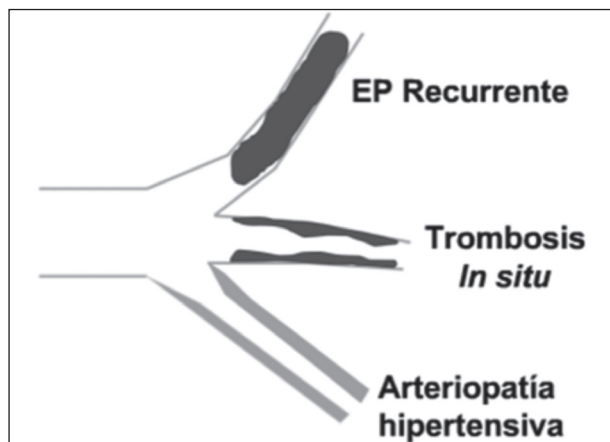


Figura 1. Fisiopatología de la HPTEC: es multifacética, intervienen mecanismos de embolia pulmonar recurrente, trombosis in situ y la vasculopatía periférica

Al revisar el tratamiento de la HPTEC, es útil tener en cuenta estos diversos componentes para entender me-

yor las prioridades de tratamiento, así como algunas limitaciones y, potencialmente, futuras oportunidades.

No debemos olvidar que la HPTEC es una entidad mortal, pero es una de las causas de HP potencialmente curable, por lo que un diagnóstico precoz es esencial.

La intolerancia al esfuerzo, disnea y fatiga son los síntomas cardinales. En ocasiones, el paciente refiere dolor torácico, hemoptisis o síncope. La HPTEC suele diagnosticarse cuando el paciente refiere disnea y presenta hipoxemia e insuficiencia cardíaca derecha, lo cual se observa en estadios avanzados de la enfermedad⁽¹⁾.

El diagnóstico es difícil, debido a que muchos pacientes no tienen una historia clara de embolias de pulmón o porque los síntomas se confunde con un TEP agudo. Además los pacientes presentan una etapa de luna de miel en estadios iniciales en los que se encuentran asintomáticos.

En general, el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas y el diagnóstico en centros de referencia es de 14 meses⁽⁷⁾.

Tras la sospecha clínica de HP y su confirmación ecocardiográfica (**Figura 2**), se debe realizar un centellograma pulmonar ventilación/perfusión (**Figura 3**), pues su normalidad excluye el diagnóstico de HPTEC, aunque los hallazgos no se correlacionan con la extensión de la enfermedad y accesibilidad quirúrgica. Su sensibilidad y especificidad diagnóstica es del 96% y 97% respectivamente⁽⁸⁾.

La angiotomografía con cortes múltiples (**Figura 4**) suele mostrar afectación de arterias pulmonares principales, lobares e inicio de las segmentarias, pero pierde sensibilidad a medida que las lesiones son más distales. Debemos buscar signos parenquimatosos y vasculares compatibles con HPTEC, como patrón en mosaico (que refleja áreas de parénquima hipoperfundidas, oscuras, con áreas normoperfundidas, más claras), estenosis arteriales, webs y oclusiones totales (*pouch*). **La angiotomografía no reemplaza al centellograma pulmonar y actualmente una angiotomografía normal, no descarta la enfermedad.** Ayuda a identificar las complicaciones como la compresión del tronco de la coronaria izquierda por la dilatación de la arteria pulmonar, y la tomografía de alta resolución puede revelar patologías asociadas como enfisema o enfermedad intersticial, así como infartos pulmonares y malformaciones vasculares.

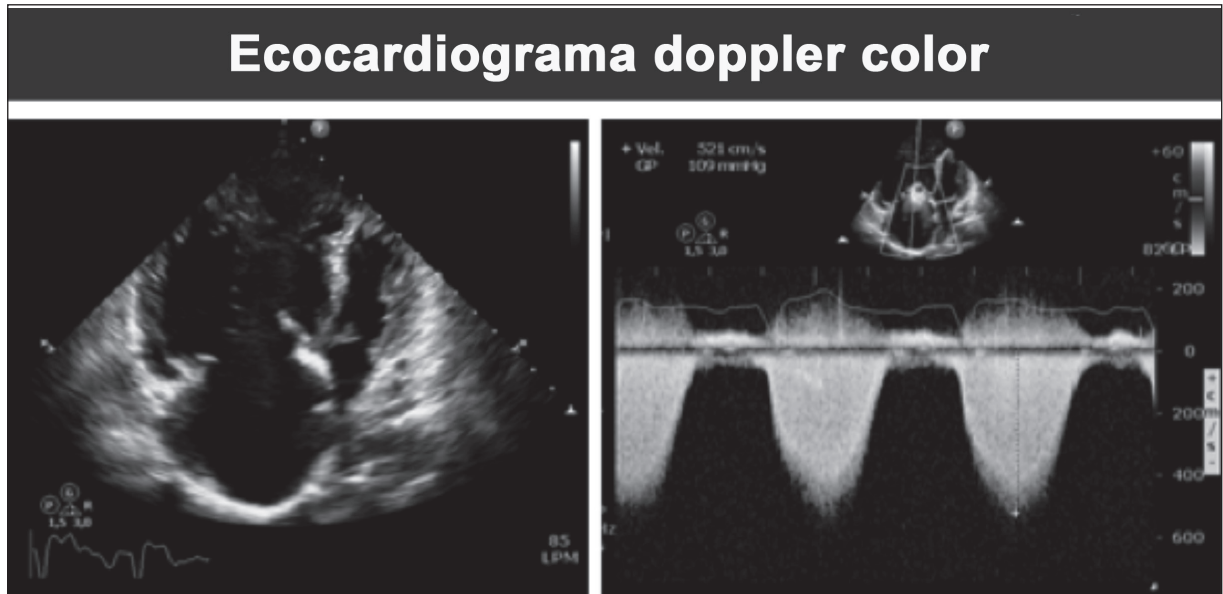


Figura 2. El ecocardiograma permite estimar la presión sistólica pulmonar, evaluar la función y tamaño del ventrículo derecho y descartar otras causas de HP.

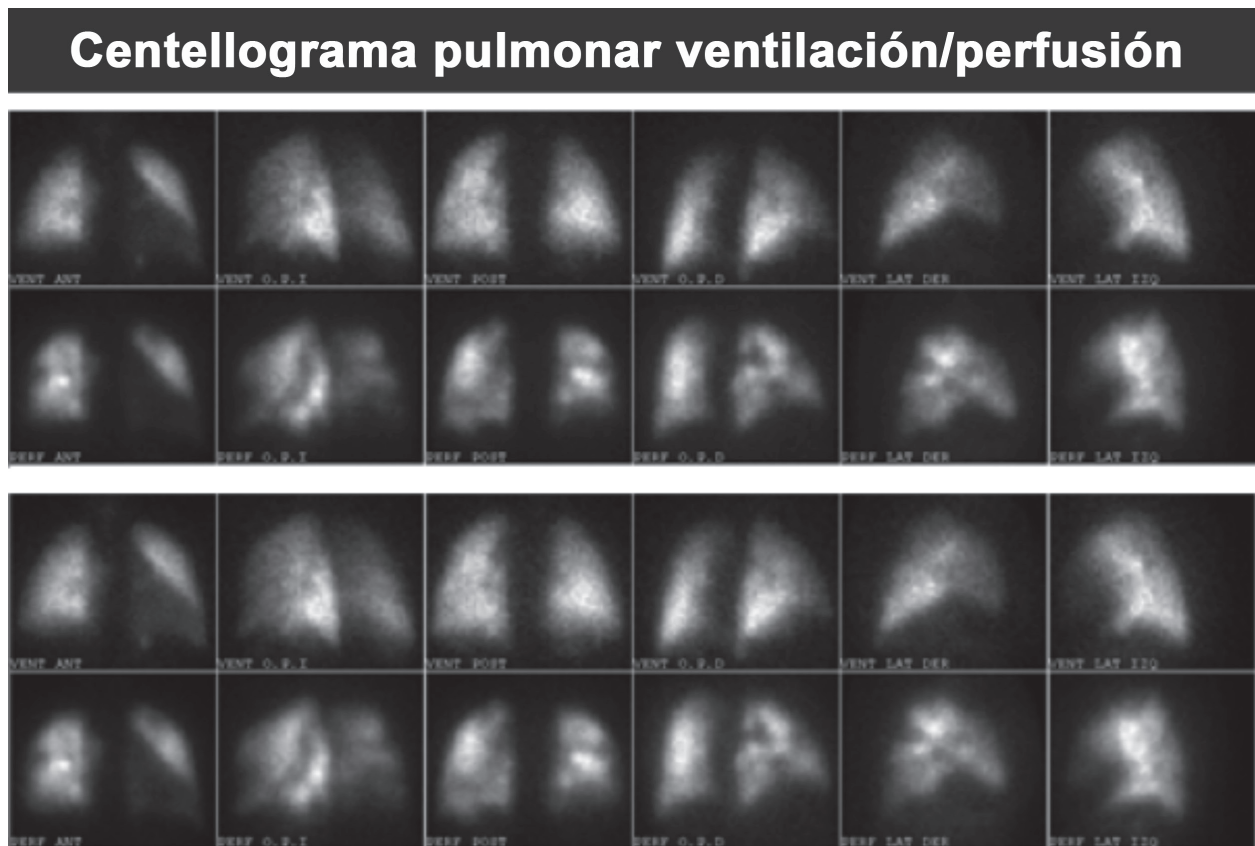


Figura 3. El centellograma ventilación/perfusión es el que determina en forma binaria si estamos ante la presencia de una HPTEC. En este estudio se observan múltiples defectos de perfusión en las diferentes vistas planares con ventilación pulmonar conservada, típico de HPTEC.

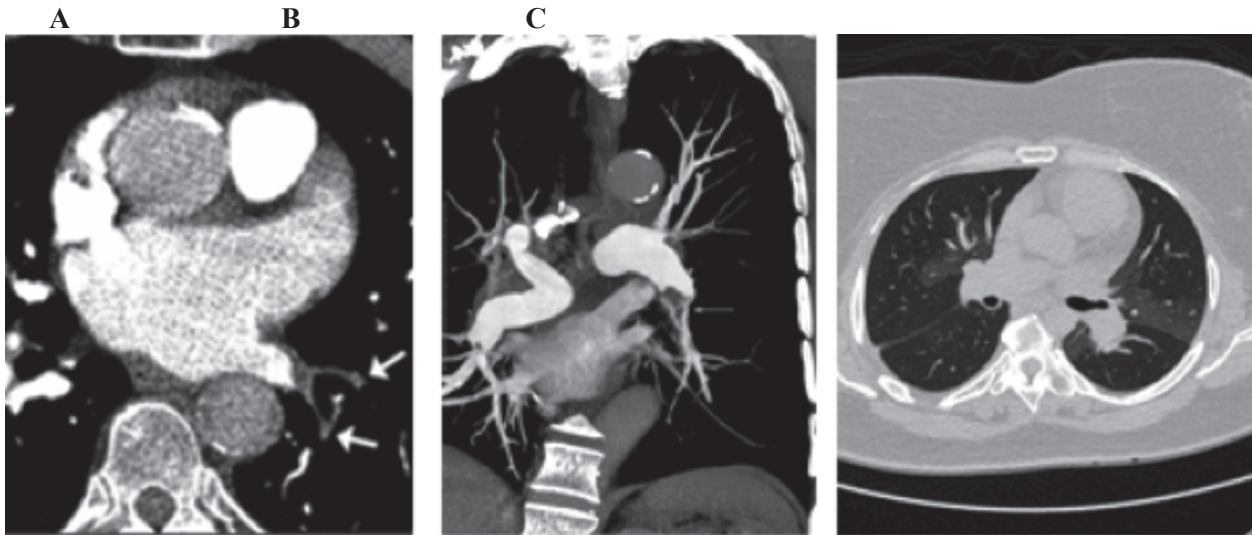


Figura 4. Angiotomografía pulmonar: se observan trombos crónicos incorporados a la pared del vaso arterial (flechas blancas en A-B) y parénquima con patrón en mosaico (C).

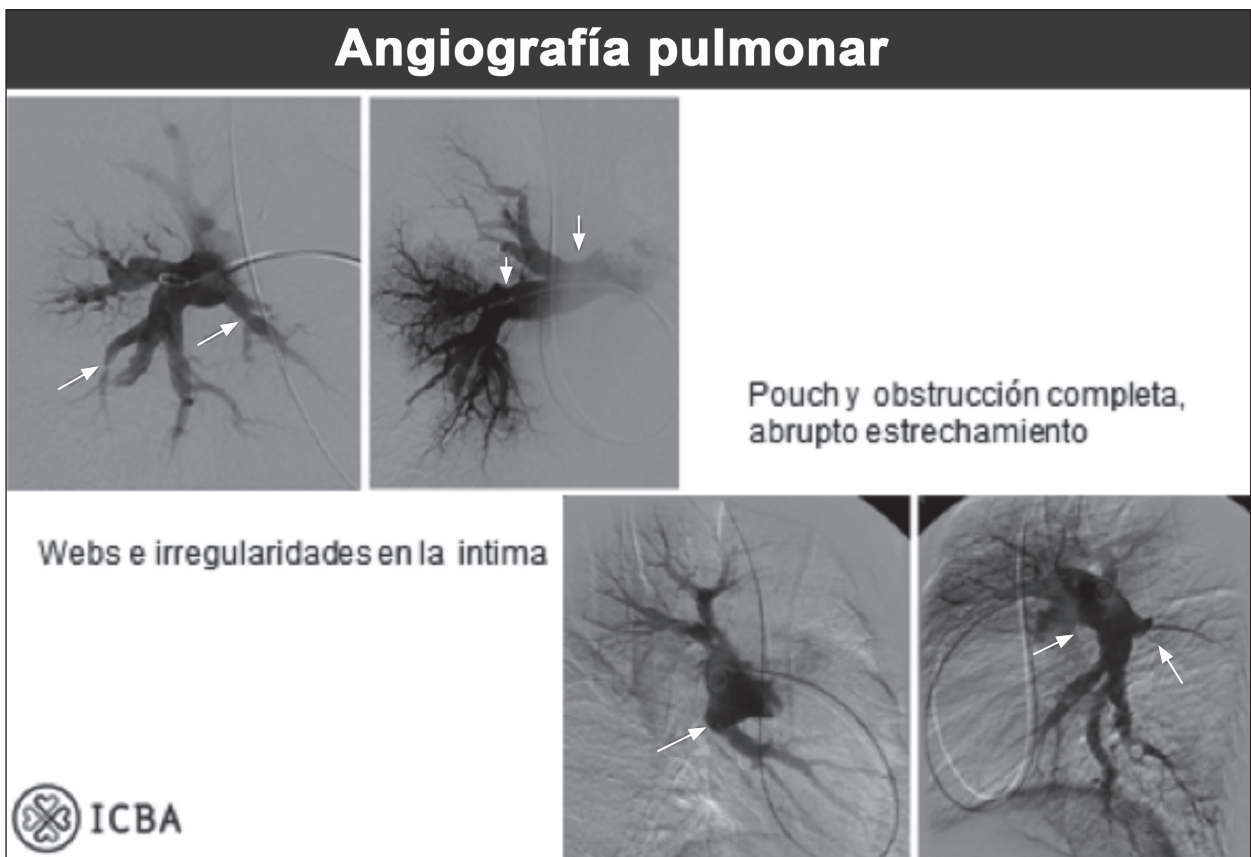


Figura 5. Angiografía pulmonar convencional. Se señalan con flechas blancas obstrucciones parciales y totales de la circulación pulmonar.

En ocasiones los pacientes pueden presentar un centellograma V/Q anormal y una angiogramografía sin evidencia de embolia pulmonar. Esto puede deberse a que, tal vez, la trombosis se encuentre en zonas distales (ciegas para la angiogramografía) o que los cortes sean muy amplios y no se vean, o que no se detecten los signos de HPTEC. La lectura de una angiogramografía en HPTEC no es igual a un TEP agudo y requiere de un entrenamiento especializado.

La angiogramografía pulmonar con reconstrucciones protocolizadas, el cateterismo derecho y la angiogramografía pulmonar con proyecciones múltiples y con inyecciones selectivas deben ser realizados en un centro especializado en dichas técnicas.

Entonces, si tenemos un paciente con sospecha de HP por síntomas y ecocardiograma y un centellograma anormal debemos derivarlo a un centro que cuente con un equipo multidisciplinario con experiencia en el manejo de la HPTEC.

El paso siguiente es la confirmación diagnóstica de HP mediante un cateterismo derecho y la realización de la angiogramografía convencional que nos completa la información necesaria para la evaluación de la operabilidad del paciente (**Figura 5**).

El equipo multidisciplinario, conformado por cardiólogos, neumonólogos, especialistas en imágenes, cirujanos, hemodinamistas, hematólogos y terapeutas, en sesión conjunta decidirá qué pacientes son candidatos a tromboendarterectomía pulmonar en base a todos los hallazgos diagnósticos, hemodinámicos, presencia de comorbilidades y fragilidad del paciente. No se basa únicamente en la localización anatómica de los trombos crónicos. Pocos pacientes presentan una obstrucción proximal, que afecta tronco y a las ramas principales, en la mayoría de los pacientes la afectación se origina en ramas lobares y se extiende hasta ramas segmentarias, es decir que se presenta como una enfermedad más compleja, con mayor riesgo quirúrgico, por lo tanto la experiencia del grupo multidisciplinario es muy importante para la decisión quirúrgica.

Actualmente en el mundo existe una discrepancia entre el número esperado de casos de HPTEC y las tromboendarterectomías realizadas. Tal vez tenga relación con la imprecisión en las tasas de incidencia, los casos no diagnosticados o los casos diagnosticados pero no referidos a cirugía o a centros de referencia como recomiendan las guías nacionales e internacionales de HPTEC, pero un hecho no me-

nor es la falla en el chequeo diagnóstico. Muchos no consideran necesario realizar el centellograma pulmonar V/Q, sin embargo, es el estudio que descarta o confirma la sospecha de HPTEC, con una alta sensibilidad y especificidad diagnóstica, mucho más que la angiogramografía. Desafortunadamente la angiogramografía es frecuente y equivocadamente utilizada para detectar HPTEC, pudiendo ocasionar un error diagnóstico con graves consecuencias pronósticas para el paciente.

El tratamiento más eficaz en la HPTEC es la tromboendarterectomía pulmonar. La cirugía implica la extracción de la capa interna de ambas arterias pulmonares para restaurar el flujo sanguíneo distal y aliviar la HP. Todos los pacientes deben ser referidos a un equipo especializado en HP para evaluar la operabilidad del paciente. Se evalúan múltiples factores que no pueden ser fácilmente estandarizados; estos están relacionados con la idoneidad del paciente, la experiencia del equipo quirúrgico y disponibilidad del recurso. Los criterios de indicación quirúrgica incluyen CF II-IV y la accesibilidad quirúrgica de trombos en arterias pulmonares principal, lobar o segmentaria. La edad avanzada *per se* no es una contraindicación para la cirugía. No hay ningún valor de resistencia vascular pulmonar o grado de disfunción del VD que pueda ser considerado una contraindicación para la intervención.

La anticoagulación es obligada en todos los pacientes con HPTEC antes y después de la cirugía. A pesar de la disponibilidad de los nuevos anticoagulantes orales, se desconoce si son seguros y eficaces en el tratamiento o en fase de mantenimiento luego de la cirugía⁽⁹⁾.

Los pacientes considerados inoperables por comorbilidades, localización de trombos (enfermedad distal inalcanzable), o para los pacientes con HP residual después de la cirugía, el riociguat es el único⁽¹⁰⁾ fármaco con beneficios comprobados. Debe tenerse en cuenta que el riociguat (o cualquier otra terapia específica) no se debe prescribir a los pacientes con HPTEC operables. Estos pacientes deben someterse a tromboendarterectomía pulmonar lo antes posible, para evitar intervenir una enfermedad más avanzada⁽¹¹⁾.

Además de riociguat, los pacientes con HPTEC inoperable pueden ser candidatos a angioplastia pulmonar con balón^(12,13). Aunque publicaciones recientes admiten a la angioplastia como una alternativa

segura y viable cuando la terapia convencional no está disponible, la selección del paciente y el procedimiento deben ser realizados en centros con experiencia.

A pesar de lo expuesto, el registro internacional de HPTEC muestra que sólo un 62,9% de pacientes se

consideran candidatos a cirugía, pero sólo el 56,8% son sometidos a endarterectomía⁽¹⁴⁾. De manera que debemos seguir trabajando para mejorar el pronóstico de nuestros pacientes. **Negar una cirugía es posiblemente privar a ese paciente de un tratamiento curativo (Figura 7).**

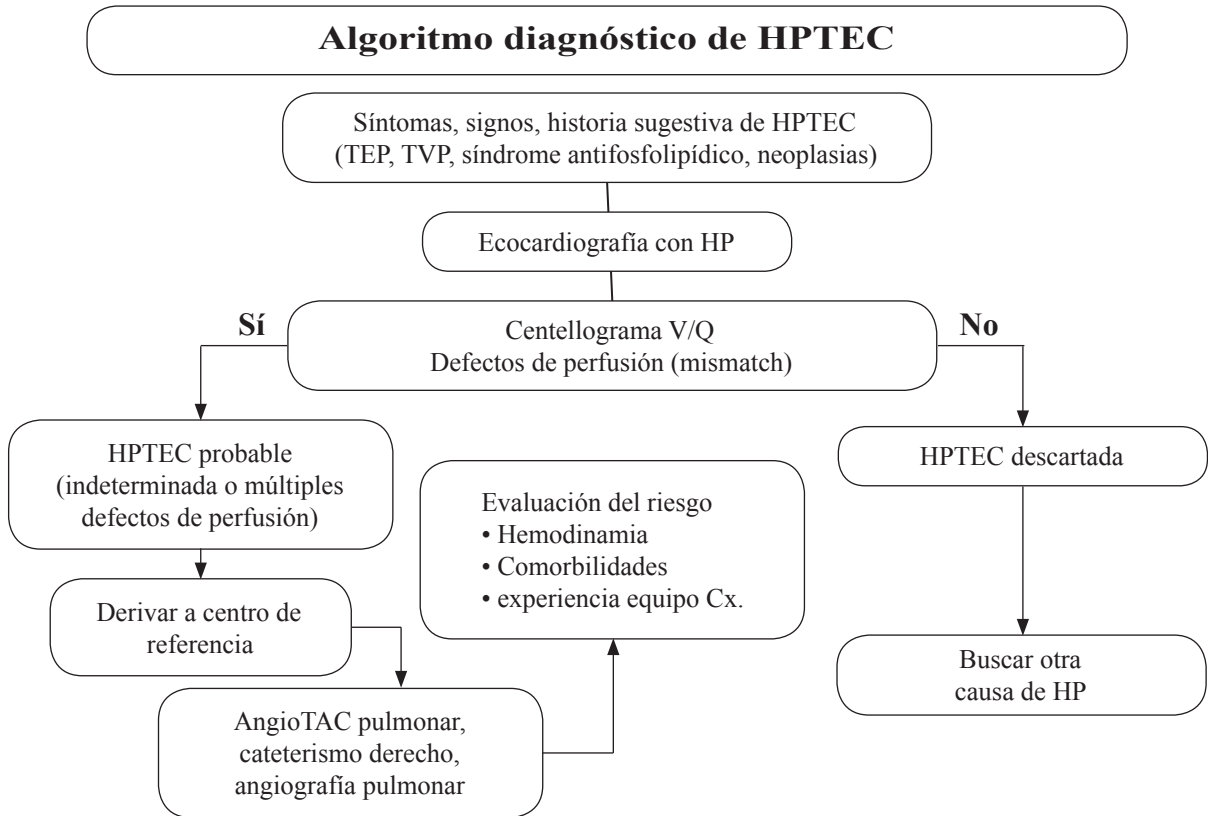


Figura 6. Algoritmo diagnóstico de la HPTEC. Con los signos y síntomas sugestivos de HP y un ecocardiograma doppler color con HP, se debe realizar un centellograma pulmonar ventilación perfusión. Si el estudio no presenta defectos de perfusión se descarta HPTEC. En caso de presentar defectos de perfusión o ser indeterminado se deriva a un centro de referencia para continuar el estudio de la enfermedad y determinar la operabilidad del paciente (evaluación del riesgo).

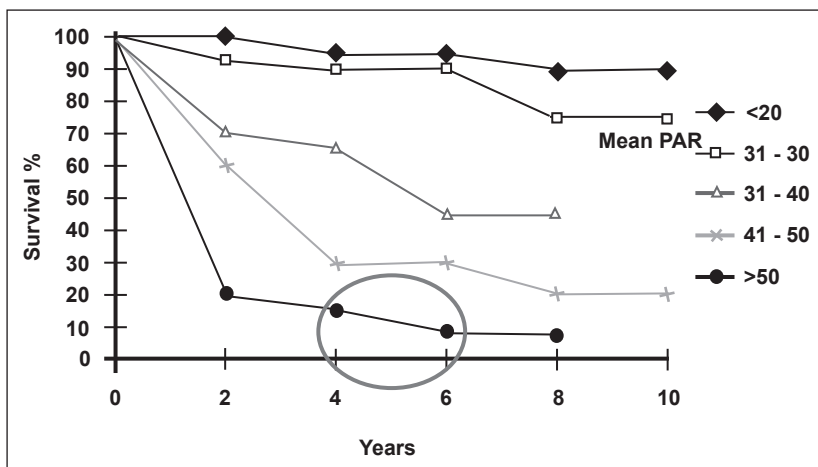


Figura 7. Pronóstico de la HPTEC. Evolución natural de la HPTEC a largo plazo según la presión de la arteria pulmonar media (PAPm). Cuanto mayor es la PAPm la sobrevida a 5 años es menor (círculo gris señala una sobrevida próxima al 10% a los 5 años con PAPm 50mmHg). Con la tromboendarterectomía la sobrevida a 5 años supera el 90%.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

1. Nazzareno Galie, Marc Humbert, Jean-Luc Vachiery. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehv317.
2. Vittorio Pengo, Anthonie W.A. Lensing, Martin H. Prins. Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2004;350:2257-64.
3. Laurent Guérin, Francis Couturaud, Florence Paren. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2014;112
4. Nick H. Kim. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Epidemiology, Pathophysiology and Treatment. *Cardiol Clin*. 2016 Aug;34(3):435-41.
5. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124:1973-81.
6. Dorfmueller P, Gunther S, Ghigna MR et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J*. 2014;44:1275-88.
7. Pepke-Zaba J, Hoeper MM, Humbert M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: advances from bench to patient management. *Eur Respir J*. 2013;41:8-9.
8. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z. Ventilation-perfusion scintigraphy Is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*. 2007;48:680-684.
9. Hinojar R, Jimenez-Natcher JJ, Fernandez-Golfin C et al. New oral anticoagulants: a practical guide for physicians. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2015;1:134-45.
10. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:319-29.
11. Jensen KW, Kerr KM, Fedullo PF et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary endarterectomy. *Circulation*. 2009;120:1248-54.
12. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:748-55.
13. Inami T, Kataoka M, Ishiguro H et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension with severe right heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:1437-9.
14. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P. Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. *Circulation*. 2016 Mar 1;133(9):859-71.