



Abordaje farmacológico y quirúrgico en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica: revisión bibliográfica

Pharmacological and surgical approach in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: literature review

Abordagem farmacológica e cirúrgica na hipertensão pulmonar tromboembólica crônica: revisão de literature

Katherine Litzay Astudillo-Chávez^I
kastudill5@utmachala.edu.ec
<https://orcid.org/0009-0005-7039-9939>

Romina Anaís Encalada-Peña^{II}
rencalada3@utmachala.edu.ec
<https://orcid.org/0009-0004-1263-4470>

Klever Geovanny Cárdenas-Chacha^{III}
vpulmosalud.o2@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0007-7808-8726>

Correspondencia: rencalada3@utmachala.edu.ec

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 22 de julio de 2024 * **Aceptado:** 06 de agosto de 2024 * **Publicado:** 06 de septiembre de 2024

- I. Estudiante de Medicina de la Facultad de Ciencias Químicas y de la Salud, Universidad Técnica de Machala, Machala, Ecuador.
- II. Estudiante de Medicina de la Facultad de Ciencias Químicas y de la Salud, Universidad Técnica de Machala, Machala, Ecuador.
- III. Especialista en Neumología; Docente-Tutor, Universidad Técnica de Machala, Machala, Ecuador.

Resumen

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) es una patología de alta incidencia en pacientes, pero frecuentemente no diagnosticada; los síntomas son inicialmente inespecíficos y pueden estar ausentes durante los primeros meses e incluso años, lo que dificulta su diagnóstico precoz. La HPTEC se categoriza como una variante específica de hipertensión pulmonar dentro del grupo 4, debido a su etiología tromboembólica. Esta condición se distingue por obstrucción arterial pulmonar causada por trombos fibrosos, lo que conduce a un incremento en la resistencia a nivel de la vasculatura pulmonar. El abordaje clínico frente a HPTEC incluye la tromboendarterectomía, que es el procedimiento quirúrgico más eficaz y potencialmente curativo, ofreciendo una solución definitiva únicamente para los casos del grupo 4. No obstante, no todos los pacientes son aptos para esta cirugía debido a factores como la ubicación y extensión de los trombos, comorbilidades o alto riesgo quirúrgico. En estos casos, se prefiere el tratamiento no invasivo, que consiste en la administración de anticoagulantes, agentes antiplaquetarios y, en algunos casos, debido a la remodelación vascular existente se usa medicamentos específicos para mecanismos fisiopatológicos subyacentes propios de la hipertensión pulmonar, como estimuladores del guanilato ciclasa soluble, inhibidores de la fosfodiesterasa-5 y antagonistas del receptor de endotelina. El enfoque de este artículo es brindar una visión integral sobre el abordaje clínico farmacológico y quirúrgico de la HPTEC, centrándose particularmente en los mecanismos fisiopatológicos involucrados. La comprensión de estos mecanismos es crucial para la creación de estrategias terapéuticas más efectivas y personalizadas.

Palabras claves: Hipertensión pulmonar; Tromboembolia pulmonar; Hemostasia.

Abstract

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a pathology with a high incidence in patients, but frequently undiagnosed; Symptoms are initially nonspecific and may be absent during the first months and even years, making early diagnosis difficult. CTEPH is categorized as a specific variant of pulmonary hypertension within group 4, due to its thromboembolic etiology. This condition is distinguished by pulmonary arterial obstruction caused by fibrous thrombi, which leads to an increase in resistance at the level of the pulmonary vasculature. The clinical approach to CTEPH includes thromboendarterectomy, which is the most effective and potentially curative surgical procedure, offering a definitive solution only for cases in group 4. However, not all patients

are suitable for this surgery due to factors such as location and extent of thrombi, comorbidities or high surgical risk. In these cases, non-invasive treatment is preferred, which consists of the administration of anticoagulants, antiplatelet agents and, in some cases, due to the existing vascular remodeling, specific medications are used for underlying pathophysiological mechanisms typical of pulmonary hypertension, such as stimulators, soluble guanylate cyclase, phosphodiesterase-5 inhibitors and endothelin receptor antagonists. The focus of this article is to provide a comprehensive view on the clinical pharmacological and surgical approach to CTEPH, focusing particularly on the pathophysiological mechanisms involved. Understanding these mechanisms is crucial for creating more effective and personalized therapeutic strategies.

Keywords: Pulmonary hypertension; Pulmonary thromboembolism; Hemostasis.

Resumo

A hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (HPTEC) é uma patologia com alta incidência em pacientes, mas frequentemente não diagnosticada; Os sintomas são inicialmente inespecíficos e podem estar ausentes durante os primeiros meses e até anos, dificultando o diagnóstico precoce. A HPTEC é categorizada como uma variante específica da hipertensão pulmonar dentro do grupo 4, devido à sua etiologia tromboembólica. Esta condição distingue-se pela obstrução arterial pulmonar causada por trombos fibrosos, o que leva a um aumento da resistência ao nível da vasculatura pulmonar. A abordagem clínica da HPTEC inclui a tromboendarterectomia, que é o procedimento cirúrgico mais eficaz e potencialmente curativo, oferecendo solução definitiva apenas para os casos do grupo 4. Porém, nem todos os pacientes são adequados para esta cirurgia devido a fatores como localização e extensão dos trombos, comorbidades ou alto risco cirúrgico. Nestes casos, prefere-se o tratamento não invasivo, que consiste na administração de anticoagulantes, antiplaquetários e, em alguns casos, devido ao remodelamento vascular existente, são utilizados medicamentos específicos para mecanismos fisiopatológicos subjacentes típicos da hipertensão pulmonar, como estimuladores guanilato ciclase solúvel, inibidores da fosfodiesterase-5 e antagonistas do receptor da endotelina. O foco deste artigo é fornecer uma visão abrangente sobre a abordagem clínica, farmacológica e cirúrgica da HPTEC, focando particularmente nos mecanismos fisiopatológicos envolvidos. A compreensão destes mecanismos é crucial para a criação de estratégias terapêuticas mais eficazes e personalizadas.

palavras-chave: Hipertensão pulmonar; Tromboembolismo pulmonar; Hemostasia.

Introducción

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) es una complicación rara pero severa, marcada por la persistente obstrucción arterial pulmonar causada por trombos organizados y fibrosis, que puede resultar en disfunción del ventrículo derecho, insuficiencia cardíaca derecha y, si no se trata de manera adecuada, puede conducir a la muerte. (1)

La circulación menor es vital en esta patología. La arteria pulmonar del ventrículo derecho y sus ramificaciones llevan la sangre a los capilares alveolares para la hematosis, y luego a las venas pulmonares. Estas venas transportan la sangre oxigenada a la aurícula izquierda, de donde se distribuye por la circulación sistémica a través del ventrículo izquierdo. (2)(3)

La circulación pulmonar (circulación menor) representa un sistema de baja resistencia en contraste con la circulación sistémica. Las presiones en el circuito pulmonar varían entre 8 y 12 mmHg, mientras que en la circulación sistémica se sitúan aproximadamente entre 80 y 120 mmHg, correspondientes a la presión sanguínea durante la diástole y la sístole, respectivamente. (2) (4)

El problema común en la circulación pulmonar, además de las EP (embolia pulmonar), es la HP (hipertensión pulmonar). Bajo un equilibrio homeostático normal, la presión de la arteria pulmonar en reposo es de aproximadamente 20 mmHg, alcanzando un límite superior de 25 mmHg durante la actividad física. En la HP en las arterias pulmonares se ve alterada, superando estos valores y alcanzando al menos 25 mmHg en reposo, de acuerdo con los resultados de un cateterismo cardíaco derecho. Esta condición puede originarse por obstrucciones, estrechamientos o endurecimiento de las arterias pulmonares que transportan sangre desde el corazón hacia los pulmones para su oxigenación. (5)(6)

La repercusión clínica más significativa es la sobrecarga del ventrículo derecho, causada por la presión elevada en la arteria pulmonar, lo que resulta en un esfuerzo adicional para bombear sangre a través de los vasos estrechados. Esta sobrecarga puede dañar tanto el ventrículo derecho como las arterias pulmonares, agravando diversas enfermedades cardiovasculares y respiratorias y manifestándose en diferentes contextos clínicos. (5)

La OMS clasifica la HP en cinco categorías, tales como: 1) Hipertensión arterial pulmonar (HAP); 2) HP secundaria a cardiopatía izquierda; 3) HP originada secundaria a enfermedades respiratorias y/o hipoxia; 4) HP asociada a obstrucciones arteriales pulmonares (HPTEC) y 5) HP de causa desconocida y/o multifactorial. (5)

La HPTEC, clasificada en la cuarta categoría de hipertensión pulmonar, se considera una complicación tardía de la EP debido a la presencia de material trombótico persistente y remodelado en la vasculatura pulmonar. A nivel mundial debuta con una prevalencia de aproximadamente 3 a 30 casos entre una población de un millón de habitantes al año, en nuestro medio no existe registro de casos de este particular grupo. (7)(8)

La HPTEC es el único tipo de hipertensión pulmonar que puede ser revertido mediante la tromboendarterectomía pulmonar, ofreciendo un tratamiento curativo. Sin embargo, su diagnóstico suele retrasarse debido a la similitud de sus síntomas con otras formas de hipertensión pulmonar, lo que dificulta la identificación y el manejo temprano necesarios para mejorar los resultados clínicos. (1)

En la actualidad, el abordaje de HPTEC ha avanzado considerablemente, con mejoras tanto en terapias farmacológicas como quirúrgicas. En casos donde la tromboendarterectomía pulmonar no es viable debido a que los pacientes no califican para una cirugía, el tratamiento farmacológico, basado en los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, ha demostrado beneficios para una mejor calidad de vida y la supervivencia.(1)

Métodos y Metodología

Esta investigación se realizó bajo un paradigma positivista y un enfoque cuantitativo descriptivo no experimental, utilizando una metodología documental y bibliográfica. Su objetivo fue revisar la literatura existente sobre el abordaje farmacológico y quirúrgico en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC).

Para la revisión, se consultaron bases de datos de fuentes médicas científicas como Elsevier, Scopus, y SciELO. Se incluyeron estudios publicados entre 2017 y 2023 en inglés y español que examinaron los tratamientos farmacológicos y quirúrgicos en HPTEC. Se excluyeron artículos con información insuficiente, estudios duplicados y publicaciones en otros idiomas sin traducción disponible.

La búsqueda de información se llevó a cabo utilizando operadores booleanos con términos clave como "hipertensión pulmonar tromboembólica crónica" AND "tratamiento farmacológico", "HPTEC" AND "abordaje quirúrgico", "hipertensión pulmonar" AND "terapia", y "HPTEC" AND "intervenciones". Esta estrategia permitió identificar estudios relevantes para la revisión.

Resultados y Discusión

La Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica es una afección que incrementa la presión en las arterias pulmonares debido a la formación de coágulos sanguíneos (trombos) que no se disuelven y se transforman en tejido fibroso, obstruyendo parcial o completamente las arterias pulmonares. Esta condición puede ser la manifestación final o avanzada de una embolia pulmonar no resuelta, provocada por el remodelado obstructivo de la arteria pulmonar debido a una trombosis subyacente. (9) La HPTEC provoca una elevada resistencia al flujo sanguíneo en los pulmones, lo que obliga al corazón a esforzarse más para bombear sangre a través de ellos. Esto puede llevar a la insuficiencia del ventrículo derecho y a síntomas de insuficiencia cardíaca. (5)

- **Etiología**

La enfermedad se hereda como un rasgo autosómico dominante, lo que significa que solo se necesita una copia del gen alterado para que se desarrolle. Sin embargo, no todas las personas con la mutación manifiestan la enfermedad; algunas solo son portadoras sin mostrar signos clínicos.

En HPTEC, el factor genético más significativo es la mutación del gen *BMPR2* (receptor de proteína morfogenética ósea tipo II). Este gen, ubicado en la superficie de las células, es parte de la superfamilia de receptores del TGF- β , que juega un papel crucial en la señalización del crecimiento celular. La mutación de estos receptores, evitan que el TGF- β y otras moléculas ejerzan un efecto inhibitor sobre el musculo liso y endotelio. (10)

La patogenia sobre los cambios vasculares que se observan en HPTEC no es del todo conocida, pero se han propuesto varios mecanismos para su explicación, entre los cuales tenemos: expresión intensificada del transportador de serotonina y factores de crecimiento (endotelina, VEGF, PDGF), reducidas concentraciones de NO y prostaciclina. (10)

- **Incidencia y prevalencia de la HPTEC**

Actualmente no existe una incidencia y prevalencia específica de HPTEC. Sin embargo, diversas investigaciones, postulan una estimación de incidencia acumulada de HPTEC en los primeros dos años después de la EP sintomática está entre el 0,1 y el 11,8%. Un análisis reciente que incluyó a 10.249 pacientes con embolia pulmonar (EP) reveló que el 2,7% de los sobrevivientes de EP aguda desarrollaron HPTEC. En individuos con antecedentes de EP, la HPTEC se manifiesta en general durante los primeros dos años posteriores al inicio de la EP. (11).

- **Factores predisponentes**

Tabla 1 Causas predisponentes para desarrollar HPTEC.

FACTORES ESPECÍFICOS DE TEP		
Episodios múltiples de TEP	Grandes defectos de perfusión	Pacientes jóvenes
PAPs superior a 50mmHg como manifestación inicial de TEP	Hipertensión pulmonar persistente detectada ecográficamente 6 meses después de un TEP	
ENFERMEDADES CRÓNICAS		
Postesplenectomía	Enfermedades inflamatorias crónicas, incluidas la enfermedad inflamatoria intestinal y la osteomielitis	Catéteres intravenosos permanentes
Shunts ventriculoauriculares	Marcapasos infectados	Estomatocitosis hereditaria
Síndrome de Klippel-Trenaunay	Terapia tiroidea de sustitución	Cáncer
FACTORES TROMBÓTICOS		
Anticoagulante lúpico	Anticuerpos antifosfolípidos	
FACTOR VIII ELEVADO		
Déficits de antitrombina III, proteínas C y S	Disminución de los niveles de trombomodulina	Anticuerpos antiplaquetarios inducidos por heparina
Incremento de la resistencia a la fibrinólisis		
FACTORES GENÉTICOS		
Grupo sanguíneo distinto de O	Fibrinólisis endógena anormal	Polimorfismos HLA

Fuente: Gabriel Botella F, Labiós Gómez M, Corella Piquer D. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. *Med Clin (Barc)*. 2020 Jul;139(5):215–20. (12)

• Fisiopatología

La Hipertensión pulmonar secundaria a tromboembolismo se debe a la formación de trombos producto de una alteración de la hemostasia, proceso que abarca plaquetas, factores de coagulación y endotelio para formar coágulos sanguíneos en la zona de una lesión vascular, evitando así la hemorragia. La hemostasis deficiente, permite diferenciar 2 mecanismos levantes:(13)

- Trastornos Hemorrágicos: mecanismos homeostáticos insuficientes para prevenir pérdidas de sangrado excesivo.
- Trastornos Trombóticos: formación de coágulos sanguíneos (trombos).
- Hemostasia Normal

La vasoconstricción arteriolar ocurre inmediatamente tras una lesión endotelial, afectando el flujo sanguíneo en la zona afectada. Este fenómeno se realiza a través de mecanismos neurógenos y es intensificado por la liberación de vasoconstrictores locales como la endotelina y el tromboxano A2. Sin embargo, este efecto es temporal y la hemorragia podría reanudarse si no intervienen las plaquetas y factores de coagulación. (14) En la hemostasia primaria, la exposición del colágeno subendotelial y el factor de Von Willebrand (VWF) debido a la lesión endotelial favorece la

adhesión y activación de las plaquetas, que cambian de forma y liberan sustancias que atraen a más plaquetas, formando un tapón plaquetario primario. (15)

En la hemostasia secundaria, la lesión expone el factor tisular en el subendotelio, como en el músculo liso y los fibroblastos. Este factor se une al factor VII, activando la cascada de coagulación que produce trombina. La trombina convierte el fibrinógeno soluble del plasma en fibrina insoluble, creando una red que fortalece el coágulo inicial. Además, la trombina es un potente activador de las plaquetas, incrementando su agregación. (15)

La estabilización y reabsorción del coágulo son fases cruciales en la hemostasia. Durante esta etapa, se enfoca en detener el sangrado mediante la contracción de los agregados plaquetarios y la fibrina polimerizada para formar un tapón sólido. Al mismo tiempo, se activan mecanismos contrarreguladores como el activador tisular del plasminógeno (t-PA) producido por el endotelio, que limitan la coagulación a la zona de la lesión y previenen la formación excesiva de trombos. A largo plazo, estos procesos facilitan la reabsorción del coágulo y la reparación del tejido dañado, asegurando la restauración de la integridad vascular. (2)

- **Hemostasia Alterada**

En la HPTEC, los tromboembolos recurrentes se deben a una disfunción en la hemostasia (cascada de coagulación) que causa la formación continua de trombos. La exposición persistente del factor de Von Willebrand (VWF) en compañía del colágeno subendotelial, resultante de la lesión endotelial crónica, provoca una activación y agregación constante de plaquetas, lo que incrementa el riesgo de trombosis. Además, la inflamación crónica altera la acción de plaqueta y aumenta la liberación de procoagulantes. El factor tisular expresado prolongadamente en el subendotelio, debido a la inflamación y al daño continuo, activa perpetuamente la cascada de coagulación, produciendo un exceso de trombina que convierte el fibrinógeno en fibrina de manera constante. La trombina también activa más plaquetas, perpetuando así la formación de coágulos.(16)

La fase de estabilización y reabsorción del coágulo está comprometida. Aunque el tapón sólido está formado por fibrina y los agregados plaquetarios, la continua activación de mecanismos procoagulantes y la disfunción endotelial impiden la acción de mecanismos contrarreguladores como el t-PA (activador tisular del plasminógeno). Esto dificulta que el coágulo se reabsorba e inicie la reparación del tejido, lo que conduce a la persistencia de los trombos, un mayor remodelado vascular y fibrosis.(16)

La Hipertensión pulmonar también es consecuencia del desequilibrio de vasoconstrictores y vasodilatadores, donde se observa un incremento en la producción de endotelina-1 (ET-1) como respuesta a la hipoxia crónica y la inflamación. La hipoxia, común en la HPTEC debido a la obstrucción sanguínea, estimula la producción de ET-1 en el endotelio. De igual manera, la inflamación en las arterias pulmonares eleva la liberación de ET-1, empeorando la condición. (16)(17)

La endotelina-1 (ET-1) ejerce efectos de vasoconstricción, proliferación del músculo liso y fibrosis en la arteria pulmonar. En el músculo liso vascular, se encuentran los receptores ETA y ETB, provocando en la vasculatura pulmonar un aumento de resistencia producto de la vasoconstricción. Además, la ET-1 favorece la remodelación vascular y el estrechamiento del lumen arterial al estimular en celular musculares lisa su proliferación y consecuente migración. También induce fibrosis al estimular en los fibroblastos la producción de matriz extracelular, endureciendo las paredes arteriales y empeorando la hipertensión pulmonar. ((17)

El equilibrio existente entre la vasoconstricción y la vasodilatación, en HPTEC se inclina hacia la vasoconstricción debido al aumento de ET-1 y la disminución de vasodilatadores, incrementando la resistencia a nivel vascular pulmonar.(17) Los receptores ETA median la vasoconstricción y la proliferación celular. Por otro lado, los receptores ETB tienen funciones diferentes según su ubicación: en endotelio, facilitan la eliminación de ET-1, mientras que en el musculo liso, fomentan la vasoconstricción y la proliferación.(17)

El calcio es esencial para la contracción y proliferación del músculo liso. En esta condición, el desbalance del calcio eleva su concentración intracelular, activando vías que promueven hipertrofia, contractilidad y resistencia a la apoptosis, resultando en vasoconstricción y remodelación vascular. La endotelina-1 aumenta el calcio intracelular, exacerbando estos efectos, mientras que la reducción de NO, que normalmente disminuye el calcio, agrava la situación.(17)

Otro de los mecanismos fisiopatológicos es la elevación de los niveles de fosfodiesterasa 5 (PDE5) en el músculo liso vascular, que normalmente regula el monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) responsable de la vasodilatación y relajación del músculo liso. En la HPETC, el aumento de PDE5 reduce significativamente el cGMP (producto de la activación del sGC por el NO) disminuyendo la relajación del músculo liso y promueve la vasoconstricción y proliferación. La señalización alterada de la vía NO-cGMP-PDE5 crea un desequilibrio entre factores vasoconstrictores y

vasodilatadores, exacerbado por la endotelina-1 (ET-1) y la reducción del NO, lo que agrava la disfunción vascular. (17)

La persistencia de trombos organizados provoca una remodelación vascular debido a la proliferación de células del músculo liso y la fibrosis. Esta remodelación incrementa la resistencia vascular en las arterias pulmonares, elevando la presión arterial pulmonar. El aumento de la resistencia vascular fuerza al ventrículo derecho del corazón a esforzarse más, lo que conduce a la hipertensión en las arterias pulmonares. (18)(17)

- **Cuadro clínico**

Los síntomas más comunes incluyen disnea al realizar esfuerzos, síncope o presíncope durante el esfuerzo, tos, hemoptisis y angina de pecho. El diagnóstico se establece demasiado tarde porque los síntomas son inespecíficos y aparecen gradualmente. El síncope y el dolor torácico durante la actividad física indican una reducción en el gasto cardíaco. Los profesionales de la salud deben estar muy atentos y considerar seriamente la posibilidad clínica cuando se observan estos síntomas, especialmente en aquellos pacientes con antecedentes de embolia pulmonar. La supervivencia y el bienestar de los pacientes con HPTEC pueden aumentar sustancialmente mediante una evaluación adecuada y el uso apropiado de pruebas diagnósticas. (19).

Entre los signos físicos más habituales de la HPTEC se encuentran el incremento y separación del segundo sonido cardíaco en la región pulmonar, un temblor palpable a lo largo del borde esternal izquierdo, murmullos sistólicos que indican insuficiencia tricúspidea y un murmullo diastólico característico de insuficiencia pulmonar, conocido como soplo de Graham-Steel, perceptible en el lado izquierdo del esternón.(20)

En situaciones de disfunción del ventrículo derecho, pueden observarse un incremento de la presión venosa yugular, una onda "v" prominente en el pulso yugular, ingurgitación de las venas yugulares, reflujo hepatoyugular, edemas en los tobillos, hepatomegalia y, ocasionalmente, ascitis. (19)

A diferencia de la HAP, la auscultación pulmonar en la HPTEC suele mostrar anomalías, destacando ruidos pulmonares adicionales, como estertores gruesos, en las zonas correspondientes a las ramas de las arterias pulmonares parcialmente obstruidas. Estos resultados físicos son críticos para la identificación y evaluación de HPTEC. La detección temprana de estos signos mejora el pronóstico del paciente porque permite una intervención más oportuna y un manejo adecuado. (19)

- **Diagnóstico**

Se establece cuando se observa trombosis e hipertensión pulmonar precapilar después de más de tres meses de un tratamiento anticoagulante adecuado.

La persistencia de coágulos de sangre en las arterias pulmonares que no se disuelven gradualmente causa presión en estas arterias, lo que provoca disnea y fatiga. Para iniciar un tratamiento adecuado y mejorar el pronóstico del paciente, es necesario confirmar el diagnóstico (11).

Criterios

Existen dos escenarios principales en el diagnóstico de la HPTEC. El primer y más común escenario se presenta durante el seguimiento de un paciente con antecedentes bien documentados de embolia pulmonar (EP).(20)

En este caso, la sospecha de HPTEC surge debido a la persistencia de disnea (dificultad para respirar), a pesar de un tratamiento anticoagulante adecuado. Estos pacientes han tenido eventos tromboembólicos previos y, a pesar de la terapia, continúan experimentando síntomas respiratorios, lo que indica la posible progresión a HPTEC (5) El segundo escenario, que es menos frecuente y más complicado, implica a un paciente sin antecedentes conocidos o bien documentados de embolia pulmonar. En este caso, la sospecha de hipertensión pulmonar (HP) se genera a partir de una ecocardiografía realizada debido a la persistencia de disnea de causa no esclarecida. Dado que los síntomas no tienen una causa tromboembólica clara, este escenario requiere un enfoque más exhaustivo para el diagnóstico diferencial de HPTEC. En la ecocardiografía se podrán observar signos de disfunción del ventrículo derecho y una presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) ya sea superior o igual a 60 mmHg. (5)

Para diferenciar la HPTEC de otras formas de hipertensión pulmonar en ambos casos, es esencial realizar un diagnóstico preciso. En el primer escenario, el historial de EP facilita la identificación, pero en el segundo escenario, hay otras causas posibles de HP que deben tenerse en cuenta. Es esencial utilizar pruebas hemodinámicas, como el cateterismo cardíaco derecho, y técnicas de imagen avanzadas, como la angiotomografía computarizada y la angiografía pulmonar selectiva de extracción digital, para confirmar la presencia de HPTEC y localizar las lesiones trombóticas. Para mejorar el pronóstico del paciente, este método permite un diagnóstico preciso y una planificación adecuada del tratamiento, que puede incluir opciones quirúrgicas y terapéuticas personalizadas.(20)

- **Evaluación diagnóstica en pacientes con historial de embolia pulmonar**

Entre tres y seis meses después de comenzar el tratamiento anticoagulante, es necesario realizar una consulta de seguimiento. En esta consulta, se determinará si es necesario extender el tratamiento y se evaluarán las posibles complicaciones hemorrágicas.

Además, se decidirá si es necesario realizar una ecocardiografía transtorácica (ETT) para determinar la probabilidad de hipertensión pulmonar, especialmente si el paciente presenta disnea, limitaciones funcionales o predisposiciones para desarrollar HPTEC. (11).

Es fundamental realizar un escaneo de ventilación/perfusión pulmonar en aquellos pacientes que presentan una alta probabilidad de hipertensión pulmonar según la ecocardiografía y niveles elevados del péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP), así como en individuos con predisposición a desarrollar HPTEC. Esta prueba es esencial para la detección y evaluación de HPTEC al identificar áreas de los pulmones con flujo sanguíneo reducido debido a la presencia de coágulos

- **Determinación diagnóstica en pacientes que presentan disnea (sin antecedentes de embolia pulmonar)**

Tras confirmarse la sospecha de hipertensión pulmonar con criterios ecocardiográficos y, tras descartar las hipertensiones pulmonares del grupo 2 (con cardiopatías izquierdas) y del grupo 3 (asociadas a enfermedades respiratorias y/o hipoxia), hay que evaluar al paciente para determinar la causa de la hipertensión pulmonar. En esta etapa del diagnóstico, se realiza una gammagrafía de ventilación/perfusión para descartar la HPTEC.

Tabla 4. 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 sus 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 $\text{din}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$)

Fuente: Lozano Olivares J, Barberà JA, Escribano Subias P. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

IM&C; 2015. (19)

- **Exámenes diagnósticos**

Estos exámenes diagnósticos en pacientes con HPTEC tienen como objetivo: confirmar la presencia de esta condición en aquellos con antecedentes de EP aguda, ya sea sintomática o asintomática, o por la presencia de factores predisponentes; determinar la gravedad de las lesiones; y evaluar su impacto hemodinámico.(22)

- **Radiografía de tórax**

Frecuentemente se observa una dilatación en las arterias pulmonares principales y en sus ramas adyacentes, acompañada de una reducción en la vascularización periférica. El agrandamiento de la aurícula o ventrículo derecho puede dar lugar a una silueta cardíaca más grande. En la HPTEC, es posible detectar zonas con baja vascularización y/o infiltrados triangulares periféricos que indican infartos pulmonares. Cabe destacar que, en muchos casos, la radiografía de tórax puede mostrarse normal. (19)

- **Signos radiológicos**

- Signo de Westermark: Este signo indica hipoperfusión o oligoemia pulmonar, que ocurre distal al bloqueo provocado por un émbolo en el interior de un vaso sanguíneo. (23)
- Joroba de Hampton: Es una opacidad triangular con base en la pleura y vértice orientado hacia el hilio, aunque es un signo poco frecuente. (24)

- **Electrocardiograma**

La frecuencia de electrocardiogramas anormales en HPTEC no se ha establecido con precisión. Los hallazgos más comunes incluyen el desplazamiento del eje QRS hacia la derecha y evidencias de hipertrofia del ventrículo derecho (VD), como ondas R monofásicas en V1 y ondas S persistentes en V5–V6. También se evidencian signos de sobrecarga del ventrículo derecho, como la inversión de las ondas T en las derivaciones precordiales derechas, bloqueo de rama derecha y agrandamiento de la aurícula derecha.(22) (19)

- **Gasometría arterial**

Desde las etapas iniciales de la enfermedad, se ha detectado un incremento en el gradiente alveolo-arterial de oxígeno, seguido de una disminución en la presión parcial de oxígeno. (PaO₂). (19)

- **Exploración funcional respiratoria**

Para medir el impacto de la HPTEC en la función respiratoria, es necesario realizar una evaluación funcional respiratoria. La anomalía más comúnmente observada es la reducción de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO). Asimismo, pueden presentarse alteraciones

ventilatorias restrictivas de grado moderado, así como una disminución de la capacidad vital y la capacidad pulmonar total.

- **Gammagrafía pulmonar**

La prueba adicional de elección para excluir la HPTEC es la gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión con macroagregados de albúmina marcados con Tc99.

Si los resultados de la gammagrafía pulmonar son normales, la existencia de HPTEC puede ser prácticamente descartada, o si muestran una probabilidad reducida de embolia pulmonar (EP) en pacientes con hipertensión pulmonar.

- **Tomografía computarizada (TC)**

Cuando se sospecha HPTEC, se realiza una tomografía computarizada con contraste intravenoso, también conocida como angio-TC. Esta técnica permite examinar el parénquima pulmonar y detectar trombos de tamaño pequeño, ubicados en las arterias pulmonares. Entre los hallazgos más habituales se encuentran la presencia continua de coágulos en las arterias pulmonares, un incremento del flujo en las arterias bronquiales dilatadas, infartos pulmonares y patrones en mosaico. (19)

- **Complicaciones**

- **Cor pulmonar**

El cor pulmonale es una complicación significativa de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC). Esta condición cardíaca se presenta cuando el ventrículo derecho se dilata y falla debido a la alta presión en los vasos sanguíneos pulmonares, afectando su función y estructura. La hipertensión pulmonar aumenta la poscarga del ventrículo derecho, dificultando su capacidad para bombear sangre hacia los pulmones. (9)

El cor pulmonale puede ser agudo o crónico. En el cor pulmonale agudo, el aumento de la poscarga del ventrículo derecho ocurre rápidamente, provocando dilatación y disfunción. La embolia pulmonar aguda (EAP) es una causa común, donde la hipoxia induce vasoconstricción y una obstrucción súbita de la arteria pulmonar, afectando entre el 30% y el 50% de su área. Este incremento súbito de la presión y resistencia pulmonar disminuye la eficiencia del ventrículo derecho.

En el cor pulmonale crónico, el aumento de la poscarga del ventrículo derecho es gradual, permitiendo una adaptación ventricular con hipertrofia. La hipertensión pulmonar es una causa frecuente, aunque otras condiciones subyacentes también pueden contribuir. La distinción entre las

formas aguda y crónica es crucial para determinar la estrategia terapéutica y el pronóstico del paciente. (25) (26)

- **Tratamiento**
- **Procedimiento quirúrgico**

De acuerdo con las guías de diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Respiración, la tromboendarterectomía pulmonar (TEA) es el tratamiento sugerido para pacientes con HPTEC.

La TEA continúa siendo rara en la mayoría de los centros de cirugía cardíaca debido a múltiples factores. Entre estas se incluyen la naturaleza agresiva de la técnica, que requiere interrupciones intermitentes de la circulación con hipotermia profunda, el manejo postoperatorio complicado y, en muchos casos, la dificultad para determinar adecuadamente la viabilidad quirúrgica de los pacientes con HPTEC. (27)

Criterios para TEA

No todos los pacientes son aptos para una TEA, y a menudo es complicado determinar su operabilidad. Las guías más recientes sobre hipertensión pulmonar establecen criterios para la selección adecuada de candidatos para TEA. Primero, los pacientes deben cumplir con ciertos criterios generales:

- Presentar síntomas y no tener comorbilidades significativas (como fragilidad, severa disfunción del ventrículo izquierdo, o EPOC avanzada).
- Para ser considerados candidatos óptimos para una TEA, los pacientes deben tener suficiente material trombótico accesible quirúrgicamente en las arterias principales, lobares o segmentarias.
- La edad es un factor crucial, ya que incrementa el riesgo de las intervenciones quirúrgicas. En aquellos pacientes que superan los ochenta años, la tasa de mortalidad es tres veces mayor y la supervivencia a largo plazo se disminuye al 50%. (27)

- **Tratamiento farmacológico: Anticoagulación**

Para prevenir la formación de trombos, todos los pacientes con HPTEC deben recibir tratamiento anticoagulante a largo plazo. Los fármacos más frecuentemente empleados son los antagonistas de la vitamina K, tales como la warfarina y el acenocumarol. También se están utilizando nuevos

anticoagulantes orales, como dabigatrán, rivaroxabán y apixabán, pero no han sido suficientemente estudiados en este contexto clínico, por lo que no se recomienda su uso.

Para tratar la vasculopatía periférica, se utilizan medicamentos como los antagonistas de los receptores de endotelina y los inhibidores de la fosfodiesterasa-5. Dado que las lesiones pulmonares en la HPTEC no siempre se originan de trombos de las extremidades inferiores, no se requiere la colocación rutinaria de un filtro en la vena cava inferior. Si se decide colocar un filtro en la vena cava inferior, es crucial seguir las pautas establecidas para el manejo de la enfermedad tromboembólica. (11).

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) es una condición compleja que exige un enfoque multidisciplinario para su tratamiento eficaz. La detección temprana y precisa mediante técnicas avanzadas de imagen y cateterismo cardíaco es esencial para mejorar los resultados en los pacientes. Aunque en la mayoría de los casos la HPTEC se debe a una embolia pulmonar no resuelta, existen casos sin antecedentes trombóticos conocidos. Factores de hipercoagulabilidad, como niveles elevados de factor VIII o anticuerpos antifosfolípidos, también pueden influir en su desarrollo.(28)

La obstrucción crónica de las arterias pulmonares por trombos organizados provoca una sobrecarga en el ventrículo derecho, llevando a hipertrofia, dilatación y eventual insuficiencia cardíaca derecha. La HPTEC se caracteriza por una progresión clínica prolongada debido a la organización crónica de los coágulos, lo que incrementa la liberación de vasoconstrictores y disminuye la producción de vasodilatadores.(28)

El tratamiento de elección para la HPTEC es la tromboendarterectomía pulmonar (TEA), que puede mejorar significativamente el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, su complejidad limita su disponibilidad, y la selección de candidatos adecuados es crucial. Los criterios para la TEA incluyen la presencia de síntomas, ausencia de comorbilidades significativas y la accesibilidad del material trombótico. La edad avanzada también es un factor de riesgo importante, con mayores riesgos quirúrgicos en pacientes mayores de ochenta años.

Para los pacientes no aptos para cirugía, el tratamiento principal incluye anticoagulantes y agentes antiplaquetarios. Además, los vasodilatadores pueden ser beneficiosos al abordar otros aspectos de la fisiopatología subyacente. A pesar de los desafíos, una gestión rigurosa tanto quirúrgica como médica puede mejorar las perspectivas y la calidad de vida de los pacientes con HPTEC.

Referencias

1. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: European Respiratory Journal. European Respiratory Society; 2019.
2. Hall J. Guyton y Hall Tratado de Fisiología Medica 14a Edición. Elseiver. 2021.
3. Booksmedicosorg. Farreras Rozman Medicina Interna 19a Edición.
4. Gall H, Hoepfer M, Richter M, Cacheris W, Mayer E. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. . Eur Respir Rev. 2017;
5. Rozman C, Cardellach F. MEDICINA INTERNA. 19 ed. Vol. 1. España: Elseiver; 2020. 770–780 p.
6. Norris Tommie. Porth. Fisiopatología. Alteraciones de la salud. Conceptos básicos. WOLTERS KLUWER. Philadelphia; 2019.
7. Bravo R. Sociedad Española de Cardiología. 2023. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica tras embolia de pulmón: ¿prevalencia aún desconocida?
8. Mullin CJ, Klinger JR. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Vol. 14, Heart Failure Clinics. Elsevier Inc.; 2018. p. 339–51.
9. Valderrama SO, Salazar V, Javier R, Santos T. Compendio de enfermedad tromboembólica venosa 2. a edición.
10. Norris Tommie. Porth. Fisiopatología. Alteraciones de la salud. Conceptos básicos. WOLTERS KLUWER. Philadelphia; 2019.
11. Ribas Sola J, Sánchez-Corral Mena MÁ, Riera-Mestre A. Update in the management of chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension. Vol. 162, Medicina Clinica. Ediciones Doyma, S.L.; 2024. p. 126–33.
12. Gabriel Botella F, Labiós Gómez M, Corella Piquer D. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Med Clin (Barc). 2020 Jul;139(5):215–20.
13. Simonneau G, Montani D, Krowka M, Williams P. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;
14. Vonk Noordegraaf A, Groeneveldt JA, Bogaard HJ. Pulmonary hypertension. Vol. 25, European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society. 2016. p. 4–11.

15. Lee Goldman M, Andrew I. Schafer M. Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna. 26th ed. 2021.
16. Yan L, Li X, Liu Z, Zhao Z, Luo Q, Zhao Q, et al. Research progress on the pathogenesis of CTEPH. Vol. 24, Heart Failure Reviews. Springer New York LLC; 2019. p. 1031–40.
17. Ruaro B, Baratella E, Caforio G, Confalonieri P, Wade B, Marrocchio C, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: An Update. Vol. 12, Diagnostics. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2022.
18. Matusov Y, Singh I, Yu YR, Chun HJ, Maron BA, Tapson VF, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: the Bedside. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01573-5>
19. Lozano Olivares J, Barberà JA, Escribano Subias P. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. IM&C; 2015.
20. Álvarez Vega P, Cadenas Menéndez S, Martín Moreiras J, González Calle D, Oterino Manzanas A, Sánchez Fernández PL. Protocolo diagnóstico y terapéutico del cor pulmonale. Medicine (Spain). 2017 Nov 1;12(45):2722–8.
21. Ribas Sola J, Sánchez-Corral Mena MÁ, Riera-Mestre A. Update in the management of chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension. Vol. 162, Medicina Clinica. Ediciones Doyma, S.L.; 2024. p. 126–33.
22. Cherlopalli S, Narahari N. A Study of clinical and radiological findings in chronic cor pulmonale. IP Indian Journal of Immunology and Respiratory Medicine. 2020 Dec 28;3(1):7–11.
23. Argentina de Radiología Argentina Maris Batallés S, Signo de Westermark S. Revista Argentina de Radiología. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=382538450011>
24. Gordo P, Carballo B B, Paradela M, Caracena R, Ruiz V. DIAGNÓSTICO POR IMAGEN con la colaboración de: Tromboembolismo pulmonar. 2019.
25. Mandoli GE, Sciacaluga C, Bandera F, Cameli P, Esposito R, D’Andrea A, et al. Cor pulmonale: the role of traditional and advanced echocardiography in the acute and chronic settings. Vol. 26, Heart Failure Reviews. Springer; 2021. p. 263–75.

26. Charron C, Geri G, Repessé X, Vieillard-Baron A. Cor Pulmonale. In: The Right Heart. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 163–70.
27. Pérez Guillén M. El tratamiento de elección en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica: la tromboendarterectomía pulmonar. Cirugía Cardiovascular. 2018 Mar;25(2):73–6.
28. LOSCALZO J. HARRISON. PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA. N.o 21. Vol. 2. España: McGraw-Hill Interamericana; 2022.

© 2024 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).