

Anticoagulación en la hipertensión pulmonar

Cecilia Perel* y Marcelo Casey**

Introducción

La hipertensión pulmonar (HTP) es una enfermedad caracterizada por un incremento en la resistencia vascular a lo largo del flujo de la circulación pulmonar, generando de esta manera, un incremento de la presión en la arteria pulmonar (PAP). La HTP se encuentra mayormente asociada a enfermedades sistémicas subyacentes, tales como enfermedades del tejido conectivo y enfermedades congénitas; pero también puede observarse en ausencia de causas subyacentes, y es denominada HTP idiopática (HTPI), formalmente conocida como hipertensión pulmonar primaria¹.

La HTPI es una enfermedad de rara aparición; pero, en cambio, la HTP (secundaria) es más frecuente tanto en su aparición, como en su diagnóstico.

La HTP es una enfermedad vascular pulmonar compleja, que comienza por una anormal vasoconstricción pulmonar y una deficiente respuesta vasodilatadora, sugiriendo que en muchos pacientes se observen anormalidades en el sistema vascular pulmonar, más allá de un simple incremento en el tono vasomotor. Los estudios han demostrado alteraciones crónicas en la estructura y en la composición de la pared de las arterias pulmonares, denominado frecuentemente como *remodeling*². Estas modificaciones determinan una alteración compleja en las células musculares lisas, en las células endoteliales y en los fibroblastos, tanto en su fenotipo como en su función. Se observa además, inflamación en la pared vascular y trombosis, así como también cambios ultraestructurales y funcionales en la matriz intercelular. Estos cambios biológicos de la pared vascular representan muchas de las características fisiopatológicas observadas en los pacientes con HTP, incluyendo una disminución en la *compliance* vascular pulmonar y un incremento en la reactividad de la misma.

Dentro de las características fisiopatológicas de la HTP que están siendo investigadas, el rol exacto de la trombosis cró-

nica en las arterias pulmonares y en la microvasculatura es una de las más controversiales.

Hay dos puntos de vista en este aspecto. El primero, sugiere que la arteriopatía trombótica es un epifenómeno de la hipertensión pulmonar subyacente y de la disfunción endotelial. El segundo postula que las lesiones crónicas vasculares pulmonares trombóticas son el reflejo de un *remodeling* vascular pulmonar, de un estrechamiento luminal, y de una incrementada resistencia vascular pulmonar, contribuyendo en la progresión de la HTP.

Evidencias patológicas

La trombosis vascular pulmonar y la arteriopatía trombótica son hallazgos anatomopatológicos frecuentes de la HTP^{3,4}. Las lesiones trombóticas son mayormente del tipo no-laminar, así como también lo son las lesiones fibróticas excéntricas intimales, sugiriendo una organización crónica de un evento trombótico previo.

Se piensa que puede ser el resultado de una embolia en el sistema pulmonar no diagnosticada, de una fuente distal o secundaria a una trombosis vascular pulmonar *in situ*.

La HTP no se sospecha con frecuencia, pero debe hacerse notar que el 3% de las embolias pulmonares se acompañan de ella con una mortalidad elevada de hasta el 5%.

Dos estudios de cohorte retrospectivos demostraron que en los pacientes con HTP, la prevalencia de arteriopatía trombótica aislada ronda entre un 56% y un 57%^{5,6}; posteriormente, se demostró que aquellos en los cuales predomina la arteriopatía trombótica, presentan una sobrevida mayor en comparación a otros patrones histológicos de la HTP.

Las lesiones trombóticas, también se observan en pacientes con HTP asociada a toxinas exógenas en el contexto de HTP asociada a hipertensión portal. Es así, que las lesiones trombóticas organizadas pueden no ser específicas de HTPI, pero pueden presentar una relación directa en cuanto a su duración y su severidad.

Anormalidades en la coagulación y la fibrinólisis en la HTP

En los individuos sanos, se observa un balance entre la predisposición a la trombosis y la prevención en la formación de los coágulos.

Entre los roles de la hemostasis, el endotelio juega un papel central en la regulación del balance entre la trombosis y el fenómeno antitrombótico.

Este rol crítico del endotelio, nos permite comprender que la

* Médica cardióloga universitaria. Especialista en hipertensión arterial. Instituto Médico de Alta Complejidad.
Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

** Médico hematólogo.

Departamento de Enfermedad Vascular Periférica. Instituto FLENI.
Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

Correspondencia: Dra. Cecilia Perel
Moreno 2950.

CP 1209 - Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.
E-mail: info@ceciliaperel.com

Trabajo recibido: 16/03/2008

Trabajo aceptado: 11/07/2008

disfunción endotelial puede contribuir a la fisiopatología de la HTP, a través de las modificaciones en el sistema de la coagulación y el fibrinolítico.

En un estudio realizado en pacientes con HTPI⁷, se halló en el total de los enfermos un aumento significativo de los valores plasmáticos de fibrinopéptido A, es decir un marcador de la producción de fibrina. Más aún, estas concentraciones aumentadas fueron halladas a nivel del aparato pulmonar, sugiriendo una síntesis de fibrina específica en el sistema vascular pulmonar, más que un estado protrombótico sistémico.

También, se han descripto anomalías en el metabolismo del fibrinógeno y en los niveles plasmáticos del mismo; otras anomalías en el sistema fibrinolítico, han sido evidenciadas en los pacientes con HTPI en comparación con el grupo control, tal es así como el aumento en los valores de PAI 1. En uno de estos estudios⁸, se evidenció un aumento en los niveles de PAI-1, asociado a un valor disminuido de trombomodulina y un tiempo prolongado de lisis de euglobulina, un marcador *in vitro* de la actividad fibrinolítica global. Finalmente, la actividad fibrinolítica disminuida se correlaciona con una media de la PAP mayor.

Por otra parte, en un 10% de los pacientes con HTPI se halló anticuerpos frente a la fibrina que se une al t-PA, sugiriendo otro posible mecanismo que justifique un estado fibrinolítico alterado⁹.

El factor von Willebrand (FvW) se advierte transformado en los pacientes con HTP, tanto en su actividad como en sus niveles. Los trastornos del FvW que se observan en este grupo de pacientes, es probablemente, un marcador de injuria o disfunción endotelial más que un defecto plaquetario. Además, se observa un aumento en la degradación proteolítica de dicho factor.

Anormalidades de la función plaquetaria

En la HTPI, se halla un balance alterado entre mediadores vasoactivos, tales como el tromboxano A₂ y un nivel disminuido de óxido nítrico y de prostaciclina¹⁰⁻¹².

En un estudio realizado en pacientes con HTP moderada a severa, se demuestra que las plaquetas circulantes se agregan, a través de la observación con microscopio electrónico, en 7 de los 12 pacientes versus 1 de los 6 controles¹³. Además, también se observa un valor incrementado de trombomodulina beta plasmática en los pacientes con HTP versus pacientes control, indicando de esta manera una activación plaquetaria.

Uno de los mecanismos plaquetarios involucrados es la producción incrementada de serotonina, cuya función conocida es la de ser una sustancia vasoactiva, además de presentar una acción significativa en la proliferación celular^{14,15}.

En los pacientes con HTPI se evidencia, tanto en plasma como a nivel pulmonar, una concentración anormal de serotonina, incluso luego del trasplante cardiopulmonar. Esto sugiere que en la HTPI, el defecto primario ocurre en las plaquetas, tal como lo observado por el incremento en la síntesis y liberación de serotonina, más que deberse a una anomalía secundaria en el sistema vascular pulmonar.

Estudios clínicos de la anticoagulación en los pacientes con HTPI

Varios estudios clínicos sostienen la hipótesis de que la trombosis vascular pulmonar en curso contribuye a la patogénesis en la progresión de la HTPI.

El primero fue un estudio retrospectivo, con 120 pacientes, realizado en la Mayo Clinic, en el cual el 57% de los pacientes presentaba trombosis vascular pulmonar organizada en la autopsia¹⁶. La sobrevida fue baja con sólo el 21% de sobrevida a los 5 años, y uno de los factores pronósticos positivos para la misma, fue el uso de tratamiento anticoagulante ($p=0,01$).

En un estudio retrospectivo reciente¹⁷, en 84 pacientes con diagnóstico reciente de HTP, el 86% fue tratado con warfarina. Esta cohorte incluyó un 17% de pacientes con HTP, un 5% con HTP asociada a anorexígenos y el restante a HTPI.

El análisis multivariado de la sobrevida libre de trasplante indicó que el uso de la warfarina fue el único factor protector significativo (intervalo de confianza de 95%; $p=0,05$).

El uso a largo plazo del tratamiento anticoagulante ha sido también evaluado en un estudio prospectivo, aunque no randomizado, en el cual el tratamiento anticoagulante fue implementado en 35 de los 64 pacientes con HTPI. La sobrevida fue mayor en los pacientes con tratamiento anticoagulante ($p=0,025$), siendo ésta del 91%, 62% y 47% a los 1, 3 y 5 años respectivamente, con tratamiento anticoagulante, versus el 52%, 31%, y 31% sin él^{18,19}.

Aunque, los estudios en pacientes con HTPI fueron metodológicamente limitados, los beneficios aparentes en la sobrevida permitieron ampliar las recomendaciones y el uso clínico de la anticoagulación en este grupo de pacientes^{11,20-22}. Más aún, las guías prácticas del *American College of Chest Physicians*, recomiendan que los pacientes con HTPI debieran recibir anticoagulación con warfarina.

Varios estudios sugieren que cuatro componentes son los importantes en la arteriopatía trombótica de la HTP: 1) parámetros hematológicos anormales; 2) estado protrombótico; 3) arteriopatía trombótica y 4) HTP. Es decir, que anomalías en los parámetros hematológicos desarrollarían la arteriopatía trombótica, culminando con la HTP²³.

Pero, algunos datos no abalarían esta hipótesis, planteando que anomalías en los factores de la coagulación, en los factores antitrombóticos y en el sistema fibrinolítico, contribuirían al estado protrombótico de los pacientes con HTPI.

Sin embargo, otras líneas de evidencia no sostienen esta relación, como es el caso de las trombofilias, requiriendo mayor investigación.

La evidencia actual indica que la trombosis vascular crónica se halla tanto en la HTP como en la HTPI. Estos datos se basan en estudios caso-control y transversales, pero sin poder concluir si la arteriopatía trombótica es causa o consecuencia de la HTP y de la HTPI^{24,25}.

Sea o no que la arteriopatía trombótica es causa o consecuencia de la HTP, ésta puede alterar la progresión y el pronóstico de la HTP y de la HTPI.

La interrupción de la trombosis en curso con el tratamiento anticoagulante efectivo tiende a predecir un mejor pronóstico, especialmente, para los pacientes con esta enfermedad, y que

no responden al tratamiento con vasodilatadores. Las guías del *American College of Chest Physicians* sostienen que el tratamiento anticoagulante es de evidencia B, indicando por lo tanto que el tratamiento anticoagulante en la HTPI²⁶ es un beneficio.

Sin embargo, debido a las limitaciones metodológicas de estos estudios, la magnitud del efecto de este tratamiento aún queda sin establecerse.

Conclusiones

Las recomendaciones generalizadas de implementar el tratamiento anticoagulante permanecen en controversia; tal es así, el ejemplo de la esclerodermia asociada con HTP, debido a los efectos adversos que la anticoagulación puede producir, como la hemorragia digestiva por las telangiectasias luminales que ocurren en esta enfermedad^{27,28}.

Aunque ha sido polémico, el uso generalizado de la anticoagulación en la HTP, el conocido mecanismo fisiopatológico del mismo, tanto en animales como en humanos, brinda un uso racional del tratamiento anticoagulante, con el objetivo de prevenir la progresión de la enfermedad, mejorando los síntomas y el pronóstico.

El tratamiento efectivo con warfarina en la sobrevida de los pacientes con HTPI sugiere una interrupción en la trombosis en curso, asociado a un mejor pronóstico, especialmente, en los pacientes que no responden al tratamiento vasodilatador^{29,30}. Pero, los datos hasta el momento disponibles no serían suficientes para realizar un metaanálisis.

Como se mencionó previamente, el tratamiento anticoagulante tiene potenciales riesgos, sobre todo hay que hacer hincapié en la hemorragia digestiva y en la intracraneana. El riesgo de sangrado se halla incrementado en los pacientes de edad avanzada con enfermedad renal, cardíaca o hepática concomitante, y diabetes³¹⁻³³.

Muchas drogas han sido asociadas para potenciar la acción de la warfarina, incluyendo antibióticos como los azoles, los macrólidos, las quinolonas, los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, y la amiodarona³⁴⁻³⁹.

El bosentan puede disminuir las propiedades anticoagulantes de la warfarina, y la sitaxsentan aumenta los valores de RIN y del tiempo de protrombina en los pacientes tratados con warfarina, necesitando menor dosis de la misma. En los pacientes que utilizan simultáneamente epoprostenol, puede observarse hemorragia alveolar⁴⁰⁻⁴². Las drogas de mayor relevancia son aquellas que presentan habitualmente un riesgo incrementado de sangrado, que aumenta más con el tratamiento anticoagulante, y con las cuales no puede utilizarse el RIN como predictor de dicho efecto adverso. Estas son los antiplaquetarios, los antiinflamatorios tanto los no-esteróideos como los selectivos de la inhibición de la ciclooxigenasa 2; y por ende, el uso combinado de estas últimas drogas con la anticoagulación deberán ser monitoreados estrictamente.

Para poder determinar, definitivamente, que el tratamiento anticoagulante es beneficioso, por encima de los riesgos potenciales que puede generar, se necesitará esperar los resultados de un estudio randomizado-controlado.

Basándonos en las últimas guías del *Chest*, los pacientes con

HTPI deberían recibir anticoagulación, siendo éste un nivel de evidencia beneficioso, intermedio, con un grado de recomendación B. De esta manera, recomiendan el uso de la anticoagulación por un período indefinido, alcanzando un RIN de 2 a 3, o limitada en aquellos casos que se sometan a tromboectomía (Grado o nivel de recomendación 1C).

En los pacientes con HTP con otra enfermedad subyacente, tal como esclerodermia o enfermedad congénita cardíaca, la anticoagulación deberá ser discutida (Nivel de evidencia: opinión de expertos, beneficiosa, pequeña/débil, grado de recomendación E/C).

En los niños con HTP e insuficiencia cardíaca derecha, o con un estado hipercoagulable, la administración de warfarina es un nivel de evidencia: opinión de expertos, recomendación E/B. Sin insuficiencia cardíaca o estado hipercoagulable, para niños de 5 años se recomienda un nivel de RIN bajo (Nivel de evidencia: opinión de expertos, beneficio pequeño, nivel de recomendación E/C).

Sobre la base de los estudios hasta la fecha publicados, se muestra que la anticoagulación mejora la sobrevida en los pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, y en la hipertensión pulmonar idiopática o familiar, pero es menos clara la indicación para las otras formas de HTP. La mayoría de los expertos concuerdan en que deberá implementarse un tratamiento anticoagulante en todos los pacientes con HTP, excepto en aquellos con contraindicación al mismo, debido a la prevención de las oclusiones trombóticas en los vasos pulmonares periféricos⁴³.

La HTP no se sospecha con frecuencia, pero debe de hacerse notar que el 3% de las embolias pulmonares se acompañan de ella, con una mortalidad elevada de hasta el 5%.

El uso racional de los anticoagulantes es mediante la reducción de las chances de recidiva trombótica con el claro objetivo de evitar la reducción del lecho vascular remanente por un nuevo episodio tromboembólico.

Referencias bibliográficas

1. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. Updated ACCP Evidence-based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007;131:1917-1928.
2. Rubin LJ. Diagnosis and Management of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004;126:7S-10S.
3. Rubin LJ. Diagnosis and Management of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004;126:4S-6S.
4. McCrory DC, Lewis SL. Methodology and Grading for Pulmonary Hypertension Evidence Review and Guideline Development. *Chest* 2004;126:35S-62S.
5. McGoon M, Gutterman D, Steen V. Screening, Early Detection, and Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004;126:14S-34S.
6. Doyle RL, McCrory D, Channick RN. Surgical Treatments/ Interventions for Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004;126:63S-71S.
7. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A Comparison of Continuous Intravenous Epoprostenol (prostacyclin) with Conventional Therapy for Primary Pulmonary Hypertension: the Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:296-302.
8. Welsh CH, Hassell KL, Badesch DB. Coagulation and Fibrinolytic Profiles in Patients with Severe Pulmonary Hypertension. *Chest* 1996;110:710-717.
9. Boyer-Neumann C, Brenot F, Wolf M. Continuous Infusion of Prosta-

- cyclin Decreases Plasma Levels of t-PA and PAI-1 in Primary Pulmonary Hypertension. *Thromb Haemost* 1995;73:735-736.
10. Herve P, Humbert M, Sitbon O. Pathobiology of Pulmonary Hypertension: the Role of Platelets and Thrombosis. *Clin Chest Med* 2001;22:451-458.
 11. Christman BW, McPherson CD, Newman JH. An Imbalance Between the Excretion of Thromboxane and Prostacyclin Metabolites in Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:70-75.
 12. Giaid A, Saleh D. Reduced Expression of Endothelial Nitric Oxide Synthase in the Lungs of Patients with Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:214-221.
 13. Lopes AA, Maeda NY, Aiello VD. Abnormal Multimeric and Oligomeric Composition is Associated with Enhanced Endothelial Expression of Von Willebrand Factor in Pulmonary Hypertension. *Chest* 1993;104:1455-1460.
 14. Fanburg BL, Lee SL. A New Role for an Old Molecule: Serotonin as a Mitogen. *Am J Physiol* 1997;272:L795-L806.
 15. Herve P, Drouet L, Dosquet C. Primary Pulmonary Hypertension in a Patient with a Familial Platelet Storage Pool Disease: Role of Serotonin. *Am J Med* 1990;89:117-120.
 16. Fuster V, Steele PM, Edwards WD. Primary Pulmonary hypertension: Natural History and the Importance of Thrombosis. *Circulation* 1984;70:580-587.
 17. Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK. New Predictors of Outcome in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiol* 2005;95:199-203.
 18. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The Effect of High Doses of Calcium-channel Blockers on Survival in Primary Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76-81.
 19. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS. Medical Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004;126(1 Suppl):35S-62S.
 20. Giaid A, Saleh D. Reduced Expression of Endothelial Nitric Oxide Synthase in the Lungs of Patients with Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:214-221.
 21. Merkow L, Kleinerman J. An Electron Microscopic Study of Pulmonary Vasculitis Induced by Monocrotaline. *Lab Invest* 1966;15:547-564.
 22. Kanai Y, Hori S, Tanaka T. Role of 5-hydroxytryptamine in the Progression of Monocrotaline Induced Pulmonary Hypertension in rats. *Cardiovasc Res* 1993;27:1619-1623.
 23. Hill A. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med* 1965;58:295-300.
 24. Morse JH, Barst RJ, Fotino M. Primary Pulmonary Hypertension, Tissue Plasminogen Activator Antibodies, and HLA-DQ7. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:274-278.
 25. Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK. New Predictors of Outcome in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiol* 2005; 95:199-203.
 26. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS. Medical Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004;126(1 Suppl):35S-62S.
 27. Duchini A, Sessoms SL. Gastrointestinal Hemorrhage in Patients with Systemic Sclerosis and CREST Syndrome. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1453-1456.
 28. Johnson SR, Granton JT, Mehta S. Thrombotic Arteriopathy and Anticoagulation in Pulmonary Hypertension. *Chest* 2006;130:545-552.
 29. Johnson SR, Mehta S, Granton JT. Anticoagulation in Pulmonary Arterial Hypertension: a Qualitative Systematic Review. *Eur Respir J* 2006;28:999-1004.
 30. DiMarco JP, Flaker G, Waldo AL. Factors Affecting Bleeding Risk During Anticoagulant Therapy in Patients with Atrial Fibrillation: Observations from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J* 2005;149:650-656.
 31. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective Evaluation of an Index for Predicting the risk of Major Bleeding in Outpatients Treated with Warfarin. *Am J Med* 1998;105:91-99.
 32. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonnell MB, Henikoff JG, White RH. The risk for and Severity of Bleeding Complications in Elderly Patients Treated with Warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med* 1996;124:970-979.
 33. McMahan DA, Smith DM, Carey MA, Zhou XH. Risk of Major Hemorrhage for Outpatients Treated with Warfarin. *J Gen Intern Med* 1998;13:311-316.
 34. O'Reilly RA, Motley CH. Racemic Warfarin and Trimethoprim-sulfamethoxazole Interaction in Humans. *Ann Intern Med* 1979;91:34-36.
 35. O'Reilly RA. The Stereoselective Interaction of Warfarin and Metronidazole in Man. *N Engl J Med* 1976;295:354-357.
 36. Weibert RT, Lorentz SM, Townsend RJ, Cook CE, Klauber MR, Jagger PI. Effect of Erythromycin in Patients Receiving long-term Warfarin Therapy. *Clin Pharm* 1989;8:210-214.
 37. Heimark LD, Wienkers L, Kunze K, et al. The mechanism of the interaction between amiodarone and warfarin in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51:398-407.
 38. Almog S, Shafran N, Halkin H. Mechanism of Warfarin Potentiation by Amiodarone: dose - and Concentration - dependent Inhibition of Warfarin Elimination. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;28:257-261.
 39. O'Reilly RA, Trager WF, Rettie AE, Goulart DA. Interaction of Amiodarone with Racemic Warfarin and its Separated Enantiomorphs in Humans. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42:290-294.
 40. Murphey LM, Hood EH. Bosentan and Warfarin Interaction. *Ann Pharmacother* 2003;37:1028-1031.
 41. Widlitz AC, Barst RJ, Horn EM. Sitaxsentan: a Novel Endothelin-A Receptor Antagonist for Pulmonary Arterial Hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2005;3:985-991.
 42. Ogawa A, Matsubara H, Fujio H. Risk of Alveolar Hemorrhage in Patients with Primary Pulmonary Hypertension - anticoagulation and Epoprostenol Therapy. *Circ J* 2005;69:216-220.
 43. Ulricha S, Fischler M, Speicha R. Update on Therapies for Pulmonary Hypertension. *Swiss Med Wkly* 2007;137:73-82. www.smw.ch

Palabras clave: Hipertensión pulmonar - Anticoagulación - Arteriopatía trombótica - Remodeling pulmonar - Trombosis vascular pulmonar