

## NOTA CLÍNICA

## Características de los pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica atendidos en una consulta específica de hipertensión pulmonar

I. Jarana Aparicio, P. Rodríguez Rodríguez, L. Morán Caicedo, A. Oliva Ramos, M. Llanos Flores, J. Vargas Espinal, J. de Miguel Díez

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. IISGM. Universidad Complutense de Madrid.

Rev Patol Respir. 2013; 16(4): 147-149

### Resumen

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) es una complicación a largo plazo de la embolia pulmonar sintomática, con una incidencia acumulada del 1-5% en los 2 años siguientes al episodio. Además, alrededor del 40% de los casos tiene su origen en un tromboembolismo venoso asintomático. En estos casos se recomienda la administración de anticoagulación oral a largo plazo. No obstante, hay que tener en cuenta que el único tratamiento curativo es la tromboendarterectomía. Para los pacientes no candidatos a cirugía, con malos resultados tras la misma, o como puente antes de la intervención, está indicado el tratamiento médico. El fármaco más estudiado en esta enfermedad es el bosentán, que ha demostrado que mejora significativamente la resistencia vascular pulmonar y el índice cardíaco. En este artículo se analizan los diferentes tipos de tratamiento disponibles en la actualidad, mediante el análisis de seis casos de HPTEC atendidos en una consulta específica durante un periodo de 2 años.

**Palabras clave:** Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; Tromboendarterectomía; Bosentán.

### Abstract

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a long-term complication of symptomatic pulmonary embolism, with an incidence of 1-5% in the two years following the episode. In addition, about 40% of cases stems from asymptomatic venous thromboembolism. In these cases we recommend the administration of long-term oral anticoagulation. However, we must bear in mind that the only curative treatment is thromboendarterectomy. For patients who are not candidates for surgery, with poor results after the same, or as a bridge before surgery, medical treatment is indicated. The most studied drug in this disease is the bosentan, which has shown to significantly improve pulmonary vascular resistance and cardiac index. This article discusses the different types of treatment available today, through the analysis of six cases of CTEPH treated in a separate consultation for a period of two years.

**Key words:** Chronic thromboembolic pulmonary hypertension; Thromboendarterectomy; Bosentan.

### Introducción

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) se produce por una oclusión de los vasos pulmonares por coágulos de sangre organizados y es una variante frecuente de la hipertensión pulmonar. La incidencia exacta de HPTEC es desconocida, pero varias series sugieren que ocurre en el 0,57 a 3,8% de los supervivientes de un episodio de tromboembolismo pulmonar agudo y aproximadamente en el 10% de los embolismos pulmonares recurrentes<sup>1-4</sup>. La HPTEC es una complicación a largo plazo de la embolia pulmonar

sintomática, con una incidencia acumulada del 1-5% en los 2 años siguientes al episodio. Además, alrededor del 40% de los casos tiene su origen en un tromboembolismo venoso asintomático<sup>5-8</sup>.

La patogenia de esta enfermedad no está clara. Aunque la HPTEC se considera un trastorno secundario a tromboembolismo venoso (TEV), no se dan los factores de riesgo plasmáticos tromboembólicos clásicos. En cambio, están presentes algunos factores de riesgo para el TEV recurrente, como un factor VIII elevado y anticuerpos anticoagulantes/antifosfolípidos del lupus<sup>9</sup>.

*Correspondencia:* Javier de Miguel Díez. Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. C/ Doctor Esquerdo, 46. 28007 Madrid. E-mail: javier.miguel@salud.madrid.org

*Recibido:* 11 de marzo de 2013; *Aceptado:* 5 de septiembre de 2013

La HPTEC es un trastorno vascular pulmonar «doble», con un remodelado vascular de la organización del trombo en los vasos principales, que puede tratarse mediante una EAP, junto con una arteriopatía pulmonar de pequeños vasos, que es el principal objetivo de los tratamientos vasodilatadores clásicos. Sin embargo, serán necesarios nuevos ensayos para definir el papel y las variables de valoración adecuadas para evaluar el tratamiento médico en los pacientes con HPTEC.

Mediante el análisis de seis casos de HPTEC atendidos en una consulta específica de hipertensión arterial pulmonar durante dos años, se pretenden evaluar los diferentes tipos de tratamientos disponibles en la actualidad.

## Observaciones clínicas

Se registraron 6 pacientes, 5 varones y 1 mujer, con una edad media de 68,18 años (rango: 56-74 años). Cinco de los pacientes debutaron con clínica de TEP agudo, mientras que en uno de ellos se realizó el diagnóstico a través del estudio de un cuadro de disnea progresivamente creciente de tres años de evolución. En el estudio de hipercoagulabilidad, se encontró alteración en solo 1 de los pacientes, siendo este portador heterocigoto del factor V de Leyden. En el ecocardiograma realizado se encontró una cifra de presión arterial sistólica media de 102,3 mmHg (rango: 55-150 mmHg). El cateterismo cardíaco derecho fue realizado en 5 de los 6 pacientes y permitió confirmar el diagnóstico en todos los casos, encontrándose una presión arterial pulmonar media de 46,07 mmHg (rango: 39,67-52,33 mmHg). En cuanto al tratamiento, uno de los pacientes fue sometido a tratamiento quirúrgico mediante tromboendarterectomía, 1 está pendiente de decisión por el Comité de Cirugía Cardíaca, y otro enfermo fue rechazado para intervención por dicho comité. Así, actualmente hay 4 pacientes en tratamiento con antagonistas de la endotelina 1 (bosentán), uno ha sido intervenido y otro está pendiente de decisión terapéutica.

## Discusión

En los pacientes diagnosticados de HPTEC, la primera terapia a instaurar es el tratamiento anticoagulante, que se inicia con heparina sódica o heparina de bajo peso molecular a dosis anticoagulantes y, concomitantemente, con anticoagulación oral, que será regulada por el INR (cuyo rango ideal estará entre 2 y 3). Una vez alcanzado el INR ideal, se suspenderá la heparina sódica o de bajo peso. En cuanto a la duración de la anticoagulación, no se dispone de estudios que comparen la anticoagulación indefinida con terapias de duración más corta, por lo que la aproximación a la terapia anticoagulante está basada en la experiencia clínica, así como en la extrapolación de datos obtenidos de pacientes con TEP agudo único o recurrente. En estos pacientes, la anticoagulación prolongada se asocia a una menor recurrencia de fenómenos trombóticos que las terapias cortas, de acuerdo con estudios randomizados, y el beneficio parece mayor que el riesgo de sangrado de acuerdo con estos datos<sup>10</sup>.

El segundo paso después de iniciada la terapia anticoagulante es la evaluación de los pacientes para determinar si son o no candidatos a tromboendarterectomía, que es la única terapia curativa que disponemos actualmente en HPTEC. Todos los pacientes deben ser evaluados aunque sus síntomas, anormalidades hemodinámicas o en la ventilación sean mínimos, pues solo con este procedimiento evitaremos la aparición de hipertensión arterial pulmonar irreversible. La decisión de realizar la intervención quirúrgica está basada en cuatro criterios: la accesibilidad del trombo, la presencia de daño hemodinámico o ventilatorio, el riesgo quirúrgico teniendo en cuenta las comorbilidades y el deseo o consentimiento del propio paciente. Según estos criterios, se podrán realizar diferentes intervenciones, llegando incluso a proponerse en determinados casos seleccionados el trasplante pulmonar<sup>11</sup>.

El último paso en la terapia de la HPTEC es el tratamiento médico. Estas terapias no se anteponeen normalmente, salvo la anticoagulación, a la indicación de tromboendarterectomía o trasplante pulmonar. Los casos en los que la terapia médica está indicada son los siguientes: a) pacientes en los que la cirugía no ha sido posible, bien por elección personal, por la distribución anatómica del trombo, la extensión del mismo o el riesgo quirúrgico, b) como puente hacia la cirugía en caso de disfunción del ventrículo derecho o hipertensión pulmonar severa, c) en pacientes con un resultado hemodinámico y funcional subóptimo tras endarterectomía<sup>11,12</sup>.

La terapia médica ha sido estudiada empíricamente y ha demostrado aportar beneficios en cuanto a la sintomatología y los parámetros hemodinámicos, pero estos beneficios son modestos si se comparan con los obtenidos con tromboendarterectomía. Se dispone de diferentes fármacos (antagonistas de los receptores de endotelina, epoprostenol, teprostinil, iloprost, inhibidores de la fosfodiesterasa 5, etc.), pero todos nuestros pacientes fueron tratados con inhibidores de la endotelina, por lo que nos vamos a centrar en este fármaco, que por otra parte es el que se ha estudiado más ampliamente, en concreto bosentán.

En una revisión sistemática de diez estudios observacionales y un ensayo randomizado (269 pacientes) y varios metaanálisis, se concluía que el inicio de bosentán en pacientes no candidatos a cirugía se asociaba a mejoría en la capacidad de ejercicio (medido por el test de la marcha de 6 minutos), descenso en la presión en la arteria pulmonar y aumento del índice cardíaco<sup>13</sup>.

Estas conclusiones fueron ratificadas en el único ensayo randomizado disponible, el ensayo BENEFIT, en el que 157 pacientes no candidatos a cirugía o con HPTEC persistente tras la misma fueron aleatorizados a bosentán o placebo durante 16 semanas. Las variables de valoración coprincipales independientes fueron el cambio de la resistencia vascular pulmonar (expresado en porcentaje del valor basal) y el cambio de la distancia recorrida en 6 min respecto a la situación basal, tras 16 semanas de tratamiento con bosentán o con placebo. 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. Se incluyó en el estudio a un total de 157 pacientes, que fueron asignados aleatoriamente a placebo (n = 80) o bosentán (n = 77). Se demostró un

efecto estadísticamente significativo del tratamiento con bosentán respecto a placebo, en cuanto a la resistencia vascular pulmonar, con una disminución del 24,1% respecto al valor basal (IC del 95%, -31,5 a -16;  $p < 0,0001$ ). La resistencia pulmonar total (efecto del tratamiento, -193  $\text{din} \times \text{cm} \times \text{s}^{-5}$ ; IC del 95%, -283 a -104;  $p < 0,0001$ ) y el índice cardíaco (efecto del tratamiento, 0,3  $\text{L} \times \text{min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$ ; IC del 95%, 0,14- 0,46;  $p = 0,0007$ ) mostraron mejoría. El efecto medio del tratamiento en la prueba de 6 min de marcha fue de +2,2 m (IC del 95%, -22,5 a 26,8;  $p = 0,5449$ ). El tratamiento con bosentán fue bien tolerado. Este estudio ha demostrado un efecto positivo del tratamiento con bosentán sobre la hemodinámica en esta población de pacientes. Sin embargo, no se observó mejoría alguna en la capacidad de ejercicio<sup>14</sup>.

En resumen, la historia natural del tromboembolismo pulmonar agudo es la resolución casi total y la persistencia de anomalías residuales mínimas, aunque un pequeño porcentaje de pacientes desarrollan hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Se recomienda anticoagulación oral manteniendo un INR entre 2-3 en todos los pacientes, con pauta prolongada o indefinida, en lugar de pautas cortas (GRADO 1B). El único tratamiento curativo es el quirúrgico. Los pacientes serán seleccionados según los cuatro criterios señalados más arriba y por una unidad o comité especializado. Para los pacientes no candidatos a cirugía, con malos resultados tras la misma o como puente antes de la intervención, está indicada la terapia médica. El fármaco más estudiado es bosentán, que ha demostrado mejoría estadísticamente significativa en la resistencia vascular y el índice cardíaco, aunque no en la capacidad física. Los beneficios del tratamiento médico frente al quirúrgico son modestos, por lo que no es de primera elección. Serán necesarios nuevos ensayos para definir el papel y las variables de valoración adecuadas para evaluar el tratamiento médico en los pacientes con HPTEC.

## Bibliografía

1. Miniati M, Monti S, Bottai M, Scoscia E, Bauleo C, Tonelli L, et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore)*. 2006; 85: 253-62.
2. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV, et al. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica*. 2010; 95: 970-5.
3. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2257-64.
4. Berghaus TM, Barac M, von Scheidt W, Schwaiblmair M. Echocardiographic evaluation for pulmonary hypertension after recurrent pulmonary embolism. *Thromb Res* 2011; 128:e144-7.
5. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1465-72.
6. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation*. 1999; 99: 1325-30.
7. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Talliani MR, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest*. 2006; 130: 172-5.
8. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, De Perrot M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2004; 23: 637-48.
9. Lang IM, Klepetko W. Actualización sobre la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, una enfermedad que a menudo no se detecta. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62: 120-5.
10. Fedullo PF, Mandel J, Hollingsworth H. Overview of the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Uptodate* Ago 17, 2012.
11. Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183: 1605-13.
12. Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2011; 364: 351-60.
13. Becattini C, Manina G, Busti C, Gennarini S, Agnelli G. Bosentan for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: findings from a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2010; 126: e51-6.
14. Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, 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.