

Correspondencia: Ricardo J Gené  
Dirección Postal: Córdoba 2351, Piso 7,  
1120, CABA, Argentina  
e-mail: rjgene@gmail.com

## Caso: HIPERTENSIÓN PULMONAR CRÓNICA TROMBOEMBÓLICA

**Autores:** Gené RJ<sup>1</sup>; Vázquez Blanco M<sup>2</sup>; Palma I<sup>1</sup>; Atienza A<sup>2</sup>; Cánave J<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina, División Neumonología

<sup>2</sup>División Cardiología, Hospital de Clínicas José de San Martín; Universidad de Buenos Aires

<sup>3</sup>Servicio de Neumonología, Fundación Favaloro, Buenos Aires

### Presentación del caso

Se trata de una mujer de 55 años que ingresó al hospital el 10 de Diciembre de 2008 por disnea de reposo. Fumadora (40 pack/y) en tratamiento con carbamazepina por epilepsia, miomatosis uterina y antecedente de bronquitis crónica desde hacía varios años.

Como antecedentes de la enfermedad actual refirió disnea en clase funcional II-III y descenso de peso de 11 KG durante el último año. Presentó progresión de su disnea a Clase funcional III, que comenzó 20 días antes del ingreso con aumento del diámetro de Membrana Interna (MMI), progresando a clase funcional IV los últimos 3 días. Asociado a dicho cuadro presentó tos con expectoración mucopurulenta, por lo que consultó a la guardia del Hospital de Clínicas.

Al ingreso se la encontró taquipneica, con desaturación arterial de 77% respirando aire ambiente, subfebril, taquicárdica (120/pm), tenía leucocitosis y una radiografía anormal (Figura 1).

### Discusión Clínica

*Profesor Ricardo J. Gené:* Dra. Palma, ¿puede comentarnos cómo se interpretó la radiografía?

*Dra. Ileana Palma:* En guardia se interpretó que presentaba una opacidad anormal, heterogénea en campo inferior derecho y signos radiológicos de hipertensión pulmonar con importante cardiomegalia, arco medio muy saliente y agrandamiento marcado de las arterias pulmonares hiliares bilaterales (Figura 1).

*Dr. Gené:* ¿El examen físico demostró anormalidades de importancia?

*Dra. Palma:* La paciente impresionaba seriamente enferma, lúcida sin foco motor ni signos meníngeos anormales, con una tensión arterial:

150/100, frecuencia cardíaca: 120/min, frecuencia respiratoria: 32/min, temperatura axilar: 37° C. En el examen cardiovascular se auscultaban R1 y R2 en los 4 focos alejados, silencios libres, aumento de intensidad del R2 con desdoblamiento fijo del mismo, R2 palpable con matidez en foco pulmonar, Dressler +, sin R3 ni signos de falla de bomba. A la auscultación pulmonar, hipoventilación bibasal a predominio derecho.

*Dr. Gené:* ¿Qué interpretación del cuadro se hizo inicialmente?

*Dra. Palma:* Se interpretó como una paciente con EPOC reagudizada y se inició tratamiento antibiótico empírico con amoxicilina clavulánico. También se sospechó que podría presentar tromboembolismo pulmonar (TEP) debido a la descompensación brusca y las imágenes de hipertensión pulmonar. Dr. Gené ¿el diagnóstico de TEP es fácil de confirmar en una paciente con EPOC e hipertensión pulmonar (HTP)?

*Dr. Gené:* Estamos frente al dilema diagnóstico de TEP en una paciente con EPOC e HTP. Cuando los enfermos con EPOC presentan una descompensación brusca, el TEP es una causa posible de la misma, pero todos los síntomas y signos que se



Figura 1.

encuentran en esos casos pueden ser debidos sólo a la EPOC. En efecto, los pacientes con exacerbación de EPOC tienen con frecuencia aumento de la disnea habitual, taquipnea, taquicardia, hipoxemia, pueden mostrar signos agudos de sobrecarga derecha en el ECG y los centelleogramas de perfusión pueden mostrar áreas de mala perfusión secundarias al enfisema. No siempre se encuentran fácilmente las clásicas áreas segmentarias de mala perfusión bien ventiladas. Últimamente la tomografía axial computarizada (TAC) con protocolo para TEP ha sido sumamente útil en estos casos. Se debe tener presente que cerca del 20% de los enfermos con EPOC exacerbado con aumento brusco de disnea a clase III-IV pueden tener claudicación ventricular izquierda. Se debe sospechar la misma frente a antecedentes de cardiopatía isquémica o infarto agudo de miocardio previos, agrandamiento de ventrículo izquierdo (VI) con desplazamiento del choque de la punta hacia la izquierda, hipoxemia y taquicardia sostenida. La elevación del péptido natriurético permite precisar el diagnóstico. ¿Se pudo hacer TAC precozmente?

*Dra. Palma:* Sí, al pensar en TEP se hizo de inmediato la tomografía, a pesar de que la paciente se hallaba gravemente enferma (Figura 2). El informe de la TAC indica que el parénquima pulmonar muestra engosamientos septales predominantemente en campos superiores sugestivos de patología intersticial. Existen asimismo notables dilataciones arteriales en ambos campos pulmonares predominantemente a nivel hiliar y sobre ambas bases sugestivas de HTP. El mediastino

evidencia extensos trombos, tanto centrales como periféricos, que afectan el tronco principal de la arteria pulmonar derecha y, en menor medida, el tronco común de la izquierda, esta última sobre la rama correspondiente al lóbulo inferior. Se visualizan también, según lo dicho, formaciones tromboticas parietales en las arterias segmentarias de los lóbulos inferiores del lado derecho. En los cortes efectuados a nivel abdominal llama la atención una importante dilatación de la vena cava inferior y un relleno heterogéneo del hígado que puede ser evaluado con técnicas previas a la inyección de contraste y, eventualmente, con ecografía. Podría corresponder a áreas de hipoperfusión hepática por trombosis de la rama derecha hepática, aunque asimismo podría corresponder a áreas de esteatosis parcial o, eventualmente, secundarismo (Figura 2).

*Dr. Gené:* Todos sabemos que la sensibilidad del electrocardiograma (ECG) para diagnosticar hipertensión pulmonar no es elevada. *Dr. Vazquez Blanco,* ¿podría comentar el trazado electrocardiográfico? (Figura 3).

*Prof. Manuel Vázquez Blanco:* El trazado muestra ritmo sinusal, con una frecuencia de 90/minuto. La onda P está aumentada de voltaje, sugiriendo agrandamiento de la aurícula derecha. El eje eléctrico del QRS está desviado hacia la derecha (alrededor de  $+120^\circ$ ). En la derivación V1 el QRS adopta una morfología de tipo qR, lo cual, en ausencia de infarto, sugiere que la presión intraventricular derecha está muy elevada y es de rango sistémico. Las ondas T son negativas en las precordiales derechas y la onda S en la derivación

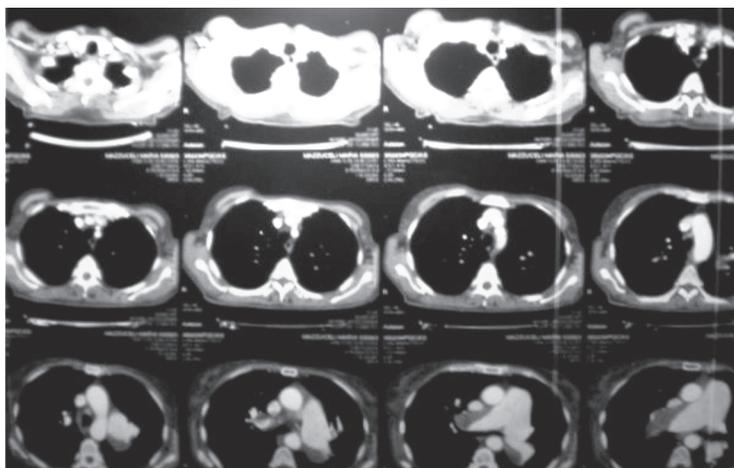


Figura 2. Tomografía axial computarizada con copntraste

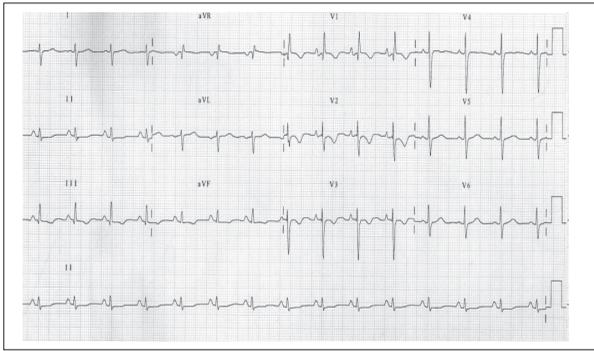


Figura 3. Elocardiograma de ingreso

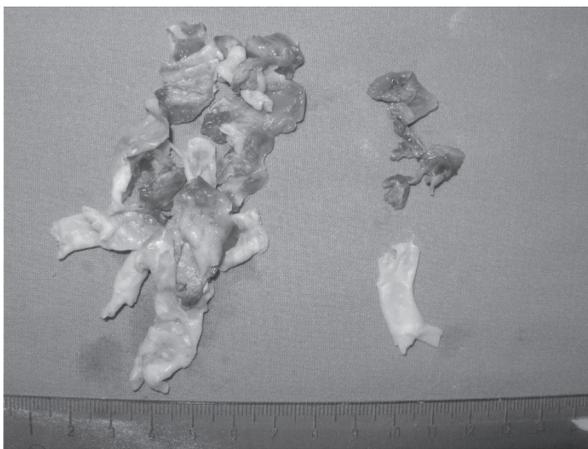


Figura 4. Tromboextracción durante la cirugía

V6 tiene la misma magnitud que la onda R, lo cual es concordante con la sobrecarga de presión que afecta al ventrículo derecho.

*Dr. Gené:* ¿Se realizaron algunos otros estudios al ingreso de la enferma?

*Dra. Palma:* Sí, se hicieron análisis de laboratorio (Tabla 1), un ecocardiograma en la cama del paciente y una espirometría y una medición de difusión de monóxido de carbono (DLCO). El informe del ecocardiograma indicaba: DDVI 40, SIV 13, AI 40, insuficiencia tricuspídea severa con PSAP 110 mmHg, hipertrofia concéntrica del VI, movimiento anómalo del septum, severa dilatación de cavidades derechas, derrame pericárdico leve, arteria pulmonar dilatada con imagen con contraste espontáneo en su interior. La espirometría mostró CVF 2.91 (88%), VEF<sub>1</sub> 1.69 (65%), VEF<sub>1</sub>/CVF = 58%. La DLCO era de 15% del valor teórico (1 sola maniobra).

A posteriori se realizó un ecocardiograma transesofágico (18/12) que mostró dilatación de

Tabla 1. Análisis de laboratorio

	10/12			16/12	
Hto	54%	GOT	23	pH	7.46
GB	20500	GPT	25	pCO <sub>2</sub>	47.2
Plaq.	267000	Bili	0.8	pO <sub>2</sub>	46.3
Urea	48	Fosf.alc	270	Bic	33.4
Cr	0.6	TP	69%	Ex. B.	8.6
Na	139	Kptt	36	Sat.	81.1
K	3.9	DD	1.2	Eritro	2
LDH	560				

cavidades derechas, disfunción del VD, dilatación de arteria pulmonar (32 mm), insuficiencia Tricuspídea moderada con PSAP de 80-85 mmhg. Se descartó Comunicación Interauricular; presentaba foramen oval permeable (FOP) y orejuela sin trombos.

*Dr. Gené:* ¿Cuál fue el tratamiento inicial?

*Dra. Palma:* Se indicó hacer balance negativo, anticoagulación con heparina de bajo peso molecular y tratamiento antibiótico con ceftriaxona + claritromicina. Se mantuvo estable con persistencia de hipoxemia con saturación del 85% al aire ambiente.

*Dr. Gené:* Con esos elementos en ateneo de Neumonología y Cardiología del Hospital de Clínicas se concluyó que, por su historia clínica, la paciente tenía como enfermedad principal tromboembolismo pulmonar recurrente con embolias en las arterias centrales, que probablemente a su ingreso se relacionó con episodios recientes de TEP, pero que era una enfermedad pre-existente de meses de evolución. Ese el motivo de ingreso y su EPOC era una comorbilidad, aunque secundaria en el cuadro clínico actual.

Propusimos en conjunto con el Dr. Vázquez Blanco que el tratamiento de elección para el caso era la tromboendarterectomía. El Dr. Vázquez Blanco agregó que es necesario recordar que en algunas oportunidades el TEP recurrente es secundario a una trombofilia, por lo que en estos casos debe descartarse la existencia de un déficit de antitrombina III, proteína S o proteína C, resistencia a la proteína C, síndrome antifosfolípido, etc<sup>1</sup>. No se pudo estudiar de inicio la trombofilia por hallarse la paciente anticoagulada.

Los factores de riesgo que pueden estar involucrados en forma significativa son la esple-

nectomía, el shunt ventrículo-atrial para el tratamiento de la hidrocefalia, algunos procesos inflamatorios crónicos como la osteomielitis y el Crohn, el tratamiento con hormona tiroidea, y el antecedente de una enfermedad maligna<sup>2-4</sup>. Se decidió consultar el caso con el Dr. Cáneva en la Fundación Favaloro. Dr. Cáneva, ¿puede explicarnos como estudiaron a la paciente y qué encontraron?

*Dr. Jorge Cáneva:* Se estudió a la enferma con miras a decidir la cirugía y para ello se repitió el ecocardiograma Doppler donde se determinó que presentaba HTP severa con PSAP de 99 mm.Hg y con FSVI conservada. Posteriormente se realizó un cateterismo cardíaco derecho con una prueba de vasorreactividad pulmonar y una angiografía pulmonar, complementado con una cinecoronariografía (CCG). Resumidamente se informó: HTP severa, prueba aguda de vasorreactividad pulmonar negativa, dilatación severa de arteria pulmonar y sus ramas, con irregularidades parietales sugestivas de TEP crónico. Arterias segmentarias ocluidas, Coronariografía: tronco de la arteria coronaria izquierda con obstrucción crítica en el ostium; se implantó un filtro en la vena cava inferior.

*Dr. Gené:* Dr. Cáneva, ¿puede describirnos la racionalidad del enfoque diagnóstico de esta paciente?

*Dr. Cáneva:* Considerando que el caso clínico de la paciente ameritaba su evaluación como potencial candidata a tromboendarterectomía pulmonar, se procedió a realizarle estudios complementarios basados en los criterios que se detallan a continuación. El cateterismo cardíaco derecho se impone para el estudio hemodinámico del circuito menor con el fin de certificar la presencia de hipertensión pulmonar, determinar el nivel de severidad y conocer variables de valor pronóstico y consiguiente monitoreo posterior. En el mismo procedimiento se complementa con la angiografía pulmonar convencional con el objetivo de conocer con precisión la anatomía distributiva de las oclusiones trombóticas y establecer a partir de ello su clasificación anatómica, de la cual resultará la potencialidad quirúrgica de las mismas. Para el caso que nos ocupa, las imágenes calificaban para el procedimiento quirúrgico.

El mismo cateterismo cardíaco derecho permite realizar una prueba de vasorreactividad pulmonar que realizamos con iloprost inhalado. La indi-

cación actual de esta prueba, en este contexto, es materia de controversia. Sin embargo, quienes abonan por su realización se basan en poder obtener datos a través de un reto vasodilatador de la vasculatura pulmonar no obstruida por los trombos, es decir sobre aquella familia vascular pulmonar en la que se han desarrollado con el curso del tiempo lesiones angiomioproliferativas similares a las que se observan en los casos de hipertensión arterial pulmonar correspondiente al Grupo I de la clasificación de la OMS. La conclusión de este proceder sería que obteniéndose una prueba de vasorreactividad pulmonar negativa y sobre los fundamentos anatomopatológicos comentados previamente, la paciente podría ser pasible de tratamiento con drogas específicas para aquella hipertensión pulmonar residual luego del procedimiento quirúrgico. También este concepto sería aplicable para aquellos casos donde la anatomía de los trombos fuera distal, el caso no fuera quirúrgico y hubiera que proceder desde un punto de vista farmacoterapéutico.

Se impone la realización de Cinecoronariografía toda vez que un paciente califique para la tromboendarterectomía pulmonar. Esto se basa en que ante todo hallazgo de indicación quirúrgica, como ocurrió en la paciente, se aprovechará la toracotomía para la realización de la revascularización miocárdica que correspondiera.

La realización de un implante de filtro en vena cava inferior también es controvertida en ausencia de antecedentes o de evidencia de trombos venosos distales infradiaphragmáticos. En este sentido, los grupos dedicados a este tema han tomado posición y quienes deciden implantarlo se basan en la intención de proteger al circuito derecho de un evento tromboembólico a futuro.

Con todos esos datos se decidió la intervención quirúrgica el 13/01/09 que consistió en una tromboendarterectomía pulmonar complementada con el cierre de foramen oval permeable e injerto libre de mamaria interna a DA.

*Dr. Gené:* ¿Fue un postoperatorio complicado?

*Dr. Cáneva:* En el postoperatorio recibió ARM durante 14 hs, tuvo hipotensión arterial que requirió noradrenalina. Dada la persistencia de HTP, se administró Oxido Nítrico inhalado sin descenso de las presiones pulmonares y con desarrollo en hipoxemia que requirió de Ventilación no invasiva con Bipap desde el 15/01 al 30/01.

*Dr. Gené:* ¿Luego de unos días de operada, el ecocardiograma se modificó en relación con preoperatorio?

*Dr. Cáneva:* El nuevo estudio mostró FSVI conservada, fracción de eyección de 60% con dilatación severa del VD (DDVD 45 mm), hipoquinesia de la pared libre del VD con deterioro moderado a severo de su función con Excursión del Plano del Anillo Tricuspidé (TAPSE) de 9 mm, insuficiencia tricuspídea moderada-severa con PSAP de 83 mmHg y un derrame pericárdico leve en cara posterior del VD. No había diferencias significativas con el estudio prequirúrgico, persistía la HTP y la disfunción de VD.

*Dr. Vázquez Blanco:* Como podemos observar, en este nuevo ecocardiograma no hubo repercusión sobre las cavidades izquierdas y si bien se informa que la función sistólica del VI se encuentra en el límite inferior, esto no es así y se debe a los trastornos de la movilidad del septum interventricular secundarios a la insuficiencia tricuspídea. Las presiones en la arteria pulmonar, si bien habían disminuido algo, aún persistían muy elevadas.

*Dr. Gené:* Dr. Cáneva, ¿pudieron extraerse trombos de las arterias pulmonares como uno conoce por fotos publicadas de casos similares?

*Dr. Cáneva:* Sí, se extrajeron trombos centrales, pulmonares y lobares a predominio del circuito pulmonar derecho (Figura 4). Como se observa en la fotografía coexistían trombos crónicos (antiguos, color blanco) y trombos recientes (frescos, más oscuros), todo lo cual explica la historia clínica de esta paciente. Asimismo quiero destacar que, como se observa en la fotografía, el extremo distal del material extraído tenía morfología de corte trunco, lo que sugiere vestigios distales no extraídos en la vasculatura que podrían justificar la persistencia de hipertensión pulmonar residual sumado a la contribución a ésta de las lesiones angiomioproliferativas del árbol vascular no trombótico. Se dio de alta el 04-02-09 con oxigenoterapia domiciliar por hipoxemia persistente, con disnea clase III sin insuficiencia cardíaca y anticoagulada con acenocumarol.

*Dr. Gené:* Dra. Palma, ¿puede comentar la evolución postoperatoria?

*Dra. Palma:* El 24 de Febrero de 2009 se le realizó test de marcha de 6 minutos con oxígeno en el Hospital de Clínicas. La paciente caminó 382 metros con aumento de la frecuencia cardíaca de 78

a 120 latidos por minuto y desaturación de 98% a 80%, al final con un Borg de 5.

*Dr. Gené:* En resumen, la enferma se presentó con un cuadro clínico de muy severa disnea con hipoxemia y evidencias claras de HTP. Los estudios corroboraron la existencia de HTP severa y la TAC, ecocardiograma y hemodinamia confirmaron el diagnóstico de HTP severa tromboembólica. Se trata de una entidad muy poco frecuente y en la actualidad no sobrepasaría el 4% de los pacientes que desarrollan TEP. Pueden ser secundarias a un solo evento embólico o ser la consecuencia de TEP crónico con o sin trombosis in situ a posteriori.

El diagnóstico de esta entidad es muy importante pues el tratamiento quirúrgico demostró ser muy eficaz en centros con experiencia. Esta cirugía se desarrolló en la década del 90 e inicialmente la mortalidad perioperatoria fue elevada pero ello ha mejorado mucho en los últimos años, donde se alcanza mejoría de la hemodinamia, del estado funcional, la calidad de vida y mayor sobrevida de los enfermos.

El 50-75% de los pacientes con TEP crónico no son candidatos. Los criterios para tromboendarterectomía son los siguientes: NYHA clase funcional III-IV, resistencias vasculares pulmonares  $>300 \text{ dyn sec/cm}^5$ , trombo accesible quirúrgicamente en tronco de la arteria pulmonar, ausencia de comorbilidades severas (como enfermedad pulmonar de base).

Los pacientes con sospecha de compromiso distal de la vasculatura pulmonar (inaccesible) son malos candidatos, ya que la remoción de los trombos proximales no tiene impacto sobre las resistencias vasculares pulmonares. La resistencia vascular pulmonar  $>1000 \text{ dyn sec/cm}^5$ , se asocia a aumento de la mortalidad operatoria y es una contraindicación relativa. La cirugía se realiza cuando se estima que las presiones vasculares pulmonares se reducirán un 50% con dicho procedimiento. Previo a la cirugía se recomienda la colocación de un filtro en la vena cava inferior y anticoagulación de por vida (no existen estudios formales al respecto).

La cirugía se hace por esternotomía mediana, circulación extracorpórea con hipotermia y debido a que se trata de una patología crónica, el trombo se encuentra inseparable de la íntima de la arteria pulmonar, por lo que requiere una verdadera endarterectomía y no una mera embolectomía o tromboendarterectomía.

Los resultados que se obtienen con esta cirugía son resumidamente los siguientes: reducción significativa en la PAP media, mejoría en el volumen minuto, mejoría de la FSVD y normalización del movimiento septal anómalo, más del 90% de los pacientes mejoran de CF III-IV preoperatoria a CF I-II postoperatoria, con selección adecuada de pacientes, la mortalidad del procedimiento es del 4-8% (previamente era del 24%), reducción significativa en la PAP media, mejoría en el volumen minuto.

La muerte en la mitad de los casos se debe a edema por reperfusión y a HTP persistente. Se ha publicado que la supervivencia es de 75% a 6 años y de 91% a 3 años, 86% a 5 años (5,6). Para aquellos pacientes inoperables o con HTP residual, el tratamiento médico es muchas veces efectivo<sup>7-12</sup>.

Las dos complicaciones más comunes son edema por reperfusión en las regiones pulmonares correspondientes a la endarterectomía e hipertensión pulmonar persistente. Un 10 a 15% de los pacientes intervenidos quirúrgicamente continúan con hipertensión pulmonar luego de la intervención, ya sea porque la enfermedad involucra a los pequeños vasos y en consecuencia son inaccesibles al tratamiento quirúrgico o bien porque se ha desarrollado una arteriopatía distal con cambios anatomopatológicos similares a los observados en otras formas de hipertensión arterial pulmonar, no debidas a tromboembolismo<sup>13-17</sup>.

Cuando presenté este caso en la reunión de EPOC organizada por la AAMR en marzo del 2009 le pregunté al Dr. Jorge Cánava sus opiniones sobre las probables causas de la falta de mejoría de su HTP, si la EPOC tiene alguna participación en este pobre resultado y cuáles eran las perspectivas terapéuticas para esta enferma. Dr. Cánava, ¿puede repetir su explicación?

*Dr. Cánava:* La HTP persistente o recidivante luego de una tromboendarterectomía es un fenómeno que se ha reconocido en la última década, habida cuenta del creciente número de pacientes sometidos a este procedimiento quirúrgico, y representa aproximadamente un 15% de los casos observados en este contexto en los 2 años posteriores a la cirugía, siempre asumiendo que los pacientes se encuentren bajo correcto tratamiento anticoagulante que evite la recidiva tromboembólica del proceso. Las razones de esta situación serían la persistencia de lesiones obstructivas por imposibilidad de realizar la tromboendarterectomía hasta límites distales, la persistencia de

la familia vascular pulmonar con lesiones proliferativas no trombóticas, la progresión de éstas y una combinación de ellas. Si esta hipertensión pulmonar persistente o recidivante, según fuera el caso, responde a la presencia de lesiones angiomioproliferativas, esto constituye base racional para el uso a largo plazo de fármacos antagonistas de receptores de endotelina-1, prostanoides o inhibidores de fosfodiesterasa tipo-5. De todos modos, si bien hay casos en los cuales la mejoría hemodinámica es categórica en los primeros días posteriores a la cirugía, se requiere esperar no menos de 3 meses para que la vasculatura pulmonar se acomode a la nueva situación y a partir de ese momento, reevaluación mediante, se plantee la estrategia a seguir.

Si bien en la EPOC hoy se reconoce la presencia de una inflamación sistémica que afecta a diferentes estructuras de la economía, entre ellas a los vasos sanguíneos sistémicos y pulmonares, no hay evidencia en este contexto de que la afectación inflamatoria de la pared vascular pulmonar sea protrombótica. Sin embargo y a título especulativo, si bien se reconoce que en los casos de hipertensión pulmonar asociada a EPOC, ya sea proporcional o “fuera de proporción”, se ha observado un aumento marcado de linfocitos + CD 8 en la pared de los vasos pulmonares, sindicándolos como potenciales responsables de los cambios proliferativos vasculares, no podemos decir de modo concluyente a la hora actual que ello se haya observado en la vasculatura oclusiva proliferativa no trombótica de los pacientes afectados de TEP crónico recurrente hipertensivo. La inflamación vascular pulmonar, responsabilizada durante décadas en la patogenia de la hipertensión pulmonar, hoy día y en justa medida queda restringida como copartícipe en los casos de hipertensión pulmonar asociada a enfermedades del colágeno, a HIV y a disfunciones tiroideas, ninguna condición observada en esta presentación. En conclusión, no tengo evidencias de poder responsabilizar a la EPOC, en el caso que se nos presenta, del curso evolutivo del pobre resultado a corto plazo presentado.

Con respecto a las perspectivas terapéuticas, creo que pasado el primer trimestre posquirúrgico y de persistir su condición hipertensiva pulmonar residual, más allá del aporte de oxigenoterapia crónica domiciliaria, abono por la estrategia de incluir drogas específicas para el tratamiento de la misma y proceder titulando dosis y combinaciones, según respuesta.

## Seguimiento en el Hospital de Clínicas Divisiones Neumonología: Dres Palma y Gené y Cardiología: Dres. Vázquez Blanco y Atienza

Una vez otorgada el alta sanatorial de la Fundación Favaloro, la paciente continuó con controles en el servicio de Neumonología y Cardiología del Hospital de Clínicas. La medicación al alta indicada fue anticoagulación y oxígeno terapia. En la primera consulta presentaba disnea a esfuerzos mínimos (CF III), asociada a tos con escasa expectoración matinal. En el examen físico se registró desaturación en reposo (86%), hipoventilación bilateral, sin ruidos agregados a la auscultación. A nivel cardíaco, el 2° ruido se encontraba aumentado en el foco pulmonar, soplo sistólico en 4 focos, ingurgitación yugular y reflujo hepatoyugular. Se realizó espirometría que evidenció obstrucción moderada e inició tratamiento combinado con broncodilatadores de acción prolongada y corticoides inhalatorios.

Además de los controles cardiológicos, acompañados por ecocardiogramas que evidenciaron la persistencia de presiones pulmonares elevadas, se realizó un test de caminata de 6 minutos. La distancia caminada, cuando el paciente recorre más de 350 metros, es un factor de buen pronóstico en esta enfermedad<sup>16, 17</sup>.

Por el lapso de 6 meses, la paciente recorre aproximadamente el 68% de su predicho en el test de caminata, con detenciones e importantes desaturaciones durante el estudio, a pesar del uso de altos flujos de oxígeno (Tabla 2). Se observa un

importante aumento de la frecuencia cardíaca durante dicho test. Esto podría marcar un limitado aumento del volumen sistólico durante el ejercicio, de manera que el aumento del gasto cardíaco es a expensas de un aumento de la frecuencia cardíaca, pudiendo reflejar la presencia de una buena reserva cardíaca a través de la capacidad cronotrópica. Dicha frecuencia cardíaca vuelve a su estado basal al minuto 2 del reposo una vez finalizado el estudio. Al mes 6 del control (05/08/2009) se observa una importante caída de los metros recorridos (siendo menor a 350m). Estos resultados, asociados a la persistencia de disnea en CF III y mediciones de presiones pulmonares elevadas en el ecocardiograma, indican la existencia muy probable de arteriopatía hipertensiva a nivel de la vasculatura distal, consistente en hipertrofia de la capa media y fibrosis de la íntima. Por lo cual, luego de discusión en ateneo, comienza tratamiento con bosentán, un antagonista de los receptores de endotelina 1 (ETA, ETB), sustancia vasoconstrictora y mitógena del músculo liso. Con el tratamiento farmacológico se observa una mejoría de la disnea a CF II y mayor cantidad de metros recorridos en el test de caminata, sin detenciones en el estudio.

A la fecha continúa con controles clínicos y de laboratorio, con buena tolerancia al tratamiento, manteniendo buena capacidad ambulatoria en la marcha de seis minutos.

También se actualizó la TAC con contraste donde no se observan ahora las obstrucciones embólicas que fueron resecaadas sin presentar nuevas

Tabla 2

	24/02/2009	07/05/2009	05/08/2009	25/11/2009	12/02/10
Flujo de O <sub>2</sub>	6 L.	6 L.	6 L.	6 L.	6 litros
metros	385 m.	390 m.	300 m.	<b>450 m.</b>	<b>440</b>
% teórico (565m.)	68%	69%	53%	<b>80%</b>	<b>80%</b>
Sat. inicial	98%	98%	98%	99%	94%
Sat. final	80%	86%	86%	87%	85%
Δ saturación	18	12	12	12	9
F.C. inicial.	78 lpm	88 lpm	80 lpm	76 lpm	91
FC.final	113 lpm	122 lpm	125 lpm	120 lpm	130
Borg inicial	0 nada	0 nada	0 nada	0 nada	0
Borg final	5 severa	4 algo severa	5 severa	4 algo severa	4
Observ.	Se detiene min	Se detiene min	Se detiene min	no se detuvo	No se detuvo
Tratamiento			Se decide iniciar Bosentán	Bosentán comp./d.	Bosentán comp./d.

anormalidades, con enfisema predominante en lóbulos superiores no extenso, e importante dilatación de las arterias pulmonares.

Desde el punto de vista cardiológico, la paciente presenta como factores de riesgo cardiovasculares la edad, postmenopausia, y el antecedente de tabaquismo. Además, es portadora de enfermedad coronaria asintomática (lesión severa de TCI) con revascularización sólo al territorio de la arteria DA (puente mamario) en ocasión de la cirugía de tromboendarterectomía pulmonar.

En el post-operatorio presentaba clase funcional muy limitada fundamentalmente por disnea, refiriendo también palpitaciones en el esfuerzo.

A los 6 meses de la cirugía se realizó prueba ergométrica con oxígeno, con el fin de estratificación de riesgo isquémico y evaluación de la capacidad funcional para inicio de rehabilitación, alcanzó 4 METS y fue detenida por disnea y palpitaciones sin angor ni cambios en el segmento ST, presentó excesiva respuesta cronotrópica (taquicardia sinusal y bigeminias ventriculares) llegando a 140 latidos por minuto con adecuada respuesta de la presión. Ante la imposibilidad del uso de beta bloqueantes se agregó a su tratamiento bloqueantes cálcicos (Diltiazem) y Aspirina, con buena respuesta sintomática. Presentaba un perfil lipídico con colesterol total y LDL ligeramente elevado. Se indicó dieta pero se limitó el uso de estatinas por la probable interacción tóxica a nivel hepático con el Bosentan.

En cuanto a la HTP, la evolución posquirúrgica nos mostró que no había respuesta clínica ni ecocardiográfica respecto de la situación prequirúrgica, permaneciendo con HTP severa y dilatación de cavidades derechas con deterioro de la función sistólica del ventrículo derecho y muy baja capacidad funcional objetivada en los test de 6. Por ello, la categorizamos como HTP persistente post-tromboendarterectomía, probablemente por compromiso extenso distal de la vasculatura pulmonar con remodelado proliferativo, hipertrófico y trombótico.

Algunos estudios abiertos (18) y un ensayo randomizado (19) proponían el uso de inhibidores de la endotelina en pacientes con HTP por enfermedades tromboembólicas crónicas inoperables o con HTP recurrente o persistente después de la cirugía con mejoría de parámetros hemodinámicos y en la clase funcional. Por ello coincidimos en el agregado de Bosentan al tratamiento,

se tituló la dosis hasta 125 mg v.o dos veces por día con buena tolerancia, sin alteraciones en el hepatograma.

En los meses siguientes la paciente expresó mejoría subjetiva, y al repetir el EcoDoppler a los tres meses de iniciado el Bosentan pudimos medir un descenso de la presión sistólica de la arteria pulmonar (62 mm Hg) con mejoría del movimiento anómalo del septum, normalización de la FSVI y persistencia del deterioro moderado de la función del VD. El ECG (Figura 5) nos mostró ritmo sinusal con disminución de la frecuencia cardiaca en reposo, disminución de los voltajes positivos de la onda p en V1, el eje eléctrico se encuentra ahora en +90° y atenuación de los signos de sobrecarga ventricular derecha en precordiales con ligero ensanchamiento del ORS que configura bloqueo incompleto o de bajo grado de la rama derecha.

En conclusión, la paciente presenta buena respuesta clínica al agregado de inhibidores de la endotelina a su tratamiento basal con anticoagulación, aspirina y bloqueantes cálcicos, con mejoría objetivada en la capacidad funcional medida por test de 6 minutos y disminución de la PSAP estimada por EcoDoppler.

## Bibliografía

1. Barst R, Gibbs S, Ghofrani H, Hoepfer M, McLaughlin V, Galie N. Updated Evidence-Based Treatment Algorithm in Pulmonary Arterial Hipertensión. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 78-84.
2. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1457-62.
3. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2005; 93: 512-6.
4. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 325-31.
5. Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, et al. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 523-8.
6. Ogino H, Ando M, Matsuda H, et al. Japanese single-center experience of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82: 630-6.
7. Hughes R, George P, Parameshwar J et al. Bosentan in inoperable chronic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005; 60: 707.
8. Hughes RJ, Jais X, Bonderman D et al. Bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: efficacy at 1 year. *Eur Respir J* 2006; 28: 138-43.
9. Hoepfer MM, Kramm T, Wilkens H et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 2363-7.

10. Ghofrani HA y cols. *Am J Respir Crit Care Medicine* 2003; 167, 1139-41.
11. Ono F, Nagaya N, Okumura H et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension without major vessel obstruction. *Chest* 2003; 123: 1583-8.
12. Scelsi L, Ghio S, Campana C et al. Epoprostenol in chronic thromboembolic pulmonary hypertension with distal lesions. *Ital Heart J* 2004; 5: 618-23.
13. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 637-48.
14. Galiè N, Kim NHS. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 571-6.
15. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 103: 685-92.
16. Rasekaba T, Lee AL, Naughton MT, Williams TJ, Holland AE. The six-minute walk test: a useful metric for the cardiopulmonary patient. *Intern Med. J.* 2009 Aug; 39: 495-501.
17. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 487-92.
18. Ulrich S, Speich Rb, Domenighetti G, et al. Bosentan therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: SWISS MED WKLY 2007; 137: 573-80.
19. Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, et al. Lewis J. Rubin, for the BENEFIT study group. Bosentan for Treatment of Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 52.