

Hipertensión pulmonar crónica tromboembólica

*Amador Ovalle, MD

La hipertensión pulmonar crónica tromboembólica (HPCTE), también conocida como tromboembolismo pulmonar crónico no resuelto, es una forma poco común de tromboembolismo pulmonar. Hasta hace muy poco era considerada una rara curiosidad de autopsia, pero a medida que los métodos diagnósticos han mejorado y nuestra actitud hacia la enfermedad tromboembólica pulmonar ha cambiado, la incidencia de esta entidad nosológica ha experimentado un notable incremento. Pero quizá lo más relevante de esta enfermedad es que se trata de una forma de hipertensión pulmonar crónica potencialmente corregible.

Cada año en Estados Unidos se diagnostican hasta 2500 casos, lo cual representa entre el 0.1 a 0.5 por ciento de todos los pacientes que sobreviven a un evento embólico pulmonar. En nuestro medio no existen registros de esta enfermedad, como tampoco existen antecedentes de su manejo, que es quirúrgico. En realidad su manejo requiere un enfoque multidisciplinario, que involucra a cirujanos, neumólogos, intensivistas, cardiólogos, anestesiólogos y radiólogos.

FISIOPATOLOGÍA

Se desconocen los mecanismos fisiopatológicos en las fases tempranas de esta entidad, dado que la mayoría de los pacientes consultan en etapas tardías. Existe una fase, a la que se le ha denominado de "luna de miel", donde no hay horizonte clínico, a pesar de cambios anatómicos y fisiológicos. Lo que generalmente se encuentra es un gran trombo obstruyendo una de las arterias centrales, asociado a un alto grado de hipertensión pulmonar, pero los mecanismos exactos aún en esta fase, son motivo de controversia.

Existe actualmente una candente discusión acerca de los orígenes de este trombo, que sobrevive a los mecanismos líticos naturales del organismo y que causa hipertensión pulmonar crónica.

Aunque los patólogos han descrito ventrículo derecho hipertrófico y arterias pulmonares aumentadas de tamaño en sus autopsias desde principios del siglo

XX, tal vez nuestra actual concepción de la trombogénesis tenga aún la influencia de Owen y sus colaboradores, quienes en 1953 fueron los primeros en sugerir que estos cambios, y la falla cardíaca derecha edematosa, eran debidos a embolia pulmonar silente múltiple.

La clasificación histórica de la hipertensión pulmonar (HP) entre primaria y secundaria, también ha sido fuente de confusiones. A menudo se utiliza el término embolia pulmonar crónica como sinónimo de HPCTE. En el pasado la HP primaria era distinguida por la arteriopatía plexiforme, sin embargo éste es más un diagnóstico de exclusión, y el término HP inexplicada tal vez sea más apropiado. Actualmente es claro que la arteriopatía plexiforme no es exclusiva de ninguna forma de HP, que por el contrario, puede ser observada en diferentes forma de HP. A favor de una unificación de criterios, el término HP crónica tal vez sea el más correcto.

En términos generales, hay dos posiciones frente al origen del trombo causante de la HP crónica. Existe un grupo de autores que defiende la etiología tromboembólica y otro que apoya la trombosis *in situ* asociada a arteriopatía primaria.

Trombosis in situ

Los partidarios de esta teoría hipotetizan que el tromboembolismo venoso es una causa improbable de HPCTE y que, por el contrario, proponen que en muchos casos, la HPCTE es una arteriopatía primaria con trombosis local secundaria.

Estos autores nos dan pocos elementos de juicio a favor de su hipótesis, pero sí nos colman de argumentos en contra de la opuesta. Se preguntan, por ejemplo, si un solo episodio de embolia pulmonar aguda es capaz de producir HP crónica. Responden que es casi imposible, que en alguna situación aguda se necesita ocluir más del 70% del lecho vascular pulmonar para producir hipertensión, además de la participación de factores humorales como la 5-hidroxitriptamina. Además, afirman, en la mayoría de los casos estos coágulos son lisados en las siguientes

*MD Neumólogo. Servicio de Neumología, Clínica San Pedro Claver. Bogotá.

tes días o semanas. En algunos estudios de observó incluso, que los no tratados con heparina resolvían antes que los que no la recibieron. De todas formas, el efecto de la heparina es la prevención en la formación de nuevos trombos, dado que no tiene propiedades trombolíticas.

También se ha cuestionado la tesis de que algunos casos de TEP agudo puedan progresar a HPCTE por defectos en los mecanismos fibrinolíticos, recordándonos que las alteraciones en la coagulación son raras en estos enfermos.

Descartan, por otro lado, que la HP crónica sea debida a embolismo pulmonar recurrente, dado que ésta es una condición clínica muy difícil de confirmar. Afirman haber hecho una exhaustiva búsqueda en la red sin hallar un solo caso reportado de TEP recurrente, excepto asociado al síndrome de antifosfolípidos.

Hacen mención, como causa descartable de HP crónica, de la embolia pulmonar miliar. Definen como embolia miliar al material no visible macroscópicamente, pero que emboliza en grandes cantidades a los pulmones. Se refieren de forma particular a dos entidades parasitarias propias del Tercer Mundo, la equistosomiasis y la dilofilariasis, que se sabe cursan con HP crónica. Pero nuestros dialécticos autores descartan que sea debido a los huevos de los parásitos, sino a la inflamación y a la fibrosis que producen éstos.

Los resultados favorables de la tromboendarterectomía, que es el manejo quirúrgico de esta entidad, estos autores la han puesto a favor de su postura, aunque quienes la han practicado, en más de 1500 casos, son los del grupo contrario. Afirman que endarterectomía se realiza en las arterias renales, en las carótidas y en las coronarias, sin que nadie dude del origen *in situ* de estos trombos. Que la mejoría que se observa no es otra cosa que el período llamado "luna de miel", observado en los inicios de la enfermedad.

BASES TROMBOEMBÓLICAS

Esta posición es liderada por el grupo de San Diego, California, actualmente en cabeza del Dr. PF. Fedullo, continuador de la escuela del fallecido Kennet Moser. Este punto de vista tiene la ventaja sobre el anterior,

que está apoyada en varias líneas de evidencia clínica. La primera es que la mayoría de los pacientes con HPCTE, tienen una historia no solo de TEP, sino también de trombosis venosa profunda (TVP). Es ampliamente aceptado entre los médicos que el TEP y la TVP son manifestaciones de una misma enfermedad. En segundo lugar, los magníficos resultados hemodinámicos que le siguen a la tromboendarterectomía, sugieren que la vasculatura pulmonar distal no está involucrada en proceso arteriopático alguno. La mayoría de pacientes sometidos a este procedimiento tenían solo trombos centrales, lobares o segmentarios.

Admiten que la HP debida a TEP recurrente solo ocurre en un número reducido de pacientes, y que es muy rara después de la tromboendarterectomía, que solo se ha limitado al grupo de pacientes que tienen una significativa HP inmediatamente después del procedimiento. No obstante, es norma de este grupo colocar filtros de vena cava antes de la cirugía y continuar anticoagulación oral con warfarina, después de ella.

En cuanto a la posibilidad de que un coágulo único pueda causar HP crónica, cosa que Egermayer y Peacock ponen en duda, Fedullo aduce que ciertos pacientes con modestas elevaciones de la presión pulmonar pueden llegar a tener hasta un 70% de la vasculatura pulmonar ocluida. En esta enfermedad algunos pacientes desarrollan altos niveles de HP y otros no. Tal vez otros factores estén involucrados, entre los que se pueden contar el porcentaje de la obstrucción arterial, los efectos de los vasoconstrictores sobre la circulación, eventos relacionados con la inmunidad, el desarrollo de arteriopatía pulmonar hipertensiva, la predisposición genética a la HP y la capacidad de adaptación del ventrículo derecho. Muchas cuestiones sobre la HP no están del todo claras y algunas preguntas continúan aún sin respuesta. Por ejemplo, ¿cuál es el disparador de la HP relacionada con los anorexígenos? y ¿por qué continúa aun después de suspendido el medicamento?

De todas formas, los mecanismos fisiopatológicos no están todavía bien definidos, sobre todo en fases iniciales de la enfermedad. Ninguna anomalía en la coagulación, o en las vías de fibrinólisis o disfunción del endotelio ha sido identificadas. En el 10% de los casos, sin embargo, se han detectado anticuerpos anticardiolipinas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El signo cardinal de esta enfermedad es la disnea, que es progresiva y asociada al ejercicio. El examen físico es pobre, y en la mayoría de los casos el único signo detectable es la acentuación del componente pulmonar del segundo ruido cardíaco, que es un dato subjetivo y que fácilmente se puede pasar por alto. En estadios posteriores puede aparecer dolor precordial durante el ejercicio y, en presencia de severa HP, se puede presentar síncope.

Si los estudios paradínicos detectan alguna anomalía en la vasculatura pulmonar, se debe considerar como una causa definitiva de la disnea. Los propósitos de los estudios son establecer la presencia y la extensión de la HP, conocer su causa y si ésta es tromboembólica, determinar su operabilidad.

Ecocardiograma.

Es preferible el estudio ecocardiográfico transesofágico, que de acuerdo a la gravedad del caso, puede determinar el grado de crecimiento de las cavidades derechas, la disfunción sistólica derecha, la regurgitación tricuspídea, la pérdida de la interdependencia ventricular con desplazamiento del septum a la izquierda y disminución del tamaño del ventrículo izquierdo y, por último, puede demostrar disfunción, tanto sistólica como diastólica, del ventrículo izquierdo. El ecocardiograma contrastado puede demostrar además la permeabilidad del foramen oval.

La gammagrafía pulmonar es el método de elección para demostrar la presencia del coágulo, que puede documentar una o varias zonas sin perfusión. No obstante, la magnitud del defecto perfusorio y el grado de obstrucción vascular pulmonar, a menudo solo se puede realizar mediante la angiografía pulmonar o directamente a través de la cirugía.

El papel de la tomografía axial computada en paciente con HP crónica no está bien definida. Recientemente, sin embargo, se publicó un estudio con una sensibilidad de 100% y una especificidad de 91%, pero solo enfocado a las lesiones de las grandes arterias.

La angiografía pulmonar en la HPCTE, a diferencia del TEP agudo que está bien caracterizado, presenta un patrón complejo de organización y recanalización. Este estudio debe ser completado con estudio hemodinámico para establecer la severidad de la HP con precisión, esclarecer la participación de las presiones de llenado de las cavidades izquierdas, deter-

minar el papel de los factores vasoactivos (hipoxemia) y poder demostrar la potencial reversibilidad del incremento de la resistencia vascular pulmonar. Bajo una adecuada monitoría, la angiografía pulmonar se puede realizar de forma segura en cualquier grado de HP.

La angioscopia pulmonar ha sido reportada por algunos grupos, es utilizada para confirmar la extensión del coágulo y la operabilidad del paciente, pero es un instrumento de fabricación limitada, al parecer sobre pedido.

TRATAMIENTO

Los candidatos a tromboendarterectomía son los pacientes sintomáticos y que tienen deterioro hemodinámico o ventilatorio en reposo o con el ejercicio. También es considerada en presencia de hemodinamia pulmonar normal, pero que desarrollan HP severa durante el ejercicio. Cuando la cirugía es descartada, se debe hacer un seguimiento cuidadoso de la progresión de la HP.

Los principales determinantes de la cirugía son el tamaño y la localización de la obstrucción. El patrón hemodinámico también es crucial, dado que un paciente con resistencias pulmonares muy elevadas, que sugieran arteriopatía plexiforme, debe ser descartado, dado que la HP no mejorará a pesar de la extracción de los trombos.

La única contraindicación de este procedimiento es la presencia de alguna enfermedad pulmonar, bien sea obstructiva o restrictiva, dado que ésta bien podría explicar la HP por otros mecanismos. La avanzada edad, la falla cardíaca y otras, son solo contraindicaciones relativas. Si hay enfermedad coronaria de forma intercurrente, la implantación de puentes coronarios bien puede hacerse al tiempo de la tromboendarterectomía.

Este procedimiento requiere de un grupo médico interdisciplinario y la tasa de éxito se ha relacionado con la experiencia del grupo. Los porcentajes de mortalidad reportadas están entre 5 y 24%.

Los pacientes experimentan una importante mejoría, tanto hemodinámica como clínica. Muchos pacientes con clase funcional III o IV de la *New York Heart Association* antes de la cirugía, pasan a clase funcional I o II. Estos enfermos deben continuar con warfarina de forma indefinida.

Los pacientes que no se intervienen tienen una tasa de sobrevida baja, la cual es proporcional al grado de HP. Algunos estudios han reportado una sobrevida a 5 años de solo 10%. Datos preliminares sugieren, que en seleccionados pacientes, el epoprostenol puede tener un efecto benéfico.

BIBLIOGRAFÍA

- Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; 81:1735-43.
- Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg* 2000; 37:165-252.
- Moser KM, Daily PO, Peterson KL. Thromboendarterectomy for chronic, major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. immediate and long-term results in 42 patients. *Ann Intern Med* 1987; 107:560-5. (Erratum, *Ann Intern Med* 1987;107: 946.)
- Egermayer P, Peacock AJ. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J* 2000; 15: 440-8.
- Fedullo PF, Rubin LJ, Kerr KM, Auger WR, Channick Rn. The natural history of acute and chronic thromboembolic disease. the search for the missing link. *Eur Respir J* 2000; 15: 435-437.
- Owen WR, Thomas WA, Castleman B, Bland EF. Unrecognised emboli to the lungs with subsequent cor pulmonale. *N Engl J Med* 1953; 249: 919-926.
- Wagenwoort CA. Primary pulmonary hypertension. pathology. In: Peacock AJ, ed. *Pulmonary Circulation A Handbook for Clinicians*, London, UK, Chapman & Hall Medical 1996; 325-338.
- Cool CD, Kennedy D, Voelkel NF, Tuder RM. Pathogenesis and evolution of plexiform lesions in pulmonary hypertension associated with scleroderma and human immunodeficiency virus infection. *Hum Pathol* 1997; 28: 434-442.
- Schnader J, Schloo BL, Anderson W, Stephenson LW, Fishman AP. Chronic pulmonary hypertension in sleep. temporal progression of lesions. *J Surg Res* 1996; 62: 243-250.
- Cullis JO, Chisholm M, Ackery DM. Unresolved pulmonary embolism. the role of fibrinolysis. *Nucl Med Commun* 1993; 14: 4-7.
- Olman MA, Marsh JJ, Lang IM, Moser KM, Binder BR, Schieff RR. Endogenous fibrinolytic system in chronic large-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1992; 86: 1241-1248.
- Matheus MC, Sandoval-Zarate J, Ciales-Cortez JL, Martínez-Guerra ML, Pulido T, Palomar-Lever A, Gomez-Gonzalez A, "et al". Santos E, Barragan R, Fernandez RA, Cardoso-Ramón M. Helical computerized tomography of the thorax in the diagnosis of unresolved chronic pulmonary thromboembolism. *Arch Inst Cardiol Mex* 2000; 70(5): 456-67.
- Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346(10): 752-762.
- Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest* 1997; 111: 209-17.
- Kanemoto N, Constant J. Present status of primary pulmonary hypertension. *Tokai J Exp Clin Med* 1989; 14: 257-280.
- Editorial. Recurrent pulmonary embolism and cor pulmonale. *N Engl J Med* 1967; 276: 1261-1262.
- Owen WR, Thomas WA, Castleman B, Bland EF. Unrecognised emboli to the lungs with subsequent cor pulmonale. *N Engl J Med* 1953; 249: 919-926.
- Davidson PH, Armitage GH, McIlveen DJS. Chronic cor pulmonale due to silent pulmonary embolism. *Lancet* 1956; 2: 224-226.
- Goodwin JF, Harrison CV, Wilcken DEL. Obiterative pulmonary hypertension and thrombo-embolism. *BMJ* 1963; 1: 701-711.
- Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, Moser KM, Jamieson SW. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 1995; 16: 353-374.
- Widimsky J. The relation between acute embolism and thromboembolic pulmonary hypertension. *Vnitri Lekarstvi* 1990; 36: 503-507.
- Egermayer P, Town GI. The clinical significance of pulmonary embolism: uncertainties and implications for treatment - a debate. *J Intern Med* 1997; 241: 5-10.
- Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1735-1743.
- Harris P, Heath D. The human pulmonary circulation. Its form and function in health and disease. Edinburgh, UK, Churchill Livingstone, 1986; pp. 403-413.
- Wagenwoort CA. Primary pulmonary hypertension: pathology. In: Peacock AJ, ed. *Pulmonary Circulation A Handbook for Clinicians*, London, UK, Chapman & Hall Medical, 1996; pp. 325-338.
- Cool CD, Kennedy D, Voelkel NF, Tuder RM. Pathogenesis and evolution of plexiform lesions in pulmonary hypertension associated with scleroderma and human immunodeficiency virus infection. *Hum Pathol* 1997; 28: 434-442.
- Schnader J, Schloo BL, Anderson W, Stephenson LW, Fishman AP. Chronic pulmonary hypertension in sheep: temporal progression of lesions. *J Surg Res* 1996; 62: 243-250.
- Fukuhara H, Kitayama H, Yokoyama T, Shirohani H. Thromboembolic pulmonary hypertension due to disseminated fibromuscular dysplasia. *Ped Cardiol* 1996; 17: 340-345.
- Whittaker W, Heath D. Idiopathic pulmonary hypertension: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Prog Cardiovasc Dis* 1959; 1: 380-386.
- Reid L, Anderson G, Simon G. Comparison of primary and thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 1972; 27: 263-264.
- Wagenwoort CA. Morphological substrate for the reversibility and irreversibility of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 1988; 9 (Suppl. J): 7-1
- Wagenwoort CA, Mulder PGH. Thrombotic lesions in primary plexogenic arteriopathy. Similar pathogenesis or complication? *Chest* 1993; 103: 844-849.
- Wagenwoort CA. Pathology of pulmonary thromboembolism. *Chest* 1995; 107: 10S-17S.
- Riedel M, Stanek V, Widimsky J. Long term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. *Chest* 1982; 81: 151-158.
- Sharma GVRK, McIntyre KM, Sharma S, Sasahara AA. Clinical and hemodynamic correlates in pulmonary embolism. *Clin Chest Med* 1984; 5: 421-437
- Remy-Jardin M, Louveigny S, Remy J, et al. Acute central thromboembolic disease: posttherapeutic follow-up with spiral CT angiography. *Radiology* 1997; 203: 173-180.
- Schuck JW, Walder JS, Kam TH, Thomas HM. Chronic persistent pulmonary embolism. Report of three cases. *Am J Med* 1980; 69: 790-794.