



*De la práctica
centrada en
la enfermedad
a la atención
centrada en
las personas*

pautas de **a**ctuación y **s**eguimiento

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica



Actividad
acreditada con
3,6 créditos

Comisión de Formación Continuada
de las Profesiones Sanitarias de
la Comunidad de Madrid



Consejo General de Colegios
Oficiales de Médicos de España



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



De la práctica
centrada en
la enfermedad
a la atención
centrada en
las personas

pautas de actuación y seguimiento

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Coordinador General:

Dr. Jesús Lozano Olivares
*Director de la Fundación para
la Formación del Consejo General
de Colegios Oficiales de Médicos*

Coordinadores Científicos:

Dr. Joan Albert Barberà
*Consultor Senior. Servicio de Neumología.
Coordinador de la Unidad de Hipertensión
Pulmonar. Hospital Clínic de Barcelona*

Dra. Pilar Escribano Subías
*Médico Especialista en Cardiología.
Coordinadora de la Unidad Multidisciplinar
de Hipertensión Pulmonar. Servicio de
Cardiología. Hospital Universitario
12 de Octubre de Madrid*

Autores:

Dr. Joan Albert Barberà
*Consultor Senior. Servicio de Neumología.
Coordinador de la Unidad de Hipertensión
Pulmonar. Hospital Clínic de Barcelona*

Dra. Isabel Blanco Vich
*Médico Especialista en Neumología.
Servicio de Neumología.
Hospital Clínic de Barcelona*

Dra. Elena Bollo de Miguel
*Médico Especialista en Neumología.
Servicio de Neumología.
Complejo Asistencial Universitario de León*

Dra. Pilar Escribano Subías
*Médico Especialista en Cardiología.
Coordinadora de la Unidad Multidisciplinar de
Hipertensión Pulmonar. Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid*

Dra. Remedios Otero Candelera
*Médico Especialista en Neumología.
Servicio de Neumología.
Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla*

Dr. José Manuel Santos Lozano
*Médico Especialista en Medicina Familiar
y Comunitaria, Centro de Salud Universitario
"San Pablo". Sevilla. Departamento de Medicina.
Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla*



Test de evaluación para acreditación

Para realizar el test de evaluación y optar al diploma acreditativo deberá dirigirse al Campus Virtual de la Fundación para la Formación de la Organización Médica Colegial, web:

<http://formacion.ffomc.org>



Cedaceros, 10
28014 Madrid
Tel.: 91 426 06 41. Fax: 91 426 06 40
www.ffomc.org



Alberto Alcocer, 13, 1.º D
28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70. Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

Ni el propietario del copyright, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra, pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ISBN: 978-84-7867-303-2
Depósito Legal: M-14891-2015



Sumario

Prólogo	5
Introducción <i>Dr. Joan Albert Barberà, Dra. Pilar Escribano Subías</i>	7
1. Epidemiología de la enfermedad tromboembólica venosa <i>Dra. Remedios Otero Candelera, Dra. Pilar Escribano Subías</i>	9
2. Manejo y seguimiento de la enfermedad tromboembólica venosa <i>Dr. José Manuel Santos Lozano, Dra. Remedios Otero Candelera, Dra. Pilar Escribano Subías, Dra. Elena Bollo de Miguel</i>	19
3. Diagnóstico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica <i>Dra. Isabel Blanco Vich</i>	47
4. Tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica <i>Dr. Joan Albert Barberà</i>	59
Test de evaluación para acreditación	71



Prólogo

En el año 2002, la Organización Médica Colegial (OMC), con la colaboración del Ministerio de Sanidad y Consumo, puso en marcha un singular proyecto de información y formación activa a los profesionales sanitarios a través de las Guías de Buena Práctica Clínica, dirigidas fundamentalmente a los médicos de Atención Primaria, y las Guías de Evidencia, dirigidas a los profesionales de Atención Especializada.

Durante más de 10 años se han puesto a disposición de los profesionales sanitarios casi un centenar de estas guías, abarcando la práctica totalidad de las áreas clínicas y de los diagnósticos más prevalentes en los diferentes niveles asistenciales.

En este año 2015, el Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos de España (CGCOM) y el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) continúan la colaboración, encaminada a proporcionar a los profesionales sanitarios documentos de ayuda a la toma de decisiones a través de las **pautas de actuación** y **seguimiento (pas)**, serie de publicaciones sucesivas y complementarias, cuya finalidad es impulsar el paso de una práctica centrada en la enfermedad a la atención centrada en el enfermo, la cual tiene en cuenta no solo la consulta, sino también la continuidad de la asistencia y el seguimiento del paciente.

El programa de publicaciones **(pas)**, coordinado por la Fundación para la Formación de la Organización Médica Colegial (FFOMC), está dirigido tanto a los profesionales de Atención Primaria como a los profesionales de Atención Especializada, y constituirá una herramienta de formación médica acreditada, accesible desde el campus virtual de la FFOMC, a través de la cual los profesionales actualizarán su conocimiento científico.

Los contenidos científicos serán elaborados por expertos en cada materia, a partir de la mejor información útil disponible en la bibliografía actual, siguiendo de manera rigurosa la metodología de revisión crítica de literatura científica y, al mismo tiempo, se redactarán de forma sencilla, práctica y didáctica, con objeto de cumplir su doble misión, informativa y formativa.



Por último, y como elemento diferencial de esta serie, se introducen elementos clínico-deontológicos que permitirán al profesional médico tener como constante asistencial los criterios éticos que deben estar presentes siempre en su práctica diaria.

Tanto para el CGCOM como para el MSSSI supone una gran satisfacción el desarrollo de estas publicaciones, que esperamos sean de gran utilidad para la mejora de la atención a los pacientes.

D. Juan José Rodríguez Sendín

Presidente FFOMC

D. José Javier Castrodeza Sanz

*Director General de Salud Pública,
Calidad e Innovación (MSSSI)*



Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa engloba la trombosis venosa profunda, la embolia de pulmón y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Es una entidad con unas cifras de incidencia y prevalencia no bien conocidas y con un impacto significativo en el estado de salud de los pacientes.

Sabiendo que la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica es en la mayoría de las ocasiones una complicación infausta de la embolia de pulmón no resuelta y esta es la complicación más temida de la trombosis venosa profunda, es necesario mantener una visión integradora.

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica es la más desconocida e infradiagnosticada, sin embargo, es un tipo de hipertensión pulmonar potencialmente curable, por lo que es necesario realizar un esfuerzo para aumentar el conocimiento de esta patología, tanto en Atención Primaria como en Especializada, que permita identificar dos grupos de pacientes con un posible diagnóstico de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica: los que presentan un antecedente de embolia pulmonar y desarrollan síntomas o signos sugestivos de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y los pacientes estudiados con sospecha inicial de hipertensión pulmonar, sin antecedente de embolia de pulmón.

La enfermedad tromboembólica venosa es una entidad que implica a distintos niveles asistenciales y a diferentes especialidades médicas: Atención Primaria, neumología, medicina de urgencias, radiología, cardiología, cuidados intensivos y medicina interna. Conseguir una relación fluida y estandarizada entre todos los profesionales sanitarios implicados es importante para conseguir la excelencia en la atención al paciente y mejorar la eficiencia de la atención sanitaria.

Recientemente, se han producido importantes avances en el conocimiento de la epidemiología, el diagnóstico, la estratificación pronóstica y el tratamiento con la publicación de guías clínicas específicas para la trombosis venosa profunda, la embolia de pulmón y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica avaladas por diferentes sociedades científicas. En las pautas de actuación y seguimiento de la enfermedad tromboembólica venosa hemos tratado de actualizar los conocimientos en esta área. Hemos he-



cho un importante esfuerzo de síntesis con el objetivo de primar su utilidad como herramienta de consulta rápida en la práctica clínica y manteniendo siempre una visión integradora de la enfermedad tromboembólica venosa. En cada capítulo se ha incluido la bibliografía necesaria para poder realizar una ampliación más exhaustiva del tema con facilidad. El grupo de autores propone algunas pautas de atención a la enfermedad tromboembólica venosa, englobando a los diferentes niveles asistenciales implicados, con una perspectiva multidisciplinar que facilite su aplicación en la práctica clínica.

Esperamos que las pautas de actuación y seguimiento (PAS) en la enfermedad tromboembólica venosa resulten una herramienta útil en el quehacer diario de los médicos implicados en la atención de los pacientes y que facilite la comunicación y coordinación entre todos.

Dr. Joan Albert Barberà

*Consultor Senior. Servicio de Neumología.
Coordinador de la Unidad de Hipertensión
Pulmonar. Hospital Clínic de Barcelona*

Dra. Pilar Escribano Subías

*Médico Especialista en Cardiología.
Coordinadora de la Unidad Multidisciplinar
de Hipertensión Pulmonar.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario
12 de Octubre de Madrid*



Epidemiología de la enfermedad tromboembólica venosa

Dra. Remedios Otero Candelera

*Médico Especialista en Neumología. Servicio de Neumología.
Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla*

Dra. Pilar Escribano Subías

*Médico Especialista en Cardiología. Coordinadora de la Unidad Multidisciplinar de Hipertensión Pulmonar.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid*

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una entidad que comprende las trombosis venosas profundas (TVP) de las extremidades y el embolismo pulmonar (EP), su complicación potencialmente mortal, y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC).

TVP y EP son consideradas parte de una misma enfermedad, con manifestaciones clínicas diversas. Estudios necrópsicos y clínicos han demostrado que aproximadamente el 90% de los émbolos pulmonares proceden del sistema venoso profundo de los miembros inferiores. Si no se aplica tratamiento, cerca del 20 al 25% de las trombosis de las pantorrillas se propagan a las venas poplíteas y femorales causando una TVP proximal. Aproximadamente la mitad de estos pacientes manifestarán una embolia de pulmón.

Tanto la TVP como el EP pueden presentarse con una gran variabilidad e inespecificidad clínica, dependiendo de la extensión de la trombosis, el desarrollo de vasos colaterales, la severidad de la oclusión vascular y la inflamación local.

La TVP de miembros superiores es más infrecuente que la de los miembros inferiores; actualmente se observa un incremento, constituyendo el 2% del total de las TVP. Este aumento se explica por la mayor utilización de catéteres venosos centrales, marcapasos, y concomitante a enfermedades neoplásicas.

La ETV constituye un importante problema sanitario por su elevado impacto en términos de morbimortalidad, coste y consumo de recursos; presenta una incidencia anual aproximada en poblaciones del norte de Europa entre 1,6 y 1,8 por cada 1.000 habitantes, elevándose casi un 1% al año en los mayores de 75 años⁽¹⁾.



En un estudio epidemiológico publicado por el grupo de Heit et al.⁽²⁾ la incidencia media de la enfermedad fue de 117 pacientes por cada 100.000 habitantes y año, manteniéndose constante a lo largo de los 25 años del estudio.

Aunque en España son escasos los estudios epidemiológicos, según datos de las altas hospitalarias codificadas por el Sistema Nacional de Salud entre 1999 y 2005⁽³⁾, la ETV ocasiona unas 300.000 hospitalizaciones al año, representó en nuestro país el 0,82% del total de altas hospitalarias, siendo la tasa calculada de diagnósticos para el total de altas de 103/100.000 habitantes, con una estimación de diagnósticos totales (hospitalizados o no) de 154/100.000. El 53% de ellos son EP, con una tendencia ascendente, y el 47% TVP, con una tendencia descendente. La ETV como diagnóstico secundario presenta una incidencia de 0,5 a 2,5% entre los pacientes ingresados por patología médica y de 0,1 a 0,6% de los ingresados por causa quirúrgica. La prevalencia entre los ingresados es aproximadamente del 1%.

La frecuencia geográfica muestra una gran dispersión, sin factores claros que expliquen este hecho (Boston, 23,8%; Japón, 0,8%; Praga, 14%). Es posible que factores étnicos desempeñen un papel en el riesgo de la ETV, como lo indica un estudio entre los asiáticos y los originarios de las islas del Pacífico que residían en California y las personas de raza blanca. Los primeros se asociaban a un riesgo bajo de TVP y riesgo relativo muy bajo de EP en comparación con los segundos. Se ha descrito también que existe una mayor incidencia de ETV en primavera y otoño y con el descenso de la presión atmosférica, aunque estos parecen ser datos anecdóticos.

Establecer datos epidemiológicos exactos del EP es muy difícil porque muchos episodios ocurren de forma asintomática o su diagnóstico no es sospechado, o también llamado incidental. En algunos casos la primera manifestación de un EP es la muerte súbita. La incidencia de EP en las autopsias de hospitales generales es muy variada, oscilando entre el 5 y el 25%. La enfermedad está infradiagnosticada, como lo prueba el hecho de que el EP no se sospecha *ante mortem* en cerca del 70% de los pacientes que se diagnostican en la necropsia. Un estudio epidemiológico de seis países europeos⁽⁴⁾ analizó 317.000 fallecimientos debidos a ETV, sobre una base poblacional de 454,4 millones de habitantes, en el 2004. De estos fallecimientos, el 34% fue debido a una muerte súbita y el 59% de las muertes fueron relacionadas con EP no diagnosticados antes del fallecimiento, solo el 7% de los pacientes fueron correctamente diagnosticados.

En un reciente estudio danés de base poblacional⁽⁵⁾ los pacientes con ETV presentaron un riesgo incrementado de muerte dentro del primer año del diagnóstico (3% para TVP, 31% para EP *versus* 0,4% en la población general). Pero seguían mos-



trando una tendencia incrementada de tasas de mortalidad durante los 30 años siguientes al episodio de ETV: 1,55 (IC 95%: 1,53-1,57) para la TVP y 2,77 (IC 95%: 2,74-2,81) para el EP. La tasa de mortalidad a los 30 días fue de 5,38 (IC 95%: 5,00-5,80) para la TVP, que permaneció relativamente constante durante las 3 décadas del estudio. Para el EP, la tasa de mortalidad mejoró durante los 30 años del estudio, aunque se mantuvo bastante más elevada que para la TVP en el periodo de 1980-1989: 138 (IC 95%: 125-153), mientras que en el periodo de 2000-2011 disminuyó: 36,08 (IC 95%: 32,65-39,87).

Según los datos del Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembólica Venosa (RIETE)⁽⁶⁾, la mortalidad global por un EP sintomático es del 17,1%, la mayor parte de ella por la comorbilidad asociada, especialmente cáncer. Por otra parte, el EP puede llevar a la aparición de una enfermedad crónica y persistente, la HPTec, que puede ser incapacitante y de pronóstico muy grave.

El estudio reciente de De Miguel *et al.*⁽⁷⁾, realizado en nuestro país, ha mostrado que la incidencia de EP sufre un incremento exponencial, con tasas crudas de incidencia de EP en el 2002 de 20,44 por 100.000 habitantes a 32,69 en el 2011 ($p < 0,05$). Proporcionalmente, la incidencia aumentaba en edades más avanzadas, con un predominio en los varones, pero sin diferencias significativas en cuanto a sexo. La estancia media hospitalaria por un EP fue de 12,7 días en 2002 a 9,99 días en 2011.

También se ha constatado un aumento de la incidencia entre los pacientes hospitalizados, siendo más frecuente en pacientes médicos, particularmente en relación con neoplasias, insuficiencia cardíaca, afecciones respiratorias (incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica y neumonías) y accidentes cerebrovasculares, todos ellos conocidos factores que predisponen al EP. Sin embargo, la proporción de EP en pacientes que habían sido sometidos a intervenciones quirúrgicas no cambió en el periodo 2002-2011, 2,7% y 2,14%, respectivamente. Los factores de riesgo más frecuentemente encontrados en este estudio, en concordancia con otros previos, fueron la cirugía por cáncer y la cirugía ortopédica y traumatológica.

Se apreció, al contrario de los datos daneses, una tendencia a una mayor mortalidad en el EP en relación con una edad más elevada, OR [IC 95%: 1,49 (1,24-1,80)] en menores de 50 años y OR [IC 95%: 4,15 (3,56-4,83)] entre los mayores de 80 años. También se observó una mayor frecuencia de mortalidad por EP en relación a comorbilidades asociadas y de un predominio en mujeres.



En relación al uso de procedimientos diagnósticos para el EP, el uso de la angio-TC frente a la gammagrafía ha sido más frecuente, y esto estaba asociado al incremento de la incidencia y de la mortalidad. La media del coste por paciente se incrementó desde 3.915 euros en el 2002 a 4.372 euros en el 2011.

Existen algunos datos epidemiológicos en edad pediátrica que sitúan la incidencia de ETV entre 53 y 57 por 100.000 pacientes hospitalizados⁽⁸⁾ y entre 1,4 y 4,9 por 100.000 en registros de pacientes⁽⁹⁾.

Datos precisos de incidencia de TVP y/o EP y de morbimortalidad asociadas con estos trastornos son difíciles de determinar porque los datos publicados no son aplicables a la población general por los diferentes criterios diagnósticos empleados, unido al hecho de que existe una gran dificultad diagnóstica antes de la muerte de los pacientes, debido a la falta de especificidad de los signos y síntomas clínicos.

Epidemiología de la HPTEC

La HPTEC⁽¹⁰⁾ se define como una elevación de la presión arterial pulmonar media (PAPm) mayor de 25 mmHg como mínimo en reposo, causada por la obstrucción persistente de las arterias pulmonares después de un episodio agudo de embolia de pulmón y tras al menos 3 meses de correcta anticoagulación. Ocasionalmente se presentan pacientes con obstrucción trombótica crónica de las arterias pulmonares y síntomas clínicos típicos (disnea de esfuerzo y/o síncope) sin que todavía hayan desarrollado hipertensión pulmonar en reposo; estrictamente no se pueden denominar HPTEC, es más correcto definirlos como enfermedad tromboembólica crónica⁽¹¹⁾, aunque el manejo de estos pacientes es muy similar al de los pacientes con HPTEC. Esta situación se produce con más frecuencia en la oclusión completa y persistente de una arteria pulmonar⁽¹²⁾.

El embolismo pulmonar no resuelto completamente es la causa más común (75% de los pacientes en el registro europeo) de la HPTEC y puede ocurrir después de uno o de múltiples episodios. Sin embargo, hasta un 20-30% de los pacientes en los que se establece el diagnóstico de HPTEC no tienen antecedentes de embolias de pulmón o de trombosis venosa profunda sintomáticos. Se especula que la HPTEC en ocasiones puede producirse por trombosis de la arteria pulmonar "in situ" asociada a fenómenos inmunológicos e inflamatorios de la pared vascular⁽¹⁰⁻¹²⁾.

La resolución incompleta del embolismo pulmonar es frecuente. De hecho, el 50% de los pacientes con embolia pulmonar, a pesar de más de 3 meses de anticoagulación correcta, presentan defectos de perfusión pulmonar persistentes en



una gammagrafía de ventilación-perfusión; la mayoría de ellos no van a desarrollar HPTEC. Así mismo, en los pacientes con embolismos pulmonares masivos que presentan disfunción de ventrículo derecho de distinta gravedad, la mayoría van a recobrar la función normal del ventrículo derecho en las siguientes 6 semanas y raramente van a desarrollar HPTEC⁽¹¹⁾.

Sin embargo, conviene destacar que la presencia de hipertensión pulmonar significativa (presión sistólica pulmonar mayor de 50 mmHg) es inusual en los pacientes con embolia pulmonar aguda, ya que el ventrículo derecho es incapaz de manejar de forma aguda elevaciones severas de la poscarga sin un precondicionamiento previo. De hecho, la presencia de PSP > 50 mmHg en el momento del diagnóstico es un importante marcador del desarrollo de HPTEC en el seguimiento, meses o años después. Recientemente, se ha observado en una serie de pacientes con embolia pulmonar aguda e hipertensión pulmonar que al revisar los hallazgos de la tomografía axial computarizada (TAC) presentaban signos característicos de HPTEC, es decir, se establece el diagnóstico de embolia pulmonar aguda en un paciente con HPTEC subclínica no diagnosticada previamente⁽¹³⁾.

La prevalencia estimada de HPTEC (0,1-9%) tras la embolia de pulmón sintomática⁽¹²⁾ es muy variable en los distintos estudios realizados, dependiendo en buena medida de los criterios diagnósticos establecidos para el diagnóstico de HPTEC y de la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas (tabla 1).

El riesgo de desarrollar HPTEC⁽¹⁰⁻¹²⁾ aumenta en los pacientes con trombosis venosa profunda recurrente, embolismos pulmonares masivos o submasivos, embolias pulmonares sin desencadenante y en los pacientes con hipertensión pulmonar en el diagnóstico inicial de la embolia pulmonar.

El desarrollo de HPTEC no se asocia con factores de riesgo comunes para la enfermedad tromboembólica venosa, como el factor V de Leiden, déficit de proteína S, déficit de proteína C y deficiencia de plasminógeno. Sin embargo, ambas entidades comparten como factores de riesgo: la presencia de anticuerpos anti-fosfolípido, esplenectomía, ser portador de catéteres permanentes, hipotiroidismo, enfermedades inflamatorias crónicas (osteomielitis, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) y cáncer.

Aunque la prevalencia y la incidencia anual de la HPTEC no son bien conocidas, en Reino Unido⁽¹⁴⁾, en el informe anual del NHS 2012-2013, se estima una prevalencia de 17 a 21 pacientes por millón de habitantes (más alta en Inglaterra y menor en Gales), y una incidencia de 5 pacientes/millón de habitantes/año, con un crecimiento sostenido de incidencia y prevalencia en los últimos 5 años.



Tabla 1. Incidencia (%) de HPTEC en el seguimiento clínico (en meses) de pacientes con embolia de pulmón

Estudio	N.º pacientes	Seguimiento (m)	Incidencia %
Resultados a largo plazo en la tromboembolia pulmonar aguda: la incidencia de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y factores de riesgo asociados.	325	16,3	4,6
Evaluación ecocardiográfica de la tensión arterial pulmonar en el seguimiento de pacientes con embolia pulmonar.	744	14	8,3
Incidencia de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica sintomática y asintomática.	110	24	9,1
Programa de detección cardiopulmonar prospectiva para detectar la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica en pacientes después de una embolia pulmonar aguda.	877	34	0,57
La búsqueda activa de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica que no aparece indicada después de una embolia pulmonar aguda.	110	36	2,7
Incidencia de la tromboembolia venosa recurrente y de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica en pacientes después de un primer episodio de embolia pulmonar.	239	36	0,4
Prevalencia de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica después de una embolia pulmonar aguda: un estudio multicentros prospectivo	700	26	4,7
Incidencia de la hipertensión pulmonar crónica en pacientes con embolia pulmonar anterior	91	12	8,8
Incidencia de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica después de un primer episodio de embolia pulmonar.	259	46	1
Supervivencia y regeneración de perfusión pulmonar en un seguimiento a largo plazo de pacientes después de una embolia pulmonar aguda.	834	25	1
Incidencia de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica después de una embolia pulmonar.	314	94	3,8
Embolia pulmonar: seguimiento de 1 año con ecocardiografía <i>doppler</i> y análisis de supervivencia a los 5 años.	78	12	5

Adaptado de Lang et al.⁽¹²⁾.



En España, según los datos del Registro Español de Hipertensión Pulmonar (REHAP) en 2013, se estima una prevalencia de 8,4 casos/millón de habitantes y una incidencia de 1,26 casos/millón de habitantes/año⁽¹⁵⁾, también con un crecimiento sostenido en los últimos años. Las cifras de prevalencia de HPTEC son muy diferentes entre las distintas comunidades autónomas en España (figura 1). Los datos de Reino Unido y de España no son directamente comparables, ya que en Reino Unido la organización asistencial centraliza en un solo centro a todos los pacientes con HPTEC, que además deben ser dados de alta obligatoriamente en el sistema del NHS, mientras que en España los datos provienen de un registro en el que participan los centros con mayor volumen de pacientes con HP de forma voluntaria y por ello se puede infraestimar la incidencia y prevalencia real en un 20-30%.

El tratamiento de elección en la HPTEC es la endarterectomía pulmonar⁽¹⁾, el número de endarterectomías realizadas al año también es muy diferente en los distintos países, reflejando, además de la dificultad en el diagnóstico de la HPTEC, la variabilidad de los distintos sistemas sanitarios. Así, en Estados Unidos se realizan aproximadamente 0,9 cirugías por millón/habitante/año y en Europa se estima en torno a 1,7 cirugías por millón/habitante/año⁽¹²⁾. Sin embargo, el número de cirugías es también muy dispar en los países europeos; así, en Reino Unido⁽⁵⁾, en 2012-2013, se realizaron 143 cirugías (el 60% de los pacientes con HPTEC son tratados quirúrgicamente) y en España⁽¹⁵⁾ en el mismo periodo se realizaron 33 cirugías (el 28,7% de los pacientes con HPTEC son tratados quirúrgicamente).

Los signos y síntomas de la HPTEC son inespecíficos hasta fases avanzadas de la enfermedad, por ello el diagnóstico precoz es difícil, con un tiempo medio de retraso en el diagnóstico desde que comienzan los síntomas de 14 meses en el registro europeo de HPTEC⁽¹⁶⁾.

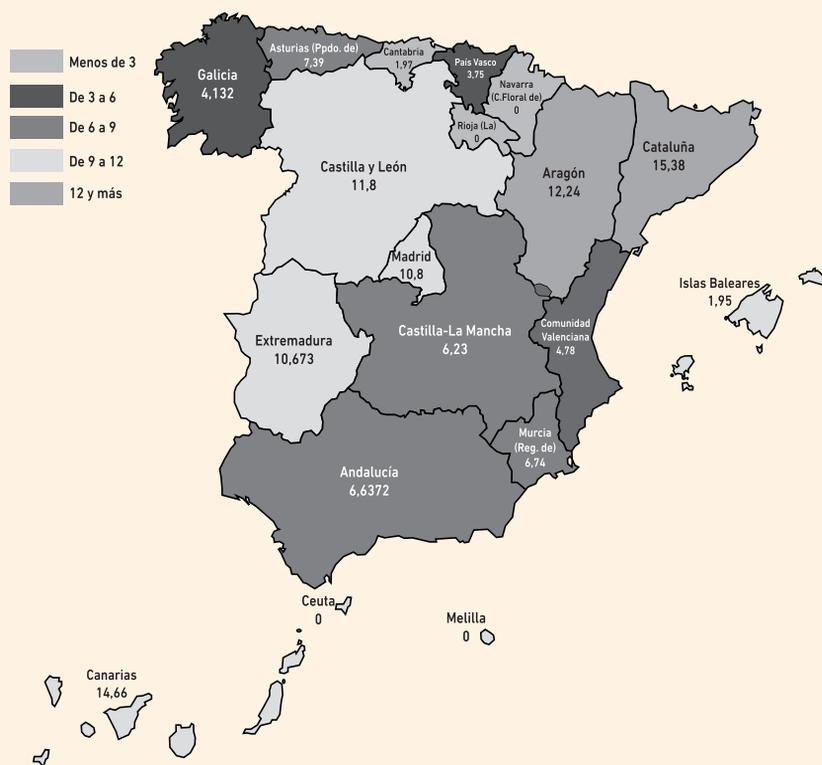
La supervivencia media de los pacientes con HPTEC con PAPm > 40 mmHg es menor de 5 años al diagnóstico sin tratamiento. El pronóstico ha mejorado claramente en nuestros días con la incorporación de la cirugía y de los tratamientos específicos de la hipertensión pulmonar. Según los datos actuales del REHAP, la supervivencia de los pacientes con HPTEC grave a los 3 años es del 90% para los que reciben tratamiento quirúrgico y del 83% para los que reciben tratamiento médico⁽¹⁵⁾.

Sin lugar a dudas, la HPTEC está infradiagnosticada en España, si tenemos en cuenta las cifras de diagnóstico de embolia aguda de pulmón⁽¹⁷⁾ aportadas por el Ministerio de Sanidad en 2010: 22.250 casos. Si asumimos que evolucionan a HPTEC en 2 años de 0,5 a 9,1% de los pacientes, en 2012 (suponiendo una latencia de 2 años) tendríamos una incidencia de 111 pacientes en el límite inferior y 2002



en el límite superior; sin embargo, en diciembre de 2012 se contabilizan únicamente 75 pacientes de nuevo diagnóstico en ese año. Por tanto, es prioritario realizar un esfuerzo de concienciación y educación entre todos los médicos de los distintos niveles asistenciales que engloban el cuidado integral del paciente con enfermedad tromboembólica venosa, que permita incrementar el diagnóstico de la HPTEC, que es una complicación potencialmente fatal de la embolia de pulmón, para la que se disponen de tratamientos que prologan la supervivencia.

Figura 1. Distribución de la prevalencia de HPTEC (casos/millón) en las comunidades autónomas en España en diciembre de 2013



Datos extraídos del Registro Español de Hipertensión Pulmonar (REHAP).



Bibliografía

1. Hansson P, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. The study of men born in 1913. *Arch Intern Med* 1997; 157:1.665-70.
2. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, Melton LJ. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001; 86:452-63.
3. Guijarro Merino R, Montes Santiago J, San Román Terán CM. Epidemiología hospitalaria de la enfermedad tromboembólica venosa en España [Epidemiology of venous thromboembolism disease in Spain]. *Med Clin (Barc)* 2008; 131(Suppl. 2):2-9.
4. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98:756-64.
5. Kobberøe Søgaard K, Schmidt M, Pedersen L, Horváth-Puhó E, Toft Sørensen H. 30-Year Mortality Following Venous Thromboembolism: A Population-Based Cohort Study. *Circulation*. 2014 jun; 26: CIRCULATIONAHA.114.009107. [Epub ahead of print].
6. Monreal M, Trujillo-Santos J. Lessons from VTE registries: the RIETE experience. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22:25-33.
7. De Miguel-Díaz J, Jiménez-García R, Jiménez D, et al. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011 *Eur Respir J* 2014; in press. DOI: 10.1183/09031936.00194213.
8. Biss TT, Brandao LR, Kahr WH, Chan AK, Williams S. Clinical features and outcome of pulmonary embolism in children. *Br J Haematol* 2008; 142:808-18.
9. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *J Pediatr* 2004; 145:563-65.
10. Kim NH, MD, Delcroix M, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *JACC* 2013; 25(Suppl. D):62.
11. Hoepfer M, Madani M, Nakanishi N, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lancet respir* 2014; 2:573-82.
12. Lang I, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2014; 130:508-18.
13. Guérin L, Couturaud F, Parent F, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014; 112:598-605.



14. National audit of pulmonary hypertension 2013. Fourth annual report: Key findings from the national audit of pulmonary hypertension from the United Kingdom. Available in: <http://www.nhs.uk>.
15. Del Pozo-Rivas R, Barberá-Mir JA, Izquierdo-Patrón M, et al. Results in chronic thromboembolic pulmonary hypertension from the spanish prospective registry. III International CTEPH conference, Paris 2014. Available in: www.cteph-association.org.
16. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124:1973-81.
17. Uresandi F, Monreal M, García-Bragado F, et al. En representación del Consenso nacional sobre el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento de los pacientes con tromboembolia pulmonar. Consenso nacional sobre el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento de los pacientes con tromboembolia pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2013; 49:534-47.



Manejo y seguimiento de la enfermedad tromboembólica venosa

Dr. José Manuel Santos Lozano

Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Universitario "San Pablo". Sevilla. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla

Dra. Remedios Otero Candelera

Médico Especialista en Neumología. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla

Dra. Pilar Escribano Subías

Médico Especialista en Cardiología. Coordinadora de la Unidad Multidisciplinar de Hipertensión Pulmonar. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid

Dra. Elena Bollo de Miguel

Médico Especialista en Neumología. Servicio de Neumología. Complejo Asistencial Universitario de León

El embolismo pulmonar (EP) es considerado como la complicación potencialmente mortal de la trombosis venosa profunda (TVP). Ambas entidades, que comparten factores de riesgo, tratamiento y estrategias de diagnóstico y seguimiento, entran dentro del concepto de enfermedad tromboembólica venosa (ETV).

Factores de riesgo de ETV

Entre los factores de riesgo de ETV se incluyen trastornos hereditarios (poco frecuentes), así como diversas condiciones adquiridas que se relacionan con uno o varios mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad: estasis, daño endotelial e hipercoagulabilidad⁽¹⁾. En la tabla 1 se reflejan las principales causas, estratificadas por el riesgo trombótico⁽²⁾. La ETV se considera provocada cuando existen factores de riesgo reversibles o temporales entre 6 semanas y 3 meses antes del diagnóstico.

La cirugía oncológica, en especial si se acompaña de tratamiento hormonal o radioterapia, junto a la cirugía ortopédica (artroplastia de cadera y rodilla, cirugía de fractura de cadera), son las de mayor riesgo. En los pacientes ingresados por patología médica son de destacar los pacientes oncológicos, la trombofilia conocida, la movilidad reducida (sobre todo en pacientes con ictus e insuficiencia cardíaca grave) y la trombosis venosa de repetición⁽³⁾.



Tabla 1. Factores de riesgo para la enfermedad tromboembólica venosa

Riesgo alto

- Prótesis o fractura de cadera o rodilla.
- Cirugía mayor.
- Politraumatismo.
- Daño espinal.

Riesgo moderado

- Inmovilización con férula de escayola de EEII.
- Ictus con parálisis de EEII.
- Puerperio.
- EP o TVP previo.
- Fármacos o dispositivos hormonales estrogénicos.
- Trombofilia*.
- Cáncer.
- Quimioterapia.
- Fármacos antipsicóticos.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Artroscopia de rodilla.
- Catéteres venosos centrales.

Riesgo bajo

- Edad avanzada.
- Cirugía laparoscópica.
- Reposo en cama mayor a 3 días.
- Viajes prolongados mayores a 6-8 horas.
- Obesidad mórbida.
- Varices.
- Embarazo.

EEII: extremidades inferiores; EP: embolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

* Trombofilia: síndrome antifosfolípidos, mutación del factor V de Leiden, déficit de antitrombina-III, déficit de proteína C y déficit de proteína S.

Adaptado de Uresandi F, et al. Arch Bronconeumol 2013; 49:534-47.



Sospecha clínica y valoración de la TVP

Las manifestaciones locales de la TVP incluyen dolor en la pantorrilla, que se incrementa con la dorsiflexión pasiva del pie (signo de Homans), edema en la extremidad y distensión venosa. El edema es caliente, al principio blando y deja fóvea, endureciéndose posteriormente y dando lugar al aumento del perímetro del miembro.

Los síntomas y signos de sospecha de TVP son inespecíficos, por lo que se han desarrollado herramientas de predicción diagnóstica. La escala de Wells⁽⁴⁾ es la más utilizada. Incluye nueve variables, puntuada cada una con 1 punto; se restan 2 puntos si existe un diagnóstico alternativo a la posibilidad de TVP firme.

Tabla 2. Modelo de predicción clínica de TVP (Wells)

Variable	Puntos
Edema con fóvea.	1
Inflamación desde la raíz del miembro.	1
Dolor.	1
Inflamación de la pantorrilla > 3 cm que el miembro asintomático (medido a 10 cm bajo la tuberosidad tibial).	1
Circulación colateral venosa superficial (no varicosa).	1
Inmovilización > 3 días o cirugía en las 12 semanas previas.	1
Parálisis, paresias o inmovilización reciente de miembros inferiores.	1
Antecedente de TVP previa.	1
Neoplasia (en tratamiento, tratada en los últimos 6 meses o en cuidados paliativos).	1
Diagnóstico alternativo más probable que la TVP.	-2

Baja probabilidad: suma de menos de 1 punto. Moderada probabilidad: suma entre 1-2 puntos (inclusive).

Alta probabilidad: suma de más de 2 puntos. Improbable: < 2. Probable: > 0 = 2.

Modificado de Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350:1.795-8.

En pacientes con probabilidad clínica baja y ecografía de miembros inferiores negativa podría excluirse el diagnóstico de TVP y evitar la realización de otras estrategias diagnósticas.



El dímero D es un producto de la degradación de fibrina que puede encontrarse elevado en los pacientes con enfermedad tromboembólica aguda, pero también en situaciones protrombóticas o inflamatorias. Por tanto, debido a su escasa especificidad, la utilidad de esta prueba está en su alta sensibilidad y en su alto valor predictivo negativo, superior al 90%, por lo que es un excelente complemento a la valoración clínica⁽⁵⁾.

Técnicas de imagen

Entre las técnicas de imagen para la exploración venosa existen:

- **La ecografía venosa compresiva:** es una técnica asequible y fácil de realizar, considerándose la prueba de imagen de elección en el diagnóstico de las TVP de las extremidades inferiores. El principal criterio diagnóstico de trombosis es la falta de compresibilidad venosa a la presión con una sola mano a través del transductor. Esta técnica mantiene buenos niveles de precisión diagnóstica⁽⁶⁾ utilizando protocolos abreviados (ecografía proximal), explorando solo la zona inguinal (vena femoral común) y en el hueco poplíteo (venas poplíteas).
- **La ecografía venosa con doppler o con color según la dirección del flujo sanguíneo:** está indicada para la valoración de los casos más complejos y especialmente en la trombosis venosa de miembros superiores (alrededor del 5% de todas las TVP).
- **Tomografía computarizada con contraste (Flebo-TAC):** es la técnica indicada para la visualización de los sectores infrapoplíteos, venas cavas, iliacas y pélvicas. Permite, además, valorar la compresión extrínseca por adenopatías o tumores.
- **Flebografía:** es la técnica de referencia diagnóstica de la TVP, que permite la visualización directa del trombo. Su carácter invasivo, el uso de contraste yodado y el desarrollo de otras técnicas han hecho que su empleo sea cada vez menor.

Algoritmo diagnóstico de la TVP

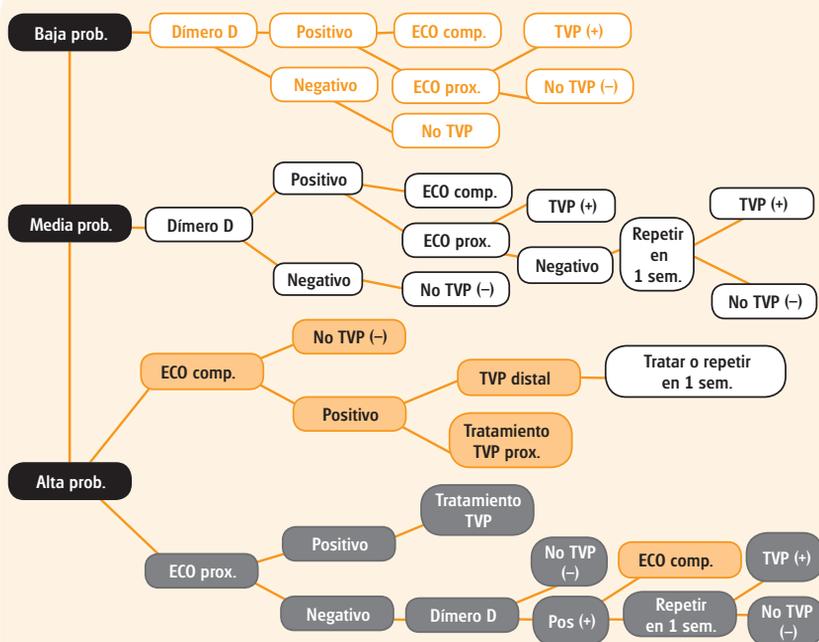
Cuando nos encontramos con patologías prevalentes, pero con síntomas poco específicos, la combinación escalonada de métodos clínicos y medios objetivos de diagnóstico mejora la eficacia de los métodos por separado.



En la figura 1 se resume el algoritmo diagnóstico de la TVP⁽⁷⁾. La ecografía completa en los pacientes con probabilidad baja o moderada se recomienda solo en casos especiales.

El primer nivel del algoritmo diagnóstico es la valoración clínica del paciente, que es la estimación de la probabilidad pretest mediante el cálculo del modelo predictivo de la escala de Wells (tabla 2). Según una revisión sistemática⁽⁸⁾, la incidencia de TVP entre los pacientes con baja probabilidad es del 5% (IC 95%: 4-8%), del 17% en los de probabilidad intermedia o moderada (IC 95%: 13-23%), y del 53% en los de alta probabilidad (IC 95%: 44-61%). Realizar un diagnóstico diferencial tras la valoración clínica reduce hasta cerca de un 30% la necesidad de ecografías venosas compresivas. En el algoritmo la cronología y la selección de las pruebas diagnósticas se realiza según la probabilidad clínica del diagnóstico de TVP.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la TVP



TVP: trombosis venosa profunda; ECO prox.: ecografía proximal; ECO com.: ecografía completa; TVP (+): resultado positivo del ECO confirma el diagnóstico de TVP; No TVP (-): resultado negativo del ECO, excluye el diagnóstico de TVP.

Modificado y adaptado de Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. Chest 2012; 141(2 Suppl.):e278S-e325S.



Tratamiento de la TVP

La mayoría de pacientes con TVP son tratados con anticoagulación y un grupo minoritario, en casos de compromiso arterial, necesitan tratamiento fibrinolítico. El objetivo del tratamiento es evitar las recurrencias y el embolismo pulmonar y restaurar el flujo venoso⁽⁹⁾.

Paso previo al inicio del tratamiento anticoagulante es la valoración del riesgo hemorrágico. Existen situaciones de contraindicación absoluta de la anticoagulación y otras relativas. Las absolutas son la hemorragia activa grave, el accidente cerebrovascular reciente (menos de 2 meses), la cirugía ocular o cerebral reciente y la hipertensión arterial mal controlada.

Los últimos documentos de consenso y guías de práctica clínica sugieren la utilización de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o fondaparinux (recomendado en caso de trombopenia por heparina) frente a la heparina no fraccionada (HNF) en pacientes con TVP⁽¹⁰⁻¹²⁾. En pacientes con insuficiencia renal grave también se sugiere el uso de HBPM a dosis ajustadas frente a la HNF. Se recomienda mantener la anticoagulación parenteral como mínimo 5 días. Se podría iniciar conjuntamente la HBPM con los antagonistas de la vitamina K (AVK), para continuar solo con estos en el periodo de anticoagulación a largo plazo cuando el INR sea > 2 durante 24 h.

La HNF se utiliza por vía intravenosa continua, pero también es eficaz y segura por vía subcutánea. Requiere monitorización mediante el tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPA), que debe ser de 1,5 a 2,5 veces el control. Para ello, se emplea un ritmo de infusión inicial de 18 U/kg/h. Además de la infusión continua, se suele administrar un bolo de 80 U/kg para conseguir un efecto anticoagulante más rápido.

En los últimos años, han sido desarrollados nuevos anticoagulantes directos con una única diana terapéutica (inhibidores directos de la trombina, inhibidores del factor Xa) que son activos por vía oral. Actualmente, existen tres agentes (dabigatrán, rivaroxaban y apixaban) autorizados y comercializados en España para la prevención primaria de la ETV en artrodesis de cadera o rodilla, para la prevención del ictus en pacientes con FA no valvular y para la prevención secundaria y tratamiento de la ETV (rivaroxaban).

En España, las condiciones y recomendaciones para su utilización se incluyen en el Informe de Posicionamiento Terapéutico de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)⁽¹³⁾.



Sospecha clínica y valoración de la embolia de pulmón

El diagnóstico de EP^(10, 11) se establece sobre la sospecha clínica en base a síntomas y signos iniciales, junto con la integración adecuada de las pruebas complementarias (dímero D y pruebas de imagen).

La presentación clínica del EP puede variar ampliamente de un paciente a otro. La disnea es el síntoma más frecuente, bien sea de reciente aparición o empeoramiento de la disnea habitual. La presencia de disnea grave junto con cianosis y síncope sugieren una embolia pulmonar masiva, mientras que la tos, el dolor pleurítico y la hemoptisis son más sugestivos de pequeños embolismos periféricos que producen infartos pulmonares. En la exploración física, la taquipnea es el signo más frecuente. En la tabla 3 se recogen los signos y síntomas más frecuentes.

Tabla 3. Síntomas y signos clínicos en pacientes con sospecha de EP

Síntomas	Signos clínicos
Disnea (50%).	Taquipnea (> 20/min.).
Dolor pleurítico (39%).	Taquicardia (> 100/min.).
Tos (23%).	Signos de TVP.
Dolor subesternal (15%).	Fiebre (> 38,5 °C).
Hemoptisis (8%).	Cianosis.
Síncope (6%).	

EP: embolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

Adaptado de Uresandi F, et al. Arch Bronconeumol 2013; 49:534-47.

Los pacientes sin enfermedad o patología cardiopulmonar subyacente pueden presentar ansiedad y estabilidad hemodinámica, sin insuficiencia respiratoria, a pesar de un EP extenso. Por el contrario, los pacientes con patología cardiopulmonar de base pueden estar críticamente enfermos a pesar de EP pequeños.

En la sospecha clínica inicial es muy importante descartar otros diagnósticos alternativos mediante pruebas complementarias básicas, como son la radiografía de tórax, el electrocardiograma y la gasometría arterial. En la tabla 4 se recogen los hallazgos radiológicos, electrocardiográficos y gasométricos más frecuentes.

La evaluación estandarizada⁽¹¹⁾ mediante escalas de predicción de probabilidad clínica de sospecha de EP es admitida como el primer escalón en la aproximación



diagnóstica del paciente estable hemodinámicamente. Las escalas de Wells y de Ginebra (tabla 5) son las más validadas⁽¹⁴⁾, siendo probablemente la escala de Wells la más usada en la práctica clínica.

Tabla 4. Radiografía de tórax, electrocardiograma y gasometría arterial en el EP sintomático

Radiografía de tórax	Electrocardiograma	Gasometría arterial
Normal en 50%	Normal en 50%	Alcalosis respiratoria
Pequeño derrame pleural	Taquicardia sinusal	Hipoxemia
Opacidades (áreas de infarto pulmonar)	Inversión de onda T en precordiales derechas	Aumento de gradiente alveolo-arterial de O ₂
Joroba de Hampton	Bloqueo de rama derecha	
Atelectasias laminares	Patrón S1Q3T3	
Oligohemia focal	Arritmias	
Leve elevación de hemidiafragma		
Aumento de arterias pulmonares		
Cardiomegalia		

EP: embolismo pulmonar.
Adaptado de Uresandi F, et al. Arch Bronconeumol 2013; 49:534-47.

Tabla 5. Escalas de Wells y Ginebra*

	Puntos
Escala de Wells	
Diagnóstico alternativo menos probable que el EP	3,0
Síntomas o signos de TVP.	3,0
Antecedentes de EP o TVP.	1,5
Inmovilización de al menos 3 días o cirugía en el último mes.	1,5
Frecuencia cardiaca > 100/min.	1,5
Hemoptisis.	1,0
Cáncer en tratamiento activo o paliativo en los últimos 6 meses	1,0



Tabla 5. Escalas de Wells y Ginebra* (continuación)

Para dímero D muy sensible:

- Baja probabilidad: < 2 puntos.
- Intermedia probabilidad: 2-6 puntos.
- Alta probabilidad: ≥ 6 puntos.

Para dímero D menos sensible:

- EP poco probable: ≤ 4 puntos.
- EP probable: > 4 puntos.

Escala de Ginebra

Edad > 65 años.	1,0
Antecedentes de TVP o EP.	3,0
Cirugía con anestesia general o fractura ≤ 1 mes.	2,0
Cáncer activo sólido o hematológico o curado ≤ 1 año.	2,0
Dolor unilateral en EEII.	3,0
Hemoptisis.	2,0
Frecuencia cardiaca 75-94/min.	3,0
Frecuencia cardiaca ≥ 95/min.	5,0
Dolor a la palpación en EEII y edema unilateral.	4,0

Baja probabilidad: 0-3 puntos.

Intermedia probabilidad: 4-10 puntos.

Alta probabilidad: ≥ 11 puntos.

EEII: extremidades inferiores; EP: embolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

Adaptado de Uresandi F, et al. Arch Bronconeumol 2013; 49:534-47.

Pruebas complementarias

Dímero D: un dímero D negativo (< 500 ng/ml) permite excluir EP en pacientes con probabilidad clínica baja o intermedia, evitando la realización de más pruebas diagnósticas. En cambio, en pacientes con probabilidad clínica alta no se recomienda la realización de dímero D, ya que, si es negativo, no excluye realizar más pruebas diagnósticas.



Angiografía torácica por tomografía computarizada (angio-TC) multidetector: es el principal medio diagnóstico y el más utilizado en la actualidad para el diagnóstico de EP. La nueva generación de angio-TC multidetector ha incrementado la detección de EP subsegmentarios.

La sensibilidad y la especificidad⁽¹⁵⁾ de la angio-TC pulmonar para detectar EP es del 83 y del 96%, respectivamente (PIOPED II). El valor predictivo positivo (VPP) varía con la extensión del EP y con la probabilidad clínica. Así, el VPP es del 97% cuando el EP se localiza en arterias principales o lobares, del 68% cuando es segmentario, y del 25% cuando la afectación es exclusivamente subsegmentaria. Por otro lado, una angio-TC positiva tiene un VPP del 96% cuando la probabilidad clínica de EP es alta, del 92% cuando la probabilidad clínica es intermedia y solo del 58% cuando la probabilidad clínica es baja.

El estudio PIOPED II demostró que la angio-TC pulmonar tiene además un alto valor predictivo negativo (VPN) para descartar EP en pacientes con probabilidad baja o intermedia (96 y 89%, respectivamente), pero solo del 60% en los pacientes con probabilidad clínica alta, por lo que una angio-TC negativa en este grupo de pacientes requiere pruebas diagnósticas adicionales.

La venografía por TC aumenta de forma significativa la radiación total de la exploración, sobre todo a nivel pélvico, lo que supone una clara desventaja en pacientes jóvenes, sin aumentar de forma sustancial los diagnósticos de ETV, por lo que no se recomienda su realización de forma rutinaria.

Situaciones especiales^(10, 11):

- **Alergia a contrastes yodados:** ante la sospecha clínica de EP y niveles altos de dímero D, la ecografía venosa de miembros inferiores (MMII) debe ser la prueba de imagen inicial. Un resultado positivo es indicación de tratamiento. Si la ecografía es negativa, puede indicarse la angio-TC en aquellos pacientes con alergia leve-moderada, previa premedicación con corticoides. En pacientes con alergia severa la alternativa es la gammagrafía pulmonar.
- **Insuficiencia renal:** ante la sospecha clínica de EP y niveles altos de dímero D, la ecografía venosa de los MMII debe ser la prueba de imagen inicial. Un resultado positivo es indicación de tratamiento. Si la ecografía es negativa, en los pacientes con insuficiencia renal leve puede indicarse la angio-TC previa hidratación del paciente, que parece la medida más efectiva para prevenir la nefropatía inducida por contraste. En el resto de pacientes está indicada la realización de una gammagrafía.



- **Mujeres embarazadas:** en las pacientes embarazadas con síntomas y signos de TVP, la primera prueba de imagen debe ser la ecografía venosa de MMII. Si es negativa o si la paciente no tiene signos de TVP, la ATS/STR recomienda realizar una radiografía de tórax para decidir la siguiente exploración: si la radiografía es normal, se recomienda gammagrafía de ventilación-perfusión (V-Q); en caso de radiografía anormal o cuando la gammagrafía no es diagnóstica, debería realizarse angio-TC con protección mamaria. El tratamiento de pacientes embarazadas con diagnóstico de EP sin inestabilidad hemodinámica debe realizarse con HBPM ajustada por peso⁽¹⁶⁾.
- **TC multidetector no concluyente para diagnóstico de EP:** en estos casos se aconseja mantener tratamiento anticoagulante con HBPM y repetir el estudio radiológico a las 48 h.

Gammagrafía de ventilación-perfusión (V-Q): la gammagrafía de perfusión (Q) evalúa la vascularización pulmonar detectando áreas con disminución o ausencia de flujo sanguíneo. La gammagrafía de perfusión es una técnica sensible, pero no lo suficientemente específica para el diagnóstico del EP, ya que todas las enfermedades del parénquima pulmonar y ciertos trastornos de las vías aéreas se asocian a una disminución del flujo sanguíneo arterial en la zona pulmonar afectada.

La gammagrafía pulmonar V-Q⁽¹⁷⁾ se reserva generalmente para pacientes con insuficiencia renal, alérgicos a contrastes yodados o pacientes embarazadas, y en pacientes con mieloma y paraproteinemia. Una gammagrafía pulmonar de perfusión normal excluye el diagnóstico de EP, con un valor predictivo negativo prácticamente del 100%.

Angiografía pulmonar: la angiografía pulmonar, clásicamente considerada la prueba *gold standard* para el diagnóstico definitivo del EP, prácticamente no se utiliza en la actualidad desde la disponibilidad de los nuevos equipos de TC multidetector.

Ecocardiografía: es útil fundamentalmente para la estratificación pronóstica, ya que proporciona información sobre la existencia o no de disfunción del ventrículo derecho (VD) en pacientes con EP de no alto riesgo, pero carece de utilidad en el algoritmo diagnóstico de pacientes con sospecha de EP, salvo en pacientes con EP de alto riesgo que no pueden ser movilizados, en quienes la ecocardiografía a pie de cama es de gran utilidad. En pacientes con sospecha de EP de alto riesgo con *shock* o inestabilidad hemodinámica marcada, la ausencia de signos ecocardiográficos de sobrecarga o disfunción del VD prácticamente excluyen el EP como causa del compromiso hemodinámico.

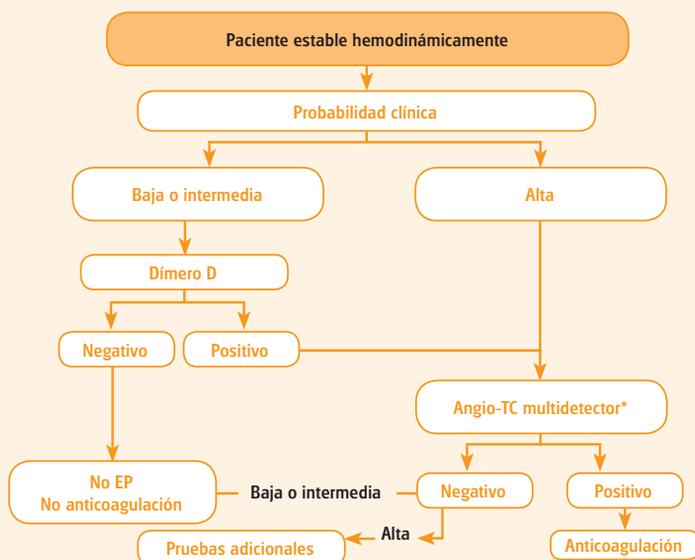


Ecografía venosa de extremidades inferiores: es el método diagnóstico de elección de la TVP. Para el diagnóstico de EP, se utiliza en pacientes embarazadas, en pacientes con discordancia entre la probabilidad clínica y las pruebas de imagen, y en pacientes con alergia al contraste yodado e insuficiencia renal. En pacientes con sospecha de EP, tras una ecografía venosa de miembros inferiores que confirme TVP, no son necesarias más pruebas diagnósticas.

Algoritmo diagnóstico de EP

En las figuras 2 y 3 se presentan los algoritmos diagnósticos de EP de los pacientes hemodinámicamente estables y los pacientes hemodinámicamente inestables^(10, 11, 18). Se considera que un paciente está hemodinámicamente inestable cuando la tensión arterial (TA) sistólica es < 90 mmHg, o cuando existe un descenso de la TA sistólica superior a 40 mmHg durante más de 15 minutos, siempre que esta no sea debida a arritmias de nueva instauración.

Figura 2. Algoritmo diagnóstico de paciente estable

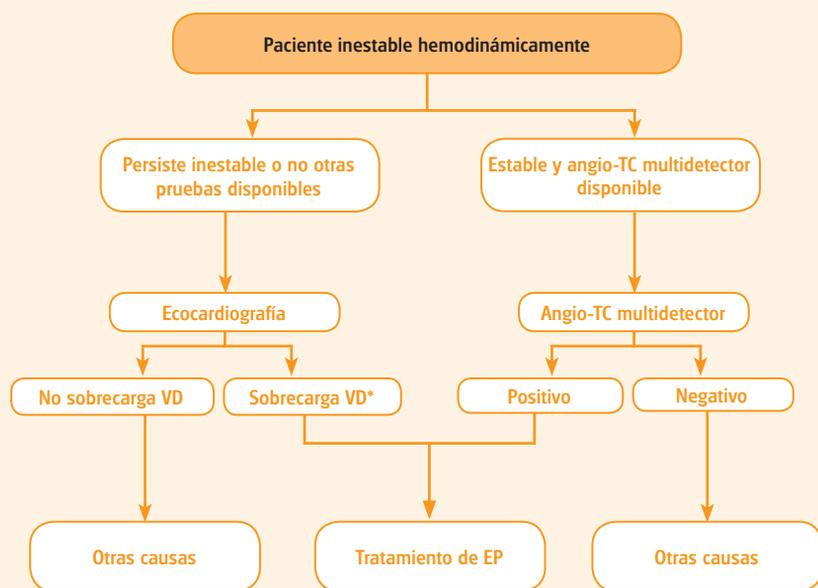


* Si angio-TC no concluyente, iniciar anticoagulación y repetir en 48 horas una nueva exploración TAC o ecodoppler de miembros inferiores.

Adaptado de Konstantinides S, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. EHJ 2014; 335(43):3.033-80.



Figura 3. Algoritmo diagnóstico de paciente inestable



VD: ventrículo derecho; EP: embolismo pulmonar.

* La ecocardiografía también puede visualizar en ocasiones trombo móvil en cámaras cardiacas derechas y ramas principales de la arteria pulmonar. La ecografía venosa de extremidades inferiores puede ser útil para identificar TVP y ayudar en el manejo terapéutico urgente.

Adaptado de Konstantinides S, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. EHJ 2014; 335(43):3.033-80.

Estratificación pronóstica del EP

La estratificación pronóstica es esencial para la elección del tratamiento más apropiado y una administración racional de los recursos^(10, 11, 18).

El EP es una enfermedad con amplio espectro de manifestaciones clínicas, con diferente pronóstico y tratamiento. La gravedad del EP viene definida por el riesgo individual de muerte a corto plazo. Es importante identificar los pacientes que presentan un **EP de alto riesgo**, ya que la mortalidad a corto plazo de esta situación es superior al 15%. El EP de alto riesgo se caracteriza por la presencia de inestabilidad hemodinámica (presión sistólica < 90 mmHg o caída de la presión sistólica más de



40 mmHg durante más de 15 minutos, excluida la presencia de arritmias de nuevo comienzo) o shock. El tratamiento del EP de alto riesgo debe incluir tratamiento trombolítico (fibrinólisis, o embolectomía en casos de contraindicación para la fibrinólisis) y estrecha monitorización hemodinámica.

En pacientes con estabilidad hemodinámica, la combinación de datos clínicos (evaluados mediante las escalas PESI o PESIs), junto con pruebas complementarias analíticas (péptidos natriuréticos, troponina T) y de imagen (TAC multicorte y ecocardiografía) permiten estratificar el pronóstico. Los datos sugestivos de disfunción de VD, mayor carga trombótica o marcadores de daño tisular y miocárdico permiten identificar un grupo de pacientes con peor pronóstico (**EP de riesgo intermedio**) que los pacientes que no presentan estos datos.

Marcadores pronósticos para pacientes con EP estable hemodinámicamente:

- **Escalas clínicas pronósticas:** la más utilizada en la práctica clínica es la escala de PESI simplificada (PESIs)⁽¹⁹⁾ (tabla 6). Es la primera medición a realizar, dado que permite identificar pacientes con EP de riesgo bajo (PESIs = 0) o pacientes con EP de riesgo intermedio (PESIs \geq 1).

Tabla 6. Escala de PESI simplificada

Variable	Puntos
Edad > 80 años.	1
Cáncer.	1
Enfermedad cardiopulmonar crónica.	1
Frecuencia cardiaca \geq 110/min.	1
Tensión arterial sistólica < 100 mmHg.	1
Saturación arterial de O ₂ < 90%.	1
Estratificación de riesgo:	
Riesgo bajo: 0 puntos.	
Riesgo alto: 1 punto.	

PESI: *Pulmonary Embolism Severity Index*.

Adaptado de Jiménez D, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognosticating patients with acute symptomatic pulmonary embolism. Arch Intern Med 2010; 170:1.383-9.



- **TAC multicorte:** la presencia de dilatación del VD o un cociente VD/VI $> 0,9$ han demostrado ser un factor pronóstico independiente, y se acepta como marcador de disfunción ventricular derecha. Además nos permite valorar la extensión de la obstrucción arterial.
- **Péptidos natriuréticos:** el BNP y el NT-proBNP se secretan por los miocitos cardiacos en respuesta al estrés sufrido por el VD. En el EP agudo, la concentración de BNP o de NT-proBNP podrían reflejar la gravedad de la disfunción ventricular derecha, proporcionando información pronóstica.
- **Marcadores de daño miocárdico:** la elevación de troponina T cardiaca (> 14 ng/l) se asocia a un peor pronóstico en pacientes con EP. Se eleva como consecuencia de la presencia de microinfartos debidos al incremento de presión en el VD.
- **Ecocardiograma:** evalúa la afectación del VD y estima la presión sistólica pulmonar en el episodio agudo del EP. Mayor grado de disfunción de VD se asocia a peor pronóstico.
- En pacientes con EP de riesgo bajo (PESIs = 0) no se recomienda la realización de pruebas analíticas (péptidos natriuréticos, troponina T) o de imagen de forma rutinaria (ecocardiografía), ya que no modifica la estrategia terapéutica.
- Dentro del grupo de EP de riesgo intermedio, los pacientes que muestran evidencia de disfunción de VD por TAC multidetector y elevación de marcadores analíticos (troponina T, BNP o NT-proBNP) deben ser considerados de riesgo intermedio-alto. Por otro lado, los pacientes con VD normal por TAC multidetector y/o parámetros analíticos normales deben ser considerados de riesgo intermedio-bajo.

Tratamiento de la fase aguda del EP

El algoritmo de tratamiento del EP estratificado por riesgo se resume en la figura 4.

ANTICOAGULACIÓN CON HEPARINA

La HBPM y la HNF son equivalentes en términos de eficacia y seguridad para el tratamiento de la fase aguda de la ETEV. Para los pacientes con EP de bajo riesgo y la mayoría de los pacientes con riesgo intermedio el tratamiento estándar es la anticoa-



gulación, primero con HBPM y después con dicumarínicos. El uso de HNF se reserva para aquellos pacientes que necesiten un control muy estrecho de la coagulación por alto riesgo de sangrado o que vayan a recibir fibrinolíticos. En pacientes con neoplasia es mejor mantener el tratamiento con HBPM y no realizar el paso a dicumarínicos⁽²⁰⁾.

En pacientes con EP estables hemodinámicamente se recomienda mantener la anticoagulación con heparina como mínimo 5 días y hasta que el INR sea mayor de 2 durante 24 horas.

ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS

Las recomendaciones para su uso se recogen en el Informe de posicionamiento terapéutico UT/V4/23122013⁽¹³⁾.

FIBRINOLISIS

El tratamiento de elección en los pacientes que presenten un EP agudo sintomático e inestabilidad hemodinámica es la fibrinólisis con rt-PA (100 mg en infusión continua durante 2 horas por vía periférica). Hay que tener en cuenta el riesgo de sangrado, cuya incidencia aumenta con la edad.

Los beneficios de la fibrinólisis no están del todo claros para aquellos pacientes que se presenten con EP de riesgo intermedio, aunque en estudios recientes demostraron la reducción en las necesidades progresivas de “escalada terapéutica”⁽²¹⁾. Los pacientes con riesgo intermedio-alto requieren una estrecha vigilancia de su estabilidad hemodinámica y por ello se recomienda su ingreso en UCI. Si se inestabilizan se recomienda realizar fibrinólisis.

EMBOLECTOMÍA

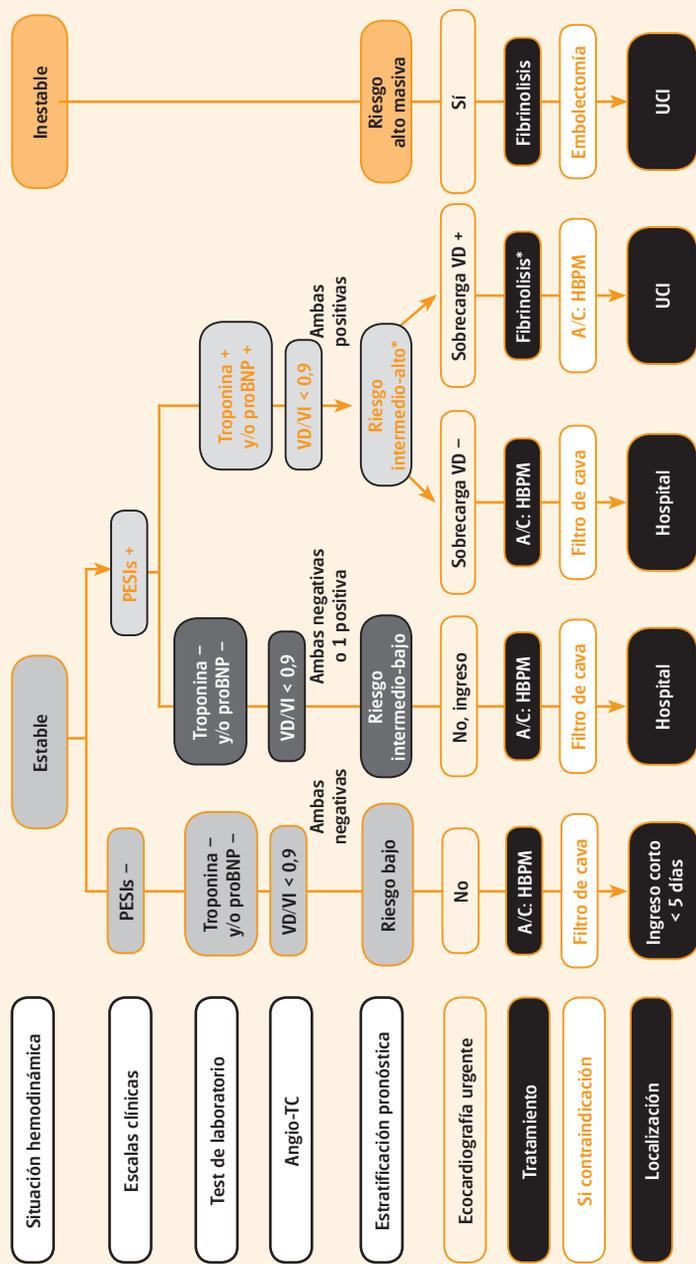
La embolectomía mediante catéter está indicada en casos muy seleccionados. Debería considerarse en pacientes con EP de alto riesgo (inestabilidad hemodinámica) con afectación de arterias pulmonares principales y cuando hay contraindicación para la fibrinólisis o esta ha fracasado⁽²²⁾.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

La oxigenoterapia está indicada para conseguir SaO₂ mayor al 92%. Los antiinflamatorios no esteroideos están indicados para control del dolor pleurítico. En casos de bajo gasto cardiaco y presiones sistémicas mantenidas se aconseja el tratamiento con dobutamina, mientras que en pacientes hipotensos se aconseja noradrenalina.



Figura 4. Estratificación pronóstica y algoritmo de tratamiento de la tromboembolia pulmonar aguda



A/C: anticoagulación. # En pacientes con PESIs = 0, la medición de marcadores analíticos y radiológicos es opcional. Si fuese alguno positivo, se clasificaría en riesgo intermedio-bajo.

*Indicado fibrinolisis si inestabilización hemodinámica en la evolución, se recomienda vigilancia en la UCI (Unidad de Cuidados Intensivos).

Adaptado de Konstantinides S, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. EHJ 2014; 335(43):3.033-80.



Seguimiento de la ETV

Los objetivos del seguimiento en un paciente que ha sufrido una ETV son: 1) establecer la duración del tratamiento anticoagulante para evitar recurrencias; 2) vigilancia clínica para iniciar exámenes de detección de neoplasia oculta; 3) descartar el desarrollo de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC); y 4) minimizar el síndrome posttrombótico de los miembros inferiores. Se recomienda el seguimiento protocolizado de los pacientes con ETV, con una aproximación multidisciplinar entre niveles asistenciales.

La duración del tratamiento del EP agudo requiere de un mínimo de 3-6 meses. La continuación del tratamiento anticoagulante de forma crónica exige hacer un balance entre el riesgo de recurrencia trombótica y el riesgo de complicaciones hemorrágicas⁽²²⁾ (escala RIETE de riesgo hemorrágico en tabla 7).

Tabla 7. Escala RIETE de riesgo hemorrágico en pacientes con ETEV en los 3 primeros meses de tratamiento anticoagulante modificada

Variable	Puntos
Hemorragia mayor reciente (1 mes).	2
Creatinina > 1,2 mg/dl.	1,5
Anemia.	1,5
Cáncer.	1
Presentación clínica como TVP (vs. EP).	1
Edad > 75 años con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular.	1
Estratificación de riesgo:	
Riesgo bajo: 0 puntos.	
Riesgo intermedio: 1-4 puntos.	
Riesgo alto: > 4 puntos.	

RIETE: Registro Internacional para la Enfermedad Tromboembólica Venosa; EP: embolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

Adaptado de Ruiz-Giménez N, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008; 100:26-31.

Recomendaciones en la anticoagulación⁽¹¹⁾

- En pacientes con EP provocado por factores de riesgo transitorios, quirúrgicos o no quirúrgicos, se recomienda tratamiento anticoagulante durante 3 meses.



- En pacientes con EP no provocado se recomienda tratamiento anticoagulante durante un mínimo de 3 meses, y valorar tratamiento indefinido en función del balance entre el riesgo de recurrencia y el riesgo de hemorragia.
- En pacientes con cáncer se recomienda tratamiento anticoagulante durante un mínimo de 3-6 meses, y valorar prolongar el tratamiento mientras el cáncer esté activo.
- En pacientes con un segundo episodio de EP no provocado se recomienda tratamiento anticoagulante indefinido.
- En los pacientes con indicación de anticoagulación indefinida se recomienda la reevaluación periódica de la indicación.
- Para el tratamiento anticoagulante a largo plazo de pacientes con EP se recomienda el uso de dicumarínicos con una diana de INR de 2,5 (2,0-3,0).
- Para el tratamiento anticoagulante a largo plazo de pacientes con EP secundario a cáncer se recomienda el uso de HBPM durante todo el tratamiento.

Pruebas a realizar durante el seguimiento

- Los estudios de hipercoagulabilidad no están justificados para definir la duración del tratamiento anticoagulante. Únicamente en los pacientes con TVP recurrente o en el EP de causa desconocida está justificada la realización de estos estudios.
- Estudio de neoplasia oculta: se recomienda hacer una correcta anamnesis y exploración física dirigida en búsqueda de datos de neoplasia. La necesidad de efectuar exámenes dirigidos para el diagnóstico de neoplasia vendrá condicionada por la presencia de datos en la historia clínica o exploración compatibles⁽²³⁾.
- Pruebas de imagen: estudios en los que se han realizado pruebas de imagen de seguimiento en el EP han demostrado un alto porcentaje de pacientes que presentan EP residual. El significado de estos hallazgos es incierto, por lo que no existen recomendaciones acerca de su realización.
- Ecocardiograma transtorácico: es la exploración que permite detectar aquellos casos que evolucionan a HPTEC. La tabla 8 muestra las recomendaciones para la realización de un ecocardiograma durante el se-



guimiento o antes de retirar la anticoagulación, o durante el seguimiento de aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar HPTEC^(24, 25). Estas recomendaciones son especialmente relevantes en los pacientes con síntomas o signos sugerentes de HPTEC.

Tabla 8. Indicaciones de ecocardiograma en el seguimiento

Indicaciones de ECO relacionadas con el EP agudo

Presión sistólica pulmonar > 50 mmHg en el ECO del EP agudo.

EP de alto riesgo (inestabilidad hemodinámica en fase aguda).

Signos de HPTEC crónica en el TAC de el EP agudo.

Indicaciones de ECO en el seguimiento

Síntomas y signos sugestivos de HPTEC (disnea, hemoptisis, síncope).

EP recurrente.

Síndrome antifosfolípido.

ECG con signos de hipertrofia de ventrículo derecho.

Modificado de referencias 24 y 25.

Sospecha clínica y detección de la hipertensión pulmonar obstructiva crónica

La metodología para la identificación de HPTEC en el seguimiento de los pacientes diagnosticados de EP agudo es objeto de controversia. La evidencia disponible no sustenta el *screening* de rutina de HPTEC después de un episodio agudo de EP y no existen recomendaciones en este sentido en las últimas guías clínicas publicadas por las sociedades europeas de cardiología y neumología⁽¹⁰⁾. Sin embargo, el seguimiento clínico coordinado entre los distintos niveles asistenciales es fundamental para realizar un diagnóstico precoz.

Para establecer la sospecha diagnóstica de HPTEC debemos considerar los antecedentes de EP y/o TVP, tanto de miembros inferiores como superiores. Merece una apreciación el hecho de que en la mitad de las TVP han existido EP asintomáticos,



que podrían evolucionar hacia una HPTEC. Otra consideración son las TVP asintomáticas, que a su vez pueden sufrir EP asintomáticos, y cuando la disnea a esfuerzos se instaura en el paciente es el resultado de una incompetencia en la resolución de los trombos en las arterias pulmonares.

Por consiguiente, un paciente con antecedentes de ETV que responda positivamente a una de las siguientes preguntas debería ser remitido a una consulta especializada para descartar HPTEC:

- ¿Ha presentado disnea con esfuerzos que antes del episodio de EP realizaba sin problemas?
- ¿No se ha recuperado totalmente de la disnea desde el episodio de EP?
- ¿Ha presentado palpitaciones, opresión torácica o desvanecimiento sin justificación conocida?
- ¿Presenta signos de insuficiencia cardiaca congestiva sin etiología o justificación conocida (ingurgitación yugular, edemas periféricos, ascitis)?

En Atención Especializada debe efectuarse una ecocardiografía transtorácica en los pacientes con antecedentes de EP y síntomas o signos (disnea, dolor torácico, mareo, síncope) sugestivos de HPTEC^(10, 11). Además debería realizarse un control estrecho de los pacientes con factores de riesgo para desarrollar HPTEC después de un episodio de EP agudo (EP recurrente, retraso diagnóstico desde el inicio de los síntomas, mayor carga trombótica), incluyendo especialmente aquellos con datos de disfunción de VD (BNP o NT-proBNP elevado) y aumento de presión arterial pulmonar sistólica en ese momento > 50 mmHg⁽²⁴⁾. En este subgrupo de pacientes sería recomendable realizar un ecocardiograma de control a los 3 meses del episodio agudo. Otro subgrupo de pacientes en los que debe realizarse un seguimiento cuidadoso, es aquel con signos de HPTEC en la angio-TC realizada para el diagnóstico de EP agudo⁽²⁵⁾.

Proceso de atención

La relación entre diferentes niveles asistenciales en enfermedades multidisciplinarias y complejas es importante para la eficiencia de la atención sanitaria al paciente.

La conexión y los canales de comunicación deberían establecerse y estar claros desde la instauración de la sospecha diagnóstica, durante el proceso diagnóstico y tras el alta por Atención Especializada. El seguimiento puede ser realizado por los



profesionales de Atención Primaria, quienes derivarán a revisión al nivel especializado cuando lo consideren necesario.

Entendiendo la HPTEC como la evolución infausta de un EP no resuelto y esta como la complicación más temida de la TVP, es necesario mantener una visión integradora.

La HPTEC es la más desconocida e infradiagnosticada, sin embargo, es un tipo de hipertensión pulmonar potencialmente curable, por lo que es necesario realizar un esfuerzo para aumentar el conocimiento de esta patología, tanto en Atención Primaria como Especializada, que permita identificar dos grupos de pacientes con un posible diagnóstico de HPTEC: los que presentan un antecedente de EP y desarrollan síntomas o signos sugestivos de HPTEC y los pacientes estudiados con sospecha inicial de hipertensión pulmonar, sin antecedente de EP.

Los recursos diagnósticos, con la excepción de algunos dispositivos en urgencias o en centros de salud con posibilidad de realización de ecografías venosas de miembros inferiores, se ubican en el ámbito de la Atención Especializada. El diagnóstico de EP pasa por la realización de una angio-TC y el diagnóstico de una HPTEC requiere de una infraestructura organizada hospitalaria.

El tratamiento de la TVP y la EP ha sido ya desarrollado previamente en este capítulo.

Respecto al diagnóstico de HPTEC en pacientes sin antecedente de EP, en Atención Especializada el diagnóstico inicial de sospecha de hipertensión pulmonar lo establecen diferentes médicos especialistas (cardiólogos, neumólogos, internistas o reumatólogos). La búsqueda de HPTEC debe realizarse sistemáticamente en todo paciente con hipertensión pulmonar, tenga o no antecedentes de tromboembolia pulmonar.

La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC) elaboraron en 2008 un documento de consenso que recoge los estándares asistenciales recomendados en hipertensión pulmonar⁽²⁶⁾. De acuerdo con este documento, la unidad clínica local de hipertensión pulmonar realizaría el estudio diagnóstico inicial de hipertensión pulmonar (analítica, radiografía de tórax, electrocardiograma, pruebas de función respiratoria, ecocardiograma, prueba de marcha de 6 minutos, gammagrafía de ventilación-perfusión, angio-TC). Si con este estudio preliminar el diagnóstico de sospecha es una HPTEC, el paciente debe recibir al menos 3 meses de anticoagulación para diferenciar la HPTEC de un episodio reciente de EP⁽³⁾. Los siguientes procedimientos diagnósticos a realizar serían el cateterismo cardiaco derecho y la arteriografía pulmonar.



En las recomendaciones del 5.º Simposium Mundial de Hipertensión Pulmonar (Niza 2013)⁽²⁷⁾ y en las últimas guías clínicas publicadas⁽³⁾ se remarca la necesidad de derivar todos los casos en que se sospecha HPTEC a unidades de referencia con un equipo multidisciplinar en HPTEC, que incluya cirujanos expertos para determinar la operabilidad (clase de recomendación I, nivel de evidencia C).

La unidad de referencia en HPTEC es un elemento clave en la atención integral de los pacientes que se está abordando dentro de un plan global de la European Union Committee of Experts on Rare Diseases^(28, 29). Para su desarrollo se requiere establecer estructuras en forma de redes asistenciales, para lo que es necesario⁽³⁰⁾:

- Contar con un marco geográfico y poblacional definido para esta patología (HPTEC).
- Conocer las características y recursos de las diversas unidades asistenciales o servicios de Atención Especializada implicados.
- Establecer criterios de derivación y de seguimiento conjuntos, garantizando la calidad de la asistencia y la seguridad del paciente.

Los requisitos fundamentales de la unidad de referencia de HPTEC⁽³¹⁾ son: 1) unidad multidisciplinar, con un coordinador asistencial que garantice la coordinación de la atención a los pacientes y familias por parte de los todos servicios implicados; 2) cardiólogos, neumólogos, intensivistas y radiólogos con experiencia en la evaluación de estos pacientes de al menos 3 años; 3) cirujanos con experiencia acreditada en la realización de la endarterectomía pulmonar (mínimo de 30 cirugías en los últimos 5 años); 4) perfusionistas y anestesiólogos expertos en el manejo de oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO). Asimismo, debe disponer de un programa para traslado y acomodación de pacientes de alto riesgo que requieran un tratamiento urgente y de un servicio de atención continuada de 24 h.

La unidad de referencia en HPTEC debe estar comprometida con la excelencia^(26, 27, 31), teniendo protocolos normalizados de trabajo que deben ser conocidos y utilizados por todos los profesionales, que deben revisarse, auditarse y actualizarse con una periodicidad preestablecida. Se debe disponer de un sistema de información que permita auditar los resultados, siendo recomendable la participación en el Registro Español de Hipertensión Pulmonar (REHAP). Los indicadores de procedimiento más relevantes son: la mortalidad en los primeros 30 días tras la cirugía, la proporción entre pacientes evaluados y cirugías realizadas, y el número de complicaciones/*exitus* relacionados con los procedimientos.



La misión de las unidades de referencia en HPTEC⁽²⁸⁻³²⁾ es:

- Fomentar el desarrollo de la técnica quirúrgica de la endarterectomía pulmonar.
- Impulsar y favorecer la accesibilidad de los pacientes con HPTEC para ser evaluados por un equipo multidisciplinar experto que decida sobre la operabilidad del paciente y recomiende las opciones terapéuticas idóneas.
- Desarrollar programas de formación continuada para los profesionales sanitarios de la unidad de referencia, de otros hospitales (fundamentalmente los centros que trabajen de forma coordinada con la unidad) y de otros niveles asistenciales implicados en la atención a estos pacientes, que permita incrementar el diagnóstico de la HPTEC y la selección del tratamiento idóneo.

La coordinación entre la unidad de referencia en HPTEC y la unidad clínica local debe estar basada en la comunicación fluida y en el trabajo con protocolos de actuación conjuntos^(8, 9), en los que se especifiquen las opciones terapéuticas del paciente, las pautas de seguimiento establecidas y el plan de revisiones⁽³⁰⁾.

La derivación de un paciente con HPTEC de una unidad clínica local a una unidad de referencia debe realizarse asegurando la continuidad asistencial del paciente; para ello es imprescindible una comunicación fluida entre ambas unidades, que incluya^(26, 31, 32):

- Realización de un informe completo de derivación del paciente de la unidad clínica local a la unidad de referencia, que incluya: antecedentes de embolia de pulmón y de trombosis venosa profunda, fecha del último episodio trombótico y duración de la anticoagulación, síndrome de hipercoagulabilidad (especialmente anticuerpos antifosfolípidos), clase funcional, gammagrafía V-Q, pruebas de función respiratoria y gasometría arterial basal, prueba de marcha de 6 minutos e imágenes de angio-TC.
- Realización de un informe completo de la unidad de referencia a la unidad clínica local en cada visita del paciente, que incluya los datos sobre la evaluación diagnóstica y terapéutica realizados: informe completo del cateterismo cardiaco derecho y arteriografía pulmonar, valoración de la operabilidad del paciente y selección de la mejor opción terapéutica.
- Establecimiento de vías rápidas de comunicación entre la unidad clínica local y el personal de la unidad de referencia (teléfono, fax, correo elec-



trónico, página web). La telemedicina, apoyada en las tecnologías de la información y la comunicación (TIC), puede proporcionar herramientas (videoconferencia, telerradiología) para facilitar este contacto.

- En la unidad de referencia se incluirá en el informe de alta de la cirugía de endarterectomía pulmonar el plan de cuidados (oxigenoterapia, rehabilitación, recomendaciones de anticoagulación), el tratamiento médico, así como el plan de revisiones.
- Seguimiento regular en la unidad clínica local del paciente, incluyendo la realización de otras técnicas diagnósticas o terapéuticas (colocación de filtro de vena cava inferior, rehabilitación) y la provisión de cuidados urgentes.

Bibliografía

1. Kakkar VV, De Lorenzo F. Prevention of venous Thromboembolism in general surgery. *Bailliere's Clinical Haematology* 1998; 11(3):605-19.
2. National Institute for Health and Critical Excellence. CG144 venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. NICE clinical guidelines 2012 [acceso Feb 2013]. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/cg.
3. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl.):e278S-e325S.
4. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350:1795-8.
5. Di Nisio, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *Journal Thrombosis and Haemostasis* 2007; 5:296-304.
6. Gibson NS, Schellong SM, Kheir DY, et al. Safety and sensitivity of two ultrasound strategies in patients with clinically suspected deep venous thrombosis: a prospective management study. *J Thromb Haemost* 2009; 7:2.035-41.
7. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, et al. American College of Chest Physicians. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl.): e351S-418S.
8. Magaña M, Bercovitch R, Fedullo P. Diagnostic Approach to Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in the Critical Care Setting. *Crit Care Clin* 2011; 27:841-67.



9. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:419S-94S.
10. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal* 2014. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu283.
11. Uresandi F, et al. Consenso nacional sobre el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento de los pacientes con tromboembolia pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2013; 49:534-47.
12. Konstantinides S, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *EJH* 2014; 335(43):3.033-80.
13. Informe de posicionamiento terapéutico UT/V4/23122013. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Fecha de publicación: 23 de diciembre de 2013. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
14. Klok FA, Kruisman E, Spaan J, et al. Comparison of the revised Geneva score with the Wells rule for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2008; 6:40-4.
15. Stein PD, Woodard PK, Weg JG, et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: Recommendations of the PIOPED II Investigators. *Radiology* 2007; 242:15-21.
16. Moores L, King CS, Holley AB. Current Approach to the Diagnosis of Acute Nonmassive Pulmonary Embolism. *Chest* 2011; 140:509-18.
17. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, et al. Acute Pulmonary Embolism: Sensitivity and Specificity of Ventilation-Perfusion Scintigraphy in PIOPED II Study *Radiology* 2008; 246:941-6.
18. Lankeit M, Gómez V, Wagner C, et al. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria. Pulmonary Embolism Study Group. A strategy combining imaging and laboratory biomarkers in comparison with a simplified clinical score for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2012; 141:916-22.
19. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, et al. For the RIETE investigators. Simplification of the Pulmonary Embolism Severity Index for prognosticating patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010; 170:1.383-9.
20. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004; 140:175-83.
21. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. PEITO Investigators. Fibrinolysis for patients with Intermediate-Risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014; 370:1.402-11.



22. Kucher N. Catheter Embolectomy for Acute Pulmonary Embolism. *Chest* 2007; 132:657-63.
23. Van Doormaal FF, Terpstra W, Van der Griend R, et al. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *J Thromb Haemost* 2011; 9:79-84.
24. Klok FA, Van der Hulle T, Den Exter PL, et al. The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmonary embolism. *Blood Rev* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2014.07.003>.
25. Guérin L, Couturaud F, Parent F, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014; 112:598-605.
26. Barberà 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.
27. Kim NH, MD, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *JACC* 2013; (Suppl. D):62:25.
28. EUCERD Workshop Report. National centres of expertise for rare diseases & European collaboration between centres of expertise. Luxembourg 21-22 March 2011. <http://www.EUCERD.eu/upload/file/EUCERDworkshop.pdf>.
29. EUCERD Recommendations on Quality Criteria for Centres of Expertise for Rare Diseases in Member States, 24 October 2011. <http://www.EUCERD.eu/upload/file/EUCERDRecommendationCE.pdf>.
30. Máster en Calidad 2013-2014. http://www.mssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/EEyRR_org.htm.
31. Criterios, acordados por el Consejo Interterritorial, que deben cumplir los CSUR para ser designados como de referencia del Sistema Nacional de Salud en Hipertensión Pulmonar Compleja. <https://www.mssi.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia>.
32. National audit of pulmonary hypertension 2013. NHS standard contract for pulmonary thromboendarterectomy (adults and adolescents) from the United Kingdom. <http://www.nhs.uk>.



Diagnóstico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Dra. Isabel Blanco Vich

Médico Especialista en Neumología. Servicio de Neumología. Hospital Clínic de Barcelona

Introducción

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) constituye una de las principales causas de hipertensión pulmonar (HP) grave⁽¹⁾, con una morbimortalidad significativa. Sin embargo, dicha enfermedad está francamente infradiagnosticada y su prevalencia es aún desconocida. Se caracteriza por la existencia de trombos organizados intraluminalmente, estenosis y/u obliteración de las arterias pulmonares que persisten más allá de 3 meses tras una correcta anticoagulación. La consecuencia es el aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP), que condiciona la HP y que puede evolucionar hasta el fallo cardíaco derecho, a medida que progresa la enfermedad.

En base a estudios recientes, se estima que la incidencia de HPTEC tras un episodio agudo de embolismo pulmonar (EP) podría oscilar entre el 0,57 y el 9,1%⁽²⁻⁵⁾. Sin embargo, aproximadamente el 25% de los pacientes con HPTEC no han tenido, aparentemente, clínica de episodio de EP agudo previo.

Diagnóstico de HPTEC

CONCEPTO

El diagnóstico de HPTEC se fundamenta en una serie de manifestaciones clínicas (disnea de esfuerzo, fatiga) que aparecen como consecuencia de uno o varios trombos que obstruyen el lecho vascular pulmonar y ocasionan el aumento de la RVP (tabla 1). Por consiguiente, el diagnóstico se establece en base a tres aspectos fundamentales: la clínica, la detección y caracterización de las lesiones trombóticas mediante técnicas de imagen, y la evaluación hemodinámica.



Tabla 1. Criterios diagnósticos de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Manifestaciones clínicas	Disnea de esfuerzo, fatiga, dolor torácico, presíncope o síncope, signos de fallo cardiaco derecho.
Lesiones vasculares	Obstrucción de las arterias pulmonares principales o de su ramificaciones (tras más de 3 meses de anticoagulación).
Trastorno hemodinámico	Presión arterial pulmonar media ≥ 25 mmHg con presión de enclavamiento arterial pulmonar ≤ 15 mmHg, con aumento de la resistencia vascular pulmonar (≥ 250 din·s·cm ⁻⁵).

Adaptado de Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:D92-9.

FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA

La HPTEC es el resultado de la obstrucción del lecho vascular pulmonar tras uno o varios episodios de EP no resueltos. La HPTEC se puede presentar tras un episodio de EP agudo asintomático, único o recurrente, que ha pasado desapercibido; o bien como consecuencia de un EP agudo, que no se ha resuelto tras más de 3 meses de tratamiento anticoagulante correcto. En el primero de los casos, que suele producirse en un porcentaje elevado de pacientes, el diagnóstico de HPTEC se establece durante el estudio etiológico exhaustivo de pacientes a quienes se ha detectado HP, habiéndose descartado la existencia de hipertensión arterial pulmonar (HAP) y de otras causas conocidas de HP (enfermedad cardiaca izquierda, enfermedades respiratorias crónicas). En esta situación, el diagnóstico de HPTEC se establece poniendo de manifiesto la existencia de defectos de perfusión o lesiones que ocluyen el lecho vascular pulmonar empleando pruebas de imagen. En la segunda forma de presentación clínica, que ocurre en un porcentaje no despreciable de casos, el episodio de EP agudo cursa con repercusión hemodinámica (síncope, signos de bajo gasto cardiaco, hipotensión) y compromiso cardiaco secundario valorado mediante ecocardiografía o tomografía computarizada (TC). A pesar de tratamiento anticoagulante correcto, a los 3-6 meses del episodio agudo el paciente refiere clínica de disnea durante el esfuerzo, y en el estudio hemodinámico pulmonar se confirma la existencia de HP.



Las alteraciones en la coagulación, tales como los estados de hipercoagulabilidad, la esplenectomía, las derivaciones ventrículo-atriales para el tratamiento de la hidrocefalia, las vías centrales endovenosas, la enfermedad inflamatoria intestinal y la osteomielitis parecen ser los factores de riesgo más frecuentes para el desarrollo de HPTEC⁽⁶⁾. Sin embargo, la ausencia de dichos factores de riesgo, así como la ausencia de un episodio previo conocido de EP, no excluye el diagnóstico de HPTEC.

CUADRO CLÍNICO

Historia clínica

El diagnóstico de HPTEC requiere una historia clínica detallada y una exploración física compatible. Los síntomas son intermitentes y aparecen cuando la afectación vascular supone un compromiso de más del 60% de la vasculatura pulmonar⁽⁷⁾.

Los síntomas más frecuentes son disnea de esfuerzo, episodios sincopales o presincopales con el esfuerzo, dolor torácico, fatiga, tos y hemoptisis. Dada la poca especificidad de estos síntomas y su aparición gradual, es frecuente que el diagnóstico se establezca tardíamente. El síncope y el dolor torácico durante el ejercicio orientan a una mayor limitación del gasto cardiaco.

El curso clínico de la HPTEC es, al menos en los estadios más iniciales, episódico, con largos periodos de "luna de miel" (*honey moon*) asintomáticos o con mínimos síntomas, y en general, su evolución es menos insidiosa que la de la HAP.

Durante la recogida de datos en la entrevista personal es necesario profundizar sobre los acontecimientos después del EP agudo, puesto que no es infrecuente que el paciente permanezca con clínica tras un episodio de EP reconocido y tratado correctamente, pero sin confirmación de la resolución de los defectos de perfusión mediante pruebas de imagen. Del mismo modo, es necesario interrogar sobre los factores de riesgo asociados a HPTEC.

Como en otras formas de hipertensión pulmonar, es importante definir en qué medida la enfermedad limita las actividades de la vida diaria, mediante la escala de clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) modificada (escala de la World Health Organization, WHO) (tabla 2), que tiene utilidad pronóstica, terapéutica y en el seguimiento clínico.



Tabla 2. Escala de clase funcional de la World Health Organization (WHO)

Clase I	Pacientes con hipertensión pulmonar que no produce limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa disnea, fatiga, dolor torácico ni episodios presincoales.
Clase II	Pacientes con hipertensión pulmonar que produce una ligera limitación de la actividad física. Los pacientes están confortables en reposo. La actividad física ordinaria causa disnea, fatiga, dolor torácico o episodios presincoales.
Clase III	Pacientes con hipertensión pulmonar que produce una marcada limitación de la actividad física. Los pacientes están confortables en reposo. La actividad física, incluso menor de la ordinaria, causa disnea, fatiga, dolor torácico o episodios presincoales.
Clase IV	Pacientes con hipertensión pulmonar con incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin síntomas. Los pacientes manifiestan signos de insuficiencia cardiaca derecha. Puede presentarse disnea y/o fatiga incluso en reposo. La sensación de malestar aumenta con cualquier actividad física.

Exploración física

Los signos físicos más frecuentes son: refuerzo y/o desdoblamiento del segundo tono cardíaco en el foco pulmonar, frémito palpable en el borde esternal izquierdo, soplo sistólico de insuficiencia tricuspídea y soplo diastólico de insuficiencia pulmonar que se percibe en el borde esternal izquierdo (soplo de Graham-Steel). Cuando existe disfunción del VD se observa aumento de la presión venosa yugular, aumento de la onda “v” del pulso yugular, ingurgitación yugular, reflujo hepatoyugular, edemas maleolares, hepatomegalia y, en ocasiones, ascitis. La auscultación pulmonar, a diferencia de lo que ocurre en la HAP, suele ser anormal. Destaca la presencia de ruidos pulmonares sobreañadidos, tipo estertores gruesos, en aquellas áreas que corresponden a ramas de arterias pulmonares parcialmente ocluidas.

La presencia de edema en una extremidad inferior es sugestivo de trombosis venosa profunda y debería considerarse como un factor de riesgo sobreañadido ante la sospecha de HPTEC.



Exámenes complementarios

Los objetivos de las pruebas diagnósticas en los pacientes con HPTEC son: determinar la existencia de la misma en pacientes con antecedentes de EP agudo, sintomático o asintomático, o en presencia de factores de riesgo, caracterizar la extensión de las lesiones y valorar la repercusión hemodinámica.

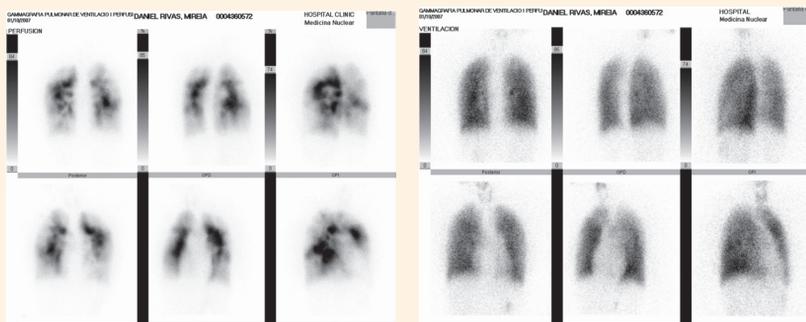
- Radiografía de tórax: habitualmente existe ensanchamiento de las arterias pulmonares principales y de sus ramas proximales, con disminución de la vascularización periférica. Es frecuente el aumento del tamaño de la silueta cardíaca por crecimiento de la aurícula o del ventrículo derecho (VD). La presencia de áreas de hipovascularización y/o infiltrados triangulares periféricos sugestivos de infartos pulmonares son los hallazgos más característicos de la HPTEC. Sin embargo, en un porcentaje no despreciable de los casos la radiografía de tórax puede ser normal.
- Electrocardiograma: se desconoce en qué porcentaje de casos es anormal. Los hallazgos más comunes son: desviación del eje QRS hacia la derecha, signos de hipertrofia del VD con ondas R monofásicas en V1 y ondas S persistentes en V5-V6, signos de sobrecarga de VD con inversión de ondas T en precordiales derechas o bloqueo de rama derecha, y crecimiento auricular derecho.
- Analítica y estudio de hipercoagulabilidad: la existencia de un estado de hipercoagulabilidad es uno de los factores más frecuentemente implicados en la ETV. Sin embargo, tan solo una minoría de los pacientes con ETV tienen déficit de proteínas inhibitoras de la coagulación, como las proteínas C y S y la antitrombina III. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos es también causa frecuente de fenómenos trombóticos. Una importancia menor parece tener el sistema fibrinolítico, con alteraciones tales como el déficit de plasminógeno o niveles altos del inhibidor-1 del activador del plasminógeno. También puede considerarse muy rara la homocistinuria como causa de ETV. Más recientemente se han identificado dos trombofilias relativamente frecuentes: la resistencia a la proteína C activada asociada a una mutación en el gen del factor V de Leiden y una variante del gen de la protrombina, que favorecen estados de hipercoagulabilidad y consecuentemente ETV. De todos modos, el cribaje de factores de hipercoagulabilidad debe realizarse en todos los pacientes con HPTEC confirmada.



- Exploración funcional respiratoria: permite evaluar la repercusión sobre la función respiratoria. La alteración más frecuente es la disminución de la capacidad de difusión de CO (DLCO). También puede observarse una alteración ventilatoria restrictiva de grado moderado, con disminución de la capacidad vital y de la capacidad pulmonar total (TLC).
- Gasometría arterial: el gradiente alveolo-arterial de oxígeno está aumentado desde estadios iniciales de la enfermedad; posteriormente, la presión parcial de oxígeno (PaO₂) disminuye.
- Ecocardiograma: la ecocardiografía con técnica de *doppler* es un examen imprescindible como método de cribaje de la HP, dado que permite estimar de forma no invasiva la presión de la arteria pulmonar (PAP) y valorar las características de las cavidades cardíacas derechas. Suele observarse dilatación e hipertrofia del VD. El ventrículo izquierdo suele ser de tamaño reducido con ligero aumento del grosor del septo interventricular, que puede estar aplanado y con movimiento paradójico. En la mayoría de los casos existe insuficiencia tricuspídea, lo cual permite calcular el gradiente de presión sistólica entre la aurícula y el VD a partir de la velocidad pico del flujo regurgitante transtricuspídeo. A partir de este cálculo se estima la presión sistólica de la arteria pulmonar. En una proporción significativa de pacientes existe derrame pericárdico que suele asociarse a insuficiencia de VD, por lo que su hallazgo constituye un factor de mal pronóstico.
- Gammagrafía pulmonar: la gammagrafía de ventilación-perfusión pulmonar con macroagregados de albúmina marcados con Tc99 es la exploración complementaria de elección para descartar HPTEC (figura 1). Si el resultado de la gammagrafía es normal o de baja probabilidad de EP en un paciente con hipertensión pulmonar, prácticamente se descarta HPTEC. En casos de alta sospecha con gammagrafía no concluyente debería realizarse una angio-TC y/o una arteriografía pulmonar a fin de confirmar con certeza la existencia del proceso tromboembólico (8-11).
- Tomografía computarizada (TC): se realiza una TC con contraste endovenoso o angio-TC cuando se sospecha HPTEC. A su vez, la TC permite detectar pequeños trombos en las arterias pulmonares y a su vez evaluar el parénquima pulmonar. Los hallazgos más frecuentes son: existencia de material trombótico crónico en las arterias pulmonares, aumento de flujo en arterias bronquiales que se muestran hipertróficas, variabilidad en el tamaño o distribución de las arterias pulmonares, infartos pulmonares y patrón en mosaico. A pesar de su gran utilidad, la existencia de una TC “negativa” no descarta el diagnóstico de HPTEC.



Figura 1. Gammagrafía de ventilación-perfusión de un paciente diagnosticado de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica



Se observan múltiples defectos de perfusión bilaterales no congruentes con la ventilación. Imágenes cedidas por el Hospital Clínic. Se mantiene el anonimato del paciente.

- **Pruebas de esfuerzo:** la medición objetiva de la tolerancia al esfuerzo puede realizarse con pruebas sencillas (prueba de marcha de 6 min –PM6M–) o complejas (prueba de esfuerzo cardiopulmonar). Habitualmente se utiliza la PM6M, dado que sus resultados se correlacionan con el pronóstico, el estado hemodinámico y la clase funcional. En la prueba de esfuerzo cardiopulmonar se observa reducción de la carga tolerada, del consumo pico de oxígeno, del umbral láctico, del pulso de oxígeno y de la eficiencia ventilatoria.
- **Estudio hemodinámico pulmonar:** es el principal examen diagnóstico de la HPTEC, dado que lo confirma, proporciona información sobre la gravedad y pronóstico de la enfermedad, y permite evaluar el grado de reversibilidad de la hipertensión, independientemente de la causa. Su realización es imprescindible, al menos, para establecer el diagnóstico de hipertensión pulmonar, y se define por la presencia de una PAP media ≥ 25 mmHg, con valor normal de presión arterial de enclavamiento pulmonar (PAWP ≤ 15 mmHg). Durante el cateterismo debe valorarse el grado de reversibilidad de la hipertensión mediante la prueba de reactividad vascular pulmonar (PRVP), en la que se estudian los cambios hemodinámicos agudos producidos por vasodilatadores de acción rápida (óxido nítrico –NO– inhalado o prostaciclina iv). Aunque en la HPTEC no está claramente establecido, el resultado de la prueba determina el plan



terapéutico⁽¹²⁾ y el pronóstico⁽¹³⁾. Skoro-Sajer et al.⁽¹³⁾ han demostrado que la reactividad vascular pulmonar correlaciona con el pronóstico de la HPTEC, de manera que aquellos pacientes en los que disminuye la PAP media $\geq 10\%$ tras la administración de NO inhalado, presentan mayor supervivencia tras la endarterectomía pulmonar.

Las mediciones de la PAP, el gasto cardiaco, la RVP y la presión de aurícula derecha aportan información sobre la gravedad de la enfermedad y, consecuentemente, proporcionan información importante sobre la posibilidad quirúrgica (operabilidad) y el pronóstico de la enfermedad. La presencia de gasto cardiaco bajo y/o de RVP muy elevada son indicadores de mal pronóstico tras la endarterectomía.

Habitualmente se realiza en combinación con la angiografía pulmonar, puesto que la afectación vascular y el criterio hemodinámico son los que nos confirman el diagnóstico, nos informan de la gravedad y del pronóstico de la enfermedad⁽¹⁴⁾. En la HPTEC, durante el estudio hemodinámico, debe valorarse el grado de reversibilidad de la hipertensión mediante la PRVP tras la administración de vasodilatadores de acción rápida. Dicha respuesta aguda vasodilatadora predice la RVP posquirúrgica y al año de seguimiento, y consecuentemente la recurrencia o persistencia de la hipertensión pulmonar, así como su supervivencia. Por todo ello, el cateterismo cardiaco derecho y la prueba vasodilatadora son imprescindibles en el diagnóstico de la HPTEC y dichas exploraciones deben realizarse en centros de referencia.

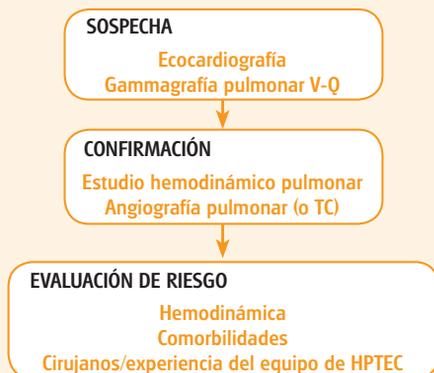
- Angiografía pulmonar: hasta la fecha, sigue siendo la herramienta “gold standard” en el proceso diagnóstico de la HPTEC, previo a la cirugía. Permite identificar la obstrucción vascular, la localización y extensión del trombo y, consecuentemente, establecer la indicación quirúrgica.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO

La figura 2a muestra el algoritmo para el diagnóstico y la evaluación de la HPTEC⁽¹⁵⁾. En concordancia con las dos formas de presentación clínica de la enfermedad, se establecerían dos esquemas diagnósticos. En la figura 2b se muestra el algoritmo en el caso de EP agudo que cursa con hipertensión pulmonar. En la figura 2c se muestra el esquema considerando aquellos pacientes en que se evidencian alteraciones de la gammagrafía de ventilación-perfusión dentro del estudio etiológico de una hipertensión pulmonar ya conocida.

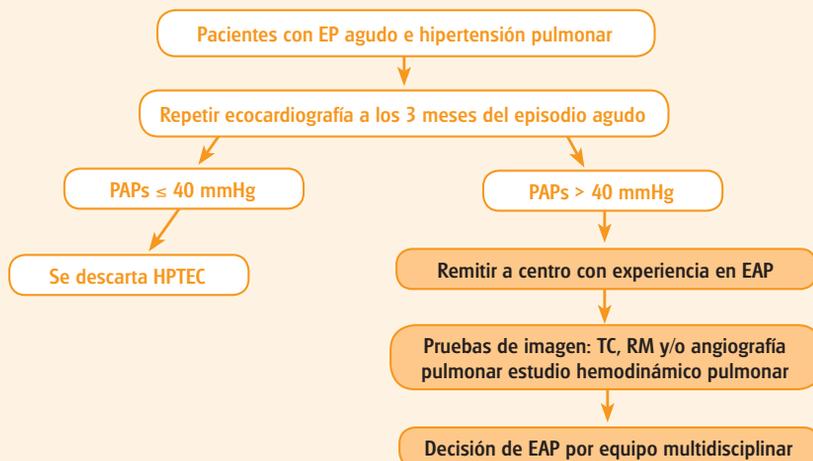


Figura 2a. Algoritmo diagnóstico en la HPTEC



Adaptado de Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62:D92-9.

Figura 2b. Embolismo pulmonar agudo con hipertensión pulmonar

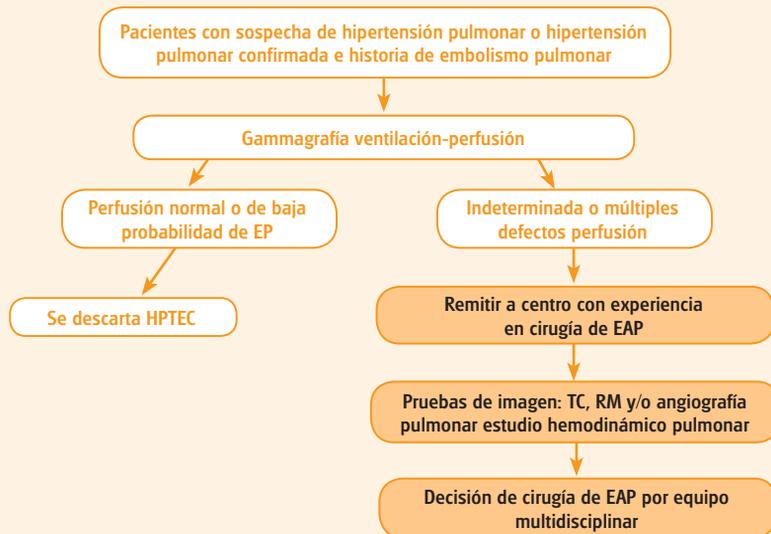


El EP agudo que cursa con hipertensión pulmonar en la fase aguda debe controlarse a partir de los 3 meses de tratamiento anticoagulante correcto con el fin de detectar aquellos casos que puedan desarrollar HPTEC.

Adaptado de Blanco I, Barberà JA. Diagnóstico clínico y hemodinámico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Arch Bronconeumol 2009; 45(Supl. 6):15-20.



Figura 2c. Estudio de paciente con hipertensión pulmonar



La gammagrafía de ventilación-perfusión es la exploración de cribaje esencial ante la sospecha de HPTEC, puesto que una distribución de la perfusión normal la descarta. Cuando en la distribución de la perfusión existen defectos indeterminados, segmentarios o subsegmentarios bilaterales, el diagnóstico más probable es el de HPTEC. En este caso deben realizarse otras exploraciones de imagen complementarias (TC, RM y/o angiografía pulmonar). El estudio hemodinámico pulmonar suele realizarse al mismo tiempo que la angiografía pulmonar.

V-Q: ventilación-perfusión; EP: embolismo pulmonar; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica por ecocardiografía; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética; EAP: endarterectomía pulmonar.

Adaptado de Blanco I, Barberà JA. Diagnóstico clínico y hemodinámico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Arch Bronconeumol 2009; 45(Supl. 6):15-20.

Un aspecto crítico en el manejo clínico de los pacientes con HPTEC es la decisión sobre la indicación de tratamiento quirúrgico mediante endarterectomía pulmonar. En dicha decisión influyen varios aspectos: 1) el estado clínico del paciente; 2) la localización (accesibilidad) de las lesiones; 3) el estado hemodinámico; 4) la experiencia del equipo médico-quirúrgico; y 5) la voluntad del paciente. Dado que la endarterectomía pulmonar es un procedimiento de elevada complejidad que requiere experiencia en su ejecución y cuidados perioperatorios, su realización se concentra en un número reducido de centros de referencia en dicho procedimiento⁽¹⁶⁾. Asimismo, un factor esencial en la indicación de la intervención es la decisión



del propio cirujano, en función de su experiencia y capacitación, ante cada caso concreto. De hecho, en la clasificación actual de la HPTEC se han eliminado los subgrupos “proximal”/“distal”, precisamente porque lo importante no es tanto la localización como la accesibilidad quirúrgica, en la que intervienen la experiencia y capacitación del equipo médico-quirúrgico que maneja la HPTEC. Por todo ello, las guías clínicas actuales^(15, 16) recomiendan que todos los pacientes con HPTEC sean evaluados en centros con experiencia en endarterectomía pulmonar, en los que un equipo multidisciplinar analiza la viabilidad de la opción quirúrgica (figura 2). No es aconsejable que médicos sin experiencia en endarterectomía pulmonar tomen la decisión de excluir esta opción terapéutica.

Habitualmente, el estudio hemodinámico de confirmación de la hipertensión pulmonar se realiza en combinación con la angiografía pulmonar. Basados en el estudio de Skoro-Sajer *et al.*⁽¹³⁾, consideramos que durante el estudio hemodinámico debe valorarse el grado de reversibilidad de la hipertensión mediante la prueba vasodilatadora, dado que la respuesta positiva se asocia a una evolución posoperatoria más favorable. Por todo ello, consideramos que el estudio hemodinámico con prueba vasodilatadora y la angiografía pulmonar es preferible hacerlos en el mismo centro de referencia donde se valore la indicación quirúrgica, puesto que los resultados de dichos exámenes constituyen elementos esenciales en dicha valoración.

Conclusión

El diagnóstico de HPTEC se establece por la presencia de fenómenos trombóticos pulmonares e hipertensión pulmonar tras más de 3 meses de tratamiento anticoagulante correcto. Constituye una de las mayores causas de HP severa, y se incluye en el grupo 4 de la clasificación actual de hipertensión pulmonar establecida en Niza 2013⁽⁴⁾, y debe evaluarse detenidamente cuando existe sospecha clínica. Se debe realizar gammagrafía de ventilación-perfusión en todos estos pacientes, puesto que una prueba con perfusión normal o de baja probabilidad de EP excluye la HPTEC. Los pacientes con historia clínica o hallazgos compatibles con HPTEC deben evaluarse en centros de referencia. La angiografía pulmonar para evaluar la operabilidad debe realizarse en el centro donde se vaya a realizar la intervención quirúrgica (endarterectomía pulmonar).

Bibliografía

1. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, *et al.* Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:D34-41.



2. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33:325-31.
3. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345:1465-72.
4. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension--not so rare after all. *N Engl J Med* 2004; 350:2.236-8.
5. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350:2.257-64.
6. Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2007; 115:2.153-8.
7. Lang IM, Klepetko W. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an updated review. *Curr Opin Cardiol* 2008; 23:555-9.
8. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34:1.219-63.
9. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123:1.788-830.
10. Mehta S, Helmersen D, Provencher S, et al. Diagnostic evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical practice guideline. *Can Respir J* 2010; 17:301-34.
11. Wilkens H, Lang I, Behr J, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol* 2011; 154(Suppl. 1):S54-60. DOI: 10.1016/S0167-5273:4.
12. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:S78-84.
13. 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.
14. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113:2.011-20.
15. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:D92-9.
16. Barberà 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.



T

Tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Dr. Joan Albert Barberà

Consultor Senior. Servicio de Neumología. Coordinador de la Unidad de Hipertensión Pulmonar. Hospital Clínic de Barcelona

El tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) tiene tres elementos principales:

- Anticoagulación permanente.
- Extracción quirúrgica del material fibro-trombótico.
- Tratamiento de la vasculopatía periférica.

Anticoagulación

Todos los pacientes con HPTEC deben recibir anticoagulación indefinida con el fin de prevenir la trombosis *in situ* y el tromboembolismo recurrente⁽¹⁾. Los fármacos de elección son los antivitamina K (acenocumarol, warfarina), que se deben ajustar a un *international normalized ratio* (INR) de entre 2 y 3.

El papel de los nuevos anticoagulantes orales (dabigatrán, rivaroxaban, apixaban) en esta situación clínica no está establecido, por lo que no se recomienda su empleo. Asimismo, algunos nuevos anticoagulantes orales pueden presentar interacciones con fármacos empleados en el tratamiento de la vasculopatía periférica, como son los antagonistas de los receptores de endotelina o los inhibidores de fosfodiesterasa-5.

La colocación de un filtro en la vena cava inferior no es obligada en la HPTEC, dado que las lesiones pulmonares no siempre son debidas a trombos en extremidades inferiores⁽²⁾. Por consiguiente, la indicación de colocación de filtro en la vena cava inferior seguirá las mismas recomendaciones establecidas en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica^(3, 4).



Tratamiento quirúrgico

La cirugía de endarterectomía pulmonar (EAP) es el tratamiento de elección de la HPTEC en los casos en que se estime que esta intervención permitirá la extracción de una cantidad significativa de material fibro-trombótico de las arterias pulmonares. La EAP es el único tratamiento que puede lograr la curación de la HPTEC y es apropiada para más del 60% de los pacientes⁽⁵⁾.

La EAP consiste en la extracción quirúrgica del material trombótico intravascular organizado, la capa íntima engrosada, a la cual aquel está firmemente adherido, y parte de la capa muscular. Para realizar el procedimiento es necesario identificar un plano de disección en las arterias principales (figura 1-A y 1-B) que permita la separación completa de la capa íntima, la cual se prosigue en los vasos lobares, segmentarios y subsegmentarios, hasta las regiones más distales posibles, extirpando un verdadero “molde” del árbol arterial pulmonar (figura 1-C).

Figura 1. Endarterectomía pulmonar

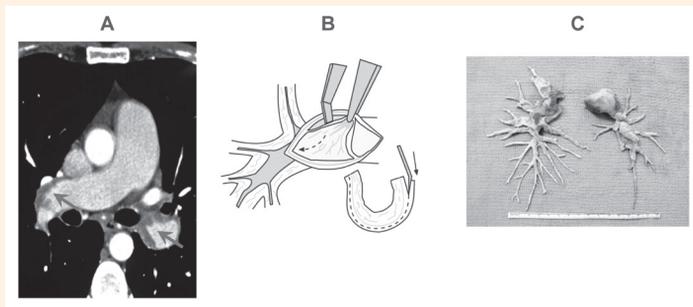


Imagen B: Dartevelle P. Eur Respir J 2004; 23:637-48.

La endarterectomía debe ser bilateral y completa, es decir, extirpando el material fibrotrombótico más periférico. Para ello se requiere esternotomía media, circulación extracorpórea y pausas de parada circulatoria completa que permitan visualizar adecuadamente el árbol vascular⁽⁶⁾. Para evitar el posible daño cerebral durante la parada circulatoria, estas se limitan a una duración menor de 20 minutos por lado y se realizan en hipotermia profunda de entre 18 y 20 °C^(6, 7).

La intervención proporciona unos excelentes resultados, con un porcentaje de curación de la hipertensión pulmonar [valor de presión arterial pulmonar media (PAPm) posoperatorio < 25 mmHg] cercano al 50%, mejoría de la hemodinámica y de la tolerancia al esfuerzo francas, y buena supervivencia a largo plazo⁽²⁾.



La EAP no está exenta de complicaciones y requiere de experiencia, tanto del procedimiento quirúrgico como del manejo perioperatorio⁽⁶⁾. La mortalidad en el periodo posoperatorio en los centros con mayor experiencia es actualmente del 4-5%. En un registro en el que se incluyeron 386 pacientes de 26 centros expertos europeos y uno canadiense, la mortalidad en el posoperatorio inmediato fue del 4,7%⁽⁸⁾. La mortalidad posoperatoria publicada en los dos centros que realizan endarterectomía pulmonar en España es del 5 y 6%, Madrid y Barcelona, respectivamente^(9, 10).

Las complicaciones posoperatorias más frecuentes son el edema de reperfusión y la hipertensión pulmonar persistente tras la cirugía. La aparición de complicaciones guarda relación con el estado hemodinámico preoperatorio, la accesibilidad de las lesiones trombóticas y las comorbilidades. La experiencia del equipo médico-quirúrgico es fundamental: cuanto mayor es el volumen de actividad, mejores son los resultados⁽⁸⁾.

Dados los excelentes resultados obtenidos con la EAP y la estrecha relación entre resultados y experiencia del equipo médico-quirúrgico, todos los pacientes con HPTEC deben ser evaluados por un equipo con experiencia en EAP (ver figuras 2b y 2c del apartado de Diagnóstico). Este equipo debe tener una composición multidisciplinar, con cirujanos expertos en la EAP, clínicos expertos en hipertensión pulmonar, radiólogos (TC y angiografía), anestesiólogos, intensivistas, etc. La decisión debe ser individualizada para cada paciente, puesto que en el éxito de la cirugía interviene la relación que existe entre las lesiones trombóticas accesibles quirúrgicamente y el estado hemodinámico, la función del ventrículo derecho, la edad del paciente y las comorbilidades, entre otros factores (tabla 1).

Tabla 1. Criterios para establecer la indicación de endarterectomía pulmonar en la HPTEC

Indicaciones⁽¹¹⁾

- Clase funcional III o IV.
- Resistencia vascular pulmonar (RVP) > 300 $\text{din}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$.
- Lesiones trombóticas accesibles quirúrgicamente (en arterias principales, lobares o segmentarias).
- Ausencia de comorbilidades graves.



Tabla 1. Criterios para establecer la indicación de endarterectomía pulmonar en la HPTEC (continuación)

Factores de riesgo considerados

- Compromiso hemodinámico muy severo $RVP > 800-100 \text{ din}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$.
- Proporción elevada de lesiones no accesibles quirúrgicamente.
- Presencia de vasculopatía periférica, puesta de relieve por la desproporción entre la RVP y las lesiones accesibles quirúrgicamente.
- Tolerancia al esfuerzo muy baja: evaluada mediante la PM6M.
- Edad.
- Presencia de enfermedad coronaria o trombofilia.

PM6M: prueba de marcha de 6 minutos.

Fuente: elaboración propia del autor.

Recientemente se han publicado series de casos de HPTEC tratados mediante angioplastia pulmonar con balón^(12, 13). Dado que este procedimiento solo se ha realizado en un número muy reducido de centros, principalmente en Japón, y no se dispone de experiencia acreditada en nuestro medio, actualmente no se considera indicado este procedimiento como alternativa a la EAP.

TRATAMIENTO DE LA VASCULOPATÍA PERIFÉRICA

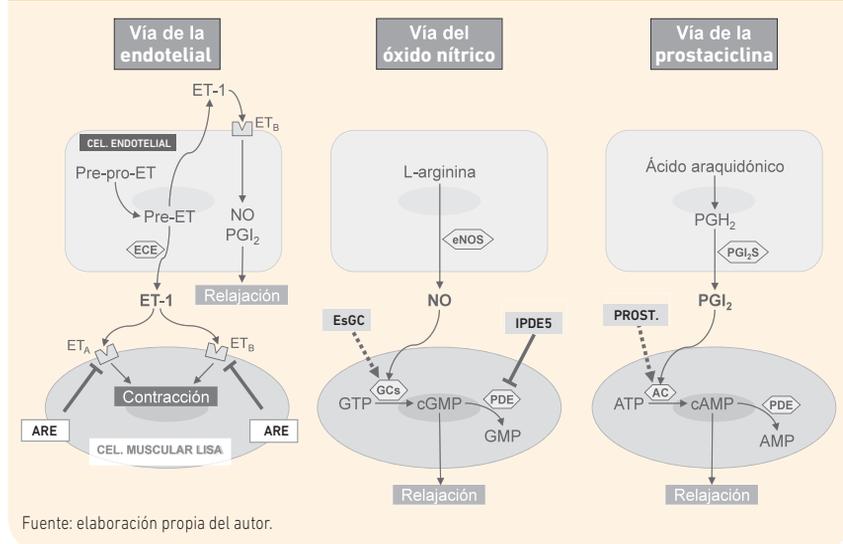
Los pacientes con HPTEC presentan también un grado variable de vasculopatía en las arterias y arteriolas distales a vasos no obstruidos y a vasos obstruidos. Esta arteriopatía microvascular se asemeja a la que se observa en la hipertensión arterial pulmonar (HAP) y se atribuye al estrés friccional en los vasos no obstruidos, o a la acción de mediadores inflamatorios o citocinas⁽¹⁴⁾. La vasculopatía periférica contribuye a la progresión de la enfermedad y juega un papel determinante en el resultado de la EAP, dado que condiciona la aparición de hipertensión pulmonar posquirúrgica.

La semejanza entre esta vasculopatía periférica de la HPTEC y la que se observa en la HAP constituye la base sobre la que se sustenta el empleo de fármacos que se han demostrado eficaces en el tratamiento de la HAP para el tratamiento farmacológico de la HPTEC.



Para el tratamiento de la HAP se emplean fármacos que actúan sobre tres vías de señalización entre la célula endotelial y la célula muscular lisa vascular, en lo que se denomina terapia específica de la HAP (figura 2).

Figura 2. Vías de señalización entre la célula endotelial y la célula muscular lisa vascular sobre las que actúa la terapia específica de hipertensión arterial pulmonar



Actualmente hay disponibles ocho fármacos que pertenecen a cuatro grupos farmacológicos distintos: los antagonistas de los receptores de la endotelina (ARE), los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (IPDE5), los estimuladores de la guanilato ciclasa soluble (GsC) y los prostanoides (tabla 2).

Se han efectuado ensayos clínicos dirigidos a evaluar la eficacia de la terapia específica de la HAP en la HPTC. Sin embargo, la mayoría de ellos se han realizado en grupos reducidos de pacientes y con un diseño abierto, no controlado con placebo. Solo en cuatro ensayos se ha evaluado la eficacia en estos fármacos mediante un diseño aleatorizado y controlado con placebo (tabla 3).

En los ensayos con iloprost inhalado⁽¹⁵⁾ y sildenafil⁽¹⁶⁾, efectuados en un número reducido de pacientes, no se alcanzaron diferencias significativas en las variables de evaluación primarias de eficacia. El ensayo con bosentan (estudio BENEFIT)⁽¹⁷⁾



tenía dos variables de evaluación primarias: la distancia recorrida en 6 minutos (PM6M) y la resistencia vascular pulmonar (RVP). En dicho ensayo se demostró un efecto significativo de bosentan sobre la RVP, comparado con placebo, pero no se observaron diferencias significativas en la PM6M.

Tabla 2. Terapia específica de la hipertensión arterial pulmonar

Grupo farmacológico	Fármaco	Vía de administración	Dosificación	Características especiales/efectos secundarios
Antagonistas de receptores de endotelina (ARE).	Bosentan	VO	62,5 mg/12 h (1 ^{er} mes) 125 mg/12 h	Alteración de enzimas hepáticas (obligatorio control mensual), cefalea, edemas. Interferencia con anticoagulantes, contraceptivos orales y algunas estatinas. Teratogenia.
	Ambrisentan	VO	5-10 mg/24 h	
Inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (IFDE5).	Sildenafil	VO	20-80 mg/8 h	Cefalea, dispepsia, diarrea, dolor extremidades, nasofaringitis. No administrar con nitritos.
	Tadalafilo	VO	40 mg/24 h	
Estimuladores de guanilato ciclasa soluble (GCs).	Riociguat	VO	1-2,5 mg/8 h	Cefalea, mareo, dispepsia, edemas. No administrar con IFDE5 o nitritos.
Prostanoides	Epoprostenol	IV	6-40 ng/kg/min	Infusión continua por catéter permanente. Problemas del catéter (mal funcionamiento, infección). Hipotensión, dolor mandibular, dispepsia, diarrea. Colapso si interrupción brusca.
	Iloprost	Inhalada	2,5-5 mcg/3-4 h	Cefalea, náusea, dolor torácico o en mandíbula, tos, hipotensión, irritación mucosas.
	Treprostinil	SC	6-80 ng/kg/min	Infusión continua por catéter subcutáneo. Dolor local, hipotensión, dispepsia, diarrea.

Fuente: elaboración propia del autor.



Tabla 3. Efectos del tratamiento médico en la HPTEC: estudios aleatorizados y controlados

	Fármaco	Duración (meses)	N	CF	PM6M basal (m)	Cambio PM6M (m)	RVP basal (din·s·cm ⁻⁵)	Cambio RVP
Olschewski ⁽¹⁵⁾	Iloprost (inh.)	3	57	III-IV	ND	ND	ND	ND
Suntharalingam ⁽¹⁶⁾	Sildenafil (vo)	3	19	II-III	339	+ 18 m NS	734	-27%
Jais ⁽¹⁷⁾	Bosentan (vo)	4	157	II-IV	342	+ 2 m NS	783	-24%*
Ghofrani ⁽¹⁸⁾	Riociguat (vo)	4	261	II-IV	347	+ 46 m*	787	-31%*

CF: clase funcional; PM6M: distancia recorrida en 6 minutos; RVP: resistencia vascular pulmonar; ND: no disponible; NS: diferencia no significativa.

* Diferencia significativa comparada con placebo.

Fuente: elaboración propia del autor.

Por último, el estudio CHEST evaluó la seguridad y eficacia de riociguat en 261 pacientes con HPTEC no operables o con hipertensión pulmonar persistente o recurrente tras la EAP⁽¹⁸⁾. En dicho ensayo se demostró un efecto significativo de riociguat, a dosis de 2,5 mg cada 8 horas en la mayoría de los pacientes, sobre la PM6M, que era la variable de evaluación primaria, comparado con placebo. Mientras que en el grupo tratado con riociguat, la PM6M aumentó 39 m sobre el valor basal tras 16 semanas de tratamiento; en el grupo que recibió placebo la PM6M descendió 6 m. También se demostraron diferencias significativas en variables de evaluación secundarias, como la RVP, los niveles plasmáticos de NT-proBNP y la clase funcional. El estudio CHEST demuestra por primera vez la eficacia de un tratamiento farmacológico en la HPTEC. Actualmente riociguat es el único fármaco autorizado para el tratamiento de la HPTEC⁽²⁾. Está indicado en el tratamiento de pacientes adultos en clase funcional (CF) II a III de la OMS con:

- HPTEC inoperable.
- HPTEC persistente o recurrente después de tratamiento quirúrgico, para mejorar la capacidad para realizar ejercicio.



Resultados del tratamiento de la HPTEC

La técnica de la EAP y el manejo posoperatorio de los pacientes han mejorado notablemente, por lo que la tasa de mortalidad post-EAP en los centros con experiencia no difiere de la de otros procedimientos que requieren circulación extracorpórea. En el 5.º Simposium Mundial de Hipertensión Pulmonar se recomienda que la mortalidad intrahospitalaria tras la EAP sea inferior al 7%⁽¹⁹⁾, cifra que obtienen los dos centros españoles que realizan la intervención^(9, 10).

No existen estudios en los que se haya comparado la eficacia del tratamiento quirúrgico frente al tratamiento médico de forma aleatorizada. Sin embargo, el análisis de las series publicadas, así como del registro europeo⁽⁵⁾ de HPTEC, pone de manifiesto que los resultados a largo plazo en cuanto a supervivencia, mejoría hemodinámica, tolerancia al esfuerzo y calidad de vida son claramente superiores con la EAP (tabla 4)⁽²⁾.

Tabla 4. Resultados de la endarterectomía pulmonar (EAP) y del tratamiento médico en la HPTEC*

	EAP	Tratamiento médico
Supervivencia a los 5 años	82%	60%
Cambio en PAP	- 26 mmHg	- 4 mmHg
Cambio en RVP	- 466 din·s·cm ⁻⁵	- 226 din·s·cm ⁻⁵
Cambio en PM6M	+ 100 m	+ 39 m

PAP: presión arterial pulmonar media; RVP: resistencia vascular pulmonar; PM6M: distancia recorrida en 6 minutos.

* Datos obtenidos de Lang y Madani⁽²⁾.

Algoritmo terapéutico

La EAP es el tratamiento de elección en los pacientes con lesiones trombóticas accesibles. Dado que la accesibilidad quirúrgica de las lesiones trombóticas depende de la experiencia del cirujano y el análisis detallado de los exámenes angiográficos por un radiólogo experimentado, todos los pacientes diagnosticados de HPTEC deberían ser evaluados por el equipo multidisciplinar en centros con experiencia en EAP⁽¹⁹⁾ (figura 3). La propia experiencia del equipo multidisciplinar es un factor determinante de los resultados obtenidos tras la intervención⁽⁸⁾.



El equipo multidisciplinar establecerá la indicación de EAP. Si este es el caso, la intervención debe realizarse lo más pronto posible y no demorarse. En el caso de que no se considere indicada la EAP, el paciente será tributario de tratamiento médico, de acuerdo con las evidencias disponibles. También estará indicado el tratamiento médico en aquellos casos en que tras la cirugía persista hipertensión pulmonar residual. Aquellos pacientes que no presenten una respuesta clínica satisfactoria serán remitidos para la evaluación de posible trasplante pulmonar.

Figura 3. Algoritmo terapéutico de la HPTEC



Adaptado de Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:D92-9.

Bibliografía

- Galie NMM, Hoeper M, Humbert A, Torbicki JL, 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 Respir J* 2009; 34:1.219-63.



2. Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2014; 130:508-18.
3. Uresandi FM, Monreal F, García-Bragado P, et al. National Consensus on the Diagnosis, Risk Stratification and Treatment of Patients with Pulmonary Embolism. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR). Society Espanola Internal Medicine (SEMI). Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis (SETH). Spanish Society of Cardiology (ESC). Spanish Society of Medicine Accident and Emergency (SEMES). Spanish Society of Angiology and Surgery Vascular (SEACV). *Arch Bronconeumol* 2013; 49:534-47.
4. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2014; 35:3.033-73.
5. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124:1.973-81.
6. Jenkins DP, Madani M, Mayer E, et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013; 41:735-42.
7. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:1.457-62.
8. Mayer ED, Jenkins J, Lindner A, 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.
9. Blázquez JA, Escribano P, Pérez E, et al. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica: tratamiento mediante tromboendarterectomía pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2009; 45:496-501.
10. Coronel ML, Chamorro N, Blanco I, et al. Tratamiento médico y quirúrgico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica: experiencia en un único centro. *Arch Bronconeumol* 2014; 50:521-7.
11. Doyle RL, McCrory D, Channick RN, et al. Surgical treatments/interventions for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126:63S-71S.
12. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5:756-62.
13. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5:748-55.
14. Yi ES, Kim H, Ahn H, et al. Distribution of obstructive intimal lesions and their cellular phenotypes in chronic pulmonary hypertension. A morphometric and immunohistochemical study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1.577-86.
15. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347:322-9.



16. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2008; 134:229-36.
17. 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; 52:2.127-34.
18. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369:319-29.
19. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:D92-9.



Test de evaluación para acreditación

pautas de actuación y seguimiento en hipertensión pulmonar tromboembólica crónica es una actividad de formación continuada y acreditada. Para poder evaluarse y optar al diploma acreditativo deberá dirigirse al Campus Virtual de la Fundación para la Formación de la Organización Médica Colegial, web:

<http://formacion.ffomc.org>

La evaluación se compone de 40 preguntas tipo test con 5 opciones de respuesta, siendo una de ellas la válida. El criterio de evaluación exigido para obtener los créditos correspondientes será el 80% de respuestas correctas.

Para poder realizar una correcta evaluación del beneficio-riesgo de los tratamientos farmacológicos, aconsejamos a los profesionales que consulten la información sobre las alertas, notas informativas y de seguridad que emite la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), disponible en el siguiente enlace:

<http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/portada/home.htm>



Patrocinado por



Science For A Better Life

