

Neumología y Cirugía de Tórax

Volumen
Volume **62**

Número
Number **2**

Julio-Diciembre
July-December **2003**

Artículo:

Hipertensión arterial pulmonar crónica secundaria a tromboembolia pulmonar no resuelta. Caracterización clínica, hemodinámica y sobrevida

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com



Hipertensión arterial pulmonar crónica secundaria a tromboembolia pulmonar no resuelta. Caracterización clínica, hemodinámica y sobrevida.

Julio Sandoval,¹ Arturo Gómez,¹ Andrés Palomar,¹ Guillermo Cueto,¹
María Luisa Martínez-Guerra,¹ Efrén Santos¹

RESUMEN. A pesar de que el promedio de sobrevida en la hipertensión arterial pulmonar crónica secundaria a tromboembolia pulmonar no resuelta (TEPC), ha sido estimada en cerca de 2.5 a 3 años desde el diagnóstico, la historia natural de los pacientes no ha sido claramente establecida. El propósito del presente estudio es caracterizar la mortalidad en una población de pacientes mexicanos con TEPC e investigar los factores asociados con su sobrevida. **Métodos:** Revisión clínica retrospectiva de quince pacientes con TEPC, edad media 48 ± 16 años, admitidos en un hospital de tercer nivel entre 1979 y 1989, dándoles seguimiento hasta mayo de 1994. El diagnóstico de TEPC fue establecido con las siguientes bases: 1) Demostración de hipertensión arterial pulmonar y *cor-pulmonale*. 2) No evidencia de enfermedad primaria de corazón y/o parenquimatoso pulmonar. 3) La presencia de defecto (s) lobar o al menos segmentario en el estudio de gammagrafía pulmonar perfusoria de pulmón. 4) Confirmación de defectos de perfusión por angiografía pulmonar. Se efectuaron mediciones de variables hemodinámicas y funcionales respiratorias, además de información sobre datos demográficos e historia clínica. Todos los pacientes recibieron tratamientos a largo plazo con anticoagulantes orales. Como un indicador para determinar la sobrevida se usó el resultado del cateterismo derecho diagnóstico inicial. **Resultados:** Los valores hemodinámicos basales fueron media (DS): presión arterial pulmonar media 6.93 (2.13) Kpa, índice cardíaco 3.09 ± 0.81 L.min $^{-1}$.m 2 y resistencia pulmonar vascular calculada de 921 dinas.sec.cm 5 . La presión diastólica final del ventrículo derecho fue 1.73 (0.79) Kpa. La sobrevida media estimada del grupo fue de 2.16 años (95% CIs; 0.08 a 5.91 años), lo cual es estadísticamente diferente de los 3.12 años (95% CIs; 0.5 a 13.25 años) sobrevida media de los pacientes adultos con hipertensión pulmonar primaria también estudiados en nuestra institución (χ^2 log rank = 10.03 p < 0.0015). Exceptuando al factor sexo femenino (proporción de riesgo de 0.08) y a la disminución del contenido de oxígeno arterial (proporción de riesgo 13.9) ninguna de las otras variables demográficas, clínicas, funcionales y hemodinámicas fueron significativamente asociadas a la mortalidad. (Modelo, de riesgos, proporcional de Cox). **Conclusiones:** A pesar del tratamiento médico, los pacientes con TEPC tienen una expectativa probre de sobrevida, la cual parece ser más mala que la de los pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar primaria.

Palabras clave: Circulación pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, tromboembolia pulmonar crónica.

ABSTRACT. Background: Although average survival in chronic, major vessel, thromboembolic pulmonary hypertension (CTPH) has been estimated in the vicinity of 2.5 to 3 years from diagnosis, the natural history of patients has not been clearly elucidated. The aim of the present study is to characterize mortality in a Mexican population of patients with CTPH and to investigate factors associated with their survival. **Methods:** Retrospective clinical review of a dynamic cohort of fifteen patients with CTPH, mean (SD) age of 48 (16) years, enrolled between 1979 and 1989 and followed through May 1994 in a tertiary referral center. Diagnosis of CTPH was established in the basis of: 1) demonstration of pulmonary arterial hypertension and cor pulmonale, 2) no evidence of primary heart and/or lung disease, 3) the presence of lobar or at least segmental defect (s) in the lung scan, 4) confirmation of perfusion defects by pulmonary angiogram. Measurements included hemodynamic and functional variables in addition to information on demographic data and medical history. All these patients received long-term oral anticoagulation for treatment. As an index for determining survival we used the initial diagnostic catheterization. **Results:** Mean (SD) baseline hemodynamic values were: mean pulmonary artery pressure 6.93 (2.13) kPa; cardiac index 3.09 ± 0.81 L·min $^{-1}$ ·m 2 , and calculated pulmonary vascular resistance of 921 dynes·sec·cm 5 . The right ventricular end-diastolic pressure was 1.73 (0.79) kPa. The estimated median survival of the group was 2.16 years (95% CIs; 0.08 to 5.91 years) which is statistically different from the 3.12 years (95% CIs; 0.5 to 13.25 years) median survival of adult patients with primary pulmonary hypertension also followed at our institution (χ^2 log rank = 10.03, p < 0.0015). Except for female gender (hazard ratio: 0.08), and a decreased arterial oxygen content (hazard ratio: 13.9), none of the other demographic, clinical, functional, and hemodynamic variables was significantly associated to mortality (Cox's proportional hazards model). **Conclusions:** Despite medical treatment, patients with CTPH have a poor survival expectancy which appears to be worse than that of adult patients with primary pulmonary hypertension.

Key words: Pulmonary circulation, pulmonary hypertension, pulmonary thromboembolism.

¹ Departamento Cardiopulmonar, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México.

Dirección para correspondencia:
Julio Sandoval MD, F.A.C.C. Departamento Cardiopulmonar. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan 14080, México D.F. Fax 5573 09 94.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar crónica secundaria a tromboembolia pulmonar no resuelta (TEPC) es en la actualidad una entidad clínica bien reconocida y relativamente rara, para la cual la patogénesis sigue siendo

poco clara. Se ha sugerido que en muchos pacientes, las embolias surgen a partir de sitios de trombosis venosas en el sistema venoso profundo de las miembros inferiores; más raramente, se generan de trombosis venosas de las venas mayores de las extremidades superiores. Estas embolias se alojan en la circulación pulmonar y, por razones aún poco claras, no se resuelven completamente, sino más bien, en el transcurso de meses o años, siguen un camino de organización aberrante, de recanalización incompleta y, finalmente, se incorporan a la pared vascular permaneciendo como lesiones obstructivas en las arterias lobares principales y segmentarias, y en las arterias subsegmentarias, conduciendo eventualmente a hipertensión arterial pulmonar y *cor-pulmonale*.¹⁻⁴

Al igual que la patogénesis, la historia natural de estos pacientes no se ha definido claramente. La mayoría de ellos presenta al diagnóstico evidencia de un serio deterioro clínico y hemodinámico. El promedio de sobrevida a partir del momento del diagnóstico y hasta la muerte se ha estimado de 2.5 a 3 años.² En años recientes, se ha demostrado que la tromboendarterectomía pulmonar (TP) es una terapéutica exitosa para esta enfermedad⁴⁻⁸ y, en la actualidad, la mayoría de los pacientes se someten a esta modalidad de tratamiento. Bajo estas circunstancias, sería difícil obtener más información con respecto a la historia natural de los pacientes con esta condición.

La tromboendarterectomía pulmonar se ha estado practicando en nuestra institución desde 1991.⁸ Antes de esto, la mayoría de nuestros pacientes con TEPC eran tratados solamente con la anticoagulación formal oral a largo plazo. En consecuencia, estos pacientes representan una población adecuada para aprender acerca de la historia natural de esta condición y para evaluar el impacto futuro de un procedimiento todavía riesgoso, tal como lo es la TP. Por lo tanto, el objetivo de este estudio es describir las características clínicas, funcionales y hemodinámicas de un grupo de pacientes con TEPC, para caracterizar su mortalidad e investigar los factores asociados con la sobrevida.

MÉTODOS

Pacientes. Se analizaron los registros médicos de 450 pacientes consecutivos, quienes fueron admitidos al Departamento de Cardioneumología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" de la Ciudad de México, entre 1978 y 1991, y que cumplían con los criterios de hipertensión arterial pulmonar (HAP) y *cor-pulmonale*.⁹ Como parte del protocolo, la mayoría de los cuales había pasado una cuidadosa evaluación que incluía: historia médica y examen físico, pruebas de laboratorio,

radiografías del tórax, electrocardiogramas (ECG) y ecocardiogramas, pruebas de funcionamiento pulmonar (PFP), gammagrama de ventilación/perfusión pulmonar (V/P) y, finalmente, cateterismo derecho. La metodología del cateterismo derecho ya ha sido descrita en otros trabajos.^{10,11} A partir de esta población de pacientes con HAP, seleccionamos 21 casos que padecían de obstrucción tromboembólica crónica de las arterias pulmonares mayores como la causa de la hipertensión arterial pulmonar. El diagnóstico definitivo se realizó de acuerdo con los siguientes criterios: 1) Demostración de la hipertensión arterial y *cor-pulmonale*. 2) Ninguna evidencia de enfermedad primaria de corazón o de pulmón. 3) La presencia de defecto (s) de perfusión lobar o al menos de perfusión segmentaria en el gammagrama de pulmón (vistas anterior, posterior y oblicua derecha e izquierda anterior) sin concordancia con el gammagrama ventilatorio. 4) Confirmación de los defectos anteriores de perfusión mediante el angiograma pulmonar. Para incluirse en este estudio de la historia natural, debía hallarse disponible el seguimiento de los pacientes. Se excluyeron seis pacientes, 5 de ellos debido a que se les había realizado tromboendarterectomía pulmonar y uno como resultado de la pérdida del seguimiento.

En los 15 pacientes restantes, el diagnóstico de la tromboembolia pulmonar crónica se realizó entre 1979 y 1989 y el manejo con anticoagulantes a largo plazo se había establecido en consecuencia. Se dio seguimiento a los pacientes para determinar la sobrevida y el tratamiento en nuestra clínica de consulta externa a intervalos regulares hasta mayo de 1994, y las dosis de acenocumarina se ajustaron para mantener un rango terapéutico (equivalente a un INR de 2.0 a 3.0).

Análisis. En el presente estudio: 1) Analizamos las características demográficas, clínicas, funcionales y hemodinámicas de los pacientes al momento del diagnóstico. 2) Para el análisis de sobrevida utilizamos el cateterismo inicial diagnóstico como índice para determinar la sobrevida. Se empleó el método de Kaplan-Meier para estimar la distribución general de la sobrevida. 3) Se usó un análisis multivariado basado en el modelo de riesgo proporcional para examinar la relación entre la sobrevida y las variables seleccionadas de demografía, historia médica, función pulmonar, laboratorio y hemodinámica, las cuales se midieron al momento del cateterismo inicial. Al completarse el análisis multivariado, y después del ajuste por edad de los pacientes, cualquier variable relacionada con un valor de $p < 0.25$ se consideró como candidata para el modelo multivariado. El análisis multivariado con base en el análisis de regresión de riesgo proporcional de Cox se utilizó para examinar el efecto independiente ajustado sobre la sobrevida para cada variable, controlando los posibles confundidores. Tanto

para el análisis de sobrevida como para los modelos de riesgos proporcionales se utilizó el software STATA.¹² Los resultados se expresan como proporciones o relaciones de riesgo con intervalos de confianza de 95% (IsC). Para el resto del análisis estadístico, utilizamos pruebas de t pareadas y no pareadas. Todos los valores se expresan como medias \pm una desviación estándar (DE).

RESULTADOS

Características demográficas. La edad media (DE) de los pacientes es de 48 (16) años y predominan las mujeres ($n = 9$). La relación general mujer-hombre fue de 1.5:1. Todos los pacientes son hispanos. Nueve de los pacientes nacieron, se criaron y residen en la ciudad de México (2,240 metros sobre el nivel del mar). El resto de los pacientes nos fue transferido de otras partes del país.

Historial médico. Se encontró una historia pasada de trombosis venosa profunda (TVP) y/o una historia de embolia pulmonar aguda (TEP) en 36% y 40% de los pacientes respectivamente. Trece por ciento de las mujeres en edad reproductiva (2/15) había tomado en algún momento anticonceptivos orales y había 2.26 nacimientos por mujer en la misma población. Cuatro pacientes eran o habían sido fumadores, pero no había en ellos evidencias funcionales de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Otros diagnósticos asociados incluyan: Obesidad (2), diabetes mellitus (1) e hipertensión arterial sistémica (3).

Síntomas y hallazgos físicos. La frecuencia de los síntomas al momento del diagnóstico (cateterización inicial) fue la siguiente: disnea (100%); dolor en el pecho (66.6%); ortopnea (46.6%); disnea paroxística nocturna (26.6%), síncope o quasi-síncope (26%) y hemoptisis (20%). El tiempo medio (DE) desde que ocurre la presentación del primer síntoma hasta el momento del diagnóstico de HPTE fue de 3.07 (2.87) años (con un rango de un mes a 10 años). La condición funcional de los pacientes al momento del diagnóstico de acuerdo con la clasificación de la Asociación Cardiológica de Nueva York (*New York Heart Association*) fue la siguiente: Ninguno de los pacientes se encontraba en clase I, 20% en clase II, 60% en clase III y 20% de ellos en clase IV. Los hallazgos físicos de los pacientes con TEPC fueron aquellos que generalmente se encuentran en cualquier paciente con hipertensión pulmonar. En todos los casos se reportó un incremento del segundo ruido del corazón (P2). Se encontró un leve soplo sistólico pulmonar en 33% de los pacientes. Se verificó una regurgitación tricúspide en 40% de ellos e insuficiencia pulmonar en 33% de los pacientes. En tres pacientes se reportó un soplo continuo en los campos pulmonares durante la inspiración. En 60% de los pacientes se halló edema periférico

y se encontró hepatomegalia y cianosis en 73% y 40% de ellos respectivamente.

Estudios diagnósticos. La radiografía de tórax (posición PA) mostró los típicos cambios asociados con la hipertensión arterial pulmonar propiamente dicha; prominencia de la arteria pulmonar principal y vasos hilares agrandados en todos los casos. El diámetro medio (DE) de la arteria pulmonar principal derecha en el espacio interlobar fue de 19.7 mm (normal \leq 16 mm) y la media del índice PL/T (diámetro lobar pulmonar/diámetro transverso máximo del tórax) fue de 40 (5) (normal \leq 38%).¹³ La media del índice cardio-torácico del grupo fue de 55 (4%). Ninguno de los pacientes presentaba derrame pleural. El electrocardiograma mostró un ritmo sinusal y evidencias de hipertrofia ventricular derecha. En 86% de los pacientes se encontraron signos de falla ventricular derecha (por ejemplo: la inversión de la onda T con o sin depresión ST en las derivaciones precordiales derechas).¹⁴ El ecocardiograma confirmó hipertrofia ventricular derecha y mostró grados variables de dilatación ventricular derecha. La función ventricular sistólica izquierda se consideró normal en todos los casos. La media (DE) de la fracción de la eyeción ventricular fue de 59 (12%).

Los resultados de las variables de la función pulmonar se muestran en el cuadro 1. En la mayoría de los pacientes, los volúmenes pulmonares fueron normales. Existió evidencia de una leve restricción pulmonar (C.V. y CPT < 80% de lo predicho) en cuatro pacientes, y también en cuatro de ellos se vio una obstrucción de la vía aérea (VEF₁/CVF < 70%). Ninguno de estos pacientes era fumador. Se encontró hipoxemia leve a moderada en todos los pacientes e hipocapnea en todos ellos con excepción de dos. Los valores medios (DE) normales para México son: PaO₂ = 8.99 (0.33) kPa; Pa CO₂ = 4.66 (0.33) kPa.¹⁵ El espacio muerto (Vd/Vt) al igual que el cortocircuito (Qs/Qt) estaban incrementados en todos los pacientes. La media (DE) de hemoglobina y los niveles del hematócrito fueron de 160 (25) g/L y 0.49 (0.074%) respectivamente. Los anticuerpos antinucleares fueron positivos en títulos bajos en un solo paciente y el conteo de plaquetas fue normal.

Los defectos de perfusión hallados en el gammagrama de perfusión/ventilación del pulmón fueron los siguientes: defecto lobar simple restringido a un solo pulmón en 11% de los casos, defectos unilaterales múltiples de pulmón en 33% y defectos bilaterales múltiples de perfusión en pulmón en 56% de los pacientes. El angiograma de pulmón confirmó anomalías vasculares proximales de las arterias pulmonares mayores, incluyendo: estrechamiento vascular abrupto y obstrucción vascular completa, defectos de embolsamiento, retículos o bandas con o sin dilata-

Cuadro 1. Variables de la función pulmonar y hallazgos hemodinámicos al inicio del estudio.

Variable	Medidas (DS)
Edad (años)	48.2 (16)
Sexo (Masculino/Femenino)	6/9
CV % (predictivo) predicho	83 (25)
CPT % (predictivo) predicho	79 (11)
VEF ₁ % (predictivo) predicho	74 (24)
VEF ₁ /CVF %	76 (11)
Arterial PO ₂ , kPa	6.93 (0.8)
Arterial PCO ₂ , kPa	3.99 (0.8)
Arterial pH	7.46 (0.05)
Vd/Vt %	0.47 (0.09)
Qs/Qt %	9.75 (3.8)
(a-v)DO ₂ vol %	5.7 (2.3)
Hct %	49.4 (7.4)
PAM, kPa	13.72 (2.26)
PAD, kPa	1.22 (0.62)
PDFVD, kPa	1.71 (0.77)
PAP, kPa	6.93 (2.13)
PCP, kPa	1.53 (0.87)
PAd-PCP, kPa	2.67 (1.59)
IC L.min ⁻¹ .m ²	3.09 (0.81)
RVP dinas seg	921 (590)
FE VI %	59.3 (12)

Abreviaturas: VC: Capacidad vital, TLC: Capacidad pulmonar total, FEV1: Volumen espiratorio forzado en un segundo, FVC: Capacidad vital forzada, Vd/Vt: espacio muerto fisiológico, Qs/Qt: Corto circuito intrapulmonar, (a-v) DO₂: Diferencia en el contenido de oxígeno arterial-venoso, Hct: Hematócrito; PO₂: Presión de oxígeno, PCO₂: Presión de dióxido de carbono, PMA: Presión arterial pulmonar media, PAD: presión auricular derecha, PDF VD: Presión diastólica final ventrículo derecho, PAP: Presión arterial pulmonar media, PCP, Presión capilar pulmonar, PDAP, Presión pulmonar diastólica arterial, CI: Índice cardiaco, RVP: Resistencia vascular pulmonar, LVEF: Fracción de eyeción ventrículo izquierdo.

ción post-estenótica. La mayoría de estas anormalidades era bilateral.

Observaciones hemodinámicas. Las variables hemodinámicas en los pacientes con TEPC al momento del cateterismo diagnóstico se resumen en el cuadro 1. Los pacientes como grupo tuvieron hipertensión arterial severa. Los valores medios (DE) hemodinámicos fueron los siguientes: la media de la presión arterial pulmonar (PAP) fue de 6.93 (2.13) kPa (con un rango de 3.86 a 11.33), la media de la presión auricular derecha (PAD) fue de 1.19 (0.62) kPa (con un rango de 0.45 a 2.9) y la presión diastólica final del ventrículo derecho (PDFVD) fue de 1.71 (0.79) (con un rango de 0.76 a 3.73). La media de la presión capilar pulmonar (PCP) fue de 1.53

(0.87) kPa (con un rango de 0.37 a 3.19). La media del índice cardiaco (IC) fue de 3.09 L.min⁻¹.m² (con un rango de 1.65 a 4.3) y la media calculada para la resistencia vascular pulmonar (RVP) fue de 921 (590) dinas.s.cm⁻⁵. La media de la presión arterial sistémica (PAS) fue de 13.72 (2.26) kPa (con un rango de 11.06 a 15.99). Se encontró una elevada PCP (1.99 kPa) en 33% de los pacientes bajo la presencia de una función sistolocavitaria normal, como lo evaluó el ecocardiograma. Además, los pacientes con ortopnea tuvieron una PCP significativamente ($p < 0.01$) más elevada (2.4 [0.66] kPa) que sus contrapartes sin la presencia de este síntoma (0.93 [0.39] kPa). La resistencia vascular pulmonar no se modificó por la aplicación de oxígeno en el grupo total (RVP antes: 909 (490), después: 842 (520) dinas.s.cm⁻⁵, $p = \text{n.s.}$ (no significativa).

Sobrevida. Para mayo de 1994, 14 de los 15 enfermos con TEPC habían muerto, con una media de 2.63 (2.2) años a partir del diagnóstico. Ya sea únicamente por falla ventricular derecha (12/14) o combinada con otros eventos (sangrado gastrointestinal: 2) fueron las causas de los decesos. Se condujeron estudios *post mortem* en dos de los cinco pacientes que fallecieron en el hospital. Estos estudios confirmaron la existencia de una obstrucción considerable de la arteria pulmonar principal causada, en ambos casos, por trombosis organizadas. Solamente 3 pacientes sobrevivieron más de 5 años a partir del diagnóstico y sólo uno está aún vivo después de 4.41 años.

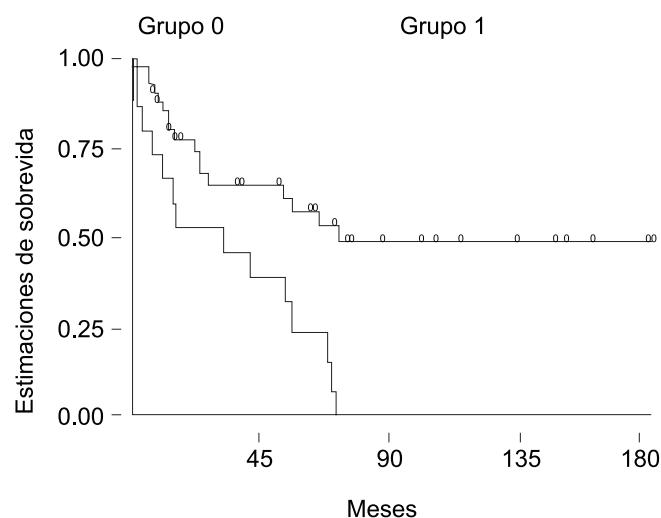


Figura 1. Sobrevida en hipertensión arterial pulmonar tromboembólica crónica. Las estimaciones de sobrevida Kaplan-Meier en pacientes con TEPC (1), son comparadas con las de adultos con hipertensión pulmonar primaria¹⁶ (0). Las estimaciones de la mediana de sobrevida son 2.16 años (95% CIs; 0.08 a 5.91 años) y 3.12 años (95% CIs; 0.05 a 13.25 años) respectivamente ($\chi^2 \log rank = 10.03, p < 0.0015$).

Las estadísticas sobre la sobrevida y la duración del seguimiento para los quince pacientes evaluados se muestran en la *figura 1*. En comparación, la sobrevida de los pacientes con TEPC se puede equiparar con la de 42 pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar primaria (promedio de edad = 28 (9) años) también con seguimiento en nuestra institución.¹⁶ La sobrevida media para todo el grupo de TEPC fue de 2.16 años (IsC de 95%: 0.08 a 5.91 años), lo cual resulta estadísticamente diferente de los 3.12 años de la sobrevida media (IsC de 95%; 0.5 a 13.25 años) de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria (rango del log de Chi² = 10.03, p < 0.0015). Para evaluar el efecto ajustar independiente de la edad y el diagnóstico, realizamos un análisis multivariado (modelo de riesgo proporcional de Cox) combinando pacientes de ambas series (n = 57). En este análisis, el diagnóstico de TEPC se asoció de manera significativa con la mortalidad (relación de azar = 4.73; p < 0.002) mientras que la edad no resultó asociada (relación de azar = 0.98; p = 0.22).

Factores asociados con la sobrevida en TEPC (Análisis univariado y multivariado). Utilizando modelos de Cox de variable única, ninguna de las variables ingresadas, ya fueran demográfica, clínica, funcional o hemodinámica, resultó un predictor significativo de la mortalidad. Después del ajuste por edad de los pacientes, el espacio muerto fisiológico incrementado (tasa de riesgo: 5.43) fue la única variable significativa asociada con la mortalidad. También, aunque no estadísticamente significativa, el género femenino (tasa de riesgo: 0.23) tuvo efecto protector contra el riesgo de muerte, mientras que la clase IV de la Asociación Cardiológica de Nueva York (tasa de riesgo: 4.35), un valor bajo de PaO₂ deprimido (tasa de riesgo: 2.08), y un nivel disminuido de oxígeno (tasa de riesgo: 3.85) estuvieron todos asociados con un creciente riesgo de muerte (*Cuadro 2*). A continuación, el modelo de riesgos proporcionales se utilizó en análisis multivariados. Cualquier variable del cuadro 2 cuyo valor fuera de p < .025 se consideró como candidata para el modelo multivariado, pues el uso de un nivel más tradicional (tal como 0.05) a menudo fracasa en identificar variables que se sabe que son importantes.^{17,18} Cuando se confrontaron todas las variables a la vez, el género femenino (tasa de riesgo: 0.08) y un disminuido contenido de oxígeno arterial (tasa de riesgo: 13.9) siguieron estando significativamente asociados con la mortalidad. En el *cuadro 2* se muestran las relaciones ajustadas de tasas de riesgo y sus IsC de 95%.

DISCUSIÓN

La hipertensión arterial pulmonar tromboembólica crónica (TEPC) es un término propuesto por Moser KM y otros

para describir una forma de hipertensión arterial progresiva y severa que, si bien es rara, puede ocurrir después de un curso aberrante de tromboembolia pulmonar.^{1-3,5}

Cuadro 2. Análisis relacionado a la sobrevida tiempo-edad ajustado a las variables seleccionadas.

Variable	Relación de riesgo (95% CI) p
Datos demográficos	
Sexo (femenino)	0.23 (0.05 to 1.14) 0.06
NYHA clase funcional (IV vs II y III)	4.35 (0.48 to 39.2) 0.17
Edema periférico	1.46 (0.38 to 5.62) 0.54
Síncope	1.29 (0.38 to 4.32) 0.65
Paroxismo nocturno	
Disnea	1.55 (0.39 to 6.08) 0.49
Ortopnea	1.82 (0.44 to 7.54) 0.37
Pruebas de función pulmonar	
CV % predictivo (< 80%)	0.43 (0.09 a 1.96) 0.26
VEF ₁ % predictivo (< 80%)	0.67 (0.18 a 2.51) 0.53
Vd/Vt % (> 0.47)	5.43 (1.03 a 28.4) 0.04
Arterial PO ₂ , kPa (< 6.93)	2.08 (0.57 a 7.57) 0.24
CaO ₂ Vol % (< 17 vol %)	3.85 (0.72 a 20.5) 0.10
CvO ₂ Vol % (< 11.5 vol %)	2.01 (0.52 a 7.77) 0.28
Variables hemodinámicas	
PAD, kPa (> 1.19)	0.44 (0.09 a 2.08) 0.27
PDFVD, kPa (> 1.66)	0.74 (0.19 a 2.75) 0.63
PAP, kPa (> 6.93)	0.84 (0.18 a 3.83) 0.81
PAPM, kPa (< 13.72)	1.01 (0.93 a 1.11) 0.59
PCP, kPa (> 1.53)	2.89 (0.28 a 29.9) 0.33
IC L.min.m ² (< 3 L.min.m ²)	0.59 (0.11 a 3.14) 0.50

Abreviaturas: NYHA: Asociación Cardiológica de Nueva York clase funcional; CaO₂: contenido de oxígeno arterial; CvO₂: contenido de oxígeno venoso, el resto de las abreviaturas como en el *cuadro 1*.

+ Probabilidad de logaritmo ≤ 19.256; χ² (6) = 13.27, p < 0.039.

Cuadro 3. Análisis multivariable relacionado a mortalidad para variables seleccionadas.

Variable	Relación de Riesgo (95% Intervalo de confianza)	Regresión 1 +	p <
Edad	0.96 (0.91 a 1.01)		0.14
Sexo	0.08 (0.006 a 0.98)		0.049
NYHA	2.28 (0.21 a 24.9)		0.45
Vd/Vt	1.84 (0.25 a 13.19)		0.49
CaO ₂	13.9 (1.17 a 165)		0.039
PaO ₂	0.67 (0.10 a 4)		0.64

Abreviaturas: NYHA: Asociación Cardiológica de Nueva York clase funcional; Vd/Vt, espacio muerto fisiológico; CaO₂, contenido de oxígeno arterial.

^{7,20-22} TEPC representó aproximadamente el 5% (21/450 pacientes) de todas las formas de (primaria y secundaria) de hipertensión arterial pulmonar (HAP) vistas en nuestro departamento entre 1978 y 1991. El potencial para el tratamiento definitivo y el creciente reconocimiento, han aumentado el número de pacientes con esta condición en los años recientes, y han surgido preguntas acerca de la historia natural de la enfermedad y el impacto de un procedimiento quirúrgico aún riesgoso tal como lo es la tromboendarterectomía pulmonar.

La población del presente estudio es un grupo de pacientes cuidadosamente seleccionado, en los cuales el diagnóstico de TEPC con obstrucción central y de los vasos mayores se estableció razonablemente bien, mediante criterios de inclusión. Para el momento del diagnóstico y el seguimiento, la tromboendarterectomía pulmonar no se encontraba aún disponible en nuestra institución y, por lo tanto, estos pacientes sólo fueron tratados con el modo formal de anticoagulantes orales a largo plazo. En los años recientes, sin embargo, la tromboendarterectomía pulmonar se ha convertido en una forma potencial de tratamiento para esos pacientes: tal como se ha mencionado en la sección de métodos, cinco de los 21 pacientes seleccionados se excluyeron del presente estudio porque recibieron con éxito este tipo de terapia. Al momento de la tromboendarterectomía pulmonar, el diagnóstico de TEPC confirmó que estos pacientes presentaban una completa obstrucción de las arterias pulmonares por trombos bien organizados. La confirmación del diagnóstico por medio de patología se estableció también por medio de la necropsia de aquellos pacientes que fallecieron en el hospital. Dada la seguridad del diagnóstico y el periodo relativamente largo de seguimiento, creemos que el grupo de pacientes del presente estudio, si bien limitado en número por los estrictos criterios de selección, representa una población adecuada para aprender acerca de la historia natural (no tratada quirúrgicamente) de la TEPC.

Caracterización clínica. Con respecto a la caracterización clínica de la enfermedad, nuestros resultados son muy similares a los reportados previamente.¹⁻⁴ Como en estos estudios, la evidencia clínica para trombosis venosas profundas y/o historias bien definidas de embolia pulmonar aguda se encontró presente en sólo un 36% y un 40% de estos pacientes respectivamente. La disnea fue el síntoma universal de nuestra población, y en muchos de los pacientes una falta de respiración, discapacitante y progresiva fue la única queja al momento del diagnóstico. Tanto un bajo gasto cardíaco como un incremento del espacio muerto pueden explicar la presencia de este síntoma.^{1,3} El dolor de pecho relacionado con el esfuerzo (66.6%), la hemoptisis (20%) y el síncope o cuasi-síncope (26%) también estuvieron presentes. Es

interesante acotar que tanto la ortopnea como la disnea paroxística nocturna se reportaron también en nuestro estudio en una significativa proporción de pacientes (46% y 26% respectivamente).

Estos síntomas se atribuyen generalmente a una falla congestiva ventricular izquierda; sin embargo, en el establecimiento de la TEPC éstos podrían ser el reflejo de una severa disfunción ventricular derecha, tal como se ha visto en pacientes con otras formas serias de hipertensión arterial pulmonar.¹⁹ Los hallazgos físicos en nuestros pacientes son los que se encuentran normalmente en cualquier paciente que presente hipertensión arterial pulmonar y disfunción ventricular derecha.^{1-4,16,19} El murmullo característico y continuo sobre los campos pulmonares y los grados variables de disfunción ventricular derecha que se ve acentuado en la inspiración^{1-3,20} se encontraron en sólo tres de nuestros pacientes. Las observaciones radiológicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas del *cor-pulmonale* (es decir, hipertrofia ventricular derecha) en nuestros pacientes apoyan la cronicidad de la enfermedad y también destacan el hecho de que, desafortunadamente, la mayoría de los pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (TEPC) buscan una atención médica tardía en el curso de su enfermedad.

Hemodinámica pulmonar. Las observaciones hemodinámicas son también similares a aquellas que se habían descrito previamente.¹⁻⁴ Los pacientes con TEPC de nuestro estudio presentaban hipertensión arterial pulmonar severa y grados variables de disfunción ventricular derecha tal como fue evaluado a través del incremento de la presión diastólica final del ventrículo derecho y/o el decremento del índice cardíaco. Las bases patofisiológicas para la hipertensión arterial pulmonar en esta patología se han ya establecido previamente.^{14-21,22}

El incremento de la resistencia vascular pulmonar que ocurre en la TEPC se debe principalmente a la obstrucción mecánica de la circulación pulmonar impuesta por la tromboembolia pulmonar no resuelta, pero se cree que existen también otros factores que pueden tener importancia. Las biopsias a pulmón abierto obtenidas en el momento de la tromboendarterectomía en los pacientes con TEPC han demostrado significativos cambios vasculares estructurales en la red vascular no obstruida de estos pacientes. Estos cambios morfológicos y vasculares en la microvasculatura han variado de hipertrofia medial hasta lesiones "plexiformes". Este remodelamiento vascular en los vasos "abiertos" parece ser el resultado de hipertensión arterial *per se* y representa las bases morfológicas que explicarían el relativamente bajo deterioro hemodinámico que ocurre en la mayoría de los pacientes con TEPC.^{1-3,21,22} Otros factores, tal como vasoconstricción hipoxica, no parecerían jugar un papel

significativo en la génesis de la hipertensión arterial pulmonar, por cierto, la resistencia vascular pulmonar no se modificó por la aplicación de oxígeno a nuestros pacientes. Sin embargo, el papel de la hipoxia crónica sobre el remodelamiento de la vasculatura pulmonar y en el incremento de la resistencia vascular pulmonar en la TEPC aún sigue siendo desconocido.

Aunque el nivel de la presión arterial pulmonar media en la TEPC es similar al encontrado en pacientes con hipertensión pulmonar primaria,^{16,19,23} es nuestra impresión que los pacientes con TEPC tienden a presentar más bajos niveles de presión diastólica arterial pulmonar que los pacientes que presentan hipertensión pulmonar primaria (HPP). Para enfatizar este punto, hemos comparado la línea base de las presiones arteriales pulmonares de pacientes adultos con hipertensión pulmonar primaria ($n = 42$) de nuestra población¹⁶ con aquellos pacientes que presentaban TEPC y quienes habían tenido una tromboendarterectomía en nuestra institución ($n = 15$). Aún cuando la media de la presión arterial pulmonar es la misma para ambos grupos (TEPC = 8.1 [1.45] kPa, HPP = 8.66 [2.39] kPa, $p = \text{n.s.}$), los pacientes que presentan TEPC tienen una presión pulmonar diastólica más baja (5.06 [1.06] vs 6.26 [1.86] kPa, $p < 0.02$) que los pacientes con hipertensión pulmonar primaria (HPP). Del mismo modo, la presión pulmonar de pulso (la presión pulmonar sistólica menos la presión pulmonar diastólica) es más alta en el grupo de pacientes con TEPC (8.74 [(1.99] vs 6.66 [2.26] kPa, $p < 0.03$). En otras palabras, en los pacientes con TEPC el componente sistólico de la presión arterial pulmonar parece presentar una mayor importancia. Esto no representa un descubrimiento inesperado, pues ya se ha establecido que los cambios sistólicos en el trazado de la arteria pulmonar se han asociado con cambios en las características de elasticidad de vasos pulmonares mayores y elásticos, en tanto que el componente diastólico refleja de una manera más apropiada la existencia o no de obstrucción vascular a nivel microvascular al final de la diástole.^{24,25} Es interesante observar este tipo de comportamiento del trazo de la presión arterial pulmonar es similar a su contraparte experimental de la obstrucción vascular central y periférica en modelos caninos de hipertensión arterial pulmonar.²⁶ Si bien es especulativa, esta observación podría ser importante. El simple análisis del trazado de la presión pulmonar podría ser útil para diagnósticos diferenciales al igual que para propósitos de pronósticos. Los pacientes con hipertensión pulmonar primaria siempre presentarán un significativo componente diastólico en su presión pulmonar arterial media; en tanto que para los pacientes con TEPC este componente no es habitualmente importante. Más aún, si en un paciente dado que presenta TEPC, este componente

diastólico se ve significativamente incrementado, se puede entonces asumir que podría haber ocurrido el remodelamiento vascular a nivel de la microvasculatura vascular en el lecho vascular no obstruido de este paciente. La existencia de estos cambios vasculares hipertensivos en los vasos abiertos puede explicar el deterioro que estos pacientes experimentan en el tiempo durante el periodo pre-operatorio,²¹ así como la existencia de esta sustracción vascular después de la tromboendarterectomía²² y, finalmente, ellos podrían influir en el comportamiento hemodinámico inmediato al post-operatorio de algunos de estos pacientes.²¹

Recientemente, se ha demostrado que estas lesiones se pueden resolver con el transcurso del tiempo mediante el alivio de la hipertensión arterial pulmonar.²²

Sobrevida. La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica es una forma relativamente extraña de hipertensión arterial pulmonar crónica secundaria y representa uno de esos pocos ejemplos de la medicina en los cuales un exitoso enfoque terapéutico para la condición patológica se hace disponible antes de que se pueda elucidar la patogénesis precisa y la historia natural de la enfermedad. De igual forma, la mayoría de la información disponible con respecto a la sobrevida en esta enfermedad se ha extrapolado a partir de otros estudios sobre la sobrevida en embolias pulmonares.¹⁻⁴ Uno de los estudios que se cita con mayor frecuencia es el de Riedel,²⁷ en el cual 76 pacientes que presentaban diversas formas de enfermedad pulmonar tromboembólica se siguieron desde uno a quince años. De acuerdo con la presentación clínica, estos pacientes se clasificaron en cuatro grupos: embolia pulmonar aguda, hipertensión pulmonar sub-aguda, hipertensión pulmonar recurrente, e hipertensión pulmonar oculta. Los resultados y las conclusiones importantes de ese estudio fueron: primero, que una significativa hipertensión pulmonar (PAP [presión arterial pulmonar] > 3.99 kPa) es una complicación rara de la embolia aguda, subaguda e incluso de la recurrente. Segundo, que es en el grupo de pacientes con embolia pulmonar oculta donde se encuentra, a partir de la primera examinación, una significativa hipertensión pulmonar. La muerte debida a hipertensión arterial pulmonar fue también proporcionalmente más alta en este grupo. Finalmente, cuando se combinan estos cuatro grupos clínicos, la mortalidad se correlacionó con el nivel de la presión arterial pulmonar y con la presencia de falla en el ventrículo derecho. En una extensa sección de este estudio, se agregaron 71 pacientes más a las series originales, para obtener un total de 147 pacientes. Al hacer esto, fue posible evaluar la sobrevida acumulada de los pacientes con embolia pulmonar, de acuerdo con el nivel de la presión arterial pulmonar media. A partir de este análisis, queda claro que los pacientes que

presentaron una presión arterial pulmonar por encima de los 5.33 kPa, la cual corresponde al nivel de presión que generalmente se observa en pacientes con TEPC tuvieron una probabilidad de sobrevida de sólo 30% a los cinco años. Más aún, cuando la presión arterial pulmonar media es mayor que 6.66 kPa, la posibilidad de sobrevida sólo decrece un 10%. Aunque nuestro estudio se restringió a pacientes en los cuales se estableció un diagnóstico de TEPC (con obstrucción de los vasos mayores), los pacientes como grupo tuvieron un nivel medio (DE) de presión arterial pulmonar (6.93 [2.3] kPa) que corresponde a una probabilidad de sobrevida de cinco años de menos de 20%, tal como había sido predicho por el estudio de Riedel y col.²⁷

Factores asociados con la sobrevida. Los resultados de los análisis univariados y multivariados del presente trabajo mostraron que las variables con significado fisiológico, tal como un incremento en el espacio muerto fisiológico y un decremento del contenido de oxígeno arterial, podrían estar relacionadas con un aumento en el riesgo de muerte. Para nuestra sorpresa, ninguna otra variable funcional o hemodinámica estuvo asociada con el mencionado riesgo. Nosotros no tenemos una explicación clara para este hallazgo, pues las variables hemodinámicas, en particular las que reflejan una disfunción ventricular derecha, han demostrado ser importantes en otros modelos humanos de hipertensión arterial pulmonar.^{16,23,28} Creemos que nuestro análisis del presente estudio cuenta con dos limitaciones. En primer lugar, el reducido número de pacientes y la naturaleza retrospectiva del estudio; y en segundo lugar, que el perfil hemodinámico de estos pacientes al ingreso en la TEPC es bastante homogéneo. Dadas las limitaciones antes mencionadas, es difícil obtener cualquier conclusión firme con respecto a los factores asociados con la sobrevida en los casos de TEPC. A pesar de que el nivel de presión arterial pulmonar (PAP) en los pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica pueda parecer más bajo que el observado en pacientes adultos con hipertensión arterial primaria¹⁶ (6.93 [2.13] vs 8.66 [2.39] kPa), la expectativa de sobrevida en la TEPC es peor que aquella de la hipertensión pulmonar primaria (HPP) (*Figura 1*) de acuerdo con el análisis multivariado que realizamos, esta diferencia en la sobrevida no parecería explicarse solamente debido a los diferentes rangos de edades de las dos series. Si bien especulativa, otra explicación posible sería que, tal como lo hemos discutido previamente, la poscarga del ventrículo derecho puede diferir en ambos modelos de enfermedad e influenciar su sobrevida. En otras palabras, la poscarga del ventrículo derecho es mayor que la presión arterial pulmonar y que la resistencia vascular pulmonar. La impedancia de la salida del ventrículo derecho está tam-

bien influenciada por la distensibilidad vascular pulmonar y el flujo pulsátil. En particular, la eficiencia del ventrículo derecho para funcionar como una bomba se encuentra significativamente influenciada por las características de elasticidad de la vasculatura pulmonar,^{26,29} y la constreñimiento o la obstrucción (tal como en la TEPC) produce más poscarga dinámica del ventrículo derecho que la obstrucción de la microvasculatura del pulmón (como en la hipertensión pulmonar primaria) para una elevación similar de la presión.²⁶ Sin embargo, el presente estudio no permite extraer ninguna conclusión firme con respecto a lo anterior, y la posibilidad de una distinta poscarga ventricular derecha en éstas dos enfermedades continúa siendo sólamente especulativa.

REFERENCIAS

1. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1735-1743.
2. Moser KM, Fedullo PF, Auger WR. Results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic, major vessel Thromboembolic pulmonary hypertension. In Weir EK, Archer SL, and Reeves JT, eds. *The Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Inc., 1992: 311-329.
3. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF, Jamieson SW. chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical picture and surgical treatment. *Eur Respir J* 1992; 5: 334-342.
4. Rich S, Levitsky S, Brundage BH. Pulmonary hypertension from chronic pulmonary thromboembolism. *Ann Int Med* 1985; 103: 844-850.
5. Daily PO, Johnston GG, Simmons CJ, Moser KM. Surgical management of chronic pulmonary embolism: surgical treatment and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79: 523-531.
6. Utley JR, Spragg RG, Long WB, Moser KM. Pulmonary endarterectomy for chronic Thromboembolic obstruction: Recent surgical experience. *Surgery* 1982; 92: 1096-1102.
7. Jamieson SW, Auger WR, Fedullo PF, Channick RN, Kriett JM, Tarazi RY, Moser KM. Experience and results with 150 pulmonary thromboendarterectomy operations over a 29-month period. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 116-27.
8. Barragán R, Palomar A, Gómez A, Martínez-Guerra ML, Salas J, Cueto G, Gamboa F, Portales A, Molina J, Sandoval J. Tromboendarterectomía pulmonar como tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar crónica secundaria a tromboembolia pulmonar no resuelta. *Arch Inst Cardiol Méx.* 1991; 61: 413.
9. WHO Technical Report Series, No. 213, 1961 (Report of the WHO Expert Committee on Chronic Cor Pulmonale).
10. Lupi-Herrera E, Sandoval J, Seoane M, Bialostozky D. The role of hydralazine therapy for pulmonary arterial hypertension of unknown cause. *Circulation* 1982; 65: 645-650.

11. Lupi HE, Bialostozky D, Sobrino A. The role of isoproterenol in pulmonary artery hypertension of unknown etiology (primary): short and long-term evaluation. *Chest* 1981; 79: 292-296.
12. Computing Resource Center, STATA, version 3.00. 5th ed. SANTA Monica, CA. 1992.
13. Lupi HE, Dumont C, Tejada V, Horowitz S, Galland F. A radiologic index of pulmonary arterial hypertension. *Chest* 1975; 68: 28-31.
14. Zuckerman RM, Rodriguez MI, Sodi-Pallares D, Bisteni A. Electrocardiography of acute cor pulmonale. *Am Heart J.* 1950; 40: 805-824.
15. Martínez-Guerra ML, Fernández BP, Balvanera A. Valores normales de algunas medidas de la función respiratoria en la Ciudad de México. *Prensa Med Mex.* 1973; 38: 1-5.
16. Sandoval J, Bauerle O, Gomez A, Palomar A, Martinez-Guerra ML, Furuya ME. Primary pulmonary hypertension in children. Clinical characterization and survival. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 466-74.
17. Hosmer Jr DW, Lameshow S. Applied logistic Regression. New York: John Wiley & Sons Inc.; 1989.
18. Mickey RM, Greenland S. The impact of confounded selection criteria on effect estimation. *Am J of Epidemiol* 1989; 129: 125-137.
19. Rich S. Primary pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 1988; 31: 205-238.
20. Auger WR, Moser KM. Pulmonary flow murmurs: A distinctive physical sign found in chronic pulmonary thromboembolic disease. *Clin Res* 1989; 37: 145A.
21. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 103: 685-92.
22. Moser KM, Metersky ML, Auger WR, Fedullo PF. Resolution of vascular steal after pulmonary thromboendarterectomy. *Chest* 1993; 104: 1441-4.
23. Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, Gómez A, Martinez-Guerra ML, Beltrán M, Guerrero L. Survival in primary pulmonary hypertension; Validation of a prognostic equation. *Circulation* 1994; 89: 1733-1744.
24. Harvey R, Enson Y. Pulmonary vascular resistance. *Adv Int Med* 1969; 15: 73.
25. Harvey R, Enson Y. A reconsideration of the origins of pulmonary hypertension. *Chest* 1971; 59: 82.
26. Calvin Jr JE, Baer RW, Glantz SA. Pulmonary artery constriction produces a greater right ventricular dynamic afterload than lung microvascular injury in the open chest dog. *Circ Res* 1985; 56: 40-56.
27. Riedel M, Staneck V, Widimsky J, Prerovsky I. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151-158.
28. D'Alonso GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT, Levy PS, Pietra GC, Reid LM, Reeves JT, Rich S, Vreim CE, Williams GW, Wu M. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results of a national prospective study. *Ann Int Med.* 1991; 115:343-349.
29. Piene H, Sund T. Flow and power output of right ventricle facing load with variable input impedance. *Am J Physiol* 1979; 6: H125.

