

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica Del diagnóstico al pronóstico

Andrés Nicolás Atamañuk¹

Resumen

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC) es una enfermedad que remodela de manera obstructiva a las arterias pulmonares de gran y pequeño calibre como consecuencia de un tromboembolismo pulmonar (TEP) importante. Se cree que presenta una incidencia acumulada del 0,1 al 9,1% en los primeros 2 años después de un evento sintomático de TEP. El gran margen de error entre los autores que ofrecen estos números se debe probablemente al sesgo de referencia, a la escasez de síntomas tempranos y a la dificultad de diferenciar al TEP agudo de los síntomas de HPTC preexistente. Aunque su prevalencia exacta y la incidencia anual son desconocidas, algunos datos sugieren que esta condición puede ocurrir en aproximadamente 5 individuos por millón de habitantes por año. En el diagnóstico diferencial de la misma, se debe tener en cuenta distintas condiciones muy diferentes a los fenómenos trombóticos. Estas afecciones incluyen el sarcoma de arteria pulmonar, embolia de células tumorales, parásitos (como el quiste hidatídico), embolia de cuerpo extraño y estenosis congénita o adquirida de la arteria pulmonar. Todo esto hace que el diagnóstico se torne dificultoso y afecte consecutivamente al pronóstico de esta enfermedad.

Esta revisión pretende interpretar la metodología diagnóstica usada actualmente en la HPTC y definir las diferentes situaciones pronósticas de la misma.

Insuf Card 2019;14(Supl 1):8-12

Palabras clave: Hipertensión pulmonar - Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica - Tromboembolismo pulmonar - Diagnóstico - Diagnóstico diferencial - Pronóstico

Summary

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension From diagnosis to prognosis

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a disease that obstructively remodels the pulmonary arteries of large and small caliber as a consequence of an important pulmonary embolism (PE). It is believed to have an accumulated incidence of 0.1 to 9.1% in the first 2 years after a symptomatic event of PE. The large margin of error among the authors offering these numbers is probably due to the reference bias, the shortage of early symptoms, and the difficulty of differentiating acute PE from the symptoms of pre-existing CTEPH. Although its exact prevalence and annual incidence are unknown, some data suggest that this condition can occur in approximately 5 individuals per million inhabitants per year. In the differential diagnosis of the same, must take into account different conditions very different from the thrombotic phenomena. These conditions include pulmonary artery sarcoma, tumor cell embolism, parasites (such as hydatid cyst), foreign body embolism, and congenital or acquired pulmonary artery stenosis. All this makes the diagnosis difficult and affects consecutively the prognosis of this disease.

This review aims to interpret the diagnostic methodology currently used in the CTEPH and define the different prognostic situations of it.

Keywords: Pulmonary hypertension - Chronic thromboembolic pulmonary hypertension - Pulmonary embolism - Diagnosis - Differential diagnosis - Prognosis

Resumo

Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica Do diagnóstico ao prognóstico

A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTC) é uma doença que remodela de forma obstrutiva as artérias pulmonares de grande e pequeno calibre, como resultado de uma embolia pulmonar (EP) significativa. Acredita-se que tenha uma incidência acumulada de 0,1 a 9,1% nos primeiros 2 anos após um evento sintomático de EP. A grande margem de erro entre os autores que oferecem esses

¹Médico cardiólogo. Coordinador del Equipo Interdisciplinario de Hipertensión Pulmonar. Hospital General de Agudos "Dr. Juan A. Fernández". Buenos Aires. República Argentina. Jefe de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar y Coordinador de Trasplante Cardíaco. Hospital Universitario Austral. Buenos Aires. República Argentina. Magister en Hipertensión Pulmonar. Docente de Fisiología Cardiovascular y Respiratorio de la Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires. República Argentina.

Correspondencia: Dr. Andrés Nicolás Atamañuk.
E-mail: nicoatama@hotmail.com

Recibido: 29/01/2019
Aceptado: 20/03/2019

números provavelmente se deve ao viés de referência, à falta de sintomas precoces e à dificuldade de diferenciar a EP aguda dos sintomas de HPTC pré-existente. Embora sua prevalência exata e incidência anual sejam desconhecidas, alguns dados sugerem que essa condição pode ocorrer em aproximadamente 5 indivíduos por milhão de habitantes por ano. No diagnóstico diferencial do mesmo, deve levar em conta condições distintas muito diferentes dos fenômenos trombóticos. Essas condições incluem sarcoma de artéria pulmonar, embolia de células tumorais, parasitas (como cisto hidático), embolia de corpo estranho e estenose da artéria pulmonar congênita ou adquirida. Tudo isso dificulta o diagnóstico e afeta consecutivamente o prognóstico dessa doença. Esta revisão tem como objetivo interpretar a metodologia diagnóstica atualmente utilizada na HPTC e definir as diferentes situações prognósticas da mesma.

Palavras-chave: Hipertensão pulmonar - Hipertensão pulmonar tromboembólica crónica - Embolia pulmonar - Diagnóstico - Diagnóstico diferencial - Prognóstico

Introducción

Los distintos grupos en los cuales se clasifica la hipertensión pulmonar (HP) tienen diferentes mecanismos fisiopatológicos que llevan a una vía final común de desarrollo de la misma, pero más allá de ellos, los pronósticos van a ser disímiles como así también los tratamientos. Esto pone en perspectiva y jerarquiza la importancia del diagnóstico y la correcta caracterización de la HP, ya que, al realizar un diagnóstico equivocado, el tratamiento será inadecuado.

Las características del Grupo 4 de HP, denominada hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC), llevaron a que cuente con un algoritmo de diagnóstico y tratamiento propios para la misma. Analizaremos el diagnóstico de la HPTC y luego su pronóstico.

Diagnóstico

En medicina se utilizan constantemente los algoritmos, tanto para realizar un diagnóstico o para encarar el tratamiento de una enfermedad.

Pero, ¿qué es un algoritmo?

Básicamente es una herramienta basada en un conjunto prescrito de instrucciones o reglas bien definidas, ordenadas y finitas que permiten llevar a cabo una actividad mediante pasos sucesivos que no generen dudas a quien deba hacer dicha actividad¹. Visto de esta manera se plantean varios inconvenientes cuando los mismos se aplican a la medicina, ya que; muchas veces en las ciencias biológicas las reglas no están bien definidas, o los pasos que usamos en un método diagnóstico “sí” generan dudas, o simplemente no podemos definir bien una afección clínica.

En cuanto al algoritmo diagnóstico de la HPTC, si bien fue cambiando en los últimos 12 años, parece mantener el mismo lineamiento (Figura 1)². Al comenzar a recorrerlo se aprecia que el primer paso es la caracterización de *signos y síntomas*, lo cual en sí ya entraña un problema, debido a que dentro de la presunción diagnóstica de la HP éstos son prevalentemente siempre los mismos. La mayoría de los pacientes presentan disnea, astenia y edemas en las zonas acrales, sea cual sea su grupo de HP.

Pero, dentro de este primer paso, el Grupo 4 de HP se diferencia en la *historia* previa de los pacientes. Al interrogatorio presentan antecedentes que sugieren HPTC. Básicamente, el 75% de los pacientes con HPTC tienen historia de un evento de tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo. La búsqueda de episodios agudos pasa a ser un dato relevante como se aprecia en el registro internacional de HPTC, donde Pepke-Zaba y col. muestran los resultados de más de 27 centros -la mayoría europeos-; 7 a 8 de cada 10 pacientes que son estudiados por HPTC tuvieron un TEP y el 33% presentaron fenómenos tromboembólicos repetitivos³. Además, dentro de las comorbilidades asociadas a HPTC, una gran parte de estos

pacientes tenían historia de cáncer, de discrasias sanguíneas protrombóticas y fenómenos inflamatorios o de estasis venoso. Por ello, los síntomas y signos no son categóricos, pero sí la historia de los pacientes, donde pasa a ser relevante.

En un metaanálisis de 16 estudios de TEP agudo seguido durante más de 2 años, Ende-Verhaar y col. muestran que la incidencia de desarrollo de HPTC fue del 0,56 al 3,2% según se tome o no la población completa -sobrevivientes al episodio de TEP o aquellos sin comorbilidades importantes-, mostrando a las claras la elevada tasa de aparición de esta entidad como complicación del evento agudo⁴.

En el último Simposio Mundial de HP de Niza 2018, se debatió la existencia de una tercera entidad entre el TEP agudo y la HPTC. Esta entidad intermedia es la enfermedad tromboembólica crónica⁵.

Entre estas dos formas crónicas existe una serie de diferencias, si bien los síntomas (disnea de esfuerzo), los centellogramas V/Q (defectos en la perfusión, relación ventilación/perfusión), angiotomografía (imágenes que se corresponden con obstrucciones vasculares crónicas) e indicación de anticoagulación por más de 3 meses, resultan ser similares, el cateterismo cardíaco derecho (CCD) diferencia claramente dos modelos hemodinámicos. El grupo de HPTC presenta HP (presión de la arteria pulmonar media >25 mm Hg, presión *wedge* <15 mm Hg); mientras que la enfermedad tromboembólica crónica -entidad intermedia- no tiene HP por definición.

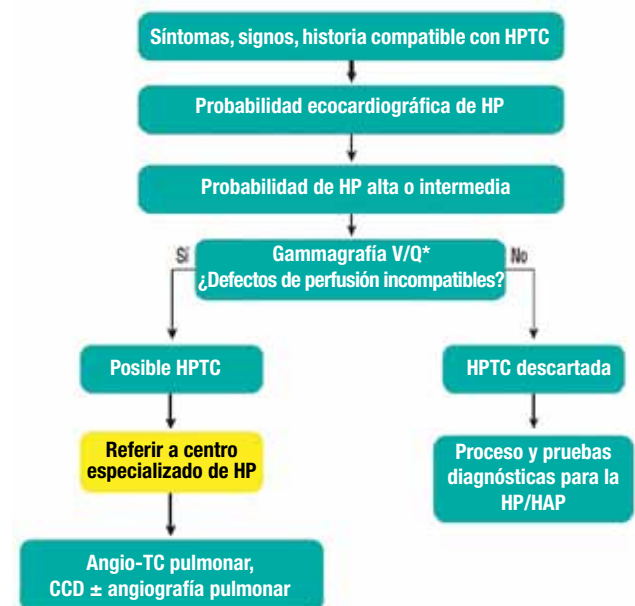


Figura 1. Algoritmo diagnóstico para la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC), actual de las Guías internacionales². HAP: hipertensión arterial pulmonar. HP: hipertensión pulmonar. TC: tomografía computarizada. V/Q: ventilación/perfusión. *La angio-TC pulmonar por sí sola puede no lograr el diagnóstico de HPTC.

Se cree que puede ser un escalón intermedio, donde sería un paso evolutivo a la HPTC, pero aún no contamos con evidencia prospectiva respecto de esto.

Dentro de la fisiopatología vemos que todo parece comenzar, al menos en el 75% de los pacientes, con algún fenómeno tromboembólico agudo, donde distintos procesos inflamatorios determinan en una primera instancia, la resolución completa del cuadro agudo. Pero interesantemente, hay un 30% de pacientes que resuelven el cuadro agudo y a seis meses del evento persisten con defectos segmentarios de la perfusión objetivables en el centellograma V/Q⁶. Esto podría ser correlacionado con el desarrollo de esta tercer entidad intermedia (enfermedad tromboembólica crónica sin desarrollo de HP).

Entonces, en la presunción diagnóstica que se usa como llave del algoritmo, los signos y síntomas son irrelevantes porque éstos son comunes a todos los grupos de HP, pero los antecedentes adquieren jerarquía. Aquellos pacientes con historia de cáncer, discrasias sanguíneas y TEP agudo, presentarán predisposición para la generación de HPTC.

Si bien el ecocardiograma es condición *sine qua non* para continuar en la línea diagnóstica de HP, la centellografía V/Q va a ser el método complementario que conceptualmente se debe solicitar al pensar en HPTC. Este método complementario se utiliza desde hace años gracias a una gran cantidad de estudios que comparan al mismo con la angiotomografía computada (angioTC). A manera de ejemplo, Tunariu y col., en un análisis retrospectivo de 227 pacientes, observó que la sensibilidad y especificidad fueron altas a favor del centello V/Q: 96% y 97%, respectivamente; mientras que en la angioTC, la sensibilidad y especificidad resultaron del 51% y 100%, respectivamente⁷. Si bien en la literatura se pueden hallar otros estudios donde la angioTC presenta mayor sensibilidad a la descripta⁸, lo cierto es que hay coherencia de resultados en la elevada especificidad de la angioTC, pero no así en su sensibilidad, motivo por el cual y a raíz de esto, se debe descartar HPTC mediante centellograma V/Q negativo, pero si es positivo no es un método que pueda confirmar el diagnóstico; por lo tanto, debe ser confirmado mediante un segundo método complementario, el cual puede ser angioTC o angiografía pulmonar (Figura 2).

Una vez realizada la centellografía V/Q y con un resultado afirmativo de alta probabilidad, el segundo método a ser empleado es la angioTC. La misma no sólo permitiría confirmar el diagnóstico, sino que nos aporta valiosa información sobre la anatomía vascular y del parénquima pulmonar, como ser: diámetro del tronco de la arteria pulmonar y su relación con el de la aorta ascendente. Esta relación

debe ser menor a 0,83; cuando se rompe esta relación (>0,83) se debe interpretar como la posibilidad de un incremento de las presiones pulmonares (signo que suma a la presunción correcta de HP) y con injerencia pronóstica.

En la angioTC se puede apreciar las características de las obstrucciones de las arterias pulmonares, por lo general los trombos crónicos tienden a formar ángulos obtusos respecto a las paredes arteriales y ángulos agudos en el TEP agudo. Un signo de gran relevancia es el hallazgo de calcificaciones intramurales en la arteria pulmonar, orientándonos a pensar en la cronicidad de los trombos.

También es importante el análisis del parénquima pulmonar en la TC donde lo característico es observar un patrón en mosaico, si bien podemos hallar este patrón en otros tipos de HP, el hallazgo del mismo es sugestivo del Grupo 4 de HP.

En la evaluación de las arterias de menor calibre, se pueden ver, distalmente, imágenes de falta de relleno, las cuales son conocidas como *webs* vasculares (bandas vasculares que resultan de la organización del material tromboembólico crónico en la luz del vaso con fenómenos de reperfusión parcial), también es frecuente ver arterias bronquiales hipertrofiadas (Figura 3).

Fuera de la presunción diagnóstica -antecedentes y síntomas-, más estudio ecocardiográfico compatible con HP, la primera

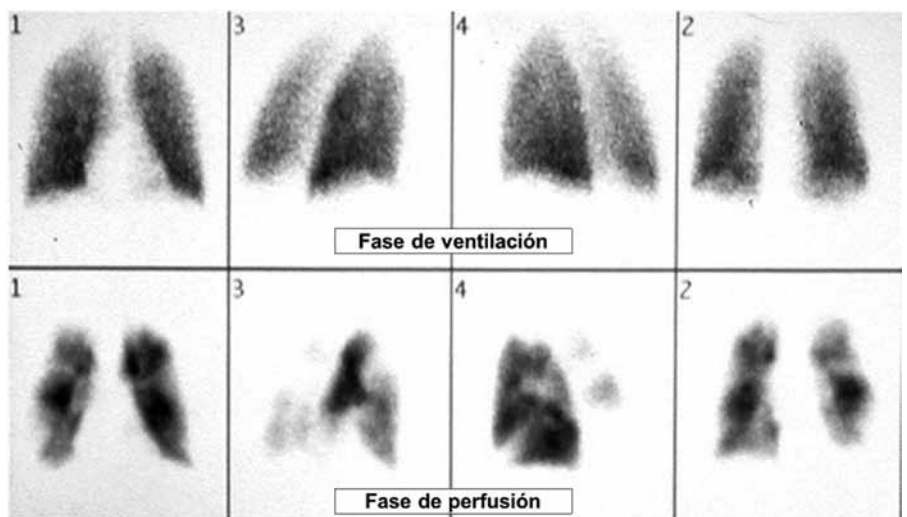


Figura 2. Cámara gamma V/Q. Se puede observar la falta de concordancia entre la fase de ventilación y de perfusión.

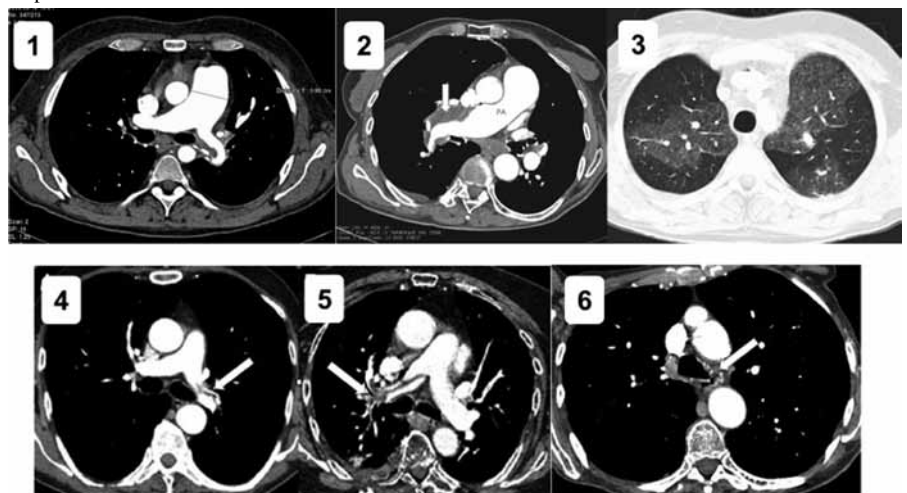


Figura 3. 1. Aumento del calibre de la arteria pulmonar. 2. Trombo adherido a la pared formando un ángulo obtuso con la misma. 3. Parénquima pulmonar con patrón en mosaico. 4 y 5. Webs vasculares. 6. Arterias bronquiales hipertrofiadas.

instancia de métodos complementarios siempre será la centellografía V/Q, en segunda instancia la angioTC y el tercer método complementario a solicitar es el CCD con angiografía pulmonar. El CCD ofrece el diagnóstico de certeza de HP y permite la caracterización de la HP precapilar, postcapilar o mixta, y la angiografía nos ofrece la confirmación complementaria a la angioTC.

La angiografía es un método fundamental a la hora de elegir la estrategia terapéutica, ya que permite analizar las características de la lesión.

Actualmente, hay nuevos métodos en investigación, en donde combinan técnicas de perfusión con tecnologías tomográficas, como es la tomografía computada de energía dual, que permite ver la anatomía, la distribución de las lesiones y el volumen de las mismas. Pero todos estos métodos aun están siendo revisados y evaluados, para poder entender cuál será su verdadero valor pronóstico⁹.

Pronóstico

Los pacientes con HP sin tratamiento adecuado muestran un pobre pronóstico. Por ejemplo, presentan un 30% de sobrevida a 5 años cuando su presión arterial pulmonar media (PAPm) es >40 mm Hg y cae al 10% si es >50 mm Hg¹⁰.

Pero, no todos los tipos de HP presentan el mismo pronóstico. Para poder entender la evolución de los diferentes tipos de HP nos basamos en los registros. Los mismos son elementos claves para evaluar el pronóstico de una población con una patología determinada, tanto el registro ASPIRE como el registro español de Pilar Escribano y col. coinciden que aquellos pacientes que tienen HPTC son los que mejor pronóstico presentan comparado con los otros tipos de HP. También, dentro del mismo Grupo 4, es importante remarcar que la historia de sobrevida cambia si el tratamiento es efectivo^{11,12}.

El tratamiento de elección en los pacientes con HPTC sigue siendo la tromboendarterectomía quirúrgica. Aquellos pacientes que son operados tienen sustancialmente mejor pronóstico que los no son beneficiarios de la misma, ya sea porque son inoperables por lesiones distales o por contraindicación debido a comorbilidades². Datos como éstos adquieren relevancia, ya que hasta el 36% de los pacientes con HPTC no son operables, y para Mayer y col., de éstos, el 48% es debido a enfermedad trombótica distal inaccesible para el cirujano¹³.

Las lesiones proximales frecuentemente cuentan con la indicación quirúrgica, pero si son distales o no elegibles para el tratamiento invasivo, la alternativa pasa a ser la terapia farmacológica.

Existe una tercera alternativa terapéutica; la angioplastia pulmonar. Mediante la dilatación de las lesiones obstructivas, provoca una caída de la resistencia vascular pulmonar (RVP) que lleva a un descenso de la presión pulmonar. Los diferentes estudios de series de pacientes demostraron una reducción ostensible de la RVP, pero en ninguno de estos estudios se mostró que la misma vuelva a la normalidad (<3 Unidades Wood). Lo que en teoría debiera influir de manera negativa el pronóstico de aquellos pacientes que no consiguen normalizar la RVP, aunque esto aún no se sabe con certeza.

En 2016, Kawakami y col. publicaron una nueva clasificación angiográfica de lesiones vasculares, donde revisaron 500 procedimientos consecutivos de angioplastia pulmonar por balón (APB) de 1936 lesiones en 97 pacientes con HPTC, e investigaron los resultados de la APB según la distribución de la lesión y las características angiográficas de las mismas, de la siguiente manera (Figura 4)¹⁴:

- Tipo A: lesión de estenosis similar a un anillo.
- Tipo B: lesión tipo *web*.
- Tipo C: lesión subtotal.

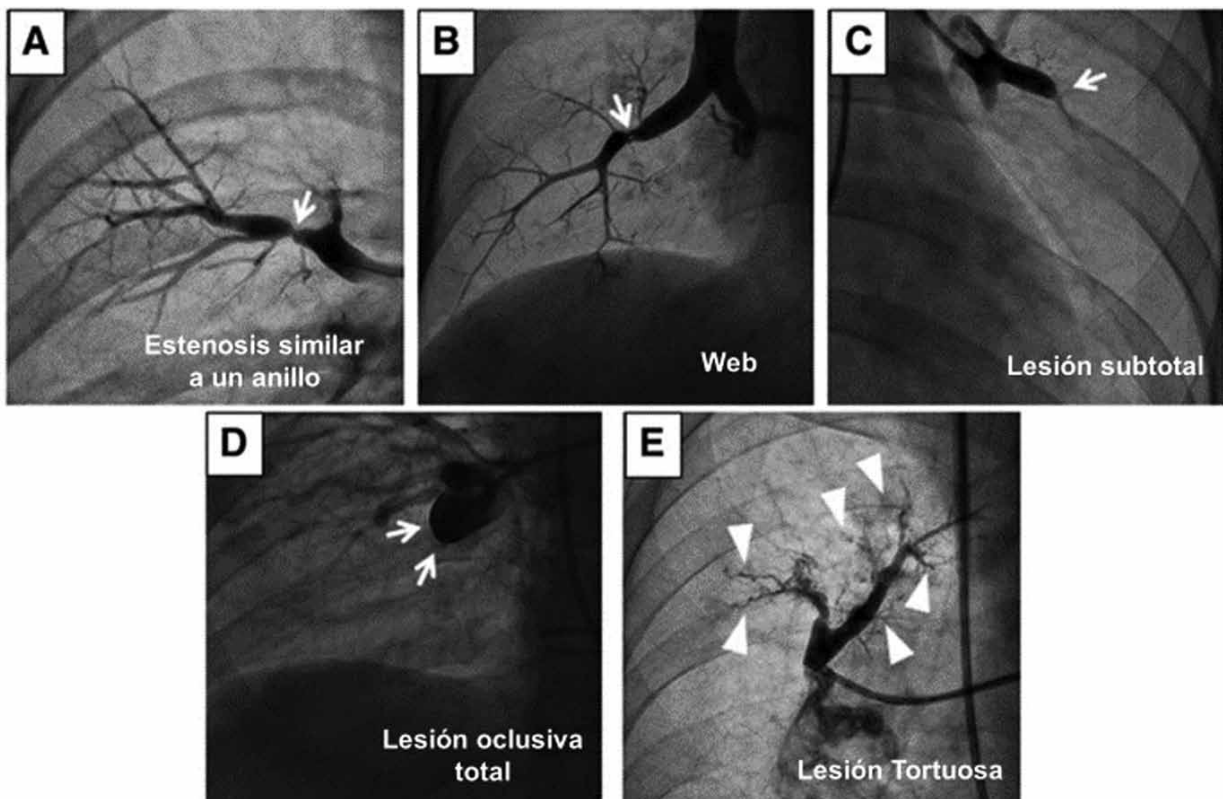


Figura 4. Clasificación anatómica de las lesiones trombóticas de Kawakami y col.¹⁴

- Tipo D: lesión de oclusión total.
- Tipo E: lesión tortuosa.

Más allá de la descripción anatómica de las lesiones, esta clasificación permitió identificar un pronóstico basado en el tipo de lesión, encontrando una tasa de éxito mayor y menor tasa de complicaciones en lesiones tipo estenosis en forma de anillo y en las de tipo *web*. Las lesiones de oclusión total tuvieron una tasa de éxito más baja y las lesiones tortuosas se asociaron con una alta tasa de complicaciones por lo que debieran ser tratadas solo por operadores con amplia experiencia en APB.

Entre el 6 al 31% de los pacientes, que recibieron endarterectomía quirúrgica, mostraron persistir con HP residual, en estos casos al igual que con la APB, se vieron modificados en su pronóstico presentando deterioro clínico y disminución de la sobrevida. El motivo de ello es por dos razones: lesiones distales (no accesibles) y lesiones microvasculares (similares a las formas idiopáticas de HAP).

En una publicación del 2007, Suntharalingam y col. compararon la evolución de aquellos pacientes que no pudieron ser operados, por diferentes motivos, y mostraron cómo desarrollan la misma evolución que aquellos que presentan la forma idiopática de HAP¹⁵.

Es interesante observar cómo el pronóstico queda relacionado al tipo de lesión vascular y a la correcta indicación de un tratamiento, que debiera ser no sólo eficiente, sino también eficaz.

Conclusión

La presunción diagnóstica de HPTC se vislumbra de los antecedentes del paciente y no de la manifestación clínica del mismo, los síntomas y signos son incharacterísticos, y son comunes a todas las otras formas de HP. Fuera de los métodos convencionales usados para el estudio de toda HP, lo que determina la manera de estudiar a los pacientes con posible HPTC es la sistematización de tres niveles ordenados del uso de métodos complementarios; primero el centellograma V/Q, luego la angiografía computada y finalmente el CCD con angiografía pulmonar. Esta última permite certificar y evaluar las características anatómicas de las lesiones.

Respecto al pronóstico, se ve modificado de manera importante según la elección y efectividad del tratamiento que reciba. De forma muy clara aquellos pacientes que puedan beneficiarse con un tratamiento quirúrgico, el cual no debiera dejar lesiones trombóticas remanentes (es decir; ser completo), mejorarán su pronóstico por reducción de la mortalidad, mejoría en la clase funcional y reducción de las internaciones. Aquellos que no sean candidatos al mismo podrán optar por APB y/o tratamiento médico con fármacos específicos.

La HPTC es una enfermedad que debe ser sospechada siempre y descartada en todo paciente que es estudiado por HP. Actual-

mente, la metodología diagnóstica está estratificada de manera sencilla y clara.

Seguramente en poco tiempo contaremos con herramientas de mejor precisión diagnóstica, que nos permitirán arribar a un tratamiento de manera más temprana, para poder mejorar el pronóstico de este tipo de paciente.

Recursos financieros

El autor no recibió ningún apoyo económico para la investigación.

Conflicto de intereses

El autor declaró no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Cormen TH, Leiserson CE, Rivest RL y Stein C. Introduction to Algorithms (2nd ed.).
2. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37: 67-119.
3. Pepke-Zaba J et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124:1973-1981.
4. Ende-Verhaar YM et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601792.
5. 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension will take place in Nice from February 27 to March 1, 2018.
6. Fernandez T et al. From Acute to Chronic Thromboembolic Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13(3): S207-S214.
7. Tunariu N et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007;48:680-684.
8. He J et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl Med Commun* 2012;33(5):459-63.
9. Dourmes G et al. Dual-energy CT perfusion and angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnostic accuracy and concordance with radionuclide scintigraphy. *Eur Radiol* 2014;24:42-51.
10. Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1605-1613.
11. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA et al. ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *Eur Respir J* 2012; 39: 945-955.
12. Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J* 2012; 40: 596-603.
13. Mayer E, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:702-10.
14. Kawakami T et al. Novel Angiographic Classification of Each Vascular Lesion in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Based on Selective Angiogram and Results of Balloon Pulmonary Angioplasty. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e003318.
15. Suntharalingam J et al. Demographic features, BMPR2 status and outcomes in distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2007;62:617-62.