

BOSENTAN EN LA HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA: DESCRIPCIÓN DE CUATRO CASOS

Virginia Leiro Fernández, Adolfo Baloira Villar, Carlos Vilariño Pombo
Sección de Neumología. Complejo Hospitalario de Pontevedra

Resumen

La Hipertensión Pulmonar Tromboembólica Crónica (HPTC) es una complicación poco frecuente del Tromboembolismo Pulmonar (TEP) que se asocia a una importante morbilidad y mortalidad. En los últimos años se han producido importantes avances en su diagnóstico y tratamiento lo que ha permitido un mejor conocimiento de la historia natural de la enfermedad y su respuesta al tratamiento. En aquellos casos en los que el trombo se encuentra localizado y no existe una morbilidad importante, el tratamiento de elección es la cirugía mediante tromboendarterectomía. En los casos no quirúrgicos se ha visto que los nuevos fármacos utilizados en el tratamiento de la Hipertensión Pulmonar Primaria (HTPP) y secundaria a enfermedades colágenovasculares podrían ser eficaces. Se han realizado estudios con algunos de estos fármacos que han verificado su eficacia y seguridad. Uno de los fármacos de este grupo es el Bosentan, antagonista no selectivo de los receptores de la endotelina 1, que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la HTPP y otras formas de HTP secundarias. Sin embargo, existen pocos estudios que evalúen su eficacia en la HPTC.

Presentamos a continuación cuatro casos de HPTC no subsidiarios de tratamiento quirúrgico que presentaron una respuesta satisfactoria al tratamiento con Bosentan.

Correspondencia:

Virginia Leiro Fernández
virginialeiro@terra.es

Introducción

La HPTC se considera una complicación grave del TEP que ocasiona una morbilidad y mortalidad importantes¹. Aunque tradicionalmente se considera una complicación poco frecuente que afecta al 0,1-0,5 % de los pacientes que sobreviven a un episodio agudo de TEP, un estudio reciente realizado por Pengo y colaboradores determinó una frecuencia de desarrollo de HPTC del 3,8 % a los dos años en una muestra de 223 pacientes que sufrieron un episodio agudo de TEP². Estos datos sugieren que puede ser una complicación más frecuente de lo que se creía³. Sin embargo, su verdadera frecuencia es desconocida dado el pequeño número de trabajos publicados al respecto.

Tras un episodio de TEP la historia natural del trombo es su resolución completa o casi completa quedando una mínima lesión residual que no impide la restauración de la hemodinámica pulmonar. Por razones todavía poco claras, en pacientes con HPTC, los trombos no se resuelven completamente, sino que siguen una vía diferente de organización y recanalización, dando lugar a residuos endotelializados que obstruyen o estrechan definitivamente las arterias pulmonares principales, lobares o segmentarias⁴⁻⁵.

En una primera fase existe hipertrofia del ventrículo derecho como respuesta a la elevación de la resistencia vascular pulmonar. Dicha elevación produce cambios

crónicos en la pared vascular dando lugar a un mayor incremento de la resistencia vascular pulmonar que favorece la retrombosis y la extensión del trombo. En muchos pacientes se han encontrado cambios de arteriopatía hipertensiva tanto en la vasculatura afectada como en la no afectada, que consisten en hipertrofia de la capa media y fibrosis de la capa íntima. Dichos cambios histopatológicos de la vasculatura pulmonar se han demostrado en piezas de endarteriectomía. La afectación de la vasculatura no implicada inicialmente en el evento agudo explicaría, por un lado, la falta de correlación entre la extensión de la obstrucción y el grado de hipertensión pulmonar y por otro, la progresión de la enfermedad en ausencia de nuevos episodios de TEP^{1,4-6}.

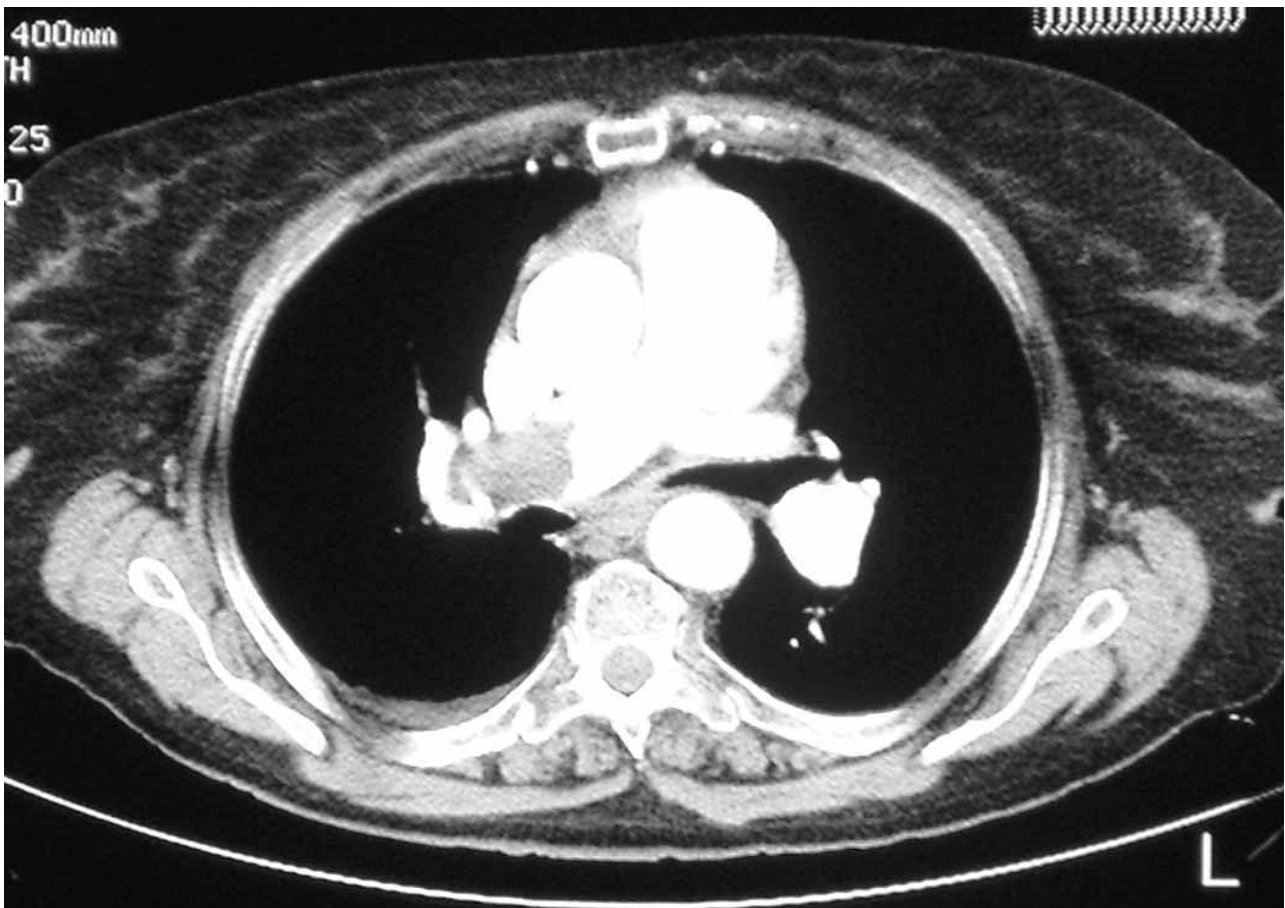
Su diagnóstico de sospecha se establece ante un cuadro de disnea progresiva de causa no explicada y antecedentes de TEP o Trombosis Venosa Profunda (TVP), lo cual suele estar presente en más del 50% de los casos⁴. El ecocardiograma transtorácico establece la presencia de hipertensión pulmonar (HTP) y tanto la gammagrafía pulmonar de ventilación perfusión (V/P) como la Tomografía Computerizada angiográfica (angio TC) torácica ponen de manifiesto defectos de perfusión pulmonar⁴.

El tratamiento de elección es la tromboendarteriectomía cuando el trombo es accesible y no existen enfermedades pulmonares concomitantes serias. Existe un gran porcentaje de pacientes que no se consideran candidatos o no aceptan el riesgo de la misma y, dado que se trata de una técnica compleja, su éxito está muy ligado a la experiencia del equipo quirúrgico^{5,6}. El tratamiento con los nuevos fármacos utilizados en la HTPP y secundaria a enfermedades colágenovasculares puede ser eficaz en base a su efecto vasodilatador y antirremodelado del lecho vascular pulmonar. A continuación exponemos nuestra experiencia de cuatro casos de HPTC tratados con Bosentan.

Caso 1

Mujer de 75 años que precisó atención en Urgencias por disnea progresiva. En la exploración física destacaba taquipnea a 26 respiraciones por minuto sin ningún otro hallazgo reseñable. La gasometría arterial aire ambiente revelaba una PO₂ de 61mmHg, PCO₂ de 25mmHg y un PH de 7,46. La gammagrafía pulmonar V/P puso de manifiesto múltiples defectos de perfusión segmentarios bilaterales sin alteraciones de la ventila-

Figura 1. Angio TC correspondiente al Caso 1 en el que se observa un defecto de replección total en la arteria pulmonar principal derecha.



ción correspondientes. Se instauró tratamiento anticoagulante inicialmente con Heparina de bajo peso molecular y posteriormente con Acenocumarol. Tras una semana de tratamiento persistía la disnea de mínimos esfuerzos. Se realizó un ecocardiograma transtorácico donde se observaban unas cavidades derechas dilatadas con disfunción grave del ventrículo derecho, signos de sobrecarga de presión, insuficiencia tricuspídea e HTP severa (PSP estimada de 85mmHg). Se realizó una angioTC torácica donde se demostraron defectos de repleción de gran tamaño en la porción distal de arteria pulmonar principal derecha, en el extremo proximal de la arteria lobar superior del mismo lado y segmentarios bilaterales. Ante el diagnóstico de HPTC se decidió instaurar tratamiento con Bosentan. Actualmente, tras un año de tratamiento, la situación clínica de la paciente según la clasificación funcional de la HTP de la World Health Organization (WHO)⁸ ha mejorado de grado funcional III a II, de modo que presenta síntomas únicamente ante esfuerzos moderados. En el test de marcha de 6 minutos es capaz de recorrer 240 metros. En el ecocardiograma transtorácico actual se sigue observando dilatación de las cavidades derechas, insuficiencia tricuspídea e HTP grave (PSP estimada de 99mmHg). En la angioTC torácica actual persisten los defectos de perfusión descritos y se observa un incremento del calibre de las arterias pulmonares con oligoemia periférica.

Caso 2

Mujer de 68 años de edad con antecedentes de TEP y TVP en miembros inferiores dos años antes, anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes a tratamiento con Prednisona vía oral a dosis de 5 mg diarios, hipertensión arterial y cardiopatía hipertensiva con disfunción diastólica leve. La paciente presentaba disnea de reposo que se había ido instaurando de forma gradual, así como ortopnea de dos almohadas. En la gasometría arterial sin oxígeno la PO₂ era de 30mmHg, la PCO₂ de 33mmHg y el PH de 7,46. En el electrocardiograma convencional de 12 derivaciones el ritmo cardiaco era sinusal con un patrón S1Q3T3. La gammagrafía pulmonar V/P mostraba defectos de perfusión lobares y segmentarios bilaterales sin alteraciones de la ventilación correspondientes. Se realizó una angio TC torácica que evidenció trombos en arteria lobar inferior derecha y ramas segmentarias del mismo territorio. El ecocardiograma transtorácico mostró dilatación de las cavidades derechas, insuficiencia tricuspídea y una PSP de 101mmHg. Se instauró tratamiento anticoagulante con Heparinas de bajo peso molecular inicialmente y posteriormente con Acenocumarol persistiendo disnea de reposo a pesar del tratamiento lo que situaba a la paciente en grado funcional IV según la clasificación funcional de la HTP de la WHO. Se realizó un cateteris-

mo cardiaco derecho que mostró hipertensión pulmonar grave, siendo la PSP de 70mmHg y la media de 36mmHg, con presión de enclavamiento capilar y telediastólica del ventrículo izquierdo normales. Se decidió comenzar tratamiento con Bosentan. Tras 6 meses de evolución la paciente ha experimentado mejoría clínica, de su calidad de vida y de su capacidad de esfuerzo, estando en estos momentos en clase funcional II. En el test de marcha de 6 minutos recorre 381 metros. En el ecocardiograma transtorácico actual persiste dilatación de las cavidades derechas, insuficiencia tricuspídea e HTP que ha disminuido con respecto al estudio previo, siendo la PSP en estos momentos de 64 mmHg.

Caso 3

Varón de 72 años con antecedentes de tabaquismo activo de 10 cigarrillos diarios desde hacía 30 años e insuficiencia circulatoria a tratamiento con antiagregantes plaquetarios consultó por disnea que se había incrementado de forma progresiva durante 15 días hasta hacerse de mínimos esfuerzos y se acompañaba de dolor en hemitórax izquierdo de características pleuríticas. En la exploración física destacaba taquipnea a 32 respiraciones por minuto y roce pleural izquierdo en la auscultación respiratoria. La gasometría arterial aire ambiente revelaba una PO₂ de 66mmHg, PCO₂ de 35mmHg y un PH de 7,45. Ante la sospecha de TEP se realizó una angioTC torácica que mostró un defecto de repleción en arteria pulmonar lobar inferior izquierda y en sus ramas segmentarias, además de mínimo derrame pleural con pequeñas áreas de opacificación periféricas, hallazgos sugestivos de TEP e infarto pulmonar. Se inició tratamiento con Heparinas de bajo peso molecular a dosis terapéuticas y posterior antiacoagulación oral con Acenocumarol. Desde el punto de vista respiratorio alcanzó la estabilidad clínica. A los tres meses reingresó por nuevo episodio de TEP diagnosticado mediante gammagrafía pulmonar V/P que mostraba defectos de perfusión lobares izquierdos sin defectos de ventilación correspondientes. Debido a la presencia de inestabilidad hemodinámica se realizó fibrinólisis. La evolución fue favorable destacando la presencia de disnea de mínimos esfuerzos al alta. A los 4 meses diagnosticó un nuevo episodio de TEP, evidenciándose en la gammagrafía pulmonar V/P nuevos defectos de perfusión en ramas vasculares derechas. Tras el alta consultó de nuevo por disnea importante, realizándose una angioTC torácica que mostró un defecto de repleción total de la arteria pulmonar principal izquierda y varios defectos parciales en ramas segmentarias del lóbulo inferior izquierdo con datos radiológicos de cronicidad y un parénquima pulmonar izquierdo heterogéneo con áreas lucentes y perfusión en mosaico. El ecocardiograma transtorácico puso de manifiesto una PSP de 76 mm

Figura 2. Angio TC correspondiente al Caso 2 en el que se aprecian defectos de replección en la arteria lobar inferior derecha.



Hg. Se realizó un cateterismo derecho evidenciando HTP grave, siendo la PSP de 65 mmHG y la media de 34,33 mmHG con presión telediastólica del ventrículo izquierdo y presión de enclavamiento capilar normales. Se realizó el diagnóstico de HPTC con afectación funcional de clase IV según la clasificación funcional de la HTP de la WHO decidiéndose comenzar tratamiento médico con Bosentan. La evolución clínica fue satisfactoria mejorando su grado funcional de IV a II. El ecocardiograma transtorácico realizado a los 6 meses del comienzo del tratamiento determinó un descenso de la PSP a 62 mmHg.

Caso 4

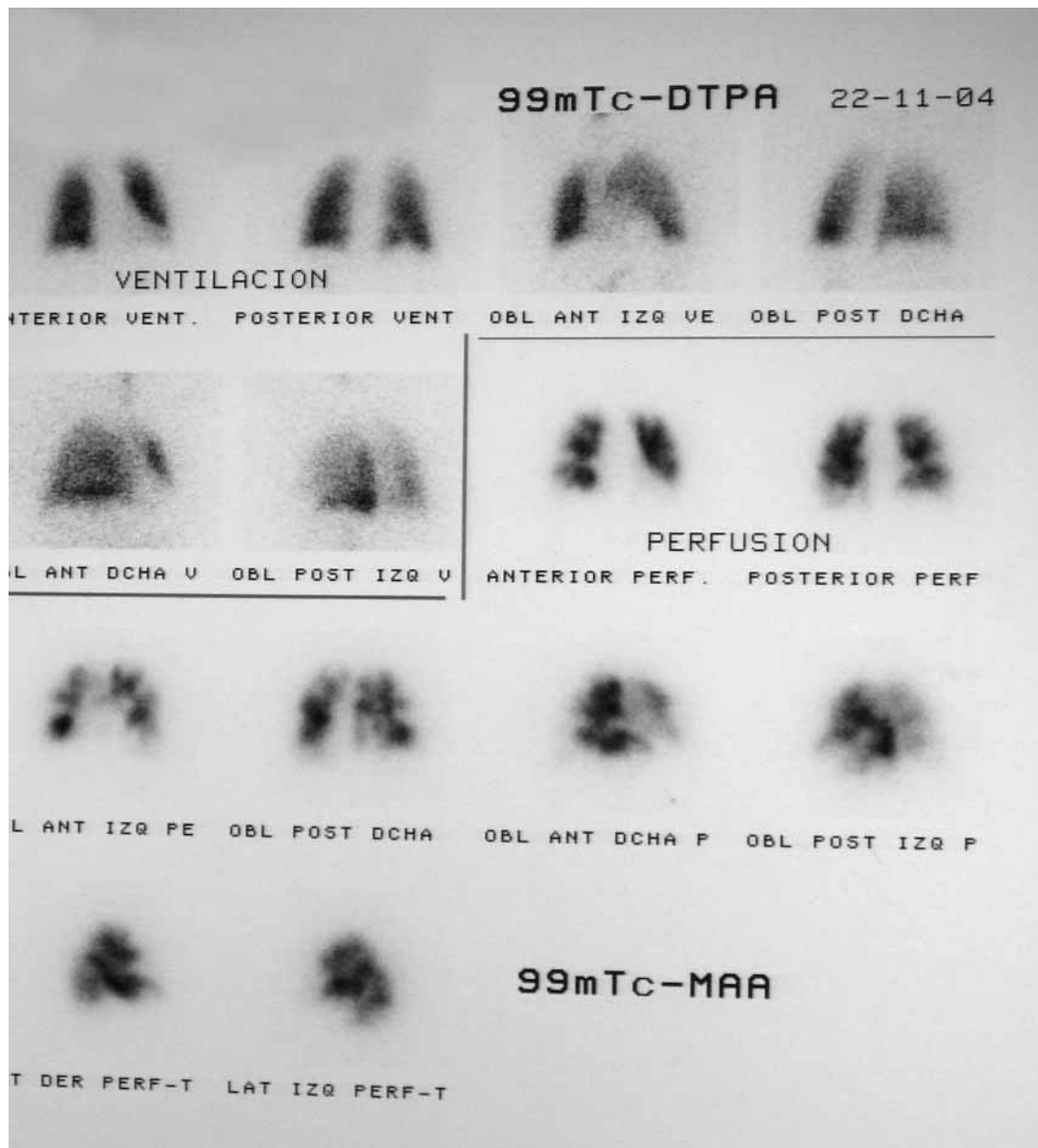
Varón de 68 años de edad con antecedente de dos episodios de TEP a tratamiento permanente con Acenocumarol. Es remitido a nuestra consulta en el año 1999 por episodios sincopales de repetición por lo que se realizó un ecocardiograma transtorácico que mostró una PSP de 85mmHg. La gammagrafía pulmonar V/P puso de manifiesto defectos de perfusión bilaterales sin defectos de ventilación correspondientes. Se realizó un cateterismo cardíaco derecho donde se determinó una PSP de 86mmHg con respuesta vasodilatadora positiva

por lo que se inició tratamiento con antagonistas del calcio. Se mantuvo estable en un grado funcional II según la clasificación funcional de la HTP de la WHO hasta el año 2003 en el que se produce un empeoramiento de la disnea, la fatiga y la frecuencia de mareos ante esfuerzos mínimos, lo que situaba al paciente en grado funcional III. El ecocardiograma transtorácico mostró una PSP de 91mmHg con movimiento paradójico del tabique e hipertrofia del ventrículo derecho. Se inició tratamiento con Bosentan obteniendo una respuesta clínica satisfactoria con mejoría de los síntomas asociados a la HTP. Un ecocardiograma posterior realizado en el año 2004 pone de manifiesto unas cavidades derechas severamente dilatadas, insuficiencia tricúspide y un descenso de la PSP a 73mmHg.

Resultados

Todos los casos presentaron una mejoría de su situación funcional según la clasificación HTP de la WHO, y en tres se registró un descenso de la PSP medida mediante ecocardiograma transtorácico (tabla 1). No se registraron acontecimientos adversos y el tratamiento fue bien tolerado.

Figura 3. Gammagrafía pulmonar de V/P correspondiente al Caso 4 en la que se observan múltiples defectos de perfusión bilaterales sin defectos ventilatorios correspondientes.



Discusión

La HPTC es una enfermedad que se diagnostica cada vez con mayor frecuencia² probablemente gracias al seguimiento de los pacientes que sufren un episodio de TEP y al alto grado de sospecha de HTP del médico ante cuadros clínicos de disnea prolongada a pesar de la no evidencia de episodios previos de TEP. Se ha visto que hasta en un 50 % de los casos de HPTC no existe antecedente objetivo de TEP o TVP⁴.

El tratamiento de elección de la HPTC es la cirugía mediante la técnica de tromboendarteriectomía, que ha demostrado ofrecer los mejores resultados terapéuticos^{5,6}. La selección del paciente está supeditada a

varios factores que van desde la valoración de la viabilidad técnica, lo cual va a depender de la afectación anatómica, pasando por la correlación entre el compromiso hemodinámico y el deterioro clínico con el grado de obliteración vascular, y finalmente, por la experiencia del equipo quirúrgico⁵. Ninguno de los cuatro casos se consideraron buenos candidatos para la cirugía. En aquellos casos no subsidiarios o que rechazan el tratamiento quirúrgico está indicado realizar un ensayo terapéutico con los nuevos fármacos para la HTP⁹. Se han realizado estudios no aleatorizados ni controlados sobre el tratamiento con Epoprostenol intravenoso¹⁰, Beraprost oral¹¹ y la combinación de Iloprost y Sildenafil¹², en los que se produce una mejoría clínica hemodinámica y funcional. En un estudio con Sildenafil en 12 pacientes con HPTC se observó mejoría clínica, hemo-

Tabla 1. Tabla que muestra el grado funcional de HTP (según WHO), PO₂, PCO₂ y la PSP antes y después del tratamiento con Bosentan.

	PRE-BOSENTAN				CON BOSENTAN			
	PO ₂	PCO ₂	*Grado funcional	PSP	PO ₂	PCO ₂	*Grado funcional	PSP
Caso 1	61	37	III	85	65	40	II	99
Caso 2	45	36	IV	70	65	36	II	64
Caso 3	66	35	IV	76	70	40	II	62
Caso 4	75	36	III	91	73	36	II	73

*Grado funcional HTP según la WHO.

dinámica y de la capacidad de esfuerzo significativa tras 6 meses de tratamiento¹³. También se han publicado resultados favorables con el Iloprost inhalado, siendo el más relevante un ensayo clínico aleatorizado y controlado multicéntrico en el que se incluían 57 pacientes con HPTC sobre un total de 203 pacientes diagnosticados de hipertensión pulmonar que demuestra una mejoría significativa de parámetros clínicos, hemodinámicos y gasométricos¹⁴.

El Bosentan es un fármaco que se administra vía oral y actúa como antagonista de los receptores de la endotelina 1, sustancia endógena con gran capacidad vasoconstrictora y mitógena del músculo liso, cuya acción está mediada por los receptores ETA y ETB. Se ha probado su eficacia, seguridad y tolerancia en la HTPP y en la secundaria a enfermedades colágenovasculares, entidades en las que se ha visto que mejora la situación clínica funcional según la clasificación de la WHO, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida^{15,16}. El papel de la endotelina 1 ha sido evaluado en un modelo experimental de HPTC con perros, observándose que los niveles de endotelina 1 se encuentran incrementados y que el tratamiento con Bosentan se relaciona con un descenso de la inmunoreactividad de sus receptores, hallazgos que sugieren que la endotelina 1 está relacionada con el remodelado vascular observado en este modelo experimental de HPTC¹⁷.

Existen pocas referencias en la literatura acerca del papel del Bosentan en el tratamiento de la HPTC. Recientemente se han publicado dos estudios no randomizados ni controlados en los que se incluyeron 12 y 19 pacientes respectivamente en los que se evaluó la capacidad de ejercicio, grado de disnea, distintos parámetros hemodinámicos y la seguridad del fármaco obteniendo resultados favorables^{18,19}.

Esta serie corta de cuatro casos nos aporta una experiencia satisfactoria sobre el tratamiento con Bosentan en la HPTC no quirúrgica, y concordante con lo publicado hasta el momento.

Podemos concluir que la demostración de remodelado vascular en la HPTC implica que los nuevos fármacos de la HTP pueden ser útiles en base a su efecto vasodilatador y antirremodelado. Según nuestra experiencia preliminar, el Bosentan podría ser una opción terapéutica válida en estos enfermos aunque es necesario plantear estudios randomizados y controlados que lo confirmen.

Bibliografía

1. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345:1465-1472.
2. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo B, Albanese F, Biasiolo A, Pegoraro C, Illiceto S, Prandoni P. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257-2264.
3. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; 81:1735-1743.
4. Dartavelle P, Fadel E, Massot S, Chapelier A, Hervé P, de Perrot M, Cerrina J, Ladurie FL, Lehouerou D, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2004;23(4):637-48.
5. Zoia MC, D'Armini AM, Beccaria M. Mid term effects of pulmonary thromboendarterectomy on clinical and cardiopulmonary function status. *Thorax* 2000;57:608-12
6. Cerveri I, D'Armini AM, Vigaró M. Pulmonary thromboendarterectomy almost 50 years after the first surgical attempts. *Heart* 2003;89: 369-370
7. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2004;109: 159-165.

8. *Diagnosis and management of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest* 2004 July;126(1): S1-S92
9. Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, Kerr KM, Rubin LJ. *Chronic thromboembolic pulmonary hipertensión. Clin Chest Med* 2001;22:561-81
10. Nagaya N, Ssaki N, Ando N, Ogino H, Sakamaki F, Kyotany S. *Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chest* 2003;123:338-43
11. Ono F, Nagaya N, Okumura H, Shimizu Y, Kyotany S, Nakanishi N. *Effect of oral active Prostacyclin analogue on survival in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension without major vessel obstruction. Chest* 2003;23:1583-8
12. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Wiedemann R, Schemuly RT, Weissmann N. *Combination therapy with oral sildenafil and inhaled Iloprost for severe pulmonary hypertension. Ann Intern Med* 2002;136:515-22
13. Ghofrani HA, Schemuly RT, Rose F, Wiedemann R, Kohstall MG, Kreckel A, Wiedemann R, Weissmann N, Enke B, Ghofrani E, Seeger W, Grimminger F. *Sildenafil for long term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med* 2003; 163:1139-1141
14. Olchewsky H, Simmoneau G, Galié N, Higenbottan T, Naeije R, Rubin LJ. *Inhaled Iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med* 2002;347:322-9
15. Rubin LJ, Badesch D, Barst RJ, Galié N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. *Bosentan therapy for Pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med* 2002;346:896-903
16. Williamson J, Wallman LL, Jones R, Keogh A, Scroope F, Penny R, Weber C, Macdonald PS. *Hemodynamic effects of Bosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with pulmonary hypertension. Circulation* 200;102:411-418
17. Kim H, Yung JL, Marsh JJ, Konopka RG, Pedergren CA, Chiles PG, Morris TA, Channick RN. *Endothelin mediates pulmonary vascular remodelling in a canine model of chronic embolic pulmonary hypertension. Eur Respir J* 2000;15:640-648.
18. Hughes R, George P, Parameshwar J, Cafferty F, Dunning J, Morrell NW, Pepke-Zaba J. *Bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Thorax* 2005;046961.
19. Hoeper M, Kramm T, Wilkens H, Schulze C, Schafers HJ, Welte T, Mayer E. *Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chest* 2005 Octubre. 128(4):2363-2367.