

## Artículo original

# Angioplastia pulmonar con balón en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica no operable. Estudio observacional en una unidad de referencia



Maite Velázquez<sup>a,\*</sup>, Agustín Albarrán<sup>a</sup>, Ignacio Hernández<sup>a</sup>, M. Jesús López-Gude<sup>b</sup>, Fernando Sarnago<sup>a</sup>, Roberto Martín<sup>a</sup>, Fernando Arribas<sup>a,c</sup> y Pilar Escribano<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

<sup>c</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España

## Historia del artículo:

Recibido el 5 de octubre de 2017

Aceptado el 12 de febrero de 2018

On-line el 24 de marzo de 2018

## Palabras clave:

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Angioplastia con balón de las arterias pulmonares

Edema de reperfusión pulmonar

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Se consolida la angioplastia con balón de arterias pulmonares (ABAP) en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) no operable. El procedimiento se ha perfeccionado y han disminuido las complicaciones. Se analizan como objetivo primario los resultados y las complicaciones del primer programa nacional de ABAP.

**Métodos:** Estudio prospectivo, unicéntrico y observacional que incluyó a todos los pacientes con HPTEC no quirúrgica tratados mediante ABAP desde mayo de 2013 hasta febrero de 2017. Se analizaron la mejoría clínica y hemodinámica, el edema de reperfusión y la mortalidad.

**Resultados:** Se realizaron 156 sesiones de ABAP en 46 pacientes. Se redujeron las resistencias vasculares pulmonares un 44% ( $10,1 \pm 4,9$  frente a  $5,6 \pm 2,2$  UW;  $p < 0,001$ ) y la presión arterial pulmonar media un 23,6% ( $49,5 \pm 12$  frente a  $37,8 \pm 9$  mmHg;  $p < 0,001$ ); el índice cardíaco aumentó un 17,1% (2,3 frente a  $2,7$  l/min/m<sup>2</sup>;  $p = 0,002$ ); las cifras de la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral se redujeron el 79,2% ( $1.233 \pm 1.327$  frente a  $255,5 \pm 318$  pg/dl;  $p < 0,001$ ), y la distancia recorrida en la prueba de 6 min de marcha aumentó 74 m (394 frente a 468 m;  $p = 0,001$ ). Apareció edema de reperfusión en 9 procedimientos (5,8%), y falleció 1 paciente (mortalidad, 2,1%).

**Conclusiones:** El perfeccionamiento actual de la ABAP en pacientes con HPTEC no operable la convierte en una técnica eficaz y segura que mejora el perfil hemodinámico, la clase funcional y los biomarcadores, con baja incidencia de complicaciones graves y mortalidad periprocedimiento.

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Balloon Pulmonary Angioplasty for Inoperable Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Observational Study in a Referral Unit

### ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Balloon pulmonary angioplasty (BPA) for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is becoming widely accepted. Procedural refinement has reduced complications. Our primary objective was to analyze the results and complications of the first national BPA program.

**Methods:** Observational, prospective series that included all consecutive BPA procedures in inoperable CTEPH patients between May 2013 and February 2017 performed at a single institution. We analyzed clinical and hemodynamic improvement, reperfusion pulmonary edema, and mortality.

**Results:** We performed 156 BPA sessions in 46 patients. Pulmonary vascular resistance was reduced by 44% ( $10.1 \pm 4.9$  vs  $5.6 \pm 2.2$  WU;  $P < .001$ ) and mean pulmonary arterial pressure by 23.6% ( $49.5 \pm 12$  vs  $37.8 \pm 9$  mmHg;  $P < .001$ ); cardiac index rose by 17.1% ( $2.3$  vs  $2.7$  L/min/m<sup>2</sup>;  $P = .002$ ), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels were reduced by 79.2% ( $1233 \pm 1327$  vs  $255.5 \pm 318$  pg/dL;  $P < .001$ ) and the 6-minute walk test distance improved by 74 meters (394 vs 468 m;  $P = .001$ ). Reperfusion pulmonary edema developed after 9 interventions (5.8%) and 1 patient died (mortality 2.1%).

## Keywords:

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Balloon pulmonary angioplasty

Reperfusion pulmonary edema

\* Autor para correspondencia: Fobos 9, 8. A, 28030 Madrid, España.  
Correo electrónico: [mariateresa.velazquez@salud.madrid.org](mailto:mariateresa.velazquez@salud.madrid.org) (M. Velázquez).

**Conclusions:** Due to its current refinement, BPA has become a safe and effective treatment for inoperable CTEPH that improves hemodynamics, functional status, and biomarkers with a low rate of severe periprocedural complications and mortality.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

### Abreviaturas

ABAP: angioplastia con balón de las arterias pulmonares  
 ERP: edema de reperfusión pulmonar  
 HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica  
 PAPm: presión arterial pulmonar media  
 RVP: resistencia vascular pulmonar  
 TEA: tromboendarterectomía pulmonar

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) produce elevación de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) debido a tromboembolias pulmonares de repetición con resolución incompleta que se adhieren a la media de las arterias pulmonares y reemplazan la íntima normal, con lo que se produce obstrucción intravascular. El tratamiento de elección y único potencialmente curativo es la cirugía de tromboendarterectomía pulmonar (TEA)<sup>1</sup>. La supervivencia a 5 años de los pacientes operados en España es del 86 frente al 65% de los que reciben tratamiento médico<sup>2</sup>. Aunque los pacientes inoperables reciben medicaciones para la hipertensión arterial pulmonar<sup>3</sup>, la situación funcional y hemodinámica conseguida no es satisfactoria. La angioplastia con balón de las arterias pulmonares (ABAP) se postula como una alternativa terapéutica prometedora para estos pacientes, pues en las series publicadas se ha conseguido una mejora funcional, hemodinámica y de biomarcadores en pacientes en tratamiento específico para la hipertensión arterial pulmonar<sup>4–11</sup>.

La complicación más frecuente y principal causa de mortalidad de la ABAP es el edema de reperfusión pulmonar (ERP), que consiste en la aparición de infiltrados pulmonares y caída de la saturación tras la ABAP. En la primera serie de ABAP el ERP apareció en un 61% de los pacientes, 3 precisaron ventilación mecánica y la mortalidad fue del 5,5%, por lo que esta técnica no se aplicó a los pacientes a partir de dicha publicación<sup>8</sup>. La técnica se ha perfeccionado y han disminuido las complicaciones, con tasas de ERP actuales de un 0,8–5,3% (según la definición y técnica diagnóstica empleadas), y es grave solo en un 0–10% de los procedimientos<sup>4–7,9,10</sup>.

Se presenta la primera experiencia consolidada con esta técnica en un centro de referencia para la hipertensión pulmonar en España. El objetivo primario es determinar los resultados clínicos y hemodinámicos de la ABAP en pacientes con HPTEC no operable. El objetivo secundario es determinar qué variables se correlacionan con la aparición de ERP en esta serie, que incorpora las medidas recomendadas para minimizar esta complicación.

## MÉTODOS

### Pacientes del estudio

En mayo de 2013 se inició el programa de ABAP. Se consideró candidatas a los pacientes no quirúrgicos en seguimiento en la unidad y a los pacientes remitidos para nueva evaluación a partir de mayo de 2013. La decisión terapéutica se estableció en sesión

multidisciplinaria de HPTEC; se valoró como primera opción la TEA. Para los pacientes cuyas comorbilidades, daño distal o negativa a operarse motivaron que se desestimara la TEA, se consideró ABAP si presentaban lesiones susceptibles de tratamiento percutáneo. Los criterios de inclusión en el programa de ABAP fueron: a) pacientes en clase funcional III o IV en tratamiento médico optimizado, y b) pacientes en clase funcional II en tratamiento médico con criterios pronósticos de riesgo intermedio o alto según la guía europea de hipertensión pulmonar<sup>3</sup>. Los pacientes que no cumplían 1 de estos 2 criterios continuaron con tratamiento médico. Los criterios de exclusión fueron: a) ausencia de lesiones subsidiarias de ABAP; b) pacientes asintomáticos o en clase funcional II sin criterios pronósticos de riesgo intermedio o alto, y c) negativa a firmar el consentimiento informado. El comité ético aprobó el protocolo. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado antes de cada procedimiento.

### Tratamiento médico previo a la angioplastia con balón de las arterias pulmonares

Todos los pacientes estaban anticoagulados, recibían oxígeno-terapia o diuréticos según necesidades y medicación específica para la hipertensión arterial pulmonar: antagonistas de la endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa 5, prostanoides y riociguat. Los pacientes con criterios pronósticos de alto riesgo (signos o síntomas de insuficiencia cardíaca derecha, síncope, clase IV de la Organización Mundial de la Salud [OMS], índice cardíaco < 2 l/min/m<sup>2</sup> o fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral > 1.400 pg/dl)<sup>3</sup> iniciaron epoprostenol por vía intravenosa 48 h antes del primer procedimiento de ABAP, lo mantuvieron durante los primeros 2 procedimientos ingresados y lo suspendieron antes del alta si los criterios pronósticos habían mejorado a riesgo intermedio o bajo<sup>4,6</sup>.

### Procedimiento de angioplastia con balón de las arterias pulmonares

Se trataron membranas, bandas, estenosis anulares y terminaciones saculares con paso distal de contraste en fase tardía<sup>4,6,7,10</sup>. Todos los procedimientos los realizaron 2 hemodinamistas sénior con experiencia en el tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar y con conocimiento del árbol vascular pulmonar; el paciente estaba despierto y sin sedación. Los procedimientos se realizaron según técnica estándar refinada<sup>4,7,10,11</sup>, limitados a 2–3 ramas segmentarias de un único lóbulo por procedimiento mientras la presión arterial pulmonar media (PAPm) fuera > 35 mmHg<sup>4,5,8,11</sup>. La terapia incluye el tratamiento de todas las lesiones tratables en todos los lóbulos hasta normalizar los parámetros hemodinámicos y la clase funcional, por lo que consta de varias sesiones, y se suma el beneficio obtenido con los procedimientos sucesivos. Habitualmente se trata solo un lóbulo por sesión para evitar la aparición de ERP, y son necesarios 5 o 6 procedimientos por paciente. La terapia se inicia por uno de los 2 lóbulos inferiores (generalmente el que más daño presente), dado que son los lóbulos con más cantidad de tejido pulmonar. El catéter guía más comúnmente utilizado es el multiusos, seguido del JR 4. Se utilizan guías de angioplastia coronaria de 0,014 pulgadas,

poliméricas, con bajo peso en la punta, tipo Pilot 50 o whisper, con las que resulta más fácil cruzar el entramado de membranas. La dilatación se inicia con balones pequeños, seguidos de balones crecientes hasta un tamaño máximo  $\leq 80\%$  del tamaño del vaso, para evitar lesiones en la pared del vaso y su potencial rotura. El tamaño de los vasos se estimó visualmente mediante angiografía. La dilatación se consideró eficaz cuando se obtenía mejoría en el flujo distal, aumentaba la captación de contraste del tejido pulmonar distal a la zona tratada y mejoraba el retorno por las venas pulmonares a la aurícula izquierda<sup>4,7</sup> (figura 1). La guía de presión se utilizó a partir de septiembre de 2015 en 82 de los 156 procedimientos, con el objetivo de mantener  $< 35$  mmHg la PAPm distal a las zonas tratadas, para evitar la aparición de ERP. Los motivos para finalizar los procedimientos fueron caída de la saturación arterial periférica de oxígeno  $> 4\%$ , hemoesputo, haber tratado el número límite de ramas segmentarias o riesgo de nefrotoxicidad por contraste<sup>4</sup>. Los procedimientos se repitieron cada 6-12 semanas hasta tratar todas las lesiones subsidiarias<sup>4-7</sup> mientras la PAPm previa a la ABAP fuera  $> 25$  mmHg y las RVP,  $> 3$  UW. Los criterios de interrupción del programa de ABAP fueron: a) ausencia de mejoría de al menos 1 grado en la clase funcional de la OMS o reducción de las RVP  $> 20\%$  tras 3 procedimientos de ABAP, y b) pacientes frágiles o de edad avanzada incapaces de tolerar los procedimientos por duración e inmovilización prolongada. El criterio de interrupción de la terapia fue propio, basado en la experiencia, tras la observación de que con 3 procedimientos los pacientes experimentaban una mejora clínica y hemodinámica relevante, con una reducción media de las RVP  $\geq 35\%$ .

### Tratamiento tras el procedimiento de angioplastia de las arterias pulmonares

Se vigiló la aparición de ERP o hemorragia pulmonar a las 48 h tras el procedimiento. Se definió como ERP clínico una caída persistente de la saturación arterial periférica de oxígeno tras la ABAP e infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax en los lóbulos tratados<sup>4</sup>. Cuando apareció ERP, se trató según un protocolo previamente establecido<sup>7,12</sup>. En todos los pacientes con ERP se forzó el balance negativo con diuréticos y se incrementó el aporte de oxígeno. A los pacientes con ERP grave, si con estas medidas no se conseguía oxigenación adecuada, se les implantó un oxigenador extracorpóreo de membrana. Si persistía la mala oxigenación, se agregaba ventilación mecánica<sup>7,10,12</sup>. Los parámetros hemodinámicos se determinaron antes de cada procedimiento de ABAP y a los 6 meses de finalizar la terapia. Los parámetros

bioquímicos, la prueba de 6 min de marcha y la valoración de la clase funcional se determinaron después de la tercera sesión de ABAP, al finalizar la terapia y a los 6 meses. Una vez finalizada la terapia, se redujo progresivamente la medicación específica para la hipertensión arterial pulmonar de los pacientes con criterios pronósticos de bajo riesgo (OMS I-II, ausencia de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca derecha, índice cardiaco  $\geq 2,5$  l/min/m<sup>2</sup> y fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral  $< 300$  pg/dl)<sup>3</sup>, PAPm  $< 30$  mmHg y RVP  $< 4$  UW.

### Análisis de eficacia de resultados terapéuticos

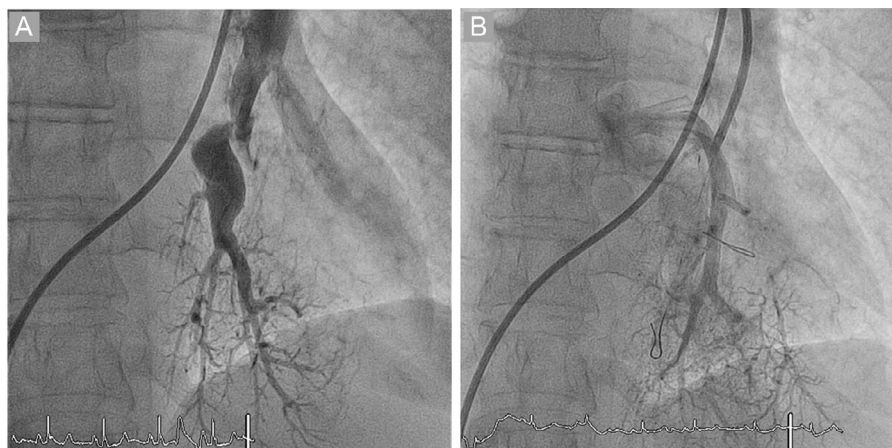
Se analizaron los resultados de eficacia de la técnica en toda la población en su conjunto y de manera independiente en los pacientes con al menos 3 procedimientos, y se demostraron un beneficio hemodinámico acumulado de la suma de procedimientos y mejoría funcional y de biomarcadores tras el tercer procedimiento de ABAP.

### Análisis estadístico

Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico STATA 12.1. Las variables categóricas se presentan como frecuencia absoluta y proporciones; las continuas, como media  $\pm$  desviación estándar. Se empleó el test de Kolmogorov-Smirnov para estudiar la adecuación de las variables a la distribución normal. Para el estudio comparativo de las variables continuas, se utilizó el test de la t de Student; si no seguían una distribución normal, se empleó la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. Los porcentajes se compararon mediante la prueba de la  $\chi^2$ , la prueba exacta de Fisher o el test de Wilcoxon según correspondiera. Se realizó un análisis multivariable (regresión logística) para identificar las variables asociadas con ERP. Los criterios de inclusión fueron relevancia clínica y plausibilidad biológica. Se utilizaron los criterios de Mickey para excluir las variables con  $p > 0,20$  en el análisis univariable. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

### RESULTADOS

Hasta febrero de 2017 se realizaron 156 sesiones de ABAP en 46 pacientes con HPTEC; se habían realizado al menos 3 procedimientos en 28 de los 46 pacientes. El diagrama de flujo de los pacientes se describe en la figura 2. Desde que se dispone de la terapia de ABAP, los pacientes nuevos a los que se ha indicado cada alternativa terapéutica han sido: TEA a un 55%, ABAP al 20,5% y tratamiento



**Figura 1.** A: fase venosa no visible antes de la angioplastia con balón de las arterias pulmonares. B: retorno venoso visible a aurícula izquierda tras la angioplastia con balón de las arterias pulmonares.

médico al 24,5%. De los 46 pacientes, 16 habían finalizado la terapia de ABAP, con una media de 4,8 (3-9) sesiones/paciente.

### Características basales

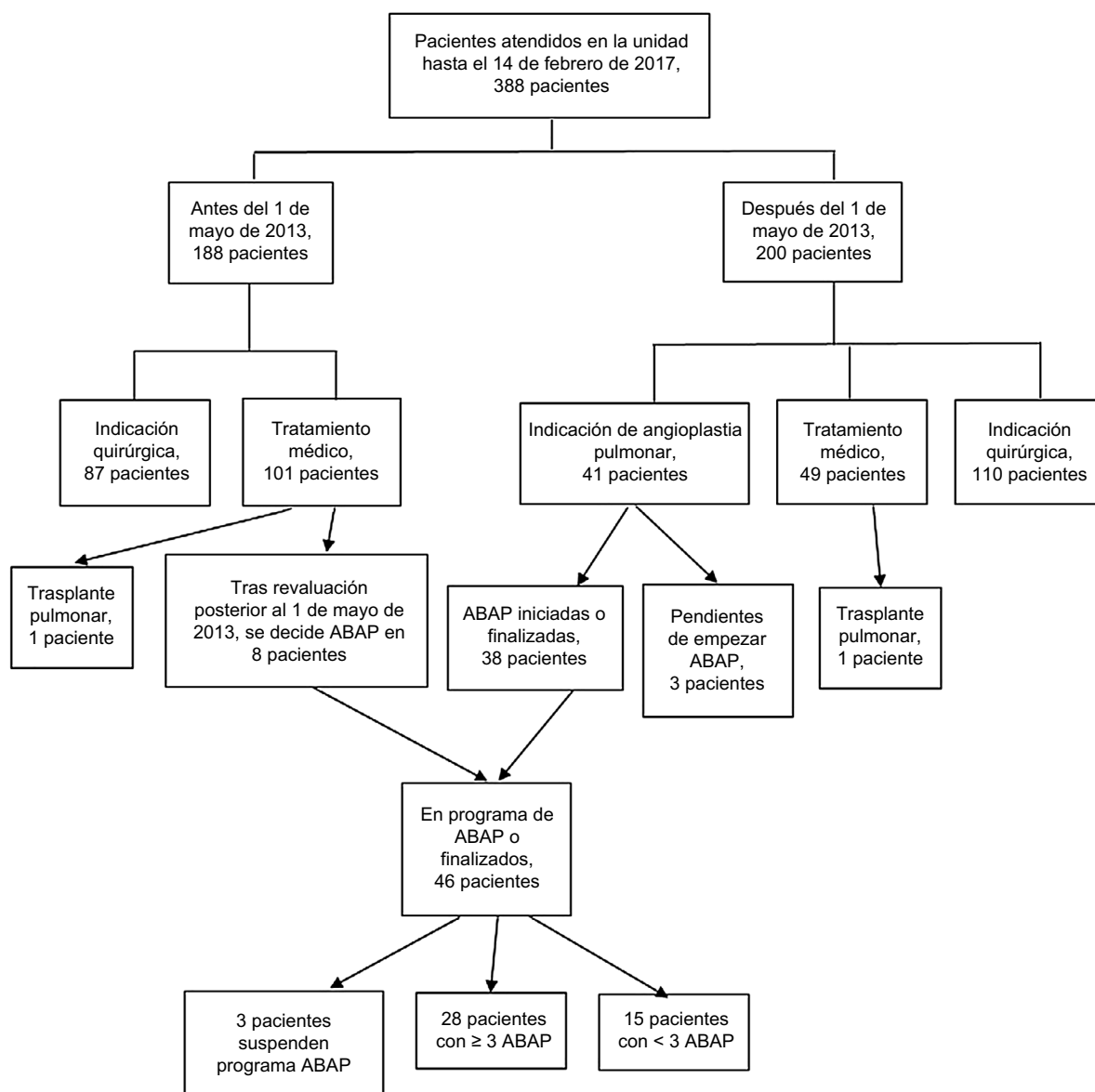
En la **tabla 1** se describen las características basales de los 46 pacientes y de los 28 con al menos 3 procedimientos. Para todos los pacientes excepto 3 se desestimó la TEA por localización distal de las lesiones. Estos 3 pacientes presentaban daño al inicio de ramas segmentarias: 1 teníairingomielia con restricción ventilatoria grave y los otros 2, preferencias personales. En 3 de los 46 pacientes se interrumpió la terapia, 2 por ausencia de mejoría (79 y 78 años) y 1 (82 años) por mala tolerancia a la larga duración de los procedimientos y el confinamiento a silla de ruedas por artrosis grave.

### Procedimientos de angioplastia con balón de las arterias pulmonares

En la **tabla 2** se detalla la información relativa a los procedimientos de ABAP.

### Complicaciones

Las complicaciones se muestran en la **tabla 3**. La mortalidad se detalla por pacientes y el resto de las complicaciones, por procedimiento. El hemoesputo/hemoptisis intraprocedimiento fue la complicación más frecuente. Ninguno evolucionó a ERP, todos se resolvieron revirtiendo la anticoagulación e interrumpiendo el procedimiento. La segunda fue el ERP, 6 aparecieron tras la primera sesión de ABAP y 3 después de la segunda. Siete fueron subclínicos, de grado 2-3 (**figura 3A**), 1 de grado 4 (**figura 3B**) y 1 de grado 5 (**figura 3C**); este necesitó ventilación mecánica y oxigenador extracorpóreo de membrana venoarterial. Falleció a los 8 días por hemorragia cerebral (mortalidad del 2,1% en esta serie). Esta paciente presentaba grave deterioro hemodinámico, clase funcional IV pese a triple terapia específica y la PAPm previa a la ABAP era de 69 mmHg. El ERP ocurrió después del primer procedimiento de ABAP. Un paciente precisó implante de *stent* recubierto de pericardio tras una perforación por la guía.



**Figura 2.** Diagrama de flujo de los pacientes. ABAP: angioplastia con balón de arterias pulmonares.

**Tabla 1**  
Características basales de la población

	Toda la población	≥ 3 ABAP
Pacientes (n)	46	28
Mujeres	32 (69,6)	22 (73,3)
Edad (años)	59,3 ± 15 (22-84)	55,8 ± 16 (22-79)
Tiempo hasta primera angioplastia (años)	3,1 ± 2,4 (0,3-10)	3 ± 2,4 (0,3-10)
<b>OMS</b>		
II	5 (10,9)	2 (7,1)
III	33 (71,7)	19 (67,9)
IV	8 (17,4)	7 (25)
<b>Condiciones asociadas/factores de riesgo trombóticos</b>		
Neoplasia	9 (19,6)	6 (21,4)
Trombofilia	4 (8,7)	1 (3,5)
Catéteres centrales	4 (8,7)	2 (7,1)
Enfermedad tiroidea	12 (28,6)	5 (17,8)
<b>Medicación específica para HAP</b>		
1 fármaco	18 (39,1)	8 (26,7)
2 fármacos	21 (45,6)	15 (60)
3 fármacos (incluidos prostanoides)	7 (15,2)	7 (23,3)
<b>Recibían prostanoides</b>		
Tratamiento crónico	7 (15,2)	7 (23,3)
Iniciaron prostanoides sistémicos para disminuir el riesgo de las ABAP	8 (17,4)	6 (20)
<b>Antecedentes de ETEV</b>		
Cualquier evento de ETEV	33 (71,7)	20 (71,4)
Trombosis venosa profunda	10 (21,7)	6 (21,4)
Tromboembolia pulmonar	30 (65,2)	19 (67,8)

ABAP: angioplastia con balón de arterias pulmonares; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; HAP: hipertensión arterial pulmonar; NYHA: *New York Heart Association*. Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar (intervalo).

**Tabla 2**  
Características de los 156 procedimientos de angioplastia con balón de las arterias pulmonares

N.º de lóbulos tratados por sesión	1,17 ± 0,3 (1-2)
N.º de ramas segmentarias tratadas por sesión	2,26 ± 0,8 (1-5)
N.º de ramas subsegmentarias tratadas por sesión	3,29 ± 1,6 (1-12)
Cantidad de contraste utilizado por sesión (ml)	308 ± 80 (70-490)
N.º de balones utilizados por sesión	2,43 (1-5)
Tamaño de los balones utilizados (mm)	3,3 (1,2-6)
Duración media de los procedimientos (min)	123 ± 25 (55-205)
Tiempo medio de fluoroscopia (min)	36 ± 11 (4-61)
Mediana de exposición a radiación de los pacientes (mGy/cm <sup>2</sup> )	86,25 (62,3-129,7)

Los valores expresan media (intervalo) o media ± desviación estándar (intervalo).

### Cambios en los parámetros hemodinámicos, funcionales y de biomarcadores en el seguimiento

Se muestran los resultados de los 43 pacientes en programa de ABAP con un seguimiento medio de 15,3 ± 9 (1-46) meses y de los 28 pacientes con al menos 3 procedimientos de ABAP (el 61% del total), con un seguimiento medio de 19 ± 9 (5-46) meses. En los 43 pacientes se consiguió una mejoría funcional significativa (prueba de 6 min de marcha y clase funcional de la OMS) en parámetros hemodinámicos y biomarcadores, mejoría que fue más marcada en el grupo de 28 pacientes con al menos 3 procedimientos (tabla 4, figura 4 y figura 5). Los cambios fundamentales en la población total fueron: incremento de 74 m en la distancia recorrida en la prueba de 6 min de marcha, reducción de las RVP del 44% y reducción del 79% de la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral. En

**Tabla 3**  
Complicaciones de los procedimientos de angioplastia con balón de las arterias pulmonares

Ausencia de complicaciones	112 (71,8%)
Espujo hemoptoico	20 (12,8%)
Edema de reperfusión	9 (5,8%)
De grado grave	1 (0,6%)
Fallecimiento	1 (2,1%)
Diseción por catéter sin pérdida de flujo	10 (6,4%)
Perforación que requiere intervencionismo	1 (0,6%)
Extravasación que no requiere intervencionismo	2 (1,3%)
Diseción por guía o balón	1 (0,6%)
Hematoma femoral que requiere transfusión	1 (0,6%)

el grupo de 28 pacientes con al menos 3 procedimientos, la reducción de las RVP fue del 50%. En la tabla 5 se muestra la mejora hemodinámica progresiva con la suma de procedimientos. Una paciente con terapia finalizada persistía con criterios pronósticos de alto riesgo, y actualmente está incluida en lista de espera de trasplante pulmonar.

### Disminución de los requerimientos de medicación específica en el seguimiento

De los 43 pacientes, 16 habían completado la terapia en el momento de enviar este artículo. En 10 de los 16 se redujo la medicación específica para hipertensión pulmonar. A 1 paciente se le retiraron los 3 fármacos; a 2 se les suspendieron 2 fármacos y a 7, 1 fármaco (figura 6). Los pacientes con terapia de ABAP aún no finalizada mantienen la misma medicación.

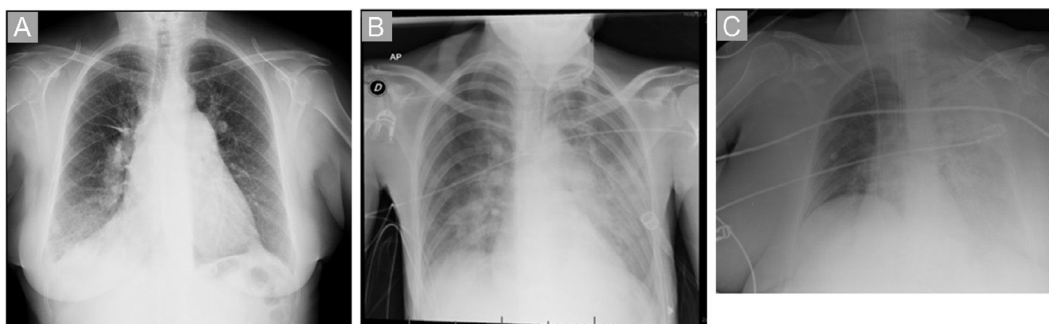


Figura 3. A: ERP de grado 2. B: ERP de grado 4 C: ERP de grado 5. ERP: edema de reperfusión pulmonar.

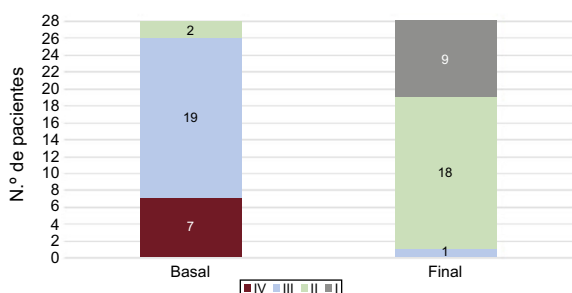


Figura 4. Clase funcional de la Organización Mundial de la Salud de los 28 pacientes con al menos 3 procedimientos: basal y tras 3 o más procedimientos.

### Factores predictores de aparición de edema de reperfusión

Se eligieron 8 variables que *a priori* podrían estar implicadas en la aparición de ERP para analizar si había correlación: edad, sexo, PAPm y RVP basales, número de lóbulos y segmentarias tratadas en cada procedimiento, estar recibiendo prostanoides y tratarse del primer procedimiento. En el análisis multivariable, el primer procedimiento de ABAP se correlacionó con la aparición de ERP (*odds ratio* = 5,92; intervalo de confianza del 95%, 1,09-32,25;  $p = 0,04$ ). La PAPm previa al procedimiento mostró tendencia a asociarse con ERP sin alcanzar significación estadística (*odds ratio* = 2,99; intervalo de confianza del 95%, 0,91-9,84;  $p = 0,072$ ).

### DISCUSIÓN

En la presente serie, la terapia de ABAP mejora la capacidad funcional (clase funcional y prueba de 6 min de marcha), el perfil hemodinámico y los biomarcadores en los pacientes con HPTEC

inoperable. La tasa de complicaciones graves y la mortalidad son bajas. Además, la mejoría progresiva del perfil de riesgo de los pacientes permite reducir el tratamiento médico específico coadyuvante. Este trabajo aporta, además, información sobre el tratamiento actual de estos pacientes en un centro de referencia de HPTEC.

### Población del estudio

Se trata de una población gravemente enferma, con uno de los peores perfiles clínico y hemodinámico<sup>4,5,9,13</sup>. El tiempo de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico hasta la primera angioplastia era largo en los intervalos publicados por las series japonesas<sup>4,6</sup> y mayor que el de las series europeas<sup>9</sup>. Predomina el sexo femenino, como se describe en la bibliografía, y el intervalo de edades de los pacientes abarca edades más extremas e incluye a pacientes en la tercera década de la vida (9%) y un número importante de pacientes mayores de 70 años (24%)<sup>4,5,9</sup>.

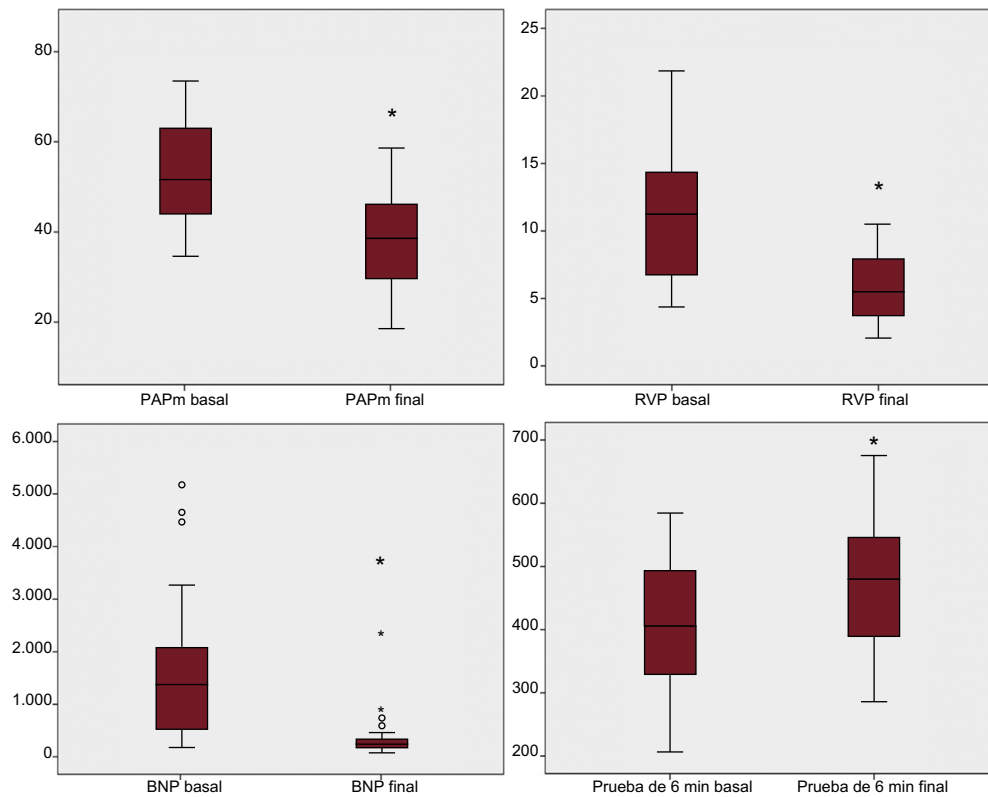
Desde la publicación de los resultados de las series japonesas<sup>4,6,7</sup> y la recomendación de clase IIb para la ABAP en la guía europea de 2015<sup>3</sup>, numerosos centros en Japón y Europa han iniciado programas de ABAP<sup>9,10,12,14</sup>. Sin embargo, no hay información sobre cuál es el porcentaje de pacientes con HPTEC a los que se aplica esta terapia en la práctica clínica. Se desconoce tanto en las series japonesas, en las que el número de TEA realizadas es mucho menor que el de ABAP<sup>4,7,12</sup>, como en las europeas, en las que la ABAP se circunscribe a centros de referencia, con programas establecidos de TEA<sup>4,9</sup> y números quirúrgicos superiores a los de la ABAP. Según el registro español de hipertensión pulmonar<sup>1</sup>, la tasa de TEA en España es del 31,2%, y alcanza el 48% en centros expertos en HPTEC. Desde que se inició la ABAP, se ha indicado esta terapia al 20,5% de los pacientes nuevos. Se puede afirmar así que, actualmente, en nuestro medio y en una unidad de referencia, la ABAP tiene un papel relevante como coadyuvante al tratamiento médico para el 20,5% de los pacientes con HPTEC y el 45,5% de los no candidatos a TEA.

Tabla 4

Modificación de parámetros hemodinámicos, funcionales y de biomarcadores en el seguimiento de la población total y los 28 pacientes con al menos 3 procedimientos

	Población total (n = 43)			28 pacientes con $\geq 3$ procedimientos		
	Valores basales	Valores finales	p	Valores basales	Valores finales	p
Clase funcional de la OMS (I/II/III/IV)	3 (0/5/30/8)	1,9 (9/28/5/0)	< 0,001	3,1 (0/2/19/7)	1,7 (9/18/1/0)	< 0,001
Prueba de 6 min de marcha (m)	394,53 $\pm$ 112	468 $\pm$ 103	0,001	382,8 $\pm$ 116	456 $\pm$ 118	0,003
Presión arterial pulmonar media (mmHg)	49,5 $\pm$ 12	37,8 $\pm$ 9	< 0,001	53 $\pm$ 12	37,8 $\pm$ 9,6	< 0,001
Resistencias vasculares pulmonares (UW)	10,1 $\pm$ 4,9	5,6 $\pm$ 2,2	< 0,001	11 $\pm$ 5	5,5 $\pm$ 2,2	< 0,001
Índice cardiaco (l/min/m <sup>2</sup> )	2,3 $\pm$ 0,5	2,7 $\pm$ 0,5	0,002	2,3 $\pm$ 0,6	2,8 $\pm$ 0,5	0,001
Saturación de O <sub>2</sub> en arteria pulmonar (%)	62,8 $\pm$ 7,6	67,5 $\pm$ 5,6	0,004	61,3 $\pm$ 7,4	68,7 $\pm$ 5,2	< 0,001
NT-proBNP (pg/dl)	1.233 $\pm$ 1.327	255,5 $\pm$ 318	< 0,001	1.540 $\pm$ 1.423	322,5 $\pm$ 397	< 0,001

NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral; OMS: Organización Mundial de la Salud.



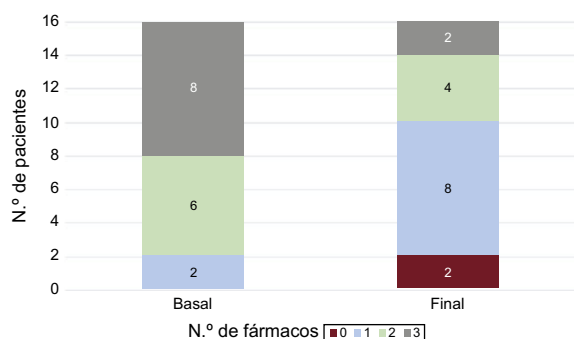
**Figura 5.** Cambios hemodinámicos, de biomarcadores y funcionales en pacientes con al menos 3 procedimientos, mostrados como distribución *boxplot*. BNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral; PAm: presión arterial pulmonar media; RVP: resistencia vascular pulmonar. \*Estadísticamente significativo.

**Tabla 5**

Mejora progresiva de parámetros hemodinámicos tras la suma de procedimientos

	Variable	Valores	n	p
Hemodinámica basal frente a hemodinámica antes del segundo procedimiento	PAm basal (mmHg)	49,9 ± 12,4	36	< 0,001
	PAm antes del segundo procedimiento (mmHg)	42,15 ± 9	36	
	RVP basal (UW)	9,5 ± 4,8	36	< 0,001
	RVP antes del segundo procedimiento (UW)	6,5 ± 2,7	36	
	IC basal (l/min/m <sup>2</sup> )	2,5 ± 0,8	36	0,1
	IC antes del segundo procedimiento (l/min/m <sup>2</sup> )	2,7 ± 0,6	36	
Hemodinámica basal frente a hemodinámica antes del tercer procedimiento	PAm basal (mmHg)	49,9 ± 12	37	< 0,001
	PAm antes del tercer procedimiento (mmHg)	40,4 ± 10,7	37	
	RVP basal (UW)	10,3 ± 5,1	36	< 0,001
	RVP antes del tercer procedimiento (UW)	6,5 ± 2,8	36	
	IC basal (l/min/m <sup>2</sup> )	2,4 ± 0,8	36	0,1
	IC antes del tercer procedimiento (l/min/m <sup>2</sup> )	2,6 ± 0,5	36	
Hemodinámica basal frente a hemodinámica antes del cuarto procedimiento	PAm basal (mmHg)	52 ± 11,9	31	< 0,001
	PAm antes del cuarto procedimiento (mmHg)	40,3 ± 12,2	31	
	RVP basal (UW)	11,1 ± 5,2	30	< 0,001
	RVP antes del cuarto procedimiento (UW)	6,5 ± 3,4	30	
	IC basal (l/min/m <sup>2</sup> )	2,3 ± 0,6	30	0,002
	IC antes del cuarto procedimiento (l/min/m <sup>2</sup> )	2,6 ± 0,5	30	
Hemodinámica basal frente a hemodinámica final, una vez finalizados todos los procedimientos (16 pacientes)	PAm basal (mmHg)	51,3 ± 13,8	16	< 0,001
	PAm final (mmHg)	33,7 ± 10,2	16	
	RVP basal (UW)	10,1 ± 5,5	16	< 0,001
	RVP final (UW)	4,6 ± 1,9	16	
	IC basal (l/min/m <sup>2</sup> )	2,5 ± 0,6	16	0,08
	IC final (l/min/m <sup>2</sup> )	2,8 ± 0,6	16	

IC: índice cardíaco; PAm: presión arterial pulmonar media; RVP: resistencia vascular pulmonar.



**Figura 6.** Reducción medicación específica: basal y tras finalizar terapia con angioplastia con balón de las arterias pulmonares.

### Resultados de la angioplastia con balón de las arterias pulmonares

El presente trabajo confirma que con la ABAP se obtiene un beneficio clínico, hemodinámico y en los biomarcadores significativo y de magnitud mayor que con el tratamiento médico<sup>4,11,15</sup>, beneficio que es aún más marcado tras 3 o más procedimientos de ABAP. Analizándose toda la población en su conjunto (al igual que las series publicadas)<sup>4-6,9</sup>, y de manera más marcada si se analiza a los pacientes con al menos 3 procedimientos, la mejoría hemodinámica y funcional en esta serie se aproxima a la de las series japonesas (reducción de RVP del 45-69%<sup>4,6,7</sup> y aumento > 70 m en la distancia recorrida en 6 min)<sup>4,6</sup> y supera los resultados de las series europeas (reducción de RVP 26-33% y aumento de solo 33 m en la distancia recorrida en 6 min)<sup>5,9</sup>. Se ha especulado con razones que expliquen las diferencias de mejora entre las series europeas y japonesas; entre ellas mayor experiencia en ABAP y tratamiento de pacientes con daño proximal en centros japoneses; pacientes que habrían sido operados en centros de referencia europeos y en los que la mejoría hemodinámica tras la ABAP sería mayor, al tratar enfermedad proximal<sup>9,13,16</sup>. Sin embargo, en la presente serie, los resultados obtenidos se sitúan en los valores de las series japonesas pese a tratarse a pacientes con daño distal en ramas segmentarias y subsegmentarias. Se piensa que la realización de los procedimientos según la técnica estandarizada perfeccionada que se describe en las series japonesas<sup>4</sup>, la concentración de procedimientos y experiencia en la técnica en un único centro<sup>17</sup>, ser centro de referencia nacional en hipertensión pulmonar con diagnóstico y tratamiento experto de estos pacientes, un conocimiento detallado del árbol pulmonar con 150 arteriografías pulmonares diagnósticas realizadas antes de iniciar el programa de ABAP, un mayor número de ramas segmentarias y subsegmentarias tratadas por procedimiento respecto a otras series europeas (en esta serie  $2,26 \pm 0,8$  ramas segmentarias y  $3,29 \pm 1,6$  ramas subsegmentarias por sesión frente a 2 vasos/procedimiento en la serie alemana<sup>9</sup> y utilizar balones de mayor tamaño (hasta 6 mm en esta serie frente a 4 mm en la serie alemana)<sup>9,16</sup> podrían explicar los resultados obtenidos.

Otro de los beneficios de la terapia de ABAP es la reducción de necesidades de medicación específica<sup>4</sup>. En la presente serie se se ha reducido la medicación específica en el 62% de los pacientes finalizados, incluidos los prostanoides sistémicos. Esto conlleva importantes implicaciones económicas y mejora en la calidad de vida de los pacientes.

### Complicaciones: edema de reperfusión y mortalidad

Hay que distinguir entre el ERP leve, asintomático o paucisintomático, que solo necesita diuréticos y suplementos de oxígeno, y el ERP grave, que requiere asistencia invasiva. El ERP leve tiene frecuencia moderada en todas las series, y la del

ERP grave es mucho menor. En ambos casos, la presente serie se compara favorablemente con lo descrito en la literatura médica, con tasa general de ERP tras el procedimiento del 5,8% y tasa de ventilación mecánica del 2,1% de los pacientes (1 paciente con ERP grave). En series japonesas como la de Mizoguchi et al.<sup>4</sup>, se produjo ERP en un 60% de los procedimientos, y se precisó ventilación mecánica para el 5,8% de los pacientes, y en la serie de Inami et al.<sup>7</sup> la tasa de ERP fue del 38%, con una tasa de ERP grave del 6,4%, y precisaron oxigenador extracorpóreo de membrana el 0,7% de los pacientes. En series europeas, la tasa de ERP tras el procedimiento oscila entre el 1,8<sup>9</sup> y el 9,5%<sup>5</sup>, y necesitaron ventilación mecánica 1 paciente (5%)<sup>5</sup> y ninguno<sup>9</sup>. La realización de los procedimientos según una técnica refinada y tratar como máximo 3 ramas segmentarias de un único lóbulo mientras la PAPm fuera > 35 mmHg podrían explicar una tasa de ERP tan baja en la presente serie.

Del mismo modo, la tasa de mortalidad es muy baja, del 2,1%, menor que la de algunas series europeas<sup>5,18</sup> (mortalidad del 10% en ambas), similar a la mortalidad del grupo alemán (1,8%) recientemente publicada<sup>9</sup> y similar a la de series japonesas recientes, entre el 1,5<sup>4,7</sup> y el 3,4%<sup>6,13,14</sup>. En opinión de los autores, una tasa muy baja de ERP y de perforación que necesita de intervencionismo (principales causas de mortalidad), así como un conocimiento preciso del tratamiento adecuado de las complicaciones inherentes a esta técnica<sup>19</sup>, explicaría la baja mortalidad obtenida.

### Variables que se correlacionan con aparición de edema de reperfusión pulmonar

Dado que el ERP es una de las 2 causas de mortalidad de este procedimiento, se considera importante predecir en quién va a aparecer. El primer procedimiento de ABAP se correlacionó con aparición de ERP, mientras que la PAPm previa al procedimiento mostró tendencia a asociarse con ERP. Según algunos autores, el ERP se inicia por exposición súbita a una presión de perfusión distal elevada, tras dilatar las estenosis que protegen los territorios distales<sup>4,7</sup>. Esto explicaría que el ERP sea más probable después del primer procedimiento (cuando mayor es la presión pulmonar) y en los procedimientos con PAPm más elevada, como ocurre en la presente serie. De modo similar, en la serie de Feinstein et al.<sup>8</sup> el ERP se correlacionó con una PAPm > 35 mmHg, y en la serie de Inami et al.<sup>7</sup>, el ERP se correlacionó con las RVP, la PAPm y la puntuación PEPSI, que tiene en cuenta el número de ramas tratadas, el cambio en el grado de perfusión de las ramas tratadas y el valor de las RVP.

### Limitaciones

Los números de esta serie son bajos y el tiempo de seguimiento es corto, por lo que son necesarias series con mayor número de pacientes y tiempos de seguimiento más largos que confirmen que estos resultados se mantienen. Además, aún no se dispone de información respecto a los beneficios en supervivencia con esta técnica debido a la falta de seguimiento a largo plazo. Por último, son necesarios estudios multicéntricos aleatorizados que comparen los resultados de esta terapia con el tratamiento médico en pacientes inoperables.

### CONCLUSIONES

La ABAP realizada en un centro experto continúa consolidándose como una herramienta terapéutica eficaz como coadyuvante al tratamiento médico en un porcentaje importante de pacientes con HPTEC no quirúrgica, ya que mejora la capacidad funcional, la hemodinámica y los biomarcadores y disminuye las necesidades de medicación específica para la hipertensión arterial pulmonar. El perfeccionamiento de la técnica ha aumentado mucho el perfil de



seguridad de la ABAP, con tasas muy bajas de ERP y de mortalidad en centros expertos, lo que confiere a esta técnica una relación riesgo-beneficio muy favorable para el paciente. El ERP sigue siendo una de las causas de mortalidad de esta técnica. El primer procedimiento de ABAP y una PAPm elevada aumentan la probabilidad de que se produzca un ERP después del procedimiento.

## FINANCIACIÓN

Estudio financiado por el Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad de España, a través del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CB16/11/00502).

## CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La ABAP es una opción terapéutica emergente para pacientes con HPTEC no operable. La evidencia disponible a partir de estudios observacionales avala la eficacia de esta técnica en mejorar la hemodinámica y la capacidad de ejercicio de los pacientes con HPTEC. Hay discrepancia en la magnitud de los resultados entre los centros europeos que realizan esta técnica y las series japonesas. Una tasa no despreciable de complicaciones graves inherente a la técnica hace que se recomiende practicarla en centros expertos en esta técnica y en el tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- La presente serie describe la experiencia de la primera serie de ABAP en España. Es también la primera serie que describe la experiencia de esta técnica centralizada en un centro de referencia nacional para hipertensión pulmonar. Los resultados obtenidos en eficacia terapéutica y complicaciones posicionan la ABAP como una herramienta terapéutica coadyuvante al tratamiento médico eficaz y con una relación riesgo-beneficio muy favorable también en centros europeos. Además, esta serie aporta información, hasta ahora desconocida, sobre el lugar que ocupa actualmente la ABAP en una unidad de referencia como una de las opciones terapéuticas para los pacientes con HPTEC.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Escribano-Subías P, Del Pozo R, Román-Broto A, et al. Management and outcomes in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: From expert centers to a nationwide perspective. *Int J Cardiol.* 2016;203:938–944.
2. López Gude MJ, Pérez de la Sota E, Forteza Gil A, et al. Tromboendarterectomía pulmonar en 106 pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. *Arch Bronconeumol.* 2015;51:502–508.
3. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J.* 2015;46:903–975.
4. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5:748–755.
5. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, Geiran O, Andersen R. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart.* 2013;99:1415–1420.
6. Taniguchi Y, Miyagawa K, Nakayama K, et al. Balloon pulmonary angioplasty: an additional treatment option to improve the prognosis of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *EuroIntervention.* 2014;10:518–525.
7. Inami M, Kataoka N, Shimura, et al. Pulmonary Edema Predictive Scoring Index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:725–736.
8. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Ferndandes SM, Landzberg MJ. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2001;103:10–13.
9. Olsson KM, Wiedenroth CB, Kamp JC, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience. *Eur Respir J.* 2017. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02409-2016>.
10. Aoki T, Sugimura K, Tatebe S, et al. Comprehensive evaluation of the effectiveness and safety of balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: long-term effects and procedure-related complications. *Eur Heart J.* 2017;38:3152–3159.
11. Lang I, Meyer BC, Ogo T, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017. <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0119-2016>.
12. Hosokawa K, Abe K, Oi K, Mukai Y, Hirooka Y, Sunagawa K. Balloon pulmonary angioplasty-related complications and therapeutic strategy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2015;197:224–226.
13. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5:756–762.
14. Velázquez Martín M, Albarrán González-Trevilla A, Alonso Charterina S, García Tejada J, Cortina Romero JM, Escribano Subías P. Angioplastia pulmonar con balón en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica no operable. Experiencia inicial en España en una serie de 7 pacientes. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:535–537.
15. Phan K, Jo HE, Xu J, Lau EM. Medical therapy Versus Balloon Angioplasty for CTEPH. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung Circ.* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2017.01.016>.
16. Matsubara H, Ogawa A. A long way to go after the initial experience with balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J.* 2017. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00718-2017>.
17. Quezada Loaiza CA, Velázquez Martín MT, Jiménez López-Guarch C, et al. La evolución de la hipertensión arterial pulmonar a lo largo de 30 años: experiencia de un centro de referencia. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:915–923.
18. Kurzyrna M, Darocha S, Koteja A, Pietura R, Torbicka A. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Postepy Kardiol Interwencyjnej.* 2015;11:1–4.
19. Inami T, Kataoka M, Shimura N, et al. Incidence, avoidance, and management of pulmonary artery injuries in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *Int J Cardiol.* 2015;201:35–37.