

GRUPO IV. CLASIFICACIÓN DE DANA POINT HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA (HPTEC)

Javier Gaudó Navarro, Antonio Sueiro Bendito, David Jiménez Castro

RESUMEN

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) es un trastorno complejo y prevalente, cuya constatación precisa de un cierto grado de sospecha clínica. Se trata de un proceso de remodelado vascular de los grandes vasos no suficientemente aclarado, consecuencia de un embolismo pulmonar –sintomático o asintomático–, y de una arteriopatía pulmonar clásica, que produce un aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP), hipertensión pulmonar (HP) progresiva e insuficiencia cardíaca derecha.

Algunos pacientes pueden estar condicionados genéticamente para desarrollar la HPTEC, pero sólo se han descrito algunas mutaciones del fibrinógeno, y un aumento de la frecuencia de polimorfismos de los antígenos leucocitarios humanos (HLA). Se han descrito también diferentes factores clínicos predisponentes, que aumentan el riesgo de HPTEC, como la esplenectomía, las derivaciones ventriculares, las enfermedades inflamatorias crónicas, la terapia tiroidea sustitutiva y el cáncer. Resulta trascendental, por lo tanto, reconocer éstos –y otros nuevos factores predisponentes– para facilitar un diagnóstico precoz y aplicar el tratamiento más efectivo posible en centros experimentados –mediante la realización de una tromboendarterectomía pulmonar en pacientes debidamente seleccionados– que, hoy por hoy, puede resultar potencialmente curativa, al restablecer la hemodinámica pulmonar. Por otra parte, comienzan a surgir en los pacientes inoperables –que representan hasta el 50 % en algunas series–, ensayos clí-

nicos aleatorizados controlados con nuevos fármacos vasodilatadores pulmonares, para los que se precisan nuevos estudios que aclaren su eficacia futura y nivel de evidencia.

Palabras clave: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; Embolia pulmonar; Factores predisponentes; Tromboendarterectomía pulmonar; Vasodilatadores pulmonares.

INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) es una entidad producida por una oclusión de los vasos pulmonares por coágulos sanguíneos organizados. La HPTEC se encuadra en el grupo IV de la Clasificación de Dana Point, como una de las formas de hipertensión pulmonar más progresivamente prevalentes, y donde ya se abandona la clásica distinción previa de “formas proximales y distales”, refiriéndose desde ahora a una única categoría como HPTEC, ante la ausencia de criterios bien establecidos en su diferenciación⁽¹⁾.

La HPTEC es una complicación a largo plazo de la embolia pulmonar sintomática, con una incidencia acumulada del 0,5-2 %⁽²⁻⁵⁾, si bien un trabajo prospectivo reciente en 223 pacientes establece una prevalencia de hasta un 3,8 % en los 2 años siguientes al episodio⁽⁶⁾. Además, alrededor del 50 % de los casos de HPTEC tienen su origen en un tromboembolismo venoso asintomático.

En Estados Unidos se presentan entre 500 a 2.500 nuevos casos al año, y se calcula que la prevalencia es de unos 3 casos de HPTEC

de cada 100 casos de embolia pulmonar (unos 20 por millón)^(4,5). En España, se calcula que la tasa anual de pacientes con HPTEC podría alcanzar la cifra de 1,4 casos por 100.000 habitantes al año.

El sexo masculino no representa generalmente un factor de riesgo para la HPTEC y, de hecho, en algunos países, como Japón, hay un predominio del sexo femenino⁽⁷⁾, y donde además se constata una asociación a los HLA B5201 y DPB10202⁽⁸⁾.

Por otra parte, no se ha identificado una base genética de la HPTEC. A diferencia de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) que afecta a vasos de menos de 300 µm, la HPTEC afecta principalmente a vasos grandes y, por este motivo, puede ser subsidiaria de un tratamiento quirúrgico en casos seleccionados^(9,10).

PATOGENIA

La patogenia de la HPTEC no está suficientemente aclarada, y no se conocen todavía de manera precisa los factores predisponentes para su aparición. Aunque la HPTEC se considera un trastorno secundario a tromboembolismo venoso (TEV), no se dan los factores de riesgo plasmáticos tromboembólicos tradicionalmente conocidos, si bien estudios de trombofilia para TEV recurrente muestran un factor VIII elevado en el 39 % de los pacientes con HPTEC⁽¹¹⁾, presencia de anticoagulantes lúpicos en un 10 %, y hasta un 20 % son portadores de antifosfolípido, anticoagulante lúpico o ambos^(12-14,16).

Las lesiones anatomopatológicas objetivadas en la HPTEC se caracterizan por la presencia de trombos organizados, fuertemente unidos a la capa media en las arterias elásticas pulmonares, que sustituyen a la íntima normal, conduciendo a una hipertrofia de la media y a una fibrosis de la íntima. Estos procesos pueden ocluir completamente la luz, o bien producir diferentes grados de estenosis. Por otra parte, en la áreas no ocluidas, se puede desarrollar una arteriopatía pulmonar, indistinguible de la presente en la HAP (pudiendo existir también las típicas lesiones plexiformes)^(2,3).

Clásicamente se ha considerado que la HPTEC es la consecuencia de uno o varios episodios de TEP (“hipótesis embólica” como interpretación mecánica). La completa resolución de los episodios de TEP no es un hecho tan común como se creía. Al realizar gammagrafías de perfusión de control seriadas, hasta el 66 % de los pacientes presentan defectos de perfusión residuales, varios meses después del evento inicial. De no resolverse completamente estos episodios previos, se produce la obstrucción del árbol vascular pulmonar; secundariamente aumentan las fuerzas de cizallamiento de los vasos no ocluidos; se desarrolla una arteriopatía de los pequeños vasos de la circulación pulmonar no ocluida –con una mayor incidencia si existen trastornos médicos asociados–^(14,15) aumentan las resistencias vasculares pulmonares y aparece la hipertensión pulmonar. Sin embargo, esta teoría no es capaz de explicar convincentemente todos los casos de HPTEC.

Como en más de la mitad de los pacientes con HPTEC no hay antecedentes de eventos trombóticos venosos, se han desarrollado otras hipótesis alternativas –como la “teoría trombótica”–, para explicar parcialmente la patogenia de esta entidad. Dicha teoría postula que en estos pacientes existiría una arteriopatía primaria, alteraciones plaquetarias y una disfunción endotelial con remodelado vascular –con liberación de mediadores inflamatorios y vasculotrópicos–, que darían lugar a una trombosis local, responsable en última instancia de la hipertensión pulmonar. Este hecho guardaría relación sobre todo en pacientes con coexistencia de infecciones, fenómenos inmunitarios, tratamiento sustitutivo tiroideo y neoplasias^(16,17). Sin embargo, esta hipótesis tampoco explicaría plenamente la mayoría de los pacientes con HPTEC. Por lo tanto, se considera actualmente que, en la mayoría de los casos, coexisten ambos procesos, y que la trombosis *in situ* juega un papel facilitador de la progresión, más que propiamente iniciador de la enfermedad.

Por otra parte, no hay mutaciones genéticas específicas relacionadas con el desarrollo de HPTEC.

FACTORES PREDISPONENTES

Algunos pacientes pueden estar condicionados genéticamente para desarrollar la HPTEC, pero sólo se han descrito algunas mutaciones del fibrinógeno y un aumento de la frecuencia de polimorfismos de los antígenos leucocitarios humanos (HLA)⁽⁶⁾. En los pacientes con HPTEC, los defectos hereditarios de la coagulación no son más prevalentes que en los controles, con la excepción del factor VIII y de los anticuerpos antifosfolípido, como ya se ha comentado previamente en la patogenia de la enfermedad. Algunos estudios han analizado diferencias en la expresión del inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1 en el trombo de los pacientes con HPTEC (comparado con los trombos de la tromboembolia pulmonar [TEP] aguda), y sugieren que la trombosis *in situ* puede contribuir a la persistencia del coágulo y a la progresión de la enfermedad. Finalmente, no hay anomalías de la fibrinólisis identificadas en este proceso^(12,16).

Algunas características del TEP agudo se han asociado a su progresión a HPTEC, entre la que figurarían: el TEP idiopático, los defectos de perfusión grandes, el TEP masivo, el TEP recurrente, o la hipertensión pulmonar persistente tras 5 semanas del episodio trombotico. Se han descrito, asimismo, diferentes factores clínicos que aumentan el riesgo de HPTEC –asociándose a una mayor incidencia y a un peor pronóstico–, como la esplenectomía, las derivaciones ventriculares, las enfermedades inflamatorias crónicas y la osteomielitis crónica⁽¹⁷⁾ (Tabla 1).

En una base de datos retrospectiva reciente, en la que participaron tres centros europeos de referencia en tromboendarterectomía pulmonar –entre 1996 y 2007–, se compararon los datos de 687 pacientes con HPTEC en el momento del diagnóstico, *versus* los pacientes evaluados con hipertensión arterial pulmonar precapilar no tromboembólica de dichos centros. Se observó una asociación más frecuente con la HPTEC en los casos de derivaciones ventriculoauriculares y de marcapasos infectados –*odds ratio* (OR) (intervalo de

TABLA 1. Factores predisponentes para hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)⁽¹⁹⁾

Factores genéticos

- Polimorfismos del fibrinógeno
- Polimorfismos de HLA7

Marcadores biológicos

- Factor VIII
- Factor de von Willebrand
- Anticuerpos antifosfolípido/anticoagulante lúpico
- Grupo sanguíneo distinto al 0
- Lipoproteína A
- Alteraciones estructurales de la fibrina
- Dimetilarginina asimétrica
- BNP

Factores clínicos

- Edad > 70 años
- Edad joven
- Sexo: mujer
- PAP > 50 mmHg
- TEP masiva
- TEP submasiva
- TEP recurrente
- TEP idiopática
- Defectos de perfusión grandes
- Defectos de perfusión persistentes
- Esplenectomía
- Derivaciones ventrículo peritoneales
- Enfermedades inflamatorias crónicas
- Tratamiento tiroideo sustitutivo
- Neoplasia

confianza [IC] del 95%), 76,40 (7,67-10.351); $p < 0,001$ –, esplenectomía (OR = 17,87 [1,56-2.438]; $p = 0,017$), TEV previo (OR = 4,52 [2,35-9,12]; $p < 0,001$), TEV recurrente (OR = 14,49 [5,40-43,08]; $p < 0,001$), grupos sanguíneos distintos de 0 (OR = 2,09 [1,12-3,94]; $p = 0,019$) y anticuerpos anticoagulantes/antifosfolípidos del lupus (OR = 4,20 [1,56-12,21]; $p = 0,004$). Por otra par-

te, surgieron como nuevos factores de riesgo para la HPTEC el tratamiento sustitutivo tiroideo (OR = 6,10 [2,73-15,05]; $p < 0,001$) y los antecedentes de neoplasias (OR = 3,76; $p = 0,005$). Se ha postulado que el tratamiento con levotiroxina parece aumentar las concentraciones de factor de von Willebrand y acortaría la formación del trombo plaquetario *in vitro* –medida con el tiempo de oclusión inducida por colágeno-adrenalina–, con lo que explicaría posiblemente el aumento de trombogenicidad⁽¹⁸⁾ (Tabla 1).

No obstante, también se ha publicado recientemente un registro multicéntrico prospectivo de casos incidentes, que no ha confirmado la influencia pronóstica negativa de la esplenectomía aislada en los resultados, independientemente de la operabilidad del paciente, si bien el número de pacientes con antecedentes de esplenectomía era tan sólo de un 6,7 %, y no se incluyeron otros trastornos asociados en el análisis. Las supervivencias a 1 y 3 años tras del diagnóstico fueron del 82 y el 70 % para los pacientes con una enfermedad no quirúrgica, y del 88 y el 76 % para los pacientes tratados quirúrgicamente ($p = 0,023$). Se objetivó una mejoría funcional inicial en los pacientes con una enfermedad no quirúrgica, pero este efecto no persistió a los 2 años. Sin embargo, sí se observaron mejorías funcionales y hemodinámicas significativas en los pacientes tratados quirúrgicamente, con un aumento de la distancia recorrida en el test de 6 minutos de 105 m ($p < 0,001$) a los 3 meses^(19,20).

En la actualidad se está llevando a cabo un registro multicéntrico prospectivo europeo de HPTEC creado en 2007, que permitirá definir la verdadera incidencia, el adecuado diagnóstico, nuevos factores asociados, los tratamientos más eficaces y la evolución pronóstica de los pacientes con HPTEC⁽²¹⁾.

DIAGNÓSTICO

Cualquier paciente con HP de causa no aclarada debe ser evaluado para descartar la presencia de HPTEC, con la máxima sospecha clí-

nica si ha existido un proceso embólico previo asociado a datos ecocardiográficos de disfunción ventricular derecha⁽²²⁾. Los síntomas de HPTEC son intermitentes, y se producen cuando resulta afectado más del 50-60 % del territorio vascular pulmonar. La disnea y la intolerancia al ejercicio son síntomas frecuentes, junto al dolor torácico y al síncope. En general, el curso evolutivo se considera que es más benigno que el de la hipertensión arterial pulmonar⁽²³⁾.

La espirometría en los pacientes con HPTEC sin antecedentes de neumopatía crónica no resulta relevante, pudiendo mostrar un patrón restrictivo leve hasta en el 20 % de los casos.

Gasométricamente, la diferencia alvéoloarterial de oxígeno puede aumentar en una fase temprana de la enfermedad para posteriormente, disminuir la presión parcial de oxígeno y aumentar la presión parcial de dióxido de carbono, especialmente en relación con el esfuerzo⁽²⁴⁾.

Técnicas de imagen radiológicas

La gammagrafía de ventilación/perfusión pulmonar (V/Q) ha de realizarse siempre, ya que la muestra de un defecto segmentario importante en ella conduce al diagnóstico de HPTEC, y su normalidad la excluye, con una sensibilidad del 90-100 % y una especificidad del 94-100 %. En los casos en los que la gammagrafía resulte indeterminada, o bien revele defectos de perfusión, se hace también preceptiva la realización de una tomografía computarizada helicoidal/angio TAC, que puede valorar adicionalmente el estado del parénquima pulmonar. No hay suficiente evidencia todavía para sugerir que una tomografía computarizada helicoidal/angio TAC normal excluya la presencia de HPTEC operable, y hoy en día su realización permite prácticamente excluir la realización de una angiografía pulmonar tradicional⁽²⁵⁾.

Las bandas, redes y recesos vasculares, con incrementos y cambios bruscos del tamaño vascular junto a las oclusiones vasculares, son los signos angiográficos característi-

cos que comúnmente se hallan, además de vasos centrales dilatados, con un adelgazamiento irregular de la circulación periférica y de la oclusión vascular segmentaria completa mencionada^(26,27).

Por otra parte puede estar además también indicada la realización de una angiografía coronaria en aquellos candidatos a una tromboendarterectomía pulmonar y que, además, presenten factores de riesgo para enfermedad arterial coronaria.

Ecocardiografía y cateterismo cardiaco

La ecocardiografía transtorácica (ETT) es una herramienta diagnóstica clave en la detección de HPTEC, y debe realizarse tras 3 a 6 meses del episodio agudo, para confirmar o descartar la presencia de HP no resuelta, que pueda estar ya presente desde las fases iniciales^(28,29).

Como técnica diagnóstica *gold standard*, siempre ha de realizarse un cateterismo cardiaco antes de realizar cualquier intervención terapéutica –incluyendo la intervención quirúrgica–, y ha de procurarse que sea practicado en el mismo centro de referencia –junto a las técnicas de imagen radiológicas mencionadas previamente–, por el elevado riesgo que la repetición de estas pruebas puede entrañar en este tipo de pacientes⁽³⁰⁻³²⁾.

TRATAMIENTO

La HPTEC tiene un mal pronóstico, y más de la mitad de los pacientes con una PAP media (PAPm) superior a 50 mmHg presentan supervivencias inferiores a 1 año tras el diagnóstico, alcanzando una mortalidad del 90 % a los 5 años. La insuficiencia cardiaca derecha y la muerte son consecuencias de la HPTEC si los pacientes no reciben tratamiento⁽³³⁾. Parece que la hemodinámica pulmonar y la PVR son factores predictivos pronósticos cruciales, ya que su reducción significativa tras la cirugía se asocia a un aumento de la supervivencia, y los valores preoperatorios elevados asocian un riesgo significativo de morbilidad quirúrgica⁽³⁴⁻³⁶⁾.

La tromboendarterectomía pulmonar es una alternativa terapéutica curativa, con una mortalidad perioperatoria que oscila entre un 5-24 %, proporcionando una excelente calidad de vida y, en los casos favorables, una normalización de la capacidad de ejercicio –y, frecuentemente, también de los parámetros hemodinámicos en reposo–⁽³⁷⁻³⁹⁾. El riesgo de esta técnica puede ser minimizado, siempre que se cumplan unas indicaciones estrictas, entre las que se incluyen (Fig. 1):

1. Presencia de hipertensión pulmonar sintomática confirmada hemodinámicamente, con presión arterial pulmonar media (PAPm), con un valor superior a 25 mmHg.
2. Reevaluación diagnóstica tras al menos 3 meses de anticoagulación oral efectiva.
3. Signos indicativos de la presencia de trombos accesibles quirúrgicamente según la angiografía pulmonar y/o angio-TAC de última generación, u oclusión unilateral completa de la arteria pulmonar principal.
4. Una relación de la resistencia vascular pulmonar ($< 1.200 \text{ din} \times \text{cm} \times \text{s}^{-5}$) y una masa esperada del trombo que predigan una reducción $> 50 \%$ de la resistencia vascular pulmonar (RVP) postquirúrgica.
5. Perfil de riesgo preoperatorio favorable, que permita la operación:
 - RVP $< 1.000 \text{ din} \times \text{cm} \times \text{s}^{-5}$.
 - Ausencia de comorbilidades y trastornos médicos asociados graves.
 - Suficiente parénquima pulmonar funcional.
 - Disminución de la PAPm de al menos un 10 % tras la administración de NO inhalado durante un cateterismo cardiaco derecho diagnóstico⁽²⁹⁾.
 - Perfil favorable de biomarcadores (proteína transportadora de ácidos grasos libres de tipo cardiaco $< 3 \text{ ng/ml}$, dimetilarginina asimétrica $< 0,6 \text{ mol/L}$).
 - Cociente de escotadura < 1 (intervalo desde el inicio del flujo sistólico arte-

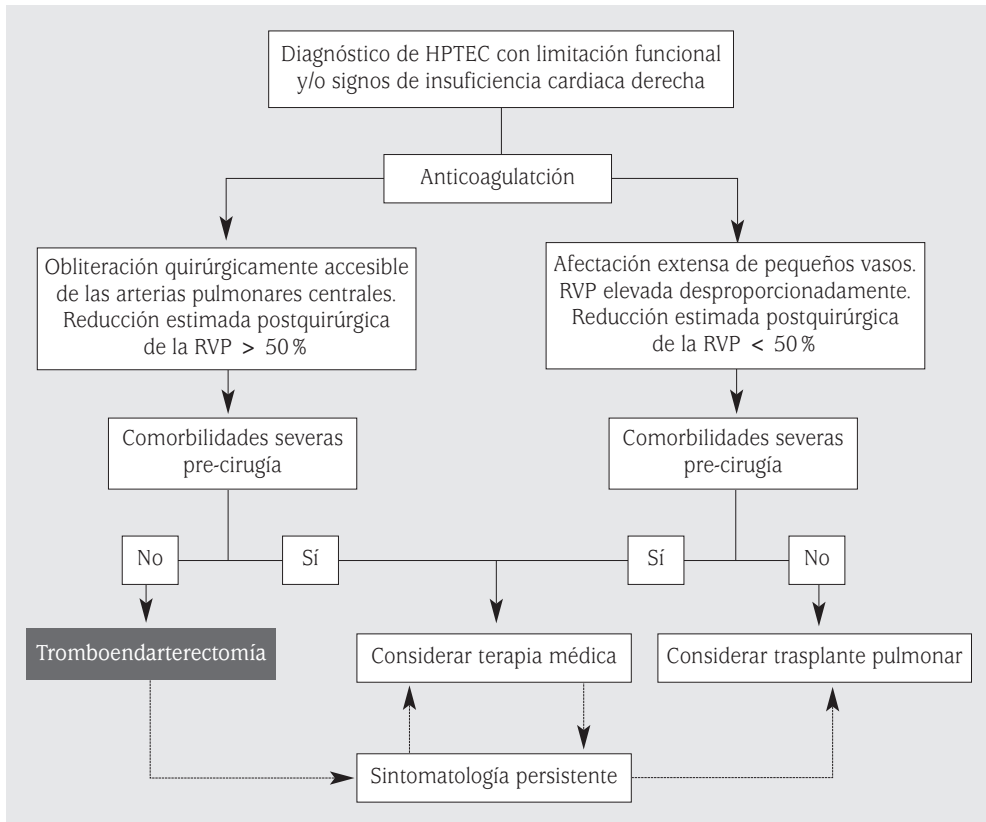


FIGURA 1. Algoritmo de actuación terapéutica en la HPTEC^(23,24).

rial pulmonar hasta la desaceleración máxima del flujo sistólico [t1] dividido por el intervalo desde la desaceleración máxima del flujo sistólico hasta el final del flujo sistólico arterial pulmonar [t2]).

Técnicas quirúrgicas y resultados

Algunos autores defienden una “clasificación quirúrgica” de la HPTEC, que podría tener cierta significación pronóstica⁽⁴⁰⁾, en función de 4 tipos establecidos: tipo I, presencia de un trombo central (mortalidad quirúrgica, 2,1 %); tipo II, engrosamiento de la íntima, red fibrosa y bandas dentro de las arterias lobulares (mortalidad quirúrgica, 5,3 %); tipo III, oclusiones en las ramas segmentarias y subsegmentarias (mortalidad quirúrgica, 5 %), o tipo

IV, trombos muy distales (mortalidad quirúrgica, 25 %).

La función cardiopulmonar en pacientes con HPTEC puede normalizarse mediante una tromboendarterectomía, como se ha mencionado. La intervención consiste en la resección del tejido obstructivo fibroso organizado adherido a las arterias pulmonares, bajo circulación extracorpórea y períodos de parada circulatoria en hipotermia profunda. Tras la incisión en la arteria pulmonar intrapericárdica proximal, se establece el plano correcto para la tromboendarterectomía y se continúa circularmente, hasta las ramas arteriales lobulares, segmentarias y subsegmentarias de cada lóbulo. La morbilidad perioperatoria se relaciona principalmente con el edema de reperfusión, la infección y la hemorragia⁽⁴¹⁻⁴³⁾.

Los datos hemodinámicos pre y postquirúrgicos definen en buena medida el pronóstico de la técnica quirúrgica. Una RVP preoperatoria superior a $1.000 \text{ din x cm x s}^{-5}$ aumenta significativamente el riesgo operatorio. Además, una RVP postoperatoria $> 500 \text{ din x cm x s}^{-5}$ tiene valor predictivo para identificar mal pronóstico a largo plazo⁽⁴¹⁻⁴⁵⁾.

Finalmente, como establecen las guías recientemente, un centro experto en tromboendarterectomía se considera aquel que realiza al menos 20 intervenciones al año, acompañado de una tasa de mortalidad asumible de en torno a un 10%⁽⁴⁴⁾. El trasplante pulmonar bilateral es una opción a considerar en los casos severos contraindicados a la realización de la tromboendarterectomía, y será abordado en otro capítulo.

Tratamiento médico

De acuerdo con las publicaciones de los centros expertos en tromboendarterectomía, una proporción significativa de los pacientes remitidos no resultan idóneos para dicha técnica –pueden resultar inoperables hasta un 50% de los mismos–, o bien muestran una falta de mejoría o recurrencia de la hipertensión pulmonar tras la cirugía –entre un 15 a un 25% de los pacientes–⁽⁴⁵⁾. La enfermedad de pequeños vasos concomitante en la HPTEC es un factor predictivo pronóstico, e hipotéticamente constituye una diana terapéutica para utilizar el mismo tratamiento farmacológico que el empleado en la hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI) ya que, además, ambas comparten patogenia y cambios vasculares similares.

Con los escasos datos disponibles actualmente, podría valorarse un tratamiento médico individualizado de la HPTEC –se recomienda dentro de ensayos clínicos, cuando ello resulte posible– con prostanoides, antagonistas de los receptores de endotelina o inhibidores de la fosfodiesterasa-5, en las siguientes situaciones debidamente seleccionadas –dada la falta de pruebas sólidas para apoyar el uso de estos fármacos–:

- Enfermedad tromboembólica crónica distal inoperable.
- Comorbilidades de alto riesgo para la cirugía.
- Como puente para la tromboendarterectomía o al trasplante pulmonar, en pacientes de elevado riesgo.
- Hipertensión pulmonar residual o persistente tras la tromboendarterectomía.

Los resultados de los ensayos clínicos utilizando terapias farmacológicas para la HPTEC en pacientes inoperables no resultan concluyentes hasta el momento. Todavía no existen medicamentos aprobados para esta indicación como se ha hecho mención, ya que existe la necesidad de nuevos estudios que permitan aclarar su eficacia. No obstante, resulta reseñable resaltar cómo las tasas de supervivencia de los pacientes que recibieron tratamientos médicos –con o sin cirugía– parece haber mejorado en los últimos años, como ha revelado un estudio de 469 pacientes con HPTEC, de los cuales 148 (32%) tenían una afectación distal no quirúrgica.

Las tasas de supervivencia a los 1 y 3 años desde el diagnóstico fueron del 82 y 70% para el grupo no quirúrgico y del 88 y 76% para los pacientes tratados quirúrgicamente, respectivamente. La mayoría de los pacientes no quirúrgicos en este estudio recibieron tratamientos farmacológicos para su HP fundamentalmente con prostanoides hasta el año 2004 y, posteriormente, con antagonistas de los receptores de endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa-5, tras la aparición de los mismos. Además, el estudio también mostraba tendencias cambiantes en relación con la aplicación farmacológica prequirúrgica de estas terapias: antes de 2004, el 29% de los pacientes recibieron estos fármacos, frente al 65% a partir de 2004⁽⁴⁵⁾.

Hasta la fecha se han publicado 3 estudios randomizados y aleatorizados en HPTEC (Tablas 2 y 3), utilizando iloprost inhalado (estudio AIR, *Aerosolised Iloprost Randomised*)⁽⁴⁶⁾, sildenafil⁽⁴⁷⁾ y bosentan. Este último ya había sido empleado previamente en estudios no

TABLA 2. Principales estudios controlados y aleatorizados que incluyen a pacientes con HPTEC

Autor	Estudio	Nº pacientes	Fármaco	Comparación	Duración	Etiologías
Olschewski N Engl J Med. 2002; 347: 322-329	AIR	203	Iloprost	Placebo	12 Semanas	HPTEC (n 57) HAPI (n 51)
Suntharalingam Chest. 2008; 134: 229-36		19	Sildenafil	Placebo	12 Semanas	HPTEC
Jaïs J Am Coll Cardiol. 2008; 52: 2127-34	BENEFIT	157	Bosentan	Placebo	16 Semanas	HPTEC

TABLA 3. Resultados principales estudios controlados y aleatorizados que incluyen a pacientes con HPTEC

Autor	Hemodinámica			Otros
	RVP	T6M	CF (NYHA/OMS)	
Olschewski N Engl J Med. 2002; 347: 322 -9	Reducción (p = 0,007)	Mejoría NS	Mejoría (p = 0,007)	Iloprost inhalado es un tto. efectivo para pacientes con HP severa
Suntharalingam Chest. 2008; 134: 229-36	Reducción (p = 0,044)	Sin cambios	Mejoría (p = 0,025)	Estudio piloto Efectos beneficiosos del sildenafil
Jaïs J Am Coll Cardiol. 2008; 52: 2127-34	Reducción (p < 0.0001)	Sin cambios	Previene deterioro clínico	Mejora la calidad de vida y previene el deterioro clínico

controlados en pacientes con HPTEC, mejorando la capacidad de ejercicio, la hemodinámica y su papel en modelos animales de HPTEC, dado el reconocido protagonismo del remodelado vascular en este proceso mediado por la endotelina⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾.

El estudio BENEFIT (*Bosentan Effects in Inoperable Forms of chronic Thromboembolic*

pulmonary hypertension⁽⁵¹⁾) ha contado con una potencia estadística suficiente para detectar una diferencia significativa entre los pacientes tratados y el grupo control. Incluyó a 157 pacientes con HPTEC inoperable o hipertensión pulmonar persistente/recurrente tras más de 6 meses después de una tromboendarterectomía, distribuyéndose aleatoriamente en

77 pacientes con medicación (dosis de 62,5 mg cada 12 horas, aumentando a 125 mg cada 12 horas tras 4 semanas) *versus* placebo (n: 80), con los siguientes criterios de inclusión: edad: 18 - 80 años; clase funcional (CF) II-IV OMS (Organización Mundial de la Salud); test de 6 minutos marcha (T6M) < 450 metros; PAP media > 25 mmHg, PCP < 15 mmHg y resistencia vascular pulmonar (RVP) > 300 dyn/sec/cm⁻⁵.

Las variables de valoración coprincipales independientes fueron el cambio obtenido en la RVP (expresado en porcentaje respecto al valor basal) y el cambio de la distancia recorrida en 6 minutos respecto a la situación basal, tras 16 semanas de tratamiento. Las variables de valoración secundarias fueron el cambio de la clase funcional de la OMS, y de otros parámetros hemodinámicos respecto a la situación basal [resistencia pulmonar total (RPT), índice cardiaco medio (IC), presión media de aurícula derecha (PAD), saturación de oxígeno venosa mixta (SVO₂)], y tiempo hasta deterioro clínico (TDC). Se demostró un efecto estadísticamente significativo del tratamiento con bosentan respecto a placebo, en cuanto a la RVP, con una disminución del 24,1 % respecto al valor basal (intervalo de confianza del 95 %, -31,5 a -16; p < 0,0001). La resistencia pulmonar total RPT (efecto del tratamiento, -193 din x cm x s⁻⁵; intervalo de confianza del 95 %, -283 a -104; p < 0,0001) y el índice cardiaco IC (efecto del tratamiento, 0,3 l x min⁻¹ x m⁻²; Intervalo de confianza del 95 %, 0,14-0,46; p = 0,0007), mostraron también mejoras. El efecto medio del tratamiento en el test de 6 min marcha fue de tan sólo +2,2 m (intervalo de confianza del 95 %, -22,5 a 26,8; p = 0,5449). Por otra parte, el bosentan también mejoró la PAD y la SVO₂, redujo significativamente el pro-BNP, menor número de pacientes deterioraron su CF, y una mayor proporción mejoraron tanto su índice de Borg (44,7 vs. 31,7 %) como el TDC (variable combinada que incluía: muerte, hospitalización, interrupción del tratamiento o

inicio de epoprostenol i.v.). Con todo ello, el tratamiento con bosentan fue bien tolerado. La tasa de eventos adversos (EA) de bosentan vs. placebo fue del 67,5 y 52,5 %, respectivamente, presentándose principalmente edemas periféricos (13 %) y alteraciones hepáticas (7,8 %). Un 9,1 % de los pacientes que recibió bosentan (12,5 % placebo) tuvo EA graves, mientras que el 2,6 % debió interrumpirlo (5 % placebo). Por lo tanto, este estudio demuestra un efecto positivo del fármaco sobre la hemodinámica en esta población de pacientes, no así en la capacidad de ejercicio. Para valorar sus posibles efectos a largo plazo y, en particular, la tolerancia al esfuerzo, se está llevando a cabo en la actualidad una extensión abierta del estudio, con un período de seguimiento de 2 años.

En el plano de los biomarcadores, el aumento de los niveles plasmáticos de NT-proBNP durante la evolución de estos pacientes con HPTEC tratados farmacológicamente se ha relacionado con un peor pronóstico. Además, se ha observado también que elevaciones de troponina T cardiaca constituye un predictor -órgano independiente- de desenlace fatal durante el seguimiento de 51 pacientes con HAP, y cinco con CTEPH⁽⁴⁴⁾.

Recordar, por último, que los pacientes con HPTEC deben recibir anticoagulación indefinida con antagonistas de la vitamina K, ajustados a un INR entre 2,0 y 3,0⁽⁴⁴⁾.

CONCLUSIONES

La HPTEC representa un trastorno vascular pulmonar «dual», con un remodelado vascular consecuente con la organización del trombo en los vasos principales, -que puede abordarse curativamente mediante la realización de una tromboendarterectomía- junto a una arteriopatía pulmonar de pequeños vasos -que puede constituir la diana de los nuevos tratamientos vasodilatadores-. Sin embargo, serán necesarios más ensayos que definan el papel y pronóstico de estos nuevos fármacos en esta enfermedad^(44,52) (Tabla 4).

TABLA 4. Grado de recomendaciones ERS/ESC para la HPTEC⁽⁴⁴⁾

	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
El diagnóstico de HPTEC se basa en la presencia de HP precapilar (PAP media \geq 25 mmHg, PCP \leq 15 mmHg, PVR > 2 unidades Wood) en pacientes con múltiples trombos/émbolos oclusivos crónicos organizados en las arterias pulmonares elásticas (principal, lobar, segmentaria, subsegmentarios)	I	C
En los pacientes con HPTEC está indicada la anticoagulación permanente (INR 2-3)	I	C
La tromboendarterectomía pulmonar es el tratamiento recomendado para pacientes con HPTEC	I	C
Una vez que la gammagrafía de perfusión y/o angioTAC muestran signos compatibles con HPTEC, el paciente debe ser remitido a un centro con experiencia en tromboendarterectomía pulmonar quirúrgica	IIa	C
La selección de los pacientes para la cirugía debe basarse en la extensión y localización de la trombos organizados, en el grado de HP confirmado hemodinámicamente, y en la presencia de comorbilidades	IIa	C
La terapia dirigida con medicamentos específicos para la HAP puede estar indicada en pacientes con HPTEC seleccionados, tales como no candidatos para la cirugía, o bien en pacientes con HP residual tras la realización de una tromboendarterectomía pulmonar	IIb	C

BIBLIOGRAFÍA

- McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 1573-619.
- Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2004; 23: 637-48.
- Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1465-72.
- Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension -not so rare after all. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2236-8.
- Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest.* 2006; 130: 172-5.
- Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2257-64.
- Shigeta A, Tanabe N, Shimizu H, et al. Gender Differences in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension in Japan. *Circ J.* 2008; 72: 2069-74.
- Tanabe N, Kimura A, Amano S, et al. Association of clinical features with HLA in chronic pulmonary thromboembolism. *Eur Respir J.* 2005; 25: 131-8.

9. Tapson VF. Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1037-52.
10. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 1990; 81: 1735-43.
11. Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J, et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost.* 2003; 90: 372-6.
12. Suntharalingam J, Goldsmith K, Van Marion V, et al. Fibrinogen A{alpha} Thr312Ala polymorphism is associated with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2008; 31: 736-41.
13. Skoro-Sajer N, Mittermayer F, Panzenboeck A, et al. Asymmetric dimethylarginine is increased in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 1154-60.
14. Lankeit M, Dellas C, Panzenboeck A, et al. Heart-type fatty acid-binding protein for risk assessment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2008; 31: 1024-9.
15. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest.* 2001; 119: 818-23.
16. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000;15:395-9.
17. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost.* 2005; 93: 512-6.
18. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009; 33: 325-31.
19. Jiménez D, Gaudó J, Sueiro A. Factores de riesgo en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. *Arch Bronconeumol.* 2009; 45 (Supl. 6): 11-14.
20. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JSR, et al. Improved Outcomes in Medically and Surgically Treated Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177: 1122-7.
21. Simonneau G, Delcroix M, Mayer E, et al. First international registry on chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). European Respiratory Society Annual Congress 2008. Poster P1045. Disponible en: http://www.ersnet.org/learning_resources_player/abstract_print_08/main_frameset.htm
22. Zhu T, Martínez I, Emmerich J. Venous Thromboembolism: Risk Factors for Recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Bio.* 2009; 29: 298-310.
23. Barberá 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 (SEPAR) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC). *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 87-99.
24. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2006; 113: 2011-20.
25. Castaner E, Gallardo X, Ballesteros E, et al. CT Diagnosis of Chronic Pulmonary Thromboembolism. *RadioGraphics.* 2009; 29: 31-50.
26. Auger WR, Fedullo PF, Moser KM, et al. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology.* 1992;182: 393-8.
27. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 1993; 103: 685-92.
28. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, et al. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation.* 1999; 99: 1325-30.
29. Kline JA, Steuerwald MT, Marchick MR, et al. Prospective evaluation of right ventricular function and functional status 6 months after acute submassive pulmonary embolism: frequency of persistent or subsequent elevation in estimated pulmonary artery pressure. *Chest.* 2009; 136: 1202-10.
30. Skoro-Sajer N, Hack N, Sadushi R, et al. Pulmonary vascular reactivity and prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2007; 116: 503-4.
31. Skoro-Sajer N, Hack N, Sadushi-Kolici R, et al. Pulmonary Vascular Reactivity and Prognosis in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Pilot Study. *Circulation* 2009; 119: 298-305.
32. National Pulmonary Hypertension Centres of the UK. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Heart.* 2008; 94: i1-i41.

33. Kunieda T, Nakanishi N, Satoh T, et al. Prognoses of primary pulmonary hypertension and chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension determined from cumulative survival curves. *Intern Med.* 1999; 38: 543-6.
34. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, et al. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest.* 1982; 81: 151-8.
35. Hardziyenka M, Reesink HJ, Bouma BJ, et al. A novel echocardiographic predictor of in-hospital mortality and mid-term haemodynamic improvement after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2007; 28: 842-9.
36. Kim NH, Fesler P, Channick RN, et al. Preoperative partitioning of pulmonary vascular resistance correlates with early outcome after thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2004; 109: 18-22.
37. Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2007; 115: 2153-8.
38. Toshner M, Suntharalingam J, Goldsmith K, et al. Current differences in referral patterns for pulmonary endarterectomy in the UK. *Eur Respir J.* 2008; 32: 660-3.
39. Jamieson SW. Pulmonary thromboendarterectomy. *Heart.* 1998; 79: 118-20.
40. Thistlethwaite PA, Kaneko K, Madani MM, et al. Technique and outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 14: 274-82.
41. Corsico AG, D'Armini AM, Cerveri I, et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178: 419-24.
42. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg.* 2003; 76: 1457-62.
43. Couturaud F, Frachon I, Leroyer C. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a tribute to pulmonary endarterectomy. *Eur Respir J.* 2009; 33: 230-2.
44. Galié N, Hoeper MM, Humbert M, 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 (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009; 30: 2493-537.
45. Hill N S, Preston I R, Roberts K E. Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Treatable With Medical Therapy. *Chest.* 2008; 134: 221-3.
46. Olschewski H, Simonneau G, Galié N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002; 347: 322-9.
47. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2008; 134: 229-36.
48. Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2005; 128: 2363-7.
49. Hughes RJ, Jais X, Bonderman D, et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J.* 2006; 28: 138-43.
50. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2005; 128: 2599-603.
51. Jais 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.
52. Lang IM. Managing chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pharmacological treatment options. *ERR.* 2009; 18: 24-8.