

# Iloprost en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

V. Roig Figueroa, A. Herrero Pérez, N. de la Torre Ferrera, E. Hernández García, J.L. Aller Álvarez y J. Para Cabello

Servicio de Neumología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid. España.

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HTPTC) es una complicación infrecuente de la embolia pulmonar. El tratamiento de elección es la tromboendarterectomía, proceder quirúrgico seguro y eficaz en manos expertas. Un número no despreciable de pacientes, sin embargo, no se consideran candidatos a tromboendarterectomía o no aceptan los riesgos de la intervención. Estos pacientes pueden presentar una evolución favorable con prostaciclina o sus derivados. En los últimos años han aparecido nuevos fármacos vasodilatadores que actúan por diversas vías y cuyos efectos se han estudiado fundamentalmente en la hipertensión pulmonar arterial primaria o asociada a conectivopatías; sin embargo, son escasas las referencias en cuanto a su eficacia en la HTPTC.

Se presentan 2 casos de HTPTC en los que se desestimó la tromboendarterectomía y que no respondieron al tratamiento convencional con anticoagulantes, diuréticos, antagonistas del calcio e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; en cambio, presentaron una excelente respuesta clínica, hemodinámica y funcional al análogo de la prostaciclina iloprost por vía inhalatoria. Se comentan los efectos de los nuevos fármacos vasodilatadores pulmonares en general y del iloprost en particular en la HTPTC, su mecanismo de acción y su papel como posible alternativa farmacológica a la tromboendarterectomía.

**Palabras clave:** Iloprost. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Tromboendarterectomía.

## Introducción

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HTPTC) debida a una embolia pulmonar no resuelta es una causa potencialmente tratable de hipertensión pulmonar<sup>1</sup> y ocurre entre el 0,1 y el 0,5% de los pacientes que sobreviven al episodio agudo de embolia pulmonar. El tratamiento quirúrgico mediante tromboendarterectomía es de primera elección siempre que los trombos sean accesibles y no haya enfermedad pulmonar grave concomitante<sup>2</sup>. Si no se cumplen estas premisas se pue-

## Iloprost for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTPH) is an uncommon complication of pulmonary embolism. The treatment of choice is thromboendarterectomy, a safe and effective surgical procedure in expert hands. However, a fair number of patients are not considered candidates for thromboendarterectomy or do not accept the risk involved. Such patients may respond well to prostacyclin or its derivatives. In recent years new vasodilator drugs administered by a variety of routes have appeared on the market. These drugs have been studied mainly for their effects on primary pulmonary hypertension or hypertension associated with connective-tissue diseases. Few trials have assessed their efficacy in patients with CTPH, however.

We report 2 cases of CTPH in which thromboendarterectomy was rejected. Neither of the patients responded to the conventional treatment of anticoagulants, diuretics, calcium antagonists, and angiotensin-converting enzyme inhibitors, but they did respond very well clinically, hemodynamically, and functionally to an inhaled prostacyclin analog, iloprost. We discuss the effects of iloprost in patients with CTPH, its mechanism of action, and its use as a potential pharmacological alternative to thromboendarterectomy. We also discuss new pulmonary vasodilators in general.

**Key words:** Iloprost. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Thromboendarterectomy.

den considerar diversos tratamientos médicos, como la prostaciclina intravenosa (epoprostenol) y sus análogos por vía inhalada, subcutánea u oral, los antagonistas de los receptores de la endotelina o los liberadores y potenciadores del óxido nítrico. Presentamos 2 casos de HTPTC con buena respuesta clínica y hemodinámica al tratamiento con un análogo estable de la prostaciclina inhalado (iloprost).

## Observaciones clínicas

### Caso 1

Mujer de 76 años, con antecedentes de síndrome antifosfolípido primario que consultó en mayo de 2000 por disnea progresiva de 3 años de evolución. En ese momento se encontraba en clase III-IV de la New York Heart Association, con

Correspondencia: Dr. V. Roig Figueroa.  
Hernando de Acuña, 41 bis, 2.º A. 47014 Valladolid. España.  
Correo electrónico: vroig@usuarios.retecal.es

Recibido: 17-10-2003; aceptado para su publicación: 17-2-2004.

ortopnea y edemas en ambos miembros inferiores. Las pruebas de función pulmonar evidenciaron una insuficiencia respiratoria hipercápnica con presión arterial de oxígeno ( $\text{PaO}_2$ ) de 44 mmHg y de anhídrido carbónico ( $\text{PaCO}_2$ ) de 50 mmHg, un trastorno restrictivo ligero (capacidad pulmonar total del 65%) e importante reducción de la transferencia de monóxido de carbono —capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) del 44% y relación DLCO/volumen alveolar (KCO) del 53%—. En el ecocardiograma Doppler se apreciaba dilatación de la aurícula derecha, con función ventricular conservada e insuficiencia tricuspídea funcional con presión arterial pulmonar sistólica estimada de 62 mmHg. Una gammagrafía pulmonar de perfusión evidenció ausencia de captación de radiotrazador en ambos lóbulos inferiores. La angiogramografía computarizada helicoidal y la angiorresonancia magnética de tórax evidenciaron la presencia de obstrucción completa de ambas arterias lobares inferiores, que se confirmó con una arteriografía. La flebografía de los miembros inferiores mostró trombosis residual en la vena femoral izquierda. En el cateterismo cardíaco derecho se observaron una presión arterial pulmonar sistólica (PAPS) de 67 mmHg, una presión arterial pulmonar media de 38 mmHg, una presión auricular derecha de 10 mmHg y una presión capilar pulmonar media de 13 mmHg, con un índice cardíaco de 3,96 y unas resistencias vasculares pulmonares de 4,5 unidades Wood.

La paciente rehusó el tratamiento quirúrgico y se inició la administración de anticoagulantes, diuréticos, ibesartán, amlodipino, nitritos y oxigenoterapia crónica domiciliaria. Se implantó un filtro en la vena cava inferior. Desde el punto de vista clínico la paciente permaneció en clase III-IV, sin cambios significativos en los controles radiológicos, funcionales y ecocardiográficos practicados al mes, 3 y 9 meses del inicio del tratamiento. La paciente precisó un ingreso hospitalario por fallo cardíaco con congestión pulmonar y sistémica. Dada la ausencia de respuesta, en enero de 2002 se decidió iniciar tratamiento con iloprost a dosis de 12 g/día, que se administraron en 6 sesiones diarias con nebulizador Turbo Pari Boy. En el control ecocardiográfico practicado a los 3 meses del inicio del tratamiento permanecía la dilatación auricular derecha, con mínima insuficiencia tricuspídea y una PAPS estimada de 22 mmHg. Gasométricamente se mantuvo la situación de insuficiencia respiratoria con  $\text{PaO}_2$  de 40 mmHg y  $\text{PaCO}_2$  de 48 mmHg. A los 9 meses del inicio del tratamiento, en el estudio ecocardiográfico desapareció la dilatación auricular derecha, sin que hubiera afectación valvular tricuspídea ni pulmonar, por lo que no se estimó la PAPS. Gasométricamente la  $\text{PaO}_2$  ascendió a 57,7 mmHg y la  $\text{PaCO}_2$  descendió a 42,5 mmHg. En la angiorresonancia magnética de control practicada se demostró ausencia de reperfusión de ambas arterias lobares inferiores, con persistencia de los defectos de repleción que provocaban obstrucción completa de éstas. La pletismografía y transferencia de monóxido de carbono continuaron mostrando un defecto restrictivo moderado (capacidad pulmonar total del 62%) con importante reducción de la DLCO (47%) y KCO (59%). En la actualidad la paciente se encuentra en clase funcional II y no ha vuelto a precisar nuevos ingresos.

#### Caso 2

Varón de 71 años con antecedentes de diabetes mellitus, tabaquismo y angina estable. En 1998 se le había diagnosticado de HTPTC de ramas centrales y periféricas en clase funcional III. Entre las exploraciones efectuadas en el momento del diagnóstico cabe destacar una gammagrafía pulmonar con alteración grave de la perfusión y defectos bilaterales, más intensos en el pulmón derecho. La angiogramografía computarizada torácica evidenció un trombo de 2 cm en la rama dere-

cha de la arteria pulmonar y en varias ramas segmentarias derechas e izquierdas, y en la angiografía pulmonar se observó un trombo pegado a la pared en la bifurcación del tronco principal derecho, así como amputación de las ramas segmentarias 6, 7, 8 y 9 derechas y 6 y 8 izquierdas. Las flebografías fueron negativas. El ecocardiograma puso de manifiesto una dilatación de las cavidades derechas con signos de sobrecarga. Se estimó una PAPS de 98 mmHg. En el cateterismo cardíaco derecho se observaron una PAPS de 97 mmHg, una presión arterial pulmonar media de 52 mmHg, una presión capilar pulmonar media de 17 mmHg, con un índice cardíaco de 2,44 y resistencias vasculares pulmonares de 12,6 unidades Wood. En la exploración funcional respiratoria, la espirometría y los volúmenes pulmonares (pletismografía) eran normales, y había una ligera reducción de la capacidad de difusión pulmonar, con DLCO del 63% y KCO del 67%. En la gasometría arterial la  $\text{PaO}_2$  era de 54 mmHg y la  $\text{PaCO}_2$  de 42 mmHg. El tratamiento con antagonistas del calcio, diuréticos, bloqueadores beta, nitritos, anticoagulación y oxigenoterapia no hizo que el paciente experimentara cambios significativos en los parámetros clínicos ni hemodinámicos, y precisó 2 hospitalizaciones por exacerbación con insuficiencia cardíaca. En noviembre de 2001 se inició tratamiento con iloprost, al principio a dosis de 9 g/día y posteriormente de 12 g/día (6 nebulizaciones diarias con nebulizador Turbo Pari Boy). En los controles ecocardiográficos practicados a los 3 y 6 meses del inicio del tratamiento se observó una marcada reducción de la dilatación de las cavidades derechas, con PAPS estimada de 68 y 60 mmHg, respectivamente. Los estudios de angiogramografía computarizada de control no mostraron diferencias significativas en el tamaño y la distribución de los trombos. El paciente se encuentra en clase funcional II y no ha vuelto a presentar exacerbaciones que hayan motivado un ingreso hospitalario. No se han producido cambios significativos en la transferencia de monóxido de carbono (DLCO y KCO del 60 y el 70%, respectivamente, en los controles practicados). Gasométricamente, los valores de  $\text{PaO}_2$  se han mantenido en torno a los 65 mmHg.

#### Discusión

La tromboendarterectomía es el tratamiento de elección de la HTPTC en ausencia de comorbilidad pulmonar significativa, siempre que exista accesibilidad quirúrgica a los trombos, entendiéndose como tal su localización en arterias pulmonares principales, lobares o segmentarias. En manos experimentadas, este procedimiento presenta una mortalidad perioperatoria del 7,6%<sup>3</sup>. Los resultados de la tromboendarterectomía son favorables. Se consiguen una importante reducción e incluso normalización de la presión arterial pulmonar, mejoran sensiblemente el intercambio gaseoso y la capacidad de ejercicio, al igual que la situación clínica, que pasa de la clase funcional III o IV a la I o II de la New York Heart Association<sup>1,4,5</sup>. En los pacientes no tributarios de tratamiento quirúrgico, bien por que presentan oclusión tromboembólica de las ramas periféricas o comorbilidad grave, en los que rechazan el tratamiento quirúrgico o en aquellos en los que persiste la hipertensión pulmonar grave a pesar de la tromboendarterectomía (hecho descrito en un 10% de los casos<sup>1</sup>), está indicada la realización de un ensayo terapéutico con prostaciclina intravenosa o con los denominados nuevos fármacos para la hipertensión pulmonar<sup>3</sup>. Estos nuevos tratamientos se indican en la tabla I. Son escasas, sin

**TABLA I**  
**Nuevos fármacos para el tratamiento de la hipertensión pulmonar**

Análogos de la prostaciclina con diferentes vías de administración
Subcutánea: treprostinil
Inhalada: iloprost
Oral: beraprost
Antagonistas de la endotelina 1: bosentán
Liberadores y potenciadores del óxido nítrico
L-arginina
Sildenafililo

embargo, las aportaciones de la bibliografía al tratamiento médico de la HTPTC. En un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado sobre la eficacia del iloprost inhalado en diversas formas de hipertensión pulmonar se incluye a 57 pacientes con HTPTC de un total de 203<sup>6</sup>. Este estudio demuestra una mejoría significativa del grado de disnea, de la calidad de vida, de los parámetros hemodinámicos y del intercambio gaseoso en los pacientes con hipertensión pulmonar en general, sin que se haga referencia específica al grupo de pacientes con HTPTC. Otro estudio multicéntrico de las mismas características, efectuado con el antagonista de los receptores de la endotelina bosentán, no incluyó a pacientes con HTPTC<sup>7</sup>. Hay algunos estudios no controlados ni aleatorizados sobre el tratamiento de la HTPTC con epoprostenol intravenoso<sup>8</sup>, beraprost oral<sup>9</sup> o la combinación de iloprost y sildenafililo<sup>10</sup>. En general, la mejoría clínica, hemodinámica y funcional comunicada en la HTPTC es similar o ligeramente inferior a la obtenida en la hipertensión pulmonar primaria. También se han comunicado casos aislados de mejorías muy importantes desde el punto de vista hemodinámico con prostaciclina inhalada<sup>11</sup>, como en el caso de nuestros 2 pacientes.

El iloprost es un análogo estable de la prostaciclina, que puede emplearse por vía intravenosa o inhalada. Su acción vasodilatadora es más duradera que la del epoprostenol. Posee un efecto vasodilatador selectivo sobre la vasculatura pulmonar, por lo que reduce los efectos sistémicos adversos propios del epoprostenol<sup>12</sup>. Su acción no se limita a la relajación de la vasculatura lisa pulmonar; también es inhibidor de la agregación plaquetaria, mejora el aclaramiento pulmonar de la endotelina 1, revierte el remodelado vascular e inhibe la proliferación y migración celular vascular<sup>12-14</sup>.

En la HTPTC la hipertensión pulmonar se produce por 2 mecanismos: *a*) por obstrucción mecánica al flujo sanguíneo derivada de embolias previas o por la formación de trombosis local, y *b*) en las arterias no trombadas se producen cambios en la pared vascular similares a los de la hipertensión pulmonar primaria debido al estrés friccional que produce el incremento del flujo sanguíneo por la obstrucción en otros territorios<sup>15</sup>. La acción multifactorial del iloprost, fundamentalmente sobre el territo-

rio no trombado, podría explicar la mejoría experimentada por nuestros pacientes, ya que los estudios de angiorresonancia magnética nuclear y angiotomografía computarizada no mostraron reperfusión vascular, y persistieron las lesiones trombóticas.

En definitiva, pensamos que los vasodilatadores pulmonares pueden emplearse en los enfermos con HTPTC no tributarios de o que rechazan la tromboendarterectomía. El iloprost inhalado es eficaz, seguro y presenta un excelente perfil de tolerancia<sup>12</sup>. La disponibilidad de fármacos con diferentes mecanismos de acción permite además su combinación: un prostanoides y/o un antagonista de la endotelina y/o fármaco de la vía metabólica del óxido nítrico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fedullo PF, Auger WR, Kera KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:1465-72.
2. Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg* 2000;37:165-252.
3. Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001;22:561-81.
4. Kramm T, Mayer E, Dahm M, Guth S, Menzel T, Pitton M, et al. Long-term results after thromboendarterectomy for chronic pulmonary embolism. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:579-83.
5. Bradley SP, Auger WR, Moser KM. Right ventricular pathology in chronic pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1996;78:584-7.
6. Olchewsky H, Simmoneau G, Galié N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-9.
7. Rubin LJ, Badesc DB, Barst RJ, Galié N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
8. Nagaya N, Sasaki N, Ando M, Ogino H, Sakamaki F, Kyotani S, et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003;123:338-43.
9. Ono F, Nagaya N, Okumura H, Shimizu Y, Kyotani S, Nakanishi N, 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.
10. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olchewsky H, Schemuly RT, Weissmann N, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled Iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002;136:515-22.
11. Webb SA, Stott S, Van Heerden PV. The use of inhaled aerosolized prostacyclin in the treatment of pulmonary hypertension secondary to pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 1996;22:353-5.
12. Gómez Sánchez MA, Lázaro Salvador M, Escribano Subias P, Delgado Jiménez JF, Tello de Meneses R, Cea Calvo I, et al. Nuevos tratamientos médicos en la hipertensión pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2002;38(Supl 1):29-32.
13. Wilkens H, Bauer M, Forestier N, König J, Eichler A, Schneider S, et al. Influence of inhaled iloprost transpulmonary gradient of big endothelin patients with pulmonary hypertension. *Circulation* 2003;107:1509-23.
14. Optiz CF, Wensel R, Bettmann M, Schaffarzyk R, Linscheid M, Hetzer R, et al. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension. Comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. *Eur Heart J* 2003;24:356-65.
15. Barberá JA. Nueva nomenclatura y clasificación de la hipertensión pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2002;38(Supl 1):3-9.