



Universidad de Costa Rica

Sistema de Estudios de Posgrado

Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

**“Generalidades de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y recomendaciones de manejo en pacientes no candidatos a intervención quirúrgica”**

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del Comité de la Especialidad en Medicina Interna optar por el grado y título de Especialista en Medicina Interna

Autor

Gabriel Muñoz Jackson

2021

Autor:

Dr. Gabriel Muñoz Jackson  
Médico Residente de Medicina Interna  
Sistema de Estudios de Posgrado  
Universidad de Costa Rica  
Hospital México  
Caja Costarricense del Seguro Social

Tutor:

Dr. Humberto Pablo Lara Vega  
Médico Asistente Especialista en Neumología  
Servicio de Neumología  
Hospital México  
Caja Costarricense de Seguro Social

### **Dedicatoria**

Este trabajo está dedicado a mi madre Doris por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad; muchos de mis logros se los debo a ella.

## Agradecimientos

A Dios, por su guía y acompañamiento para seguir adelante.

A mi tutor de tesis, Dr. Humberto Pablo Lara Vega.

A mis profesores de Posgrado de cada uno de los hospitales donde realicé mis rotaciones, quienes me compartieron todas sus enseñanzas y conocimientos para desarrollarme profesionalmente.

A mis compañeros residentes que estuvieron en estos años de formación.

A Rebeca Murillo y su familia por apoyarme y motivarme en los momentos más difíciles.

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Medicina Interna del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna.

---

Dr. Carlos Alberto Araya Fonseca  
Representante del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

---

Dr. Daniel Murillo Castro  
Coordinador del Posgrado de Medicina Interna

---

Dr. Humberto Pablo Lara Vega  
Tutor Académico de Tesis

---

Dra. Natalie Maynard Gamboa  
Lectora

---

Dr. Gabriel Muñoz Jackson  
Sustentante

## CARTA DE APROBACIÓN POR PARTE DEL FILÓLOGO

San José, 26 de diciembre de 2021

Programa de Posgrado en Especialidades Médicas  
Sistema de Estudios de Posgrado  
Universidad de Costa Rica

Estimados Señores:

Leí y corregí el trabajo final de graduación titulado: **“Generalidades de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y recomendaciones de manejo en pacientes no candidatos a intervención quirúrgica”** desarrollado por el sustentante Gabriel Muñoz Jackson para optar por el grado y título de Especialista en Medicina Interna.

Revisé el texto en lo relativo a la ortografía y puntuación, riqueza, propiedad y precisión léxicas, adecuación morfosintáctica, construcción de los párrafos, uso de conectores, cohesión, coherencia, la citación de acuerdo con el sistema bibliográfico indicado, además de eliminación de pleonasmos y cacofonías. En este sentido, una vez incorporadas las recomendaciones efectuadas en el escrito, el documento está listo para su presentación ante las autoridades pertinentes.

Atentamente,



Licda. Raquel Acuña Mata

Filóloga española

Cédula 1 1544 0041

Asociación Costarricense de Filólogos Carné 216

## Tabla de contenido

Portada.....	1
Dedicatoria.....	3
Agradecimientos.....	4
Hoja de Aprobación.....	5
Carta del Filólogo.....	6
Tabla de contenidos.....	7
Lista de tablas.....	9
Lista de figuras.....	10
Lista de abreviaturas.....	12
Resumen.....	13
Introducción.....	14
Objetivos.....	15
Justificación.....	16
Metodología.....	17
Capítulo I.....	18
Definición de Hipertensión pulmonar.....	18
Definición de Grupos.....	21
Capítulo II.....	23
Hipertensión pulmonar por enfermedad tromboembólica crónica.....	23
Fisiopatología.....	28
Capítulo III.....	30
Diagnóstico.....	30
Cuadro clínico.....	31
Electrocardiograma.....	32
Radiografía de tórax.....	32
Ecocardiograma.....	33
Gammagrafía ventilación-perfusión.....	37

Tomografía computarizada de alta resolución con angiografía pulmonar.....	38
Arteriografía pulmonar.....	39
Cateterismo de cámaras derechas o catéter de Swan Ganz.....	40
Evaluación de la severidad.....	42
Capítulo IV.....	44
Selección del paciente candidato a tromboendarterectomía pulmonar.....	49
Angioplastia pulmonar percutánea con balón.....	49
Terapia médica dirigida a HPTEC.....	50
Conclusiones.....	54
Bibliografía.....	56



## Lista de tablas

<b>Numero de tabla y contenido</b>	<b>Página</b>
Tabla 1. Criterios diagnósticos hemodinámicos de los seis Simposios Mundiales de Hipertensión Pulmonar.....	17
Tabla 2. Definiciones hemodinámicas de hipertensión pulmonar.....	18
Tabla 3. Clasificación clínica del Grupo 4 de la OMS: hipertensión pulmonar debida a obstrucciones de la arteria pulmonar.....	21
Tabla 4. Factores predisponentes para hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.....	22
Tabla 5. Signos ecocardiográficos que indican hipertensión pulmonar empleados para evaluar la probabilidad de hipertensión pulmonar, además de la medición de la velocidad de regurgitación tricuspídea.....	34
Tabla 6. Variables usadas en la práctica clínica para determinar pronóstico en pacientes con HPTEC.....	41
Tabla 7. Clasificación de Jamieson.....	46
Tabla 8. Complicaciones de la angioplastia pulmonar percutánea con balón.....	48

## Lista de figuras

<b>Numero de figura y contenido</b>	<b>Página</b>
Figura 1. Grupos de clasificación de hipertensión pulmonar.....	20
Figura 2. Espectro de complicaciones tras la embolia pulmonar.....	23
Figura 3. Representación gráfica del remodelado arterial.....	24
Figura 4. Presentación esquemática de una arteria pulmonar grande con un coágulo residual y una arteria pulmonar sin coágulo.....	25
Figura 5. Microvasculopatía en hipertensión pulmonar tromboembólica crónica que involucra arteriolas, vénulas y capilares pulmonares.....	25
Figura 6. Concepto fisiopatológico actual.....	26
Figura 7. Electrocardiograma.....	30
Figura 8. Radiografía de tórax HPTEC.....	31
Figura 9. Hallazgos ecocardiográficos en la HPTEC.....	32
Figura 10. Probabilidad ecocardiográfica de presentar HP en pacientes con sospecha clínica de presentar enfermedad.....	33
Figura 11. Algoritmo diagnóstico en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica de la Sociedad Europea de Cardiología / Sociedad Respiratoria Europea para el diagnóstico de hipertensión pulmonar.....	35
Figura 12. Hallazgos frecuentes en la angio-TC de pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.....	36
Figura 13. Proyecciones anteroposterior y lateral de la arteria pulmonar derecha en la angiografía.....	38
Figura 14. Catéter Swan-Ganz.....	39
Figura 15. Formas de onda de presión en el corazón derecho y la arteria pulmonar.....	39
Figura 16. Algoritmo de tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.....	43
Figura 17. Sitio de acción para la cirugía de tromboendarterectomía pulmonar, angioplastia pulmonar con balón y terapia médica dirigida para HPTEC.....	44

### Lista de figuras

<b>Numero de figura y contenido</b>	<b>Página</b>
Figura 18. Niveles de afectación anatómicoquirúrgica de la enfermedad tromboembólica en el árbol vascular pulmonar.....	45
Figura 19. Algoritmo de tratamiento utilizado en UC San Diego para el tratamiento de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.....	47
Figura 20. Angioplastia pulmonar con balón percutánea.....	48
Figura 21. Representación esquemática de las principales vías anormales a las que se dirige en el tratamiento de la hipertensión pulmonar y el modo de acción de fármacos actuales.....	50

### Listas de abreviaturas

6MWT: test de caminata de seis minutos  
AD: atrio derecho  
BPA: angioplastia con balón  
ETEC: enfermedad tromboembólica crónica pulmonar  
EP: embolismo pulmonar  
EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa  
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica  
GC: Gasto cardiaco  
HAP: hipertensión arterial pulmonar  
HP: hipertensión pulmonar  
HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica  
PAD: presión auricular derecha  
PAPm: presión arterial media de la arteria pulmonar  
PAWP: presión enclavada de arteria pulmonar  
RVP: resistencia vascular pulmonar  
TEA: tromboendarterectomía pulmonar  
TEP: Tromboembolismo pulmonar  
V/Q: relación ventilación-perfusión  
VCI: vena cava inferior  
VD: ventrículo derecho  
VRT: velocidad pico de regurgitación tricuspídea  
WU: unidades Wood

## Resumen

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) es una entidad poco conocida y con frecuencia infradiagnosticada, que desemboca en un empeoramiento del pronóstico del paciente debido a que paradójicamente se trata de la única variante de hipertensión pulmonar que cuenta con una posibilidad curativa. Aunque se plantea la opción quirúrgica en los pacientes con HPTEC, hay un porcentaje de pacientes en los que la cirugía no es posible y las alternativas terapéuticas para estos pacientes son el tratamiento médico específico para la hipertensión pulmonar.

El objetivo de esta investigación es realizar una revisión exhaustiva basada en las actualizaciones sujetas a la literatura disponible sobre la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, con el fin de establecer tempranamente su diagnóstico y abordaje terapéutico, y así modificar la evolución de la enfermedad.

Para el presente documento se efectuó una búsqueda exhaustiva de información bibliográfica médica, tanto en inglés como en español, indexada en las principales plataformas científicas utilizando como palabras claves: hipertensión pulmonar, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, CTEPH, cateterismo cardiaco, endarterectomía pulmonar, riociguat, angioplastia pulmonar con balón. De esta información se seleccionaron aquellos que fueran artículos de revisión, metaanálisis y guías internacionales vigentes a la fecha de realización de este proyecto de graduación y que, además, se encontraran accesibles como referencia de texto completo en internet en las páginas de las revistas correspondientes.

Se concluye que lo más importante para mejorar la expectativa de vida y disminuir la morbilidad es el diagnóstico temprano es con un manejo multidisciplinario integral. Este contribuye a la mejoría de los síntomas, al retraso de la progresión de la enfermedad y, en el mejor de los casos, logra revertir los cambios producidos sobre el lecho vascular pulmonar. En caso de que se encuentre establecida, la finalidad es brindar el tratamiento indicado a cada paciente para ofrecer calidad de vida.

## **Introducción**

Se define hipertensión pulmonar (HP) como el aumento de la presión media de la arteria pulmonar (PAPm)  $> 20$  mmHg medida durante un cateterismo del corazón derecho<sup>1</sup>.

De acuerdo con la clasificación de la hipertensión pulmonar se establecen 5 grupos etiológicos. La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica se encuentra dentro del grupo IV, que difiere, por sus características clínicas, epidemiológicas y hemodinámicas con respecto a los otros<sup>1</sup>.

Su diagnóstico es habitualmente tardío por sus síntomas inespecíficos, por lo que es importante tener la sospecha clínica, dirigir los estudios en busca de confirmación e implementar los tratamientos adecuados a fin de evitar el deterioro clínico del paciente<sup>2</sup>.

La HPTEC generalmente se considera una complicación tardía dentro del espectro de complicaciones tras un episodio de embolismo pulmonar. Se define por la presencia de HP asociada a defectos de perfusión pulmonar que no se han resuelto a pesar de 3 meses de anticoagulación efectiva<sup>3</sup>.

La importancia del diagnóstico de HPTEC radica en que es la única causa de HP severa potencialmente curable es la realización de una tromboendarterectomía pulmonar en los pacientes candidatos. Sin embargo, esta entidad aún es infradiagnosticada o diagnosticada tardíamente, por lo que es importante realizar un esfuerzo para aumentar el conocimiento sobre esta patología y contribuir en mejorar la evolución y probablemente la sobrevida de los pacientes afectados<sup>4</sup>.

Además, no solo la identificación de la enfermedad puede ser difícil, sino que incluso después de que el diagnóstico se haya establecido, la evaluación del criterio de operabilidad puede ser un reto.

La tromboendarterectomía pulmonar sigue siendo la única opción quirúrgica con posibilidad de mejora sintomática e impacto a nivel del pronóstico clínico. En la mayoría de los casos, requiere de un equipo interdisciplinario especializado que garantice buenos resultados. Dentro del grupo de pacientes no aptos para someterse a un procedimiento quirúrgico se han desarrollado otras opciones terapéuticas menos invasivas<sup>5</sup>.

## **Objetivos**

### Objetivo general

1. Realizar una revisión bibliográfica exhaustiva basada en las actualizaciones sujetas a la literatura disponible sobre la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, con el fin de establecer tempranamente su diagnóstico y abordaje terapéutico, para así modificar la evolución de la enfermedad.

### Objetivos específicos

1. Definir el concepto general de hipertensión pulmonar.
2. Establecer los criterios diagnósticos de HPTEC que permiten diferenciar al grupo 4 de hipertensión pulmonar de los otros grupos casuales.
3. Mencionar los diferentes métodos diagnósticos para su detección precoz, diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.
4. Discriminar la población de pacientes que no son aptos para intervención quirúrgica.
5. Establecer el manejo médico basado en un pronóstico de efectividad ante tratamientos medicamentosos utilizados en guías internacionales en población portadora de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica no candidata a intervención quirúrgica.
6. Proponer un algoritmo diagnóstico y de cribaje para el diagnóstico y seguimiento terapéutico en pacientes con HPTEC que se adecuen a la realidad nacional.

## **Justificación**

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) es una entidad poco conocida y con frecuencia infradiagnosticada, comportando un empeoramiento del pronóstico del paciente debido a que, paradójicamente, se trata de la única variante de hipertensión pulmonar que cuenta con una posibilidad curativa<sup>1</sup>.

Aunque se plantea la opción quirúrgica en los pacientes con HPTEC, hay un porcentaje de pacientes en los que la cirugía no es posible y las alternativas terapéuticas para estos pacientes son el tratamiento médico específico para la hipertensión pulmonar<sup>6</sup>.

Por tal motivo se realizó este estudio el cual pretende contribuir con la difusión del conocimiento para generar una propuesta de algoritmo de manejo de esta patología en Costa Rica.



## **Metodología**

Para el presente documento se efectuó una búsqueda exhaustiva de información bibliográfica médica tanto en inglés como en español indexada en las principales plataformas científicas utilizando como palabras claves: hipertensión pulmonar; hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; CTEPH; cateterismo cardiaco, endarterectomía pulmonar, riociguat, angioplastia pulmonar con balón.

De esta información, se seleccionaron aquellos que fueran artículos de revisión, metaanálisis y guías internacionales vigentes a la fecha de realización de este proyecto de graduación y que, además, se encontraran accesibles como referencia de texto completo en internet en las páginas de las revistas correspondientes.

Se consultarán las siguientes bases de datos:

- PubMed
- Clinical Key
- AccessMedicine
- Nature
- SpringerLink
- EBSCOhost
- ELSEVIER
- The Cochrane Library

## Capítulo I

### Definición de hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar es un síndrome clínico caracterizado por un aumento de las resistencias vasculares pulmonares que provoca, como consecuencia, sobrecarga de las presiones del VD<sup>1</sup>.

La hipertensión pulmonar se ha definido arbitrariamente desde el punto de vista hemodinámico y fisiopatológico por un incremento de la presión arterial media de la arteria pulmonar (PAPm) mayor o igual a 20 mmHg, evaluada mediante cateterismo del corazón derecho<sup>1</sup>.

En 2009, Kovacs et al.<sup>7</sup> analizaron todos los datos disponibles obtenidos por estudios de cateterismo derecho en individuos sanos para determinar los valores normales de mPAP en reposo y ejercicio. En condiciones normales, la presión media de la arteria pulmonar es de  $14 \pm 3.3$  mmhg, con un límite superior en 20 mmhg.

Las presiones entre 21 y 24 mmhg tienen un significado incierto; sin embargo, se debe dar seguimiento por el potencial riesgo de progresión hemodinámica y deterioro funcional y evolucionar a cifras de hipertensión pulmonar<sup>8</sup>.

El umbral de 25 mmHg se mantendría hasta el Sexto Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar, celebrado en el 2018, donde se propuso una nueva definición en donde el umbral se redujo a  $> 20$  mmHg<sup>1</sup> (Tabla 1):

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos hemodinámicos de los seis Simposios Mundiales de Hipertensión Pulmonar (WSPH)

	First WSPH [14]	Second WSPH [15]	Third WSPH [16]	Fourth WSPH [17, 18]	Fifth WSPH [19, 20]	Sixth WSPH [5, 21]
Year	1973	1998	2003	2008	2013	2018
Location	Geneva, Switzerland	Evian, France	Venice, Italy	Dana Point, CA, USA	Nice, France	Nice, France
mPAP PH diagnostic threshold	>25 mmHg	Not defined	>25 mmHg	≥25 mmHg	≥25 mmHg	>20 mmHg
PVR included in PAH definition	No	No	>3 WU	No	>3 WU	≥3 WU
PAWP post-capillary threshold	Discussed but not defined	Not discussed	>15 mmHg	≥15 mmHg	>15 mmHg	>15 mmHg
Isolated post-capillary PH	Not discussed	Not discussed	Not discussed	PVR <3 WU <sup>†</sup> TPG ≤12 mmHg	DPG <7 mmHg	PVR <3 WU
Combined pre- and post-capillary PH	Not discussed	Not discussed	Not discussed	PVR ≥3 WU <sup>†</sup> TPG >12 mmHg	DPG ≥7 mmHg	PVR >3 WU
PH-exercise	Discussed but not defined	Not discussed	>30 mmHg	No	No	No
mPAP 21–24 mmHg	20 mmHg as upper limit of normal recognised	Not discussed	Not discussed	Uncertainty in patients with mPAP 21–24 mmHg	At-risk patients (e.g. CTD) should be followed closely	Most now defined as PH; however, mPAP >20 mmHg, PAWP ≤15 mmHg but PVR <3 WU not classified

mPAP: mean pulmonary arterial pressure; PH: pulmonary hypertension; PVR: pulmonary vascular resistance; PAH: pulmonary arterial hypertension; PAWP: pulmonary arterial wedge pressure; WU: Wood Units; TPG: transpulmonary gradient; DPG: diastolic pulmonary gradient; CTD: connective tissue disease. <sup>†</sup>: termed "diastolic heart failure"; <sup>\*</sup>: termed "pre-capillary PH and diastolic dysfunction".

Tomado de A. Haque et al<sup>9</sup>

Para cualquiera que sea el valor de corte de la presión arterial media de la arteria pulmonar (PAPm) para definir la HP ( $\geq 25$  o  $> 20$  mmHg), es importante hacer énfasis que un valor usado de forma aislada no define un proceso patológico por sí mismo. De hecho, la PAPm puede estar elevada por diferentes causas, incluido el aumento del gasto cardíaco (GC), la hiperviscosidad sanguínea o la existencia de un *shunt* intracardiaco de izquierda a derecha<sup>1,10</sup>

Con base en el perfil hemodinámico evaluado durante el cateterismo derecho, la hipertensión pulmonar se subdivide en hipertensión pulmonar precapilar e hipertensión pulmonar poscapilar de la siguiente manera (Tabla 2):

- 1) Hipertensión pulmonar: PAPm  $> 20$  mmHg
- 2) Hipertensión pulmonar precapilar: se caracteriza por la presencia de una presión enclavada de arteria pulmonar (PAWP) menor o igual a 15 mmHg con gasto cardíaco normal o disminuido.
- 3) Hipertensión pulmonar postcapilar: en este caso la presión enclavada de arteria pulmonar (PAWP) tiene un valor superior a 15 mmHg con gasto cardíaco normal o disminuido.

**Tabla 2.** Definiciones hemodinámicas de hipertensión pulmonar

Definitions	Characteristics	Clinical groups <sup>#</sup>
<b>Pre-capillary PH</b>	mPAP >20 mmHg PAWP ≤15 mmHg PVR ≥3 WU	1, 3, 4 and 5
<b>Isolated post-capillary PH (IpcPH)</b>	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR <3 WU	2 and 5
<b>Combined pre- and post-capillary PH (CpcPH)</b>	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR ≥3 WU	2 and 5

mPAP: mean pulmonary arterial pressure; PAWP: pulmonary arterial wedge pressure; PVR: pulmonary vascular resistance; WU: Wood Units. <sup>#</sup>: group 1: PAH; group 2: PH due to left heart disease; group 3: PH due to lung diseases and/or hypoxia; group 4: PH due to pulmonary artery obstructions; group 5: PH with unclear and/or multifactorial mechanisms.

Tomado de Simonneau G et al<sup>1</sup>

Esta subdivisión permite agrupar la hipertensión pulmonar dentro de los distintos grupos correspondientes para su perfil hemodinámico: los grupos 1, 3 y 4 comprenden la HP precapilar, el grupo 2 a la HP poscapilar; mientras que el grupo 5 pertenece a la HP pre y poscapilar<sup>1</sup>.

La evidencia sugiere que el valor de la resistencia vascular pulmonar (RVP) ha adquirido un nuevo papel importante en la clasificación de HP, según se ha establecido en publicaciones recientes, todos los pacientes con hipertensión pulmonar serán subclasificados como Precapilar, poscapilar aislado o pre y post capilar combinado sobre la base de la presión de enclavamiento de la arteria pulmonar y las resistencias vasculares pulmonares<sup>11</sup>.

Además, incluir el valor de la resistencia vascular pulmonar ( $RVP = (mPAP - PAWP) / CO$ ) en la definición de HP es esencial, utilizando un umbral mayor o igual a 3 U Wood se asocia con la presencia de un componente precapilar<sup>8</sup>.

Mientras que las RVP de al menos 3 WU tiene pruebas sólidas para respaldar el diagnóstico de HP la utilidad de otros marcadores hemodinámicos como el gradiente transpulmonar y la distensibilidad arterial pulmonar han demostrado su valor en dos estudios para aclarar el diagnóstico y, por tanto, el pronóstico, en individuos en riesgo<sup>12,13</sup>.

## **Definición de grupos de hipertensión pulmonar**

Cada cierto tiempo, un grupo de expertos evalúan la evidencia disponible sobre la hipertensión pulmonar, para así establecer una estrategia de clasificación, diagnóstico y manejo.

Desde el primer Simposio Mundial de HP, organizado en Ginebra en 1973, en respuesta a una epidemia europea de hipertensión pulmonar inducida por supresores del apetito, se realizó una clasificación basada en dos grupos con el criterio de causalidad (primaria y secundaria).

Según las últimas guías elaboradas por la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Respiratory Society (ERS), sobre el VI Simposio Mundial de Niza del 2018, redefine la clasificación de hipertensión pulmonar en 5 grupos etiológicos<sup>14</sup>:

- Grupo 1: hipertensión arterial pulmonar
- Grupo 2: debido a cardiopatía izquierda
- Grupo 3: debido a enfermedad pulmonar y/o hipoxia
- Grupo 4: hipertensión pulmonar debida a obstrucciones de la arteria pulmonar
- Grupo 5: por mecanismos desconocidos o multifactoriales

El propósito general de la clasificación clínica de la HP es categorizar las condiciones clínicas asociadas con la HP basado en mecanismos fisiopatológicos similares, presentación clínica, características hemodinámicas y manejo terapéutico.

Cada grupo se divide en subgrupos con ciertas características que lo acreditan para separarlos (Figura 1).

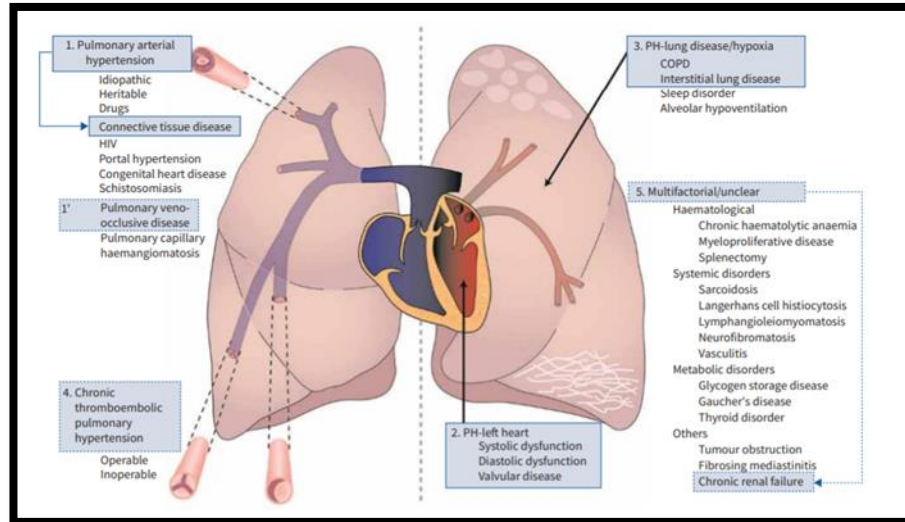


Figura 1. Grupos de clasificación de hipertensión pulmonar<sup>9</sup>

## Capítulo II

### Hipertensión pulmonar por enfermedad tromboembólica crónica y embolismo pulmonar

La HP tromboembólica crónica (HPTEC) pertenece al grupo 4 de la clasificación de hipertensión pulmonar<sup>15</sup> y se caracteriza por ser el resultado de una interacción compleja entre la obstrucción arterial pulmonar persistente proximal o distal por material trombótico organizado de una embolia pulmonar previa y los cambios en la microvasculatura pulmonar de las zonas no ocluidas, debido a un defecto de la angiogénesis donde se produce remodelado vascular que conlleva un aumento de las resistencias vasculares pulmonares y finalmente insuficiencia ventricular derecha<sup>16</sup> (Tabla 3).

**Tabla 3.** Clasificación clínica del Grupo 4 de la OMS: hipertensión pulmonar debida a obstrucciones de la arteria pulmonar

Group	Description	
Group 4	Pulmonary hypertension due to pulmonary artery obstructions	
	4.1. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)	
	4.2. Other pulmonary artery obstructions	
	4.2.1. Sarcoma or angiosarcoma	
	4.2.2. Other malignant tumors	Renal, uterine, germ cell tumors of the testis, others
	4.2.3. Nonmalignant tumors	Uterine leiomyoma
	4.2.4. Arteritis without connective tissue disease	
	4.2.5. Congenital pulmonary artery stenoses	
	4.2.6. Parasites	Hydatidosis

Tomado de Lang IM et al<sup>3</sup>

Se ha informado en varias publicaciones que el 75 % de los pacientes con HPTEC tenían antecedentes de TEP agudo y aproximadamente el 44 % no tenían antecedentes de trombosis venosa profunda<sup>17,18</sup>.

Durante mucho tiempo se ha dicho que la HPTEC ocurre como complicación de un episodio de embolia pulmonar aguda; sin embargo, la incidencia real tras EP aguda sintomática oscila entre el 0.4 % y el 6.2 % según datos de registros epidemiológicos internacionales<sup>19</sup>, lo que implica que existen algunos factores que incrementan el riesgo para que episodios de TEP desarrollen HPTEC y que deben ser sospechados en la práctica habitual (Tabla 4).

**Tabla 4.** Factores predisponentes para hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)

Acute pulmonary embolism
Recurrent pulmonary embolic events
Large perfusion defect
Higher pulmonary artery pressure at time of initial PE diagnosis
Idiopathic (unprovoked) pulmonary embolus
Hemostatic risk factors
Elevated factor VIII, von Willebrand factor, type 1 plasminogen activator inhibitor
Abnormal fibrinogen structure
Antiphospholipid antibodies and lupus anticoagulant
Non-type-O blood groups
Elevated lipoprotein(a)
Associated medical conditions
Splenectomy
Ventriculoatrial shunt
Infected intravenous catheters/devices
Chronic inflammatory disorders
Hypothyroidism
Malignancy

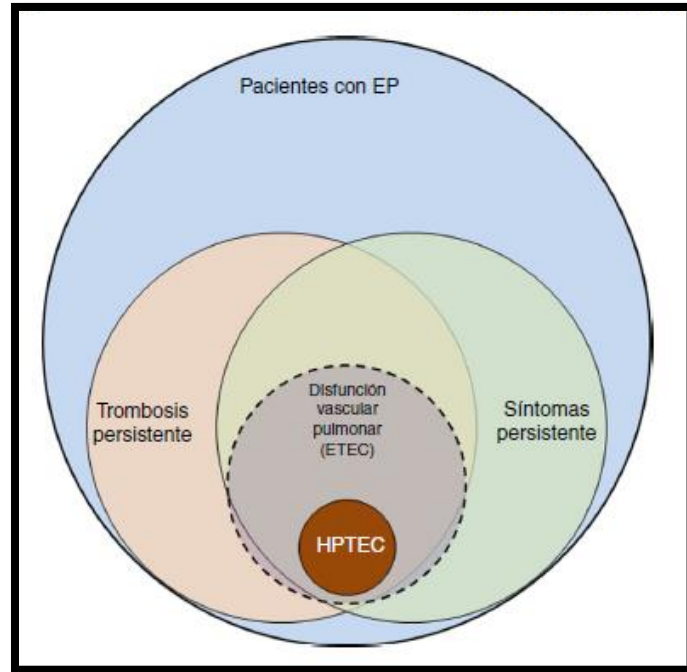
Tomado de Mahmud, E et al<sup>20</sup>

De hecho, la resolución incompleta de la EP aguda no es rara, algunos estudios documentaron defectos de perfusión pulmonar persistentes en la gammagrafía pulmonar en más del 50 % de los casos después de 3 meses de anticoagulación<sup>18</sup>.

Actualmente bajo el concepto de síndrome posttrombótico pulmonar se incluyen dos patologías específicas para describir a los pacientes supervivientes de embolismo pulmonar según la presencia o ausencia de HP: la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) y la enfermedad tromboembólica crónica pulmonar (ETEC)<sup>21</sup>.

El espectro clínico de complicaciones tras la embolia pulmonar abarca desde la trombosis pulmonar residual persistente asintomática hasta la HPTEC. De estas, la HPTEC es la complicación más grave tras la EP, sin embargo, se escapa un subgrupo de pacientes que presentan síntomas clínicos o limitación funcional que no tenían antes de la EP y presentan trombosis residual, pero con presión arterial pulmonar en reposo normal<sup>22</sup> (ver Figura 2).



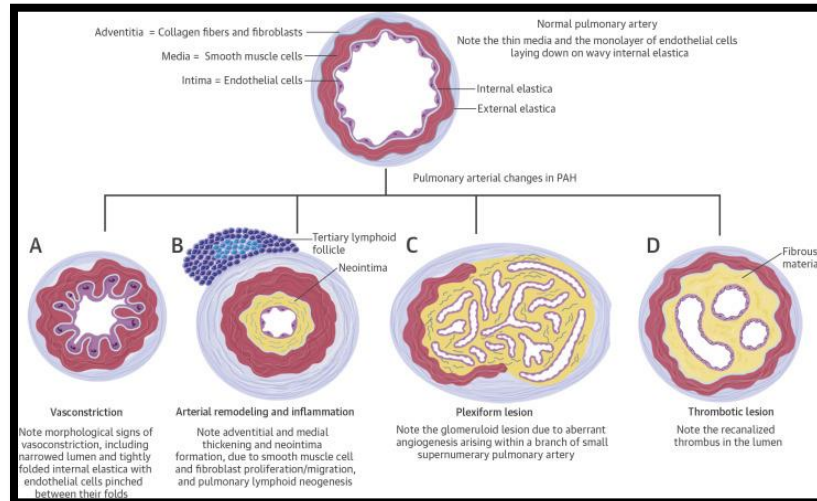


**Figura 2.** Espectro de complicaciones tras la embolia pulmonar. Representación gráfica del espectro de complicaciones tras la embolia pulmonar (EP), desde la trombosis persistente hasta la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)<sup>22</sup>

Entre los pacientes con trombosis persistente existe un subgrupo que presenta síntomas atribuibles a una disfunción vascular pulmonar, entendida como la falta de adaptación del lecho vascular pulmonar a los cambios que se producen durante el ejercicio. Se considera que estos pacientes tienen enfermedad tromboembólica crónica (EETEC) pulmonar<sup>22</sup>.

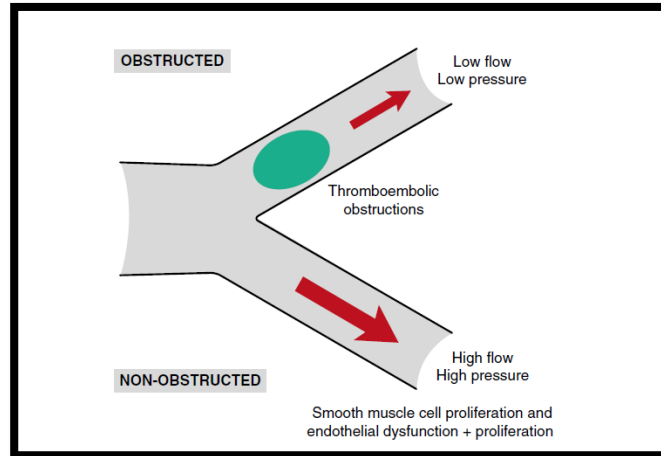
La propuesta actual del 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension (WSPH), en español, del 6.º Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar, en el cual se disminuyó el umbral de la PAPm de 25 mmhg a 20 mmhg influyó en la designación de antiguos pacientes con ETC como pacientes con HPTEC<sup>10</sup>.

La HPTEC no es solo la consecuencia de la obstrucción del vaso arterial pulmonar por trombos organizados, sino que también puede estar relacionado con una microvasculopatía pulmonar secundaria en vasos de baja resistencia. En grandes arterias pulmonares se pueden encontrar áreas de engrosamiento de la íntima que se describen como bandas y membranas que se adhieren de forma irregular a la pared arterial. En arterias más pequeñas se observan engrosamiento de la íntima o lesiones plexiformes similar a un colador<sup>23</sup> (ver Figura 3).



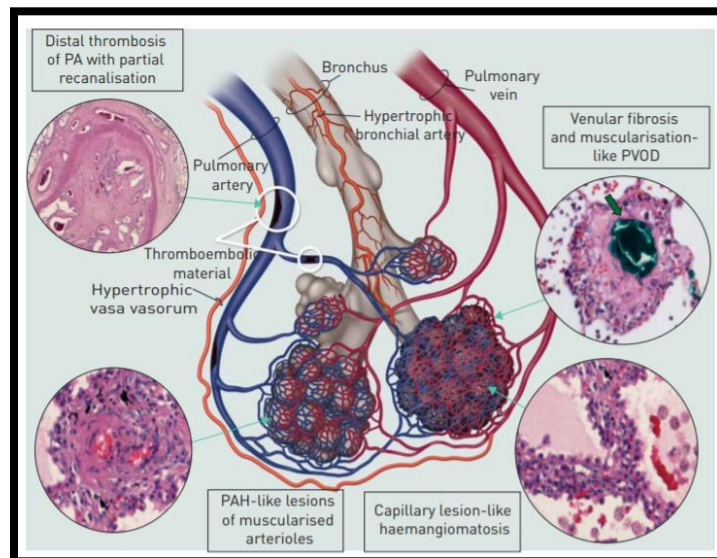
**Figura 3.** Representación gráfica de vasoconstricción, remodelado arterial con hipertrofia de la adventicia, la media y formación de una neointima, lesión plexiforme y lesión trombótica recanalizado<sup>23</sup>

Histológicamente, las lesiones presentadas por la vasculatura pulmonar no difieren de las encontradas en HP del Grupo I (idiopática). Se han descrito lesiones a nivel de arteriolas, vénulas y capilares, por ejemplo, el engrosamiento de la íntima, fibrosis de la íntima y proliferación fibromuscular. Debido a un fenómeno de redistribución del flujo pulmonar se da una remodelación vascular que afecta a ambas arteriolas precapilares y vénulas poscapilares no expuestas a oclusión lo que conlleva a disfunción endotelial con un aumento progresivo de las resistencias vasculares pulmonares y en última instancia HPTEC sintomática<sup>18</sup> (ver Figuras 4 y 5).



**Figura 4.** Presentación esquemática de una arteria pulmonar grande con (arriba) un coágulo residual y (abajo) una arteria pulmonar sin coágulo<sup>24</sup>

Como resultado del aumento de la resistencia (arriba), el flujo se desviará a la arteria no obstruida (parte inferior), lo que lleva a un alto flujo y presión en esta arteria, e induce disfunción endotelial y proliferación celular (remodelación vascular). Esto resulta en un progresivo estrechamiento de la arteria no obstruida (presentada como la hipótesis de este proyecto).



**Figura 5.** Microvasculopatía en hipertensión pulmonar tromboembólica crónica que involucra arteriolas, vénulas y capilares pulmonares<sup>18</sup>

Se ejemplifica la representación esquemática de la anastomosis entre la circulación sistémica y pulmonar a través de arterias bronquiales hipertroficadas y vasa vasorum (PA: arteria pulmonar; EVOP: enfermedad pulmonar venooclusiva; HAP: hipertensión arterial pulmonar)<sup>18</sup>.

Un estudio identificó la presencia de ADN estafilocócico en trombos extraídos durante la endarterectomía pulmonar estableciendo un componente inflamatorio en el desarrollo de HPTEC.<sup>2526</sup>

### Fisiopatología

Para comprender la patogenia de la HPTEC pueden considerarse las dos hipótesis siguientes: (1) la HPTEC es el resultado de la no resolución de tromboembolias pulmonares; y (2) los trombos de los vasos principales desencadenan una enfermedad vascular progresiva que afecta a los vasos de resistencia pulmonar<sup>24</sup>.

La patogénesis en el escenario de la HPTEC indudablemente es de origen multifactorial, e incluye remodelación de la vasculatura pulmonar. Esta ocurre después de un tromboembolismo pulmonar que genera fenómenos de vasoconstricción debido a hipoxia crónica, proliferación vascular similar a lo observado en hipertensión arterial pulmonar primaria, procesos inflamatorios y trombosis endovascular<sup>24</sup>.

Todo este mecanismo nos lleva a una reducción del calibre vascular pulmonar con el consiguiente aumento de la resistencia vascular pulmonar, por ende, aumento de la PAPm y como consecuencia sobrecarga de las presiones del VD (figura 6).

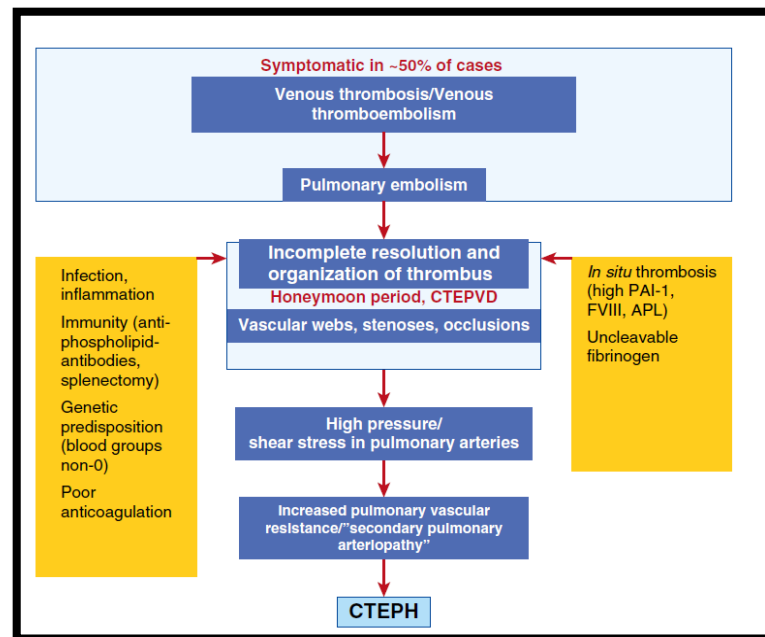


Figura 6. Concepto fisiopatológico actual<sup>24</sup>

Según la información, el intervalo de tiempo entre el evento de tromboembolismo venoso y la HPTEC puede haber más de cuatro décadas. Varios períodos de luna de miel pueden retrasar el diagnóstico. Algunos pacientes pueden tener coágulo grande, pero todavía tienen una hemodinámica normal en reposo y califican como CTEPVD (enfermedad vascular tromboembólica crónica<sup>27</sup>).

La mayoría de los estudios mencionan que la HPTEC se desarrollaba a largo plazo después de un "período de luna de miel" sin síntomas después de uno o varios episodios agudos de embolismo pulmonar<sup>27</sup>.

## Capítulo III

### Diagnóstico

Son múltiples las herramientas utilizadas durante el abordaje de un paciente con sospecha de HPTEC; sin embargo, la gammagrafía de ventilación / perfusión (VQ) es el método más eficaz para el diagnóstico de HPTEC, confirmado mediante mediciones a través del cateterismo de cámaras derechas<sup>28</sup>

El cateterismo cardiaco derecho es por definición el método diagnóstico válido para la evaluación precisa de la hemodinámica pulmonar. Esta técnica es parte integral de la evaluación del paciente con HPTEC, proporcionando la información necesaria para el pronóstico y la evaluación del riesgo quirúrgico. No obstante, actualmente existen modalidades no invasivas que pueden proporcionar información complementaria a la obtenida por el cateterismo cardiaco<sup>29</sup>.

En todos los pacientes en que se sospecha hipertensión pulmonar se debe tener un estudio ecocardiográfico basal como parte de la rutina del abordaje y, posteriormente, debe realizarse un gamma de ventilación-perfusión con o sin angiotac de tórax para un obtener un reconocimiento temprano que probablemente mejorará el pronóstico<sup>21</sup>.

La importancia del diagnóstico de HPTEC radica en que es la única causa de HP potencialmente curable con la realización de la tromboendarterectomía pulmonar en los pacientes candidatos. Aunque se plantea la opción quirúrgica, en nuestro país se han intervenido muy pocos casos, pues la mayoría suele tratarse con tratamiento médico<sup>30</sup>.

## Cuadro clínico

Con respecto al cuadro clínico, usualmente los síntomas aquejados son inespecíficos lo que lleva a un retraso diagnóstico; sin embargo, la presencia de disnea de esfuerzo resulta ser la principal molestia<sup>31</sup>.

En el examen físico, según el grado de severidad, se evidencia un componente pulmonar del segundo ruido cardiaco acentuado, soplo pansistólico de insuficiencia tricúspide o un soplo diastólico de insuficiencia pulmonar, ingurgitación yugular, hepatomegalia, ascitis y edemas en extremidades<sup>32</sup>.

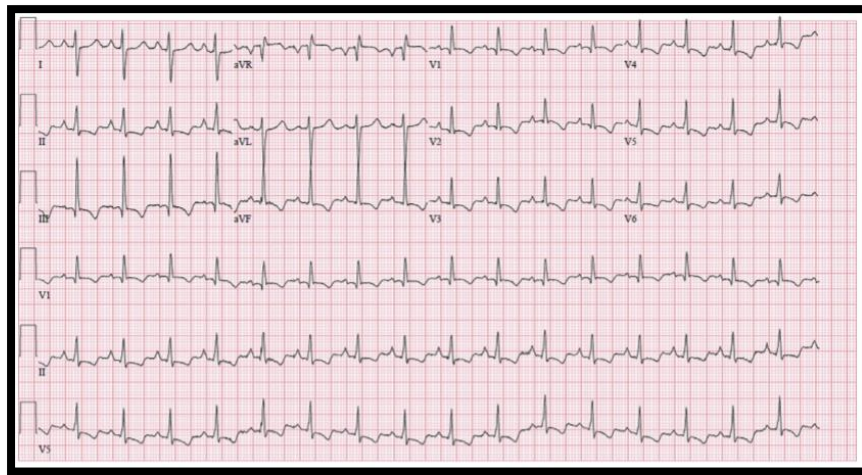
Un hallazgo físico único en la HPTEC es la presencia de "soplos" de flujo pulmonar que se escuchan en la parte posterior de los campos pulmonares. Estos soplos se escuchan en aproximadamente un tercio de los pacientes con HPTEC, y cuando está presente, generalmente se correlacionan con la enfermedad operable<sup>32</sup>.

Por otro lado, aproximadamente el 25 % de los pacientes no había experimentado antes un episodio de embolismo agudo previo. En consecuencia, la ausencia de un evento tromboembólico no descarta la posibilidad del diagnóstico de HPTEC en el paciente con un cuadro disneico progresivo<sup>33</sup>.

## Electrocardiograma

En las fases iniciales puede ser normal, aunque no excluye el diagnóstico. Brinda información como sospecha o apoyo al diagnóstico de hipertensión pulmonar, debido a que tiene una sensibilidad y especificidad insuficientes y no es recomendado como estudio de tamizaje<sup>34</sup>. Entre los hallazgos habituales pueden aparecer datos de dilatación de aurícula derecha («p» pulmonale), dilatación o sobrecarga del VD y desviación del eje a la derecha (ver Figura 7).

**Figura 7.** ECG que demuestra desviación del eje derecho, hipertrofia ventricular derecha, bloqueo incompleto rama derecha del haz de His y alteraciones de repolarización ventricular<sup>34</sup>



## Radiografía de tórax

Aparte de la cardiomegalia, la oligoemia y la dilatación del tronco de la arteria pulmonar, puede mostrar alteraciones propias de la etiología subyacente de la hipertensión pulmonar, por ejemplo, datos de congestión venosa pulmonar en pacientes con HP grupo 2, hiperinsuflación pulmonar y aplanamiento diafragmático en pacientes con EPOC, o enfermedad parenquimatosa pulmonar en caso de pacientes con EPID<sup>35</sup> (Figura 8). Sin embargo, una radiografía de tórax en las primeras etapas de la HPTEC tiene un valor limitado, ya que puede parecer normal.





**Figura 8.** Radiografía de tórax de una mujer de 40 años con HPTEC<sup>29</sup>

Como se observa en la figura 8, hay cardiomegalia leve con agrandamiento asimétrico de la región pulmonar proximal. arterias (estrella). Nótese las bandas atelectásicas multifocales (flechas delgadas) en el pulmón derecho y una cavitación infarto (flecha gruesa) en el pulmón izquierdo.

### **Ecocardiograma**

Es la principal herramienta no invasiva usada como método de tamizaje entre los pacientes en riesgo o con sospecha de HPTEC. Además de ayudar a excluir otras causas secundarias de hipertensión pulmonar, permite predecir el pronóstico y monitorización de la respuesta al tratamiento<sup>36</sup>.

Esta técnica es particularmente útil para evaluar de forma no invasiva la función del ventrículo derecho (VD) y el ventrículo izquierdo (VI), estimar la presión sistólica en arteria pulmonar (PAPs) y la presión de AD y determinar la severidad de la insuficiencia tricúspide. Entre los signos ecocardiográficos que sugieren hipertensión pulmonar están la velocidad pico de la regurgitación tricúspide  $> 2,8$  m/s, la dilatación de cámaras cardíacas derechas y la dilatación de la arteria pulmonar<sup>4</sup>.

Un hallazgo común en el Doppler de los pacientes con hipertensión pulmonar es la insuficiencia tricúspide, normalmente por dilatación del anillo tricúspide, que varía de ligera a severa<sup>37</sup> (ver Figura 9).

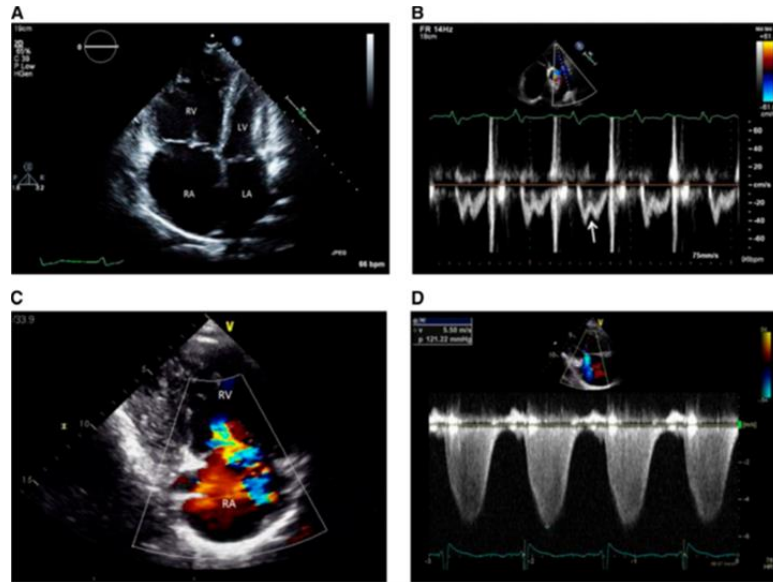


Figura 9. Hallazgos ecocardiográficos en la HPTEC<sup>29</sup>

En la Figura 9, se observa lo siguiente:

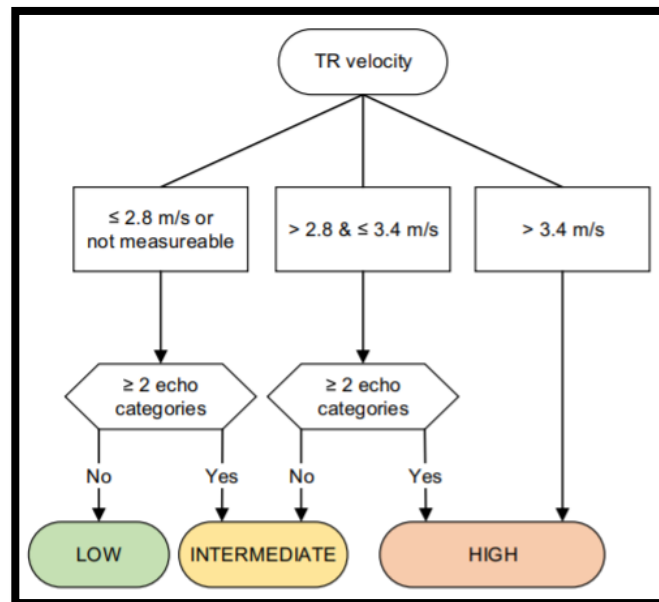
- (A) Proyección apical de cuatro cámaras en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC). Las cámaras del lado derecho están notablemente agrandadas.
- (B) Trazado Doppler de onda pulsada en el tracto de salida del ventrículo derecho en la HPTEC. Hay una muesca en la envoltura espectral (flecha), un signo confiable de presión arterial pulmonar elevada y resistencia vascular pulmonar.
- (C) Entrada de VD vista con imágenes Doppler color superpuestas. Se observa un chorro multicolor de regurgitación tricúspide en la aurícula derecha.
- (D) Trazado Doppler de onda continua a través de la válvula tricúspide en HPTEC. La velocidad máxima de la regurgitación tricúspide es de 5,5 m / segundo, lo que sugiere un gradiente de presión de 121 mm Hg entre el ventrículo y la aurícula derechos.

Además, permite dar una estimación de la presión de la arteria pulmonar (PAP) basada en la velocidad de regurgitación tricúspide y la presión auricular derecha (PAD), como se

describe en la ecuación simplificada de Bernoulli, que se basa en la velocidad pico de regurgitación tricuspídea (VRT) y la presión auricular derecha (PAD):  $PAP = 4 \times (VRT)^2 + PAD$ <sup>38</sup>.

La PAD se puede calcular mediante ecocardiografía según el diámetro y la variación respiratoria del diámetro de la vena cava inferior (VCI): un diámetro de VCI < 2,1 cm con colapso > 50 % acompañado de una inspiración indica PAD normal, de 3 mmHg (intervalo, 0-5 mmHg), mientras que un diámetro de VCI > 2,1 cm con colapso < 50 % e inspiración profunda o < 20 % con inspiración superficial indica una PAD de 15 mmHg (rango de 10-20 mmHg). En los casos en los que el diámetro de la VCI o el colapso no encajen con este paradigma, se puede emplear un valor intermedio de 8 mmHg (intervalo, 5-10 mmHg).

En la guía ESC/ERS 2015<sup>38</sup> sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar, se propone que mediante la medición de VRT en reposo y la presencia de otros hallazgos ecocardiográficos compatibles con HP, se pueda determinar la probabilidad de presentar dicha enfermedad. Esto es muy importante en el contexto clínico, ya que nos ayuda a decidir si hay o no indicación de cateterismo de cámaras derechas (Figura 10 y Tabla 5).



**Figura 10.** Probabilidad ecocardiográfica de presentar HP en pacientes con sospecha clínica de presentar enfermedad<sup>39</sup>

**Tabla 5.** Signos ecocardiográficos que indican hipertensión pulmonar empleados para evaluar la probabilidad de hipertensión pulmonar, además de la medición de la velocidad de regurgitación tricuspídea

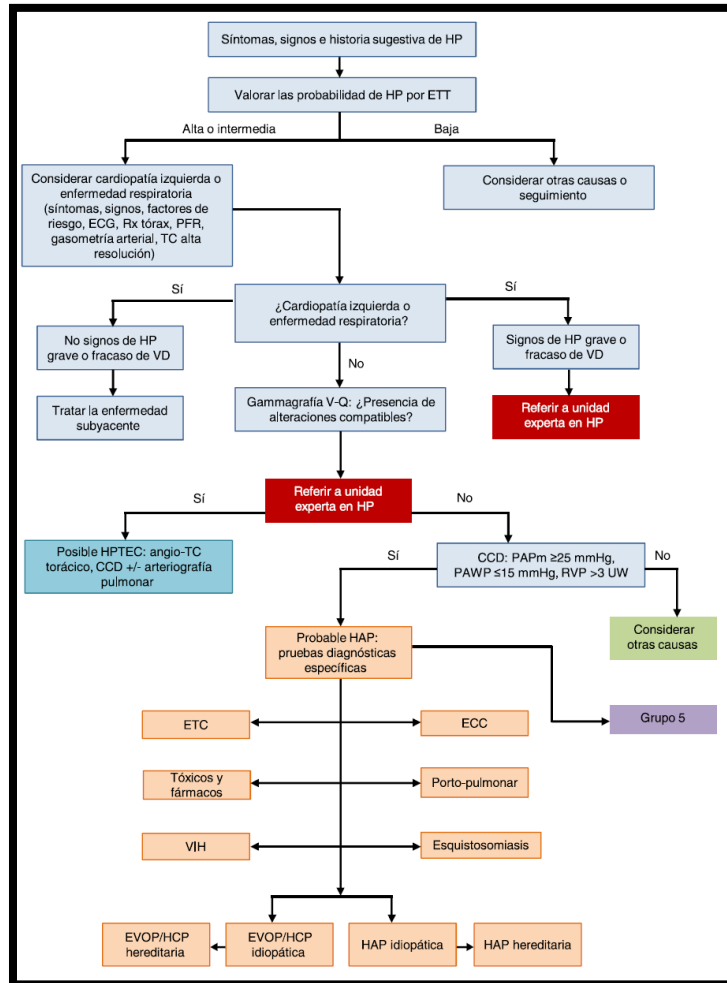
A. Ventriculos*	B. Arteria pulmonar*	C. Vena cava inferior y aurícula derecha*
Relación dimensión VD/VI basal > 1,0	Tiempo de aceleración del Doppler del tracto de salida del VD < 105 ms o muesca mesosistólica	Diámetro de la vena cava inferior > 21 mm con disminución del colapso inspiratorio (< 50% con inspiración profunda o < 20% con inspiración calmada)
Aplanamiento del septo interventricular (índice de excentricidad del VI > 1,1 en sístole o diástole)	Velocidad de regurgitación pulmonar en protodiástole > 2,2 m/s	Área de la aurícula derecha (telesistólica) > 18 cm <sup>2</sup>
	Diámetro de la AP > 25 mm	

AP: arteria pulmonar; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

\*Deben estar presentes signos ecocardiográficos de al menos 2 categorías diferentes (A, B o C) de la lista para modificar el nivel de probabilidad ecocardiográfica de hipertensión pulmonar.

Tomado de Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar<sup>38</sup>

El algoritmo de diagnóstico y de clasificación de los pacientes con HP en la figura 11, que es un resumen del presentado en las guías de la ESC/ERS 2015<sup>38</sup>, sugiere la realización del ecocardiograma como abordaje inicial en busca de datos clínicos, de laboratorio y gabinete que sugieren los grupos de hipertensión pulmonar de mayor prevalencia: enfermedad cardíaca izquierda (grupo 2) o enfermedad pulmonar (grupo 3). Si la patología del paciente no corresponde a los grupos 2 o 3, debe descartarse la embolia pulmonar crónica (grupo 4) como causal. Si a pesar de lo anterior, no se ha podido realizar un diagnóstico certero del grupo causal, es necesario realizar un cateterismo cardíaco derecho para definir las variables esperadas del grupo 1 y, a la vez, plantear las infrecuentes causales del grupo 5.



**Figura 11.** Algoritmo diagnóstico en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica de la Sociedad Europea de Cardiología / Sociedad Respiratoria Europea para el diagnóstico de hipertensión pulmonar<sup>38</sup>

## Gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión

Se considera la prueba de imagen de primera línea como método de detección inicial de HPTEC. No obstante, en la actualidad, un estudio demostró que tanto la gammagrafía pulmonar V / Q como la angio-TC son métodos de detección con la misma sensibilidad y especificidad diagnóstica<sup>40</sup>. Se emplea como alternativa a la angio-TC en pacientes con deterioro de la función renal o alergia a los contrastes iodados.

En efecto, una exploración normal de V/Q excluye la HPTEC con una sensibilidad del 90 % al 100 % y una especificidad del 94 % al 100 %, esto contrasta con los estudios diagnósticos de EP aguda, donde la gammagrafía pulmonar V / Q no aporta mayor sensibilidad diagnóstica

que la angio-TC. El hallazgo de defectos de perfusión no congruentes con la ventilación (ventilación normal con uno o varios defectos segmentarios de perfusión) es altamente indicativo de HPTEC, por lo que estos pacientes deben continuar con un estudio dirigido a esta etiología con angio-TC y angiografía pulmonar invasiva<sup>19</sup>.

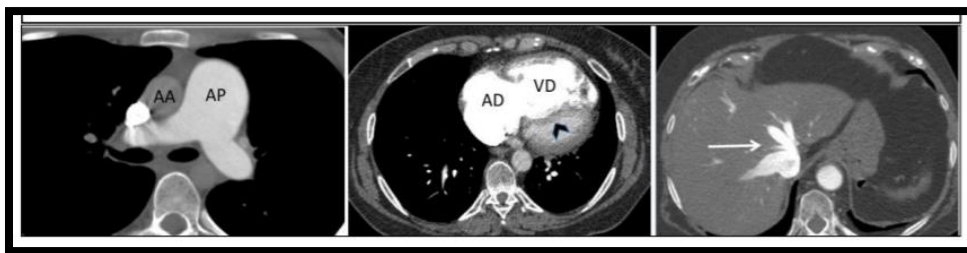
En la gammagrafía pulmonar V/Q es posible observar varios defectos de perfusión incompatibles (*mismatch*) de manera similar en otras condiciones vasculares pulmonares como parásitos, vasculitis, tumor intravascular, compresión vascular extrínseca por tumores o adenopatías mediastínicas<sup>31</sup>.

### Tomografía computarizada de alta resolución con angiografía pulmonar (angio-TC)

La angio-TC es una prueba no invasiva y fácil de obtener incluso en pacientes con clase funcional muy limitada. La angio-TC es adecuada para el diagnóstico de HPTEC proximal, pero un angio-TC negativo, incluso si es de alta calidad, no excluye HPTEC, ya que se puede omitir un compromiso más distal<sup>10</sup>.

Hay evidencia de que la angio-TC tiene una alta sensibilidad y especificidad en la detección de lesiones tromboembólicas crónicas en la zona principal / lobar (89-100 % y 95-100 %, respectivamente) y niveles segmentarios (84-100 % y 92-99 %, respectivamente)<sup>19</sup>.

Las alteraciones de sospecha que sugiere HP a nivel de la angio-TC de tórax son dilatación del ventrículo derecho, dilatación de la aurícula derecha, agrandamiento de la arteria pulmonar principal (diámetro  $\geq 29$  mm) o una relación entre el diámetro de la arteria pulmonar principal / aorta ascendente  $\geq 1$  (ver Figura 12).



**Figura 12.** Hallazgos frecuentes en la angio-TC de pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica<sup>29</sup>

Se evidencia en la figura dilatación de la arteria pulmonar principal (AP) en comparación con la aorta ascendente (AA); dilatación de AD y VD e hipertrofia de VD; desplazamiento del

septo interventricular (punta de flecha negra); reflujo de contraste a venas suprahepáticas (indicativo de aumento de presión en cavidades derechas)<sup>29</sup>.

El TC de tórax sin contraste puede descartar la existencia de otras alteraciones a nivel del parénquima pulmonar responsables del cuadro de HP<sup>28</sup>. Las desigualdades de perfusión se manifiestan como un patrón de mosaico parenquimatoso con áreas oscuras que corresponden a una perfusión relativamente disminuida. Aunque un patrón en mosaico es frecuente en HPTEC, también puede ser observado en hasta el 12 % de los pacientes con HAP<sup>15</sup>.

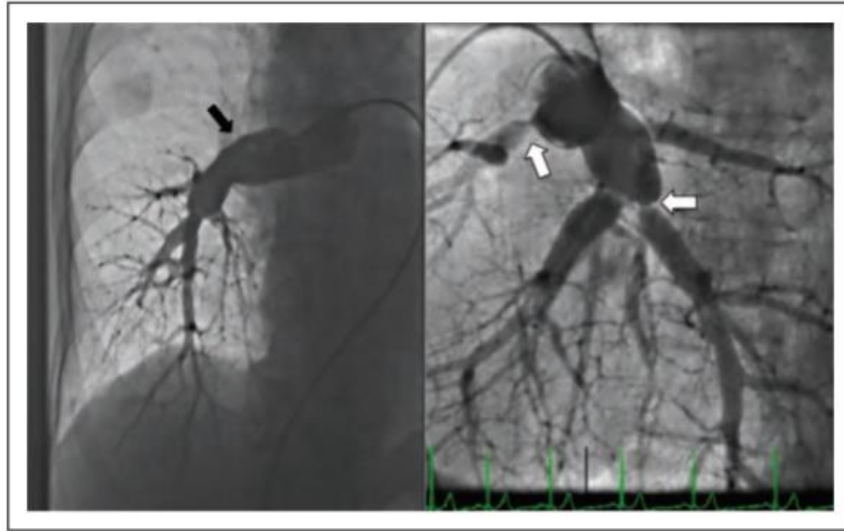
Existen varias condiciones, como el sarcoma primario de arteria pulmonar, la vasculitis de grandes vasos, la compresión vascular extrínseca y la HP secundaria a cardiopatías congénitas y las anomalías congénitas de las arterias pulmonares, que pueden imitar a la HPTEC. La angio-TC es particularmente útil para establecer el diagnóstico diferencial con estas patologías<sup>20</sup>.

### **Arteriografía pulmonar**

Se emplea en pacientes con HPTEC para identificar la obstrucción vascular, la localización y extensión del trombo y, consecuentemente, establecer la indicación y factibilidad del tratamiento quirúrgico o percutáneo. Tiene mayor sensibilidad que la TC para detectar enfermedad distal del árbol pulmonar<sup>41</sup>.

Las características angiográficas de sospecha de HPTEC incluyen obstrucciones completas de las ramas de los vasos, irregularidades de la íntima (bandas y membranas) y estenosis con dilatación postestenótica. Varios de estos hallazgos pueden observarse en cualquier paciente y son generalmente bilaterales<sup>4</sup>.

Este estudio además de obtener una visualización directa de la circulación pulmonar permite la toma de decisiones respecto al riesgo quirúrgico, ubicación y extensión de las lesiones y la vía de accesibilidad a la cirugía o idoneidad para angioplastia con balón (BPA)<sup>32</sup> (Figura 13).



**Figura 13.** Proyecciones anteroposterior y lateral de la arteria pulmonar derecha en la angiografía<sup>32</sup>

Defectos de llenado (flecha sombreada) y numerosas redes o bandas (flecha abierta) con dilataciones postestenóticas se observan a lo largo de la arteria pulmonar principal derecha y sus ramas.

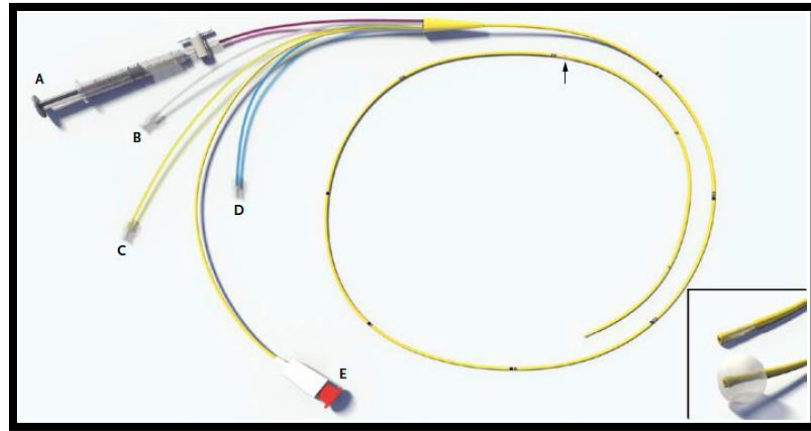
Sin embargo, actualmente es muy raro que se realice, pues la angiografía mediante tomografía computada ofrece una certeza diagnóstica similar sin invadir al paciente<sup>36</sup>.

### **Cateterismo de cámaras derechas o catéter de Swan Ganz**

Está indicado para la confirmación del diagnóstico definitivo de hipertensión arterial pulmonar (grupo 1) e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (grupo 4). También se usa para evaluar su severidad según parámetros hemodinámicos, definir decisiones en cuanto a la respuesta y eficacia al tratamiento, y para valorar la reactividad de los vasos pulmonares en ciertos pacientes que van a ser subsidiarios de un tratamiento crónico con antagonistas del calcio en contexto de una hipertensión arterial primaria idiopática.

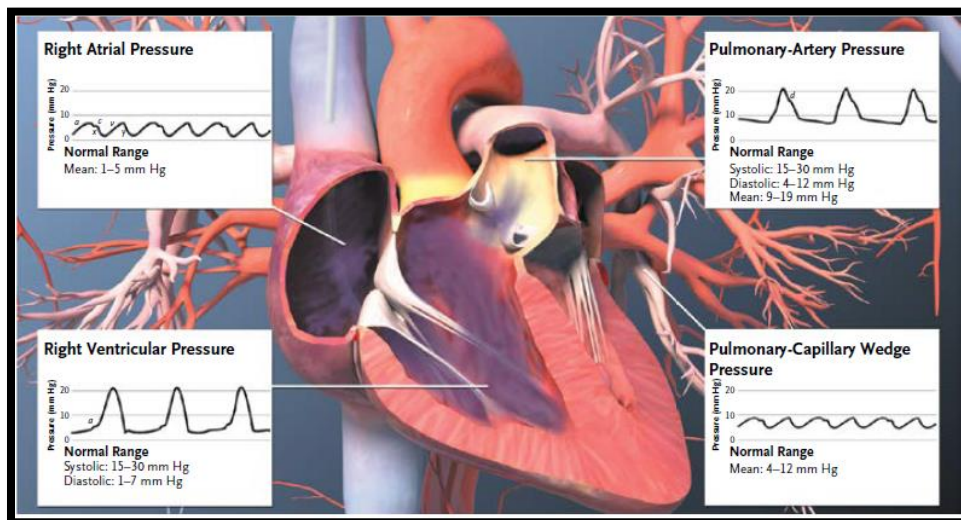
Dentro de las mediciones de los parámetros hemodinámicos se encuentran la presión enclavada de la arteria pulmonar, presión del ventrículo derecho, presión del atrio derecho, índice cardíaco, RVP, saturación venosa mixta que permite subdividirla entre precapilar y postcapilar. Además, brinda información hemodinámica con valor pronóstico.





**Figura 14.** Catéter Swan-Ganz<sup>42</sup>

El catéter Swan Ganz mide generalmente 110 cm de largo y de 7 a 8 French de diámetro. La jeringa (A) se usa para inflar el globo en la punta del catéter (ver Figura 14). Un puerto de infusión accesorio (B) está presente en la mayoría de los catéteres y se conecta a un lumen a 30 cm de la punta de estos (flecha). El puerto (C) se conecta a un lumen en la punta del catéter y se usa para medir todas las presiones durante la inserción del catéter. El puerto proximal (D) se conecta a un lumen adicional a 30 cm de la punta del catéter y se utiliza para controlar las presiones de la aurícula derecha una vez que la punta del catéter está en la arteria pulmonar. La mayoría de los catéteres contienen un cable de resistencia (E) que termina cerca de la punta y permite la medición del gasto cardiaco con la técnica de termodilución<sup>42</sup>.



**Figura 15.** Formas de onda de presión en el corazón derecho y la arteria pulmonar<sup>42</sup>

Las formas de onda de presión en el corazón derecho y la arteria pulmonar tiene varios componentes identificables (ver Figura 15). La forma de la onda de la aurícula derecha tiene una onda a, que indica contracción auricular; un descenso “x”, que indica relajación auricular; una onda “c”, que indica el cierre de la válvula tricúspide; una onda “v”, que indica llenado auricular pasivo durante la sístole del ventrículo derecho; y una “y” de descenso, que indica vaciamiento auricular pasivo tras la apertura de la válvula tricúspide (diástole ventricular). La forma de onda de presión del ventrículo derecho se destaca por una onda “a”, que representa la sístole auricular, seguida de una gran ascenso y un descenso, que representan la contracción y relajación ventricular, respectivamente. La forma de onda de presión de la arteria pulmonar presenta un movimiento ascendente y descendente rápido, con la adición de una muesca dicrótica (d), que representa el cierre de la válvula pulmonar. La forma de onda de presión de enclavamiento capilar pulmonar es similar en apariencia a la forma de onda de presión auricular derecha<sup>42</sup>.

Según la definición de hipertensión pulmonar, esta es una enfermedad en la cual es necesaria la realización de cateterismo cardiaco derecho y la determinación de presiones pulmonares mediante este método para lograr definir la presencia o no de enfermedad, en un paciente con sospecha clínica, sin embargo, también es importante tomar en cuenta que este es un procedimiento invasivo y conlleva mayor probabilidad de complicaciones y mortalidad por lo que en la actualidad se intenta realizar determinaciones de presiones pulmonares mediante otros métodos alternativos menos invasivos.

### **Evaluación de la severidad**

Una vez establecido el diagnóstico de HPTEC, es necesario evaluar su severidad. Existen parametros clínicos, bioquímicos y hemodinámicos que son tomados en consideración para asignar los pacientes en categorías de riesgo bajo, intermedio o alto<sup>11</sup>.

Los siguientes parámetros parecen tener la mayor capacidad predictiva (ver Tabla 6) la ya conocida clase funcional de la New York Heart Association (NYHA), test de caminata de seis minutos (6MWT), los niveles de péptido natriurético pro-cerebral N-terminal / péptido natriurético cerebral (NT-proBNP / BNP), la presión del atrio derecho, el índice cardiaco y la saturación venosa mixta<sup>8</sup>.

**Tabla 6.** Variables usadas en la práctica clínica para determinar pronóstico en pacientes con HPTEC

Determinante del pronóstico	Riesgo		
	Bajo	Intermedio	Alto
Signos clínicos de insuficiencia cardiaca derecha	Ausentes	Ausentes	Presentes
Progresión de los síntomas	No	Lenta	Rápida
Síncope	No	Ocasional	Repetido
Clase funcional	I, II	III	IV
Distancia recorrida en 6MWT	> 440 m	165-440 m	< 165 m
Prueba de esfuerzo cardiopulmonar	VO <sub>2</sub> -pico > 15 mL/kg/min (> 65% ref.) VE/VCO <sub>2</sub> < 36	VO <sub>2</sub> -pico 11-15 mL/kg/min (35-65% ref.) VE/VCO <sub>2</sub> 36-44.9 BNP 50-300 ng/L NT-proBNP 300-1.400 ng/L	VO <sub>2</sub> -pico < 11 mL/kg/min (< 35% ref.) VE/VCO <sub>2</sub> ≥ 45 BNP > 300 ng/L NT-proBNP > 1.400 ng/L
BNP o NT-proBNP	BNP < 50 ng/L NT-proBNP < 300 ng/L	300-1.400 ng/L	
Técnicas de imagen (ecocardiografía, RM)	Área AD < 18 cm <sup>2</sup> Sin derrame pericárdico	Área AD 18-26 cm <sup>2</sup> Sin o con mínimo derrame pericárdico	Área AD > 26 cm <sup>2</sup> Derrame pericárdico
Hemodinámica	PAD < 8 mmHg IC ≥ 2.5 L/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> > 65%	PAD 8-14 mmHg IC 2.0-2.4 L/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 60-65%	PAD > 14 mmHg IC < 2.0 L/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> < 60%

Tomado de Vazquez, Z. G. S et al<sup>14</sup>

Tanto las Guías ESC / ERS del 2015 como las pautas del VI Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar del 2018 recomiendan escalar el tratamiento sobre la base de la evaluación del perfil de riesgo individual del paciente<sup>14</sup>.

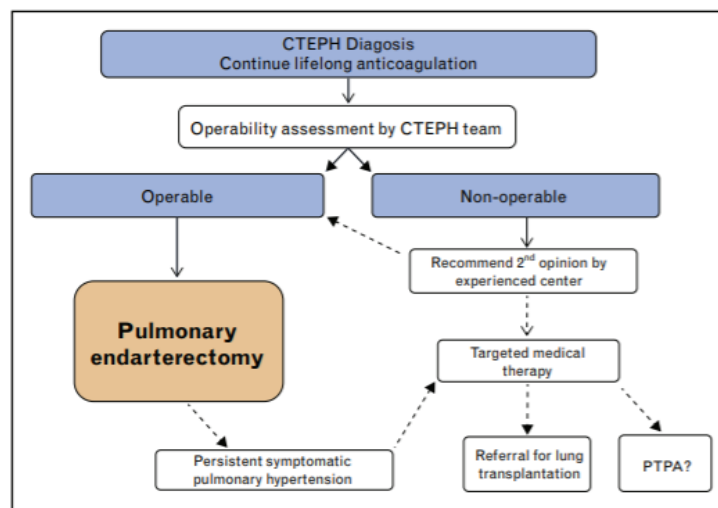
Para el análisis del estado de riesgo se describen herramientas o calculadoras de riesgo. El registro REVEAL 2.0 demuestra una mayor discriminación de riesgo que las estrategias de evaluación de riesgos COMPERA y el Registro Francés<sup>43</sup>.

## Capítulo IV

### Tratamiento quirúrgico: Selección del paciente candidato a tromboendarterectomía pulmonar

El tratamiento de elección para la HPTEC es la tromboendarterectomía pulmonar (TEA) con una clase de recomendación I y nivel de evidencia C<sup>38</sup>.

El objetivo de la cirugía es la extracción del material obstructivo y la disminución de forma inmediata de las RVP<sup>32</sup> (Figura 16).

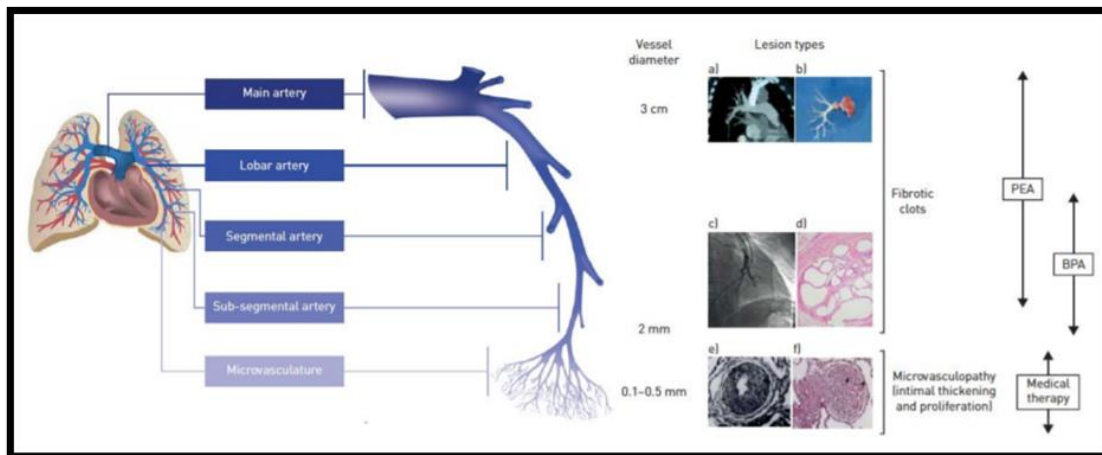


**Figura 16.** Algoritmo de tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica<sup>32</sup>

La evaluación de la operabilidad en pacientes con HPTEC está determinada por múltiples factores en donde la tónica de manejo será dictaminada de forma más precisa por un equipo multidisciplinario de alta competencia. Todos los pacientes con HPTEC deben ser evaluados para tromboendarterectomía pulmonar y la “inoperabilidad” debe ser determinada solo después de la evaluación metódica en un centro experimentado. En general, los factores incluyen la clase funcional NYHA del paciente en el preoperatorio (clase funcional II o III) y la accesibilidad anatómica de los trombos en arterias pulmonares principales, lobares o segmentarias; la edad avanzada no es una contraindicación para cirugía<sup>4</sup>.

Tanto la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) como la enfermedad pulmonar tromboembólica crónica (ETC) se les puede ofrecer la tromboendarterectomía pulmonar como tratamiento de elección; sin embargo, al menos el 40 % de los pacientes no son

candidatos a intervención quirúrgica ameritando medidas farmacológicas o angioplastia con balón (BPA) por vía percutánea<sup>3</sup> (Figura 17).



**Figura 17.** Sitio de acción para la cirugía de tromboendarterectomía pulmonar (TEA), angioplastia pulmonar con balón (BPA) y terapia médica dirigida para HPTEC<sup>10</sup>

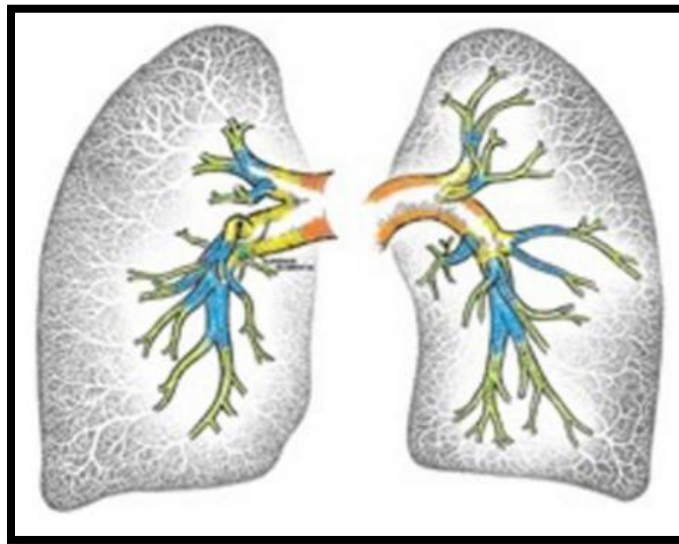
Se muestra una representación esquemática de una arteria pulmonar. La tromboendarterectomía pulmonar (TEA) se utiliza para extirpar lesiones tromboembólicas principalmente en la arteria principal proximal (diámetro de  $\sim 3$  cm) y arterias lobares y segmentarias, las lesiones en las ramas segmentarias y subsegmentarias distalmente ubicadas pueden ser dirigidas por la TEA, hasta vasos de 2 mm de diámetro. La angioplastia pulmonar con balón (BPA) se dirige principalmente a lesiones distales en la vasculatura segmentaria y subsegmentaria, hasta pequeñas arterias pulmonares de 2-5 mm de diámetro. El tratamiento médico se dirige a la microvasculopatía, incluido el engrosamiento de la íntima y la proliferación fibromuscular, en vasos de 0,1-0,5 mm de diámetro<sup>10</sup>.

En un artículo de la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular publicada en el 2016 se describe la experiencia clínica de una serie de 8 casos de pacientes adultos con HPTEC llevados a tromboendarterectomía pulmonar que fueron adecuados con una sobrevida del 100 % a los 24 meses de seguimiento, sin reingresos ni recurrencia de tromboembolia pulmonar<sup>30</sup>.

La supervivencia a 3 años después del procedimiento es del 90 % y del 70 % en los que no se sometieron a cirugía<sup>44</sup>. Uno de los aspectos más complejos de la HPTEC es la toma de decisiones terapéuticas.

Para proponer la intervención de TEA es absolutamente necesario hacer una previsión, con la angiografía y la tomografía axial computarizada, de a qué nivel del árbol arterial pulmonar se origina el trombo fibrótico. Cuanto más distal se presenta, más difícil es la extracción del trombo<sup>5</sup>.

Un grupo de expertos de la Universidad de California ha propuesto una clasificación quirúrgica (clasificación de Jamieson), en 4 niveles en función de dónde comenzaban las lesiones obstructivas<sup>5</sup> (Figura 18 y Tabla 7).



**Figura 18.** Niveles de afectación anatómicoquirúrgica de la enfermedad tromboembólica en el árbol vascular pulmonar<sup>5</sup>.

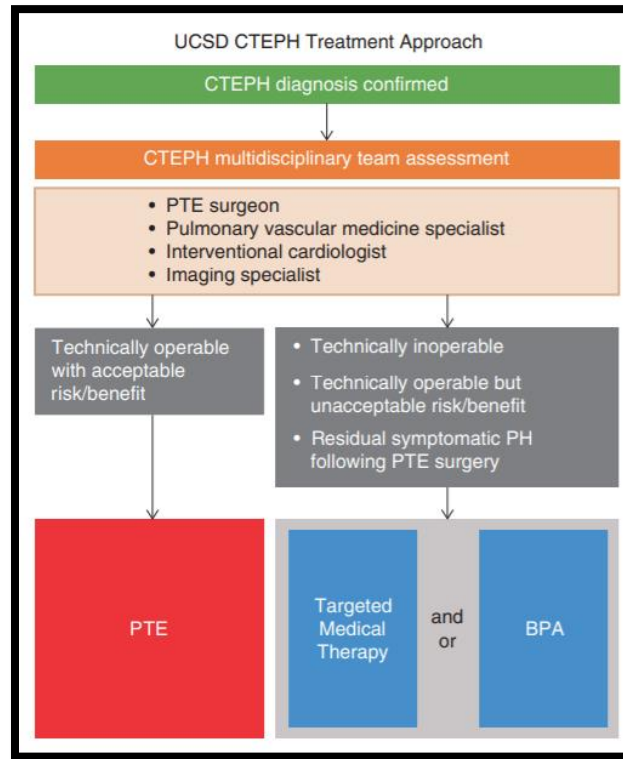
En la Figura 18, cada color representa un nivel, el nivel 1 presenta el color naranja; el nivel, el amarillo; el nivel 3, el azul, y el nivel 4, el verde.

**Tabla 7. Clasificación de Jamieson**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo I: se define por la presencia de un trombo fresco en las arterias lobares, lo que ocurre aproximadamente en el 25 % de los casos y genera una mortalidad quirúrgica del 2,2 %.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo II: se origina por el engrosamiento crónico de la íntima en la proximidad de las arterias segmentarias, lo que ocurre en cerca del 40 % de casos y tiene aproximadamente 5,3 % de mortalidad durante el procedimiento quirúrgico.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo III: es la enfermedad de la íntima, limitada a las arterias subsegmentarias, la cual se da en cerca del 30 % de casos, con una mortalidad intraquirúrgica del 5 %.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo IV: se define como la vasculopatía arteriolar distal con enfermedad tromboembólica no visible (&lt; 5 % de casos), la cual tiene cerca del 24 % de riesgo de mortalidad durante la cirugía.</li> </ul>

Tomado de Figueredo Moreno, A et al<sup>30</sup>

La determinación quirúrgica si los pacientes son candidatos a cirugía o no es una decisión compleja que sopesa el riesgo de la intervención quirúrgica, la localización de la obstrucción trombótica y que sea accesible para las manos del cirujano<sup>30</sup>. Generalmente la BPA aborda la enfermedad más distal a nivel subsegmentario<sup>45</sup> (ver Figura 19).



**Figura 19.** Algoritmo de tratamiento utilizado en UC San Diego para el tratamiento de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)<sup>46</sup>

La técnica quirúrgica generalmente se basa en la tracción del revestimiento de la pared arterial y en avanzar progresivamente el plano de disección hacia vasos distales más pequeños hasta que la muestra se desprenda más allá del punto que se puede visualizar y que la instrumentación puede llegar directamente<sup>10</sup>. La endarterectomía debe ser de forma bilateral, mediante un abordaje en esternotomía media y bajo hipotermia profunda y paro circulatorio<sup>38</sup>.

En la actualidad, las pautas de tratamiento para los pacientes con HPTEC no deben aplicarse a los pacientes con ETEC<sup>19</sup>.

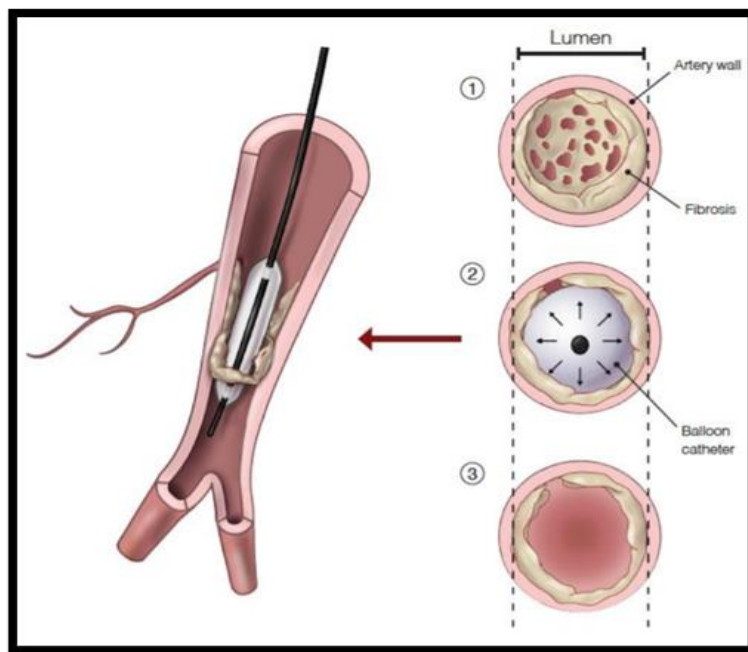


## Recomendaciones de manejo en pacientes no candidatos a intervención quirúrgica

### Angioplastia pulmonar percutánea con balón

La angioplastia pulmonar con balón (BPA) se puede considerar una opción en aquellos pacientes con HPTEC de localización distal inoperable o en casos con hipertensión pulmonar recurrente después de la cirugía<sup>47</sup>.

La BPA es una técnica mínimamente invasiva que consiste en romper las redes y bandas intraluminales de segmentos más distales sin disecar las capas de los vasos mediales y generalmente requiere de varias sesiones repetidas (Figura 20). En promedio, se necesitan 5 sesiones por paciente para mejorar los parámetros de la función del ventrículo derecho<sup>3</sup>.



**Figura 20.** Angioplastia pulmonar con balón percutánea<sup>43</sup>

En la figura, lesión de membrana en una rama subsegmentaria de la arteria pulmonar. Se introduce el cable entre el material fibrótico que está adherido a la pared arterial y se infla el balón, lo cual causa una ruptura de la red. A diferencia de la endarterectomía pulmonar, el material fibroso no se extrae de las arterias, sino que se aplasta contra la pared del vaso.

Las guías clínicas hacen hincapié en la importancia de llevar a cabo este procedimiento, al igual que la TEA, en centros expertos y con un volumen alto de pacientes, ya que sigue habiendo una curva de aprendizaje pronunciada para poder realizar la BPA de forma eficaz<sup>38</sup>.

Esta recomendación es importante porque la BPA es un procedimiento complejo no exento de riesgo (ver Tabla 8). La angioplastia estaría indicada, a día de hoy, en pacientes inoperables con una clase de recomendación IIb y nivel de evidencia C.

**Tabla 8.** Complicaciones de la angioplastia pulmonar percutánea con balón

<b>During the procedure</b>
Vascular injury <sup>#</sup> with/without haemoptysis
Wire perforation
Balloon overdistention
High-pressure contrast injection
Vascular dissection
Allergic reaction to contrast
Adverse reaction to conscious sedation/local anaesthesia
<b>After the procedure</b>
Lung injury <sup>¶</sup> (radiographic opacity with/without haemoptysis, with/without hypoxaemia)
Renal dysfunction
Access site problems
<sup>#</sup> : signs of vascular injury: extravasation of contrast, hypoxaemia, cough, tachycardia, increased pulmonary arterial pressure; <sup>¶</sup> : causes of lung injury: vascular injury much greater than reperfusion lung injury.

Tomado de Kim et al <sup>44</sup>

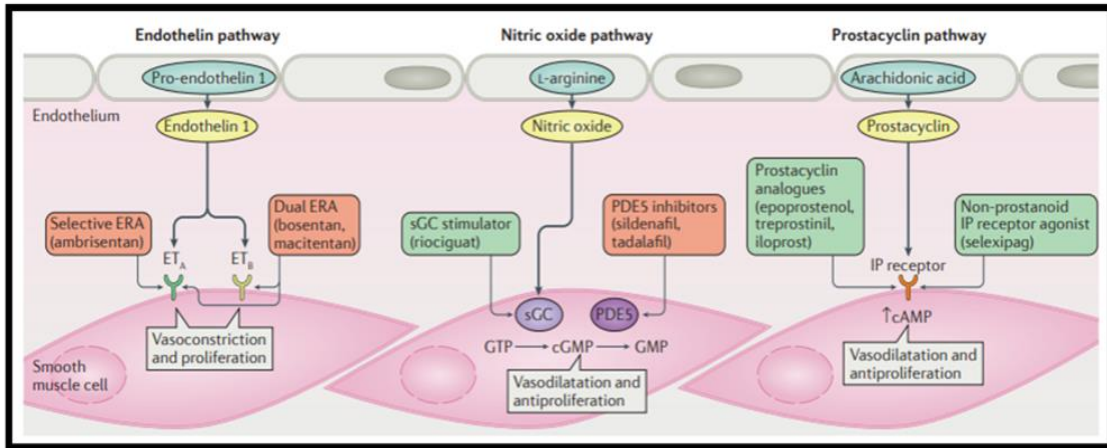
### Terapia médica dirigida a HPTEC

El tratamiento médico para la HPTEC está indicado para pacientes que técnicamente no son operables o presentan algún riesgo-beneficio quirúrgico inaceptable. En los últimos años, los fármacos que actúan en las vías implicadas en la patología de la hipertensión arterial del grupo 1 se están estableciendo, en la práctica clínica, como tratamiento médico de la HPTEC<sup>6</sup>.

Los hallazgos histológicos similares entre la HAP y la vasculopatía distal de la HPTEC sustentan la evaluación de estas terapias en la HPTEC<sup>44</sup>.

No se recomienda la prueba de vasodilatadores pulmonares en la HPTEC incluso la evidencia sugiere que no hay indicación de uso de bloqueadores de los canales de calcio en esta condición<sup>10</sup>.

Los tratamientos específicos se dirigen básicamente a 3 vías en la patogenia de la hipertensión pulmonar (Figura 21).



**Figura 21.** Representación esquemática de las principales vías anormales a las que se dirige en el tratamiento de la hipertensión pulmonar y el modo de acción de fármacos actuales<sup>6</sup>

**Vía de las prostaglandinas:** La prostaciclina es un vasodilatador muy potente producido por las células endoteliales que puede inducir vasodilatación, inhibir la agregación plaquetaria y tiene actividad antiproliferativa al inhibir la proliferación de células del músculo liso. Según la evidencia, los niveles de prostaciclina en la HP están reducidos, por ello, se crearon los medicamentos prostanoides. Los prostanoides son una familia de análogos de prostaciclina disponibles en varias formulaciones desarrolladas para el tratamiento de la hipertensión pulmonar del grupo 1, pero existe poca evidencia en HTPEC<sup>6</sup>.

Existen actualmente tres fármacos de este grupo para su uso en la práctica clínica: el epoprostenol, treprostinil y el iloprost que actúan sobre el receptor endotelial de la prostaciclina 1 e inducen vasodilatación<sup>6</sup>.

**Vía de la endotelina:** la endotelina-1 (ET-1) es un potente vasoconstrictor y mitógeno del músculo liso y es secretado por el endotelio vascular pulmonar. La evidencia sugiere que los niveles de endotelina-1 están elevados la HPTEC<sup>50</sup>. La ET-1 actúa a través de receptores ubicados en las células del músculo liso vascular (ETA y ETB) causando vasoconstricción, proliferación celular, inflamación y cambios estructurales con fibrosis<sup>6</sup>.

Los antagonistas de los receptores de la ET-1 (bosentan, ambrisentan y macitentan) bloquean los receptores de endotelina tipo A y tipo B y previene las acciones vasoconstrictoras y proliferativas de la ET-1<sup>6</sup>.

**Vía del óxido nítrico:** el óxido nítrico (ON) es un vasodilatador endógeno producido por el endotelio vascular que induce vasodilatación y tiene efecto antiproliferativo<sup>6</sup>.

El ON activa la guanilato ciclasa soluble (GCs) para sintetizar monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), una molécula de señalización secundaria que finalmente conduce a la disminución del calcio intracelular y la relajación del músculo liso<sup>6</sup>.

La evidencia ha observado una disminución progresiva de la síntesis de óxido nítrico a nivel del endotelio vascular pulmonar que produce una estimulación insuficiente de la GCs y del GMPc. Los estimuladores de la guanilato ciclasa, como el riociguat, aumentan la síntesis de GMPc al sensibilizar y aumentar la actividad de la enzima guanilato ciclasa de forma directa a pesar de haber bajos niveles de ON<sup>6</sup>.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (IPDE-5) (sildenafil, tadalafil, vardenafil) impiden la degradación del GMPc, mientras que los estimuladores de la GCs como el riociguat, aumentan la síntesis de GMPc<sup>6</sup>.

El riociguat es la terapia médica actualmente aprobada para la HPTEC no operable o residual/recurrente tras la TEA, según los resultados del estudio CHEST-1 y 2 (por sus siglas en inglés, Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial 1 and 2), fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo<sup>46</sup>.

Se comparó el riociguat frente a placebo en 261 pacientes que tenían HPTEC inoperable o HP residual o recurrente tras la tromboendarterectomía pulmonar. El objetivo primario era el cambio en la distancia caminada en el test de la marcha de 6 minutos entre la situación basal y a las 16 semanas. El test de la marcha de 6 minutos aumentó en el grupo de Riociguat frente a placebo (en 46 m, sobre un basal de 347 m; intervalo de confianza (IC) 95 %,  $p < 0.001$ ). Riociguat también disminuyó las RVP (214 dyn.seg.cm<sup>-5</sup>; IC 95 %,  $p < 0.001$ ), el NTproBNP y mejoró la clase funcional. Como limitación se describe la ausencia de evaluación de la función del ventrículo derecho, se comenta que pese sus resultados positivos, no debería sustituir la tromboendarterectomía pulmonar puesto que los beneficios quirúrgicos han demostrado ser superiores a riociguat (una mejoría en el test de la marcha de 6 minutos de 100 m frente a 46 m con riociguat)<sup>46</sup>.

Las últimas guías clínicas reconocen el uso de riociguat en pacientes sintomáticos inoperables o con HP residual tras la TEA con una clase de recomendación 1 y nivel de evidencia B, con la condición de que haya sido valorada la operabilidad por un equipo experto en TEA<sup>19</sup>.

Los pacientes con HPTEC sintomática persistente / recurrente después de la TEA deben recibir tratamiento médico y ser considerados para BPA o volver a realizar una segunda intervención de endarterectomía en casos de reoclusión significativa, incluso en pacientes catalogados inicialmente inoperables pueden recibir TEA con o sin tratamientos para HPTEC inoperable<sup>19</sup>.

Según la evidencia, un umbral sugerido para iniciar la farmacoterapia fue una PAPm >30 mmhg y en pacientes operados con RVP posoperatoria >300 dyn.seg.cm-5<sup>10</sup>.

El trasplante pulmonar es una alternativa para los pacientes sin opción de TEA, aunque en la actualidad se realiza con menos frecuencia debido a la introducción de terapias efectivas, pero sigue siendo una opción de tratamiento importante para los pacientes con enfermedad refractaria<sup>47</sup>.

## Conclusiones

La hipertensión pulmonar es un trastorno fisiopatológico que se caracteriza por un aumento de la presión de la arteria pulmonar media (PAPm), medida en reposo mediante un cateterismo cardiaco derecho y que puede encontrarse asociada a numerosas entidades clínicas.

El VI Simposio Mundial de Niza del 2018 redefine el valor del corte de la PAPm para establecer el diagnóstico de HP de 25 mmHg al valor actual de 20 mmHg.

La HPTEC es una complicación de la embolia pulmonar infrecuente, apareciendo en un 0,4 %-6,2 % de pacientes con TEP agudo, exigiéndose para su diagnóstico un período de al menos 3 meses de anticoagulación efectiva para poderlo discriminar del propio evento agudo.

La HPTEC puede encontrarse hasta en el 50 % de los casos en pacientes sin ningún episodio clínico anterior de embolia pulmonar aguda o trombosis venosa profunda previa.

Las investigaciones actuales sobre la HPTEC han ido más allá de una simple obstrucción crónica causada por material trombótico y la disfunción del VD resultante, para así abarcar una enfermedad compleja que comprende obstrucción crónica por coágulos fibróticos, enfermedad de vasos pequeños y remodelación en todo el lecho vascular pulmonar.

Los pacientes con HPTEC operable deben recibir tromboendarterectomía pulmonar bilateral como tratamiento de elección. Para aquellos pacientes considerados operables, deben tener material tromboembólico que sea accesible quirúrgicamente con ausencia o mínima vasculopatía secundaria.

Las guías clínicas consideran el tratamiento con angioplastía pulmonar como alternativa terapéutica en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica sin indicación quirúrgica.

Dentro de los fármacos específicos de hipertensión pulmonar, riociguat demostró una mejoría de la capacidad de ejercicio y descenso de las RVP, por lo que al día de hoy es el único fármaco aprobado para el tratamiento de pacientes con HPTEC persistente o recurrente tras tratamiento quirúrgico o para pacientes considerados inoperables.

Al investigar en diferentes fuentes bibliográficas, se evidencia que la HPTEC es una patología muy importante por su repercusión hemodinámica que influye de manera directa en la morbi-mortalidad de los pacientes. Dentro de las dificultades diagnósticas se encuentran que los síntomas son muy inespecíficos por lo que se presentan pacientes en estadios avanzados de la enfermedad. Por lo anterior no solo hay que ser un buen clínico para sospechar la enfermedad, sino que además hay que apoyarse con estudios complementarios indicados que nos ayuden a dar un diagnóstico certero.

Según lo expuesto en esta revisión, lo más importante para mejorar la expectativa de vida y disminuir la morbilidad es el diagnóstico temprano, con un manejo multidisciplinario integral que contribuya a mejoría de los síntomas y retrasar la progresión de la enfermedad y, en el mejor de los casos, revertir los cambios producidos sobre el lecho vascular pulmonar. En caso de que se encuentre establecida, se debe brindar el tratamiento indicado a cada paciente para ofrecer calidad de vida.

## Bibliografía

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. In: *European Respiratory Journal*. Vol 53. European Respiratory Society; 2019. doi:10.1183/13993003.01913-2018
2. Condon DF, Nickel NP, Anderson R, Mirza S, de Jesus Perez VA. The 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension: what's old is new. *F1000Research*. 2019;8. doi:10.12688/f1000research.18811.1
3. Lang IM, Campean IA, Sadushi-Kolici R, Badr-Eslam R, Gerges C, Skoro-Sajer N. Chronic Thromboembolic Disease and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Clinics in Chest Medicine*. 2021;42(1). doi:10.1016/j.ccm.2020.11.014
4. Payares-Jardim C. Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2017;24. doi:10.1016/j.rccar.2017.08.008
5. Gotor-Pérez CA, López-Gude MJ, Benito-Arnaiz V, et al. Tromboendarterectomía pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y afectación distal. *Cirugía Cardiovascular*. 2020;27(6). doi:10.1016/j.circv.2020.09.006
6. Lau EMT, Giannoulidou E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nature Reviews Cardiology*. 2017;14(10). doi:10.1038/nrcardio.2017.84
7. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: A systematic review. *European Respiratory Journal*. 2009;34(4):888-894. doi:10.1183/09031936.00145608
8. Haque A, Kiely DG, Condliffe R, Kovacs G, Thompson AAR. Pulmonary hypertension phenotypes in patients with systemic sclerosis. *European Respiratory Review*. 2021;30(161). doi:10.1183/16000617.0053-2021
9. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2021;57(6). doi:10.1183/13993003.02828-2020
10. Mandras SA, Mehta HS, Vaidya A. Pulmonary Hypertension: A Brief Guide for Clinicians. *Mayo Clinic Proceedings*. 2020;95(9). doi:10.1016/j.mayocp.2020.04.039
11. Vanderpool RR, Saul M, Nouraie M, Gladwin MT, Simon MA. Association between hemodynamic markers of pulmonary hypertension and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiology*. 2018;3(4):298-306. doi:10.1001/jamacardio.2018.0128
12. Caravita S, Dewachter C, Soranna D, et al. Haemodynamics to predict outcome in pulmonary hypertension due to left heart disease: A meta-analysis. *European Respiratory Journal*. 2018;51(4). doi:10.1183/13993003.02427-2017



13. Vazquez ZGS, Klinger JR. Guidelines for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Lung*. 2020;198(4). doi:10.1007/s00408-020-00375-w
14. Quarck R, Wynants M, Verbeken E, Meyns B, Delcroix M. Contribution of inflammation and impaired angiogenesis to the pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2015;46(2). doi:10.1183/09031936.00009914
15. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH). *Circulation*. 2011;124(18). doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008
16. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Review*. 2017;26(143). doi:10.1183/16000617.0112-2016
17. Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2019;53(1). doi:10.1183/13993003.01915-2018
18. Mahmud E, Madani MM, Kim NH, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(21):2468-2486. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.009
19. Huisman M v., Barco S, Cannegieter SC, et al. Pulmonary embolism. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4(1). doi:10.1038/nrdp.2018.28
20. Ramírez P, Otero R, Barberà JA. Enfermedad tromboembólica crónica pulmonar. *Archivos de Bronconeumología*. 2020;56(5). doi:10.1016/j.arbres.2019.10.027
21. McLaughlin V v., Shah SJ, Souza R, Humbert M. Management of Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(18). doi:10.1016/j.jacc.2015.03.540
22. Lang IM, Dorfmüller P, Noordegraaf AV. The pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Annals of the American Thoracic Society*. Vol 13. American Thoracic Society; 2016:S215-S221. doi:10.1513/AnnalsATS.201509-620AS
23. Bonderman D, Jakowitsch J, Redwan B, et al. Role for Staphylococci in Misguided Thrombus Resolution of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008;28(4). doi:10.1161/ATVBAHA.107.156000
24. Pepke-Zaba J, Jais X, Channick R. Medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Annals of the American Thoracic Society*. Vol 13. American Thoracic Society; 2016:S248-S254. doi:10.1513/AnnalsATS.201512-802AS
25. Guérin L, Couturaud F, Parent F, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thrombosis and Haemostasis*. 2014;112(09). doi:10.1160/TH13-07-0538
26. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2019;53(1). doi:10.1183/13993003.01904-2018

27. Gopalan D, Blanchard D, Auger WR. Diagnostic Evaluation of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016;13(Supplement\_3). doi:10.1513/AnnalsATS.201509-623AS
28. Figueredo Moreno A, Gómez Núñez JC, Pizarro Gómez CE, et al. Impacto de tres años de experiencia en tromboendarterectomía pulmonar. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2016;23(4). doi:10.1016/j.rccar.2015.11.006
29. LeVarge BL, Channick RN. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2014;20(5). doi:10.1097/MCP.0000000000000088
30. Fernandes T, Planquette B, Sanchez O, Morris T. From acute to chronic thromboembolic disease. In: *Annals of the American Thoracic Society*. Vol 13. American Thoracic Society; 2016:S207-S214. doi:10.1513/AnnalsATS.201509-619AS
31. Elwing JM, Vaidya A, Auger WR. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: An Update. *Clinics in Chest Medicine*. 2018;39(3):605-620. doi:10.1016/j.ccm.2018.04.018
32. Giannouli E, Maycher B. Imaging techniques in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2013;19(5):562-574. doi:10.1097/MCP.0b013e3283645a00
33. Blanchard DG, Malouf PJ, Gurudevan S v., et al. Utility of Right Ventricular Tei Index in the Noninvasive Evaluation of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Before and After Pulmonary Thromboendarterectomy. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2009;2(2). doi:10.1016/j.jcmg.2008.10.012
34. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*. 2016;37(1). doi:10.1093/eurheartj/ehv317
35. Augustine DX, Coates-Bradshaw LD, Willis J, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: a guideline protocol from the British Society of Echocardiography. *Echo Research and Practice*. 2018;5(3):G11-G24. doi:10.1530/ERP-17-0071
36. He J, Fang W, Lv B, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Nuclear Medicine Communications*. 2012;33(5). doi:10.1097/MNM.0b013e32835085d9
37. Wilkens H, Konstantinides S, Lang IM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *International Journal of Cardiology*. 2018;272:69-78. doi:10.1016/j.ijcard.2018.08.079
38. Kelly CR, Rabbani LE. Pulmonary-Artery Catheterization. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(25). doi:10.1056/NEJMc1212416
39. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, et al. Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2019;156(2). doi:10.1016/j.chest.2019.02.004

40. Raja SG. *Cardiac Surgery*. (Raja SG, ed.). Springer International Publishing; 2020. doi:10.1007/978-3-030-24174-2
41. Madani MM, Higgins JR. Pulmonary Thromboendarterectomy. In: *Cardiac Surgery*. Springer International Publishing; 2020:717-726. doi:10.1007/978-3-030-24174-2\_78
42. Sandoval J. Terapias intervencionistas en hipertensión pulmonar. *Revista Española de Cardiología*. 2018;71(7). doi:10.1016/j.recesp.2018.01.020
43. Lang I, Meyer BC, Ogo T, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Review*. 2017;26(143):160119. doi:10.1183/16000617.0119-2016
44. O'Callaghan DS, Savale L, Montani D, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with targeted therapies. *Nature Reviews Cardiology*. 2011;8(9). doi:10.1038/nrcardio.2011.104
45. Pepke-Zaba J, Ghofrani HA, Hoeper MM. Medical management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Review*. 2017;26(143). doi:10.1183/16000617.0107-2016
46. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(4):330-340. doi:10.1056/nejmoa1209655
47. Hoeper MM, Benza RL, Corris P, et al. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2019;53(1):1801906. doi:10.1183/13993003.01906-2018