

Editorial

La hipertensión pulmonar secundaria a tromboembolia pulmonar crónica.
Una enfermedad en evolución

Pulmonary hypertension due to chronic pulmonary thromboembolism. An evolving disease

Enric Domingo^{a,b,*}, Santiago Pérez Hoyos^c y Juan Carlos Grignola^d^a Servei de Cardiologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España^b Unitat de Fisiologia Mèdica, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España^c Departament de Estadística, Institut de Recerca Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España^d Departamento de Fisiopatología, Facultad de Medicina, Hospital de Clínicas, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

Historia del artículo:

On-line el 25 de diciembre de 2020

A pesar de los avances terapéuticos en las últimas 2 décadas, muchas formas de hipertensión pulmonar siguen teniendo un mal pronóstico¹. Las mejoras terapéuticas más importantes están relacionadas con el tratamiento de la hipertensión pulmonar secundaria a embolia pulmonar crónica (HTPTEC)¹, para la cual la tromboendarterectomía pulmonar (TEP) quirúrgica a veces puede ser curativa. También en la hipertensión arterial pulmonar los tratamientos farmacológicos recientes han conseguido una supervivencia a los 5 años por encima del 80%². La HTPTEC se clasifica dentro del grupo 4 de las hipertensiones pulmonares y se caracteriza patológicamente por material tromboembólico organizado y una alteración del remodelado vascular iniciado y potenciado por la combinación de angiogénesis defectuosa, fibrinólisis deficiente y disfunción endotelial.

Dos aspectos interesantes de la HTPTEC son, por un lado, que los factores clásicos del riesgo de trombosis venosa no parecen aumentar su riesgo y, además, que existen claras diferencias geográficas en la epidemiología de esta. Esto pone de manifiesto la importancia de disponer de datos epidemiológicos en cada país o región. Un registro internacional de HTPTEC (Europa y Canadá) indica que el 75% de los pacientes tienen un antecedente claro de embolia pulmonar aguda, mientras que este antecedente en Japón oscila entre el 15 y el 33%. Asimismo, en Japón predomina el sexo femenino (80%), dato diferente de lo comunicado en Estados Unidos y Europa.

En estudios prospectivos publicados de HTPTEC, con diagnóstico confirmado con cateterismo derecho, la incidencia de HTPTEC tras una embolia pulmonar sintomática oscila entre el 0,4 y el 6,2%, con una incidencia media del 3,4%. Determinar con precisión la incidencia de HTPTEC es complejo. La HTPTEC probablemente esté infradiagnosticada, mientras que la incidencia de embolia pulmonar aguda probablemente esté sobrestimada. Los síntomas poco específicos, la variabilidad del antecedente de embolia pulmonar aguda, la experiencia requerida para el informe correcto de la angiografía pulmonar computacional y el poco frecuente uso de los estudios de ventilación-perfusión a pesar de las recomendaciones de las guías contribuyen a este problema³.

Actualmente, el umbral de presión de arterial pulmonar media para diagnosticar hipertensión pulmonar se ha situado en 20 mmHg, con una presión de capilar pulmonar \leq 15 mmHg y una resistencia vascular $>$ 3 UW. Por lo tanto, este nuevo umbral hará cambiar la epidemiología de cualquier tipo de hipertensión pulmonar, y también la de la HTPTEC comunicada en la literatura.

El tratamiento para la HTPTEC recomendado hoy por ser el más efectivo es la TEP quirúrgica. Este tratamiento es potencialmente curativo y puede prácticamente normalizar la hemodinámica pulmonar. Sin embargo, hasta un 40% de los pacientes no son candidatos a este tratamiento quirúrgico y, por lo tanto, la angioplastia pulmonar con balón (ABAP) puede ser una buena opción terapéutica para ellos.

La ABAP ha adquirido un papel importante en el algoritmo terapéutico desde 2012, cuando en Japón se comunicó la mejoría hemodinámica, la disminución de síntomas, el aumento de la capacidad de ejercicio y la mejoría de la función ventricular derecha con este tipo de tratamiento⁴. En un análisis retrospectivo, los beneficios de la ABAP parecen mantenerse a medio plazo⁵, hallazgo posteriormente confirmado en publicaciones europeas⁶. Sin embargo, la baja tasa de complicaciones publicada en estos estudios con ABAP refleja una experiencia muy corta incluso en centros con mayor experiencia. A pesar de que los resultados de la ABAP son prometedores, los estudios publicados vienen de centros expertos y probablemente no son generalizables. Incluso con las mejoras técnicas, sigue existiendo una clara curva de aprendizaje para realizar la ABAP de manera efectiva y segura. El beneficio de la ABAP para los pacientes con enfermedad técnicamente operable pero no candidatos a cirugía por otras comorbilidades aún no está establecido⁷.

En la ABAP se observan obstrucciones vasculares crónicas en vasos de tamaño moderado o grande y arteriopatía microvascular que se desarrolla con el tiempo. Probablemente, la mejoría hemodinámica y clínica (prueba de 6 min de marcha, presión arterial pulmonar y resistencias vasculares pulmonares) que se observa con la ABAP está relacionada con la desaparición de la obstrucción macrovascular. El tratamiento de la obstrucción macrovascular se relaciona con la disminución de la progresión de la enfermedad y la mejora del pronóstico en todo el espectro de enfermedad pulmonar tromboembólica. Esto es evidente tanto en pacientes con HTPTEC sometidos a TEP como a tratamiento quirúrgico o percutáneo de la embolia pulmonar aguda⁸. Esto podría explicar, al menos parcialmente, el hecho de que la TEP en la

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.05.037>

* Autor para correspondencia: Unitat de Hemodinàmica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Pg. Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, España.

Correo electrónico: edrcg@hotmail.com (E. Domingo).<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.11.013>

0300-8932/© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

HTPTEC mejore la supervivencia, mientras los vasodilatadores pulmonares no la mejoran. De todas maneras, estos vasodilatadores pulmonares mejoran la capacidad funcional de los pacientes con HTPTEC inoperable al tratar la arteriopatía microvascular. La relativamente pequeña mejoría observada con los vasodilatadores pulmonares en comparación con la ABAP indica que la obstrucción macrovascular predomina en la fisiopatología de la HTPTEC. En resumen, la ABAP y los vasodilatadores pulmonares ofrecen una mejoría funcional y hemodinámica en los pacientes con HTPTEC no operable. La ABAP ofrece más clara mejoría a espensas de los riesgos inherentes a un tratamiento invasivo. Sin embargo, se precisan estudios aleatorizados de calidad para determinar con exactitud la utilidad de la ABAP y los vasodilatadores pulmonares en el tratamiento de la HTPTEC no operable.

Un aspecto interesante y controvertido es la evolución de la historia natural en función de la enfermedad de base. Por ejemplo, aunque la disnea de esfuerzo es relativamente frecuente tras una embolia pulmonar aguda, incluso a pesar de un tratamiento anticoagulante a largo plazo, solo en algunos de estos pacientes acaba desarrollándose una hipertensión pulmonar clara, mientras en otros no aparece enfermedad cardiopulmonar en las pruebas diagnósticas. Sorprendentemente, existe un grupo de pacientes que manifiestan evidencia de enfermedad crónica tromboembólica (obstrucción vascular pulmonar residual fibrotrombótica), pero sin hipertensión pulmonar. En estos pacientes, la disnea podría explicarse por ineficiencia ventilatoria, respuesta vascular pulmonar anormal con el ejercicio, mal acoplamiento ventriculoarterial derechos y disfunción diastólica del ventrículo derecho^{9,10}.

Aunque los datos epidemiológicos de la HTPTEC son limitados e indican discordancias en su patogénesis, el análisis de 25 publicaciones sobre 14 bases de datos ofrece una información epidemiológica cuantitativa en distintas zonas geográficas¹¹. La incidencia de esta enfermedad es claramente distinta en Europa y Estados Unidos que en Japón, donde la incidencia es menor. Los modelos matemáticos de proyección indican que la incidencia de HTPTEC continuará aumentando en la próxima década. Esto apunta a que la HTPTEC está infradiagnosticada y, por lo tanto, infratratada. Consecuentemente, toda información epidemiológica es necesaria y de gran utilidad clínica para cada localización geográfica, y se debe monitorizar a lo largo del tiempo¹¹.

En un reciente artículo de *Revista Española de Cardiología*, Martínez-Santos et al. publican un interesante estudio en pacientes con HTPTEC a partir del registro REHAP¹². Se trata de un registro voluntario, no financiado, que comenzó en enero de 2007. Se incluyó a los pacientes de manera prospectiva a partir de 2007 y el análisis fue retrospectivo¹². Hay que destacar que los programas de ABAP se iniciaron en España en 2013 y que la comercialización del riociguat empezó en 2015. El registro REHAP proporciona una información útil en la práctica diaria. Proviene de 40 hospitales españoles y ofrece datos demográficos, clínicos y pronósticos de estos pacientes.

Los principales hallazgos con más relevancia hacen referencia al aumento de esta enfermedad en la última década y el beneficio clínico de la angioplastia pulmonar en los pacientes no candidatos a tratamiento quirúrgico.

En el estudio REHAP, el criterio para el diagnóstico de HTPTEC fue hallar en el cateterismo derecho una presión arterial pulmonar media > 25 mmHg. Esta era la definición utilizada hasta la última guía¹³, que ha aprobado un nuevo umbral de 20 mmHg para el diagnóstico de hipertensión pulmonar. Por lo tanto, los datos epidemiológicos aportados en el estudio publicado por Martínez-Santos et al.¹² deben ser analizados en este contexto. Aunque todos los centros con unidad de hipertensión pulmonar han incluido a pacientes en el estudio REHAP, no se puede descartar que los pacientes con HTPTEC tratados en pequeños hospitales no estén incluidos en este registro. De todas maneras, hay que considerar

que este tipo de problemas es inevitable cuando se realiza un registro multicéntrico a escala nacional. Como fortaleza significativa, se trata, desde el punto de vista metodológico, de un estudio en el que se incluyó a los pacientes desde 2007 a 2018 de manera prospectiva. Este es un hecho importante ya que, al recoger la información en el momento de producirse y no a partir de los datos registrados en las historias clínicas, la calidad de la información es más fiable y exhaustiva.

En el análisis realizado se presentan, en primer lugar, las diferencias y las características de los 1.019 pacientes incluidos en función del tratamiento recibido en 3 grupos (ABAP, TEP quirúrgica y tratamiento médico), así como en función de si los habían referido a un centro experto o no. Se observan diferencias entre los diferentes grupos. Para controlar las diferencias entre los sujetos con tratamiento intervencionista o médico, se utiliza un modelo de ajuste a partir de la puntuación de propensión, que empareja a los sujetos con la misma probabilidad de recibir el tratamiento, con lo que se redujo la muestra a 294 sujetos. El análisis utilizado permite controlar por algunas de las diferencias entre el tratamiento médico y el tratamiento intervencionista, aunque no por el periodo de calendario. Esta es una variable que no se ha utilizado para el cálculo de la puntuación de propensión y se encuentra muy estrechamente correlacionada con el tipo de tratamiento llevado a cabo, lo que podría explicar en parte las diferencias encontradas en la supervivencia.

Como los autores indican, el análisis emparejado por la puntuación de propensión permite obtener el efecto del tratamiento médico frente al intervencionista, como si se simulara un ensayo clínico. Sin embargo, para la correcta interpretación de los resultados se ha de tener en cuenta que incluso un análisis emparejado no permite eliminar las diferencias de periodo. Para ello, habría sido necesario incluir el año de aplicación del tratamiento en la estimación de la propensión a recibir uno u otro, cosa que muchas veces no es posible por cuestiones obvias, pues los tratamientos están estrechamente correlacionados con el periodo de calendario. Por otra parte, el uso de técnicas de emparejamiento mediante puntuación de propensión hace que disminuya el número total de casos y, si el análisis no está estratificado, los resultados no están corregidos del todo. En este sentido, el uso de otras técnicas como el modelo Cox con pesos de probabilidad inversos podría haber atenuado las diferencias. En cualquier caso, aunque son limitaciones que hay que tener en cuenta para la correcta interpretación de los resultados, creemos que hay que felicitar a los autores por este trabajo, en el que se corrobora la mejora en el diagnóstico y el pronóstico de la HTPTEC en los últimos años.

Parece claro en la literatura que la epidemiología de la HTPTEC varía en relación con las localizaciones geográficas y que su incidencia va aumentando, tanto por el cambio de definición hemodinámico de la hipertensión pulmonar como por el aumento de la sensibilidad diagnóstica. Por otro lado, el pronóstico de la HTPTEC varía con el tiempo debido a la introducción de nuevas y más eficaces armas terapéuticas. Todo ello subraya la trascendencia de estudios como el Martínez-Santos et al.¹² que, a pesar de las limitaciones inherentes a este tipo de registros, aportan una información de gran relevancia clínica. Recordando la frase del filósofo francés François-Marie Arouet, nacido en Châtenay-Malabry, más conocido como Voltaire, «*Le mieux est l'ennemi du bien*», debemos valorar y utilizar la información de la que podemos disponer aunque no sea tan perfecta como quisiéramos.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno de los autores tiene conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Quadery SR, Swift AJ, Billings CG, et al. The impact of patient choice on survival in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2018;52:1800589.
2. NHS Digital. National Audit of Pulmonary Project Board National Audit of Pulmonary Hypertension, 10th Annual Report. 2019. Disponible en: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/national-pulmonary-hypertension-audit/2019>. Consultado 24 Oct 2019.
3. Bergemann R, Allsopp J, Jenner H, et al. High levels of healthcare utilization prior to diagnosis in idiopathic pulmonary arterial hypertension support the feasibility of an early diagnosis algorithm: the SPHnX project. *Pulm Circ*. 2018;8:1–9.
4. Pengo V, Lansing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350:2257–2264.
5. Ogo T. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21:425–431.
6. Ogawa A, Satch T, Fukuda T, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10:e004029; 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;49:1602409.
7. Ogawa A, Matsubara H. Balloon pulmonary angioplasty: a treatment option for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2015;2:4.
8. Kalra R, Navkaranbir S, Pankai A, et al. Surgical embolectomy for acute pulmonary embolism: systematic review and comprehensive meta-analyses. *Ann Thorac Surg*. 2017;103:982–990.
9. van Kan C, van der Plas MN, Reesink HJ, et al. Hemodynamic and ventilatory responses during exercise in chronic thromboembolic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152:763–771.
10. Klok F, Couturaud F, Delcroix M, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2020. <http://doi.org/10.1183/13993003.00189-2020>.
11. Gall H, Hoepfer MM, Richter MJ, et al. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA. *Europe and Japan Eur Respir Rev*. 2017;26:160121.
12. Martínez-Santos P, Velázquez-Martín MT, Albert Barberá JA, et al. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica en España: una década de cambio. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74:384–392.
13. Hoepfer MM, Humbert M. *The new haemodynamic definition of pulmonary hypertension: evidence prevails finally!* *Eur Respir J*. 2019;53:1900038.