



## Aspectos epidemiológicos de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Aitor Ballaz Quincoces y Mikel Oribe Ibáñez\*

Servicio de Neumología, Hospital de Galdakao-Usánsolo, Galdakao, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica  
Embolismo pulmonar crónico  
Incidencia  
Prevalencia  
Mortalidad  
Epidemiología  
Factores de riesgo  
Tromboendarterectomía

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC), es una enfermedad grave, de muy mal pronóstico y con una supervivencia muy baja en pacientes no tratados o tratados únicamente con anticoagulación. Su verdadera incidencia y prevalencia se desconocen en la actualidad y se estima que probablemente sea una enfermedad infradiagnosticada. Los datos existentes hablan de cifras de incidencia que van desde el 0,1 al 3,8%. Las últimas investigaciones y trabajos publicados nos hacen reflexionar sobre la necesidad de conocer, no sólo la incidencia de la HPTEC en los pacientes sintomáticos sino también en los pacientes asintomáticos que posteriormente la desarrollan, así como en el resto de los casos en los que el episodio tromboembólico venoso se presenta de forma asintomática. Hay diferentes factores de riesgo asociados a una mayor predisposición para el desarrollo de HPTEC (edad avanzada, extensión en la localización de la obstrucción, presión pulmonar sistólica elevada, así como numerosas condiciones clínicas). Lo que sí parece claro, es que en estos últimos años, gracias a los avances experimentados en el manejo de la HPTEC, puede que el curso evolutivo y pronóstico de esta enfermedad esté sufriendo un cambio importante, convirtiéndose en una enfermedad crónica tratable.

© 2009 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### Keywords:

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension  
Chronic pulmonary embolism  
Incidence  
Prevalence  
Mortality  
Epidemiology  
Risk factors  
Thromboendarterectomy

### Epidemiological aspects in chronic thromboembolic pulmonary hypertension

#### ABSTRACT

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a serious disease with a very poor prognosis and extremely low survival in untreated patients or in those treated with anticoagulation alone. The true incidence and prevalence of CTEPH is currently unknown and the disease is probably underdiagnosed. Current data indicate that the incidence ranges from 0.1% to 3.8%. The latest research and reported studies reveal the need to determine not only the incidence of CTEPH in symptomatic patients but also in asymptomatic patients who subsequently develop the disease, as well as in the remaining patients with an asymptomatic venous thromboembolic event. Several risk factors are associated with a greater predisposition to CTEPH (advanced age, extensive obstruction, elevated systolic pulmonary pressure, and numerous clinical conditions).

Due to advances made in the management of CTEPH in the last few years, the clinical course and prognosis and of this disease may be undergoing a major change and CTEPH may become a chronic, treatable disease.

© 2009 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: MIKELAINGERU.ORIBEIBANEZ@osakidetza.net (M. Oribe Ibáñez).

## Introducción

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) es una enfermedad grave con una importante morbimortalidad asociada. Se estima que la HPTEC es una de las principales causas de hipertensión pulmonar (HP).

Al igual que la hipertensión arterial pulmonar (HAP), la HPTEC se define por parámetros hemodinámicos, que se caracterizan por presentar una presión arterial pulmonar (PAP) media  $\geq 25$  mmHg, con presión de oclusión de la arteria pulmonar  $< 15$  mmHg, y resistencia vascular pulmonar  $> 3$  unidades Wood o  $240 \text{ din}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ . Para establecer su diagnóstico es preciso demostrar la presencia de fenómenos trombóticos en la vasculatura arterial pulmonar durante un período superior a 3 meses, en los que se ha mantenido un tratamiento anticoagulante correcto<sup>1</sup>.

La HPTEC se engloba dentro del grupo IV de la última clasificación actualizada de la HP realizada en el último simposio internacional celebrado en Dana Point (Estados Unidos) en febrero de 2008 (tabla 1)<sup>2</sup>.

Como resultado de un episodio tromboembólico único o recurrente se produce la obstrucción del lecho vascular pulmonar y las alteraciones hemodinámicas secundarias, que en la mayoría de los casos revierten hacia la normalidad en el transcurso de los primeros meses<sup>3</sup>. En el caso de mantenerse la obstrucción, se produce un aumento de la resistencia vascular pulmonar, desarrollando posteriormente un aumento de presión en la arteria pulmonar con el consiguiente fallo ventricular derecho. Sin embargo, recientes investigaciones orientan hacia una mayor relevancia en la etiopatogenia de la arteriopatía-remodelado vascular en el desarrollo de la hipertensión pulmonar<sup>4</sup>.

Aunque inicialmente se considera una enfermedad rara, gracias a los avances producidos en la última década en el manejo diagnóstico, su porcentaje diagnóstico cada vez es mayor, por lo que se puede decir que, hasta la fecha, se trata de una enfermedad infradiagnosticada.

**Tabla 1**

Nomenclatura y clasificación de la hipertensión pulmonar

<i>Hipertensión arterial pulmonar</i>
Idiopática
Hereditaria (mutación gen BMPR2, ALK 1, endoglin, otras)
Asociada a fármacos y tóxicos
Asociada a:
Enfermedades del tejido conectivo
Infección por virus de la inmunodeficiencia humana
Hipertensión portal
Cortocircuitos congénitos entre circulación sistémica y pulmonar
Esquistosomiasis
Anemia hemolítica crónica
Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
Enfermedad venooclusiva pulmonar y hemangiomatosis capilar pulmonar
<i>Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad cardíaca izquierda</i>
Disfunción sistólica
Disfunción diastólica
Enfermedad valvular
<i>Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o a hipoxemia</i>
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Neumopatías intersticiales
Otras enfermedades pulmonares mixtas
Trastornos respiratorios durante el sueño
Hipoventilación alveolar
Exposición crónica a grandes alturas
Anomalías del desarrollo
<i>Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad tromboembólica crónica</i>
<i>Hipertensión pulmonar de causa no aclarada o multifactorial</i>
Trastornos hematológicos
Enfermedades sistémicas
Trastornos metabólicos
Otras: mediastinitis fibrosante, obstrucción tumoral, insuficiencia renal crónica en hemodiálisis

## Incidencia y prevalencia

La verdadera incidencia y prevalencia de la enfermedad se desconoce. Históricamente, la HPTEC se ha considerado como una enfermedad rara y como una complicación poco frecuente en pacientes con un antecedente previo de embolismo pulmonar, estimándose que solamente un 0,1-0,5% de los pacientes que sobrevivían a un embolismo pulmonar agudo desarrollaban la enfermedad<sup>5-7</sup>.

Trabajos recientes han aportado resultados que hacen pensar que la incidencia de esta enfermedad es mayor. En un estudio prospectivo, Ribeiro et al<sup>8</sup> estudiaron una cohorte prospectiva de 78 pacientes diagnosticados de embolismo pulmonar, encontrándose durante su seguimiento hallazgos ecocardiográficos sugestivos de persistencia de HP y/o datos de disfunción ventricular derecha en un 44% de los pacientes al año de seguimiento. De éstos, 4 desarrollaron HP. En esta cohorte de pacientes, la presencia de una PAP sistólica  $> 50$  mmHg al inicio del episodio tromboembólico y la edad de presentación ( $> 70$  años) se identificaron como factores de riesgo para desarrollar HPTEC.

Pengo et al<sup>9</sup>, en un estudio longitudinal y prospectivo, analizaron la incidencia de HPTEC en pacientes con un primer episodio de embolia de pulmón aguda sintomática, seguidos durante una media de 8 años. La incidencia acumulada de HPTEC sintomática fue del 1% a los 6 meses, del 3,1% al año y del 3,8% a los 2 años (fig. 1). No se observaron nuevos casos a partir de los 2 años de seguimiento. Los factores de riesgo que se asociaban en el desarrollo de la HPTEC fueron: el antecedente previo de un episodio tromboembólico, la edad joven, el carácter idiopático del episodio tromboembólico y la existencia de defectos de perfusión extensos en la tomografía computarizada (TC) de tórax. Posteriormente, en el año 2006, Beccatini et al<sup>10</sup> publicaron un estudio donde se estimó una incidencia de HPTEC del 0,8% en una serie de pacientes sintomáticos con antecedente previo de un embolismo pulmonar agudo.

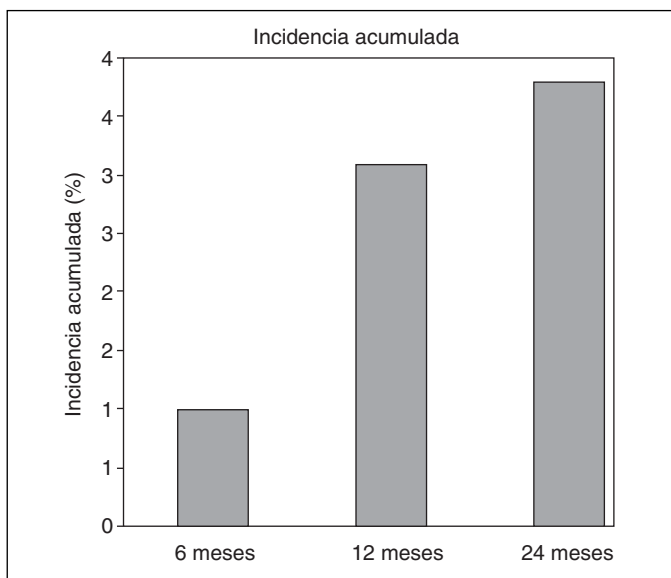
No inclinamos a pensar que la verdadera incidencia de esta enfermedad es superior a la estimada, por diferentes motivos: a) los pacientes con antecedentes de embolismo pulmonar previo han sido excluidos en la mayoría de los estudios publicados; b) se desconoce el porcentaje verdadero de los pacientes asintomáticos que posteriormente desarrollan HPTEC tras un episodio tromboembólico, y c) el episodio trombótico desencadenante es asintomático en un porcentaje elevado de pacientes<sup>11</sup>.

En un estudio reciente, Dentali et al<sup>12</sup> refuerzan esta última teoría. Se trata de un estudio prospectivo de una cohorte de pacientes diagnosticados de embolismo pulmonar agudo, con seguimiento clínico y ecocardiográfico durante 3 años. Se controlaron tanto los pacientes sintomáticos como los asintomáticos, encontrándose en 8 de ellos (8,8%) cifras de PAP sistólica  $> 40$  mmHg, de los cuales 4 (4,4%) eran pacientes asintomáticos en los que el ecocardiograma inicial fue normal.

Otra de las razones que podrían justificar la dificultad en el reconocimiento de la HPTEC es su fisiopatología. En la gran mayoría de los casos, la HP se desarrolla a partir de la obstrucción trombótica. Sin embargo, en algunos pacientes se produce una arteriopatía-remodelado vascular responsable del desarrollo de la HP<sup>13</sup>, tras un episodio inicial de obstrucción y posterior organización trombótica. En estos últimos casos, parece no haber grandes diferencias con los pacientes con HAP.

Si la verdadera incidencia de la enfermedad está todavía sin aclarar, hablar de cifras de prevalencia es aún más problemático, ya que hay pocos trabajos y datos publicados.

En el Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar (RE-HAP)<sup>14</sup>, sobre un total de 943 pacientes registrados, el 83% pertenece al grupo I (33% HAP idiopática) y el 16,3% al grupo IV (HPTEC). La proporción de pacientes con HPTEC es similar a las formas de HAP asociadas a enfermedades sistémicas (16,4%) o a cardiopatías congénitas (15,3%), y superior a la hipertensión portopulmonar (5,9%), y la



**Figura 1.** Incidencia acumulada de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) tras un primer episodio de embolismo pulmonar.

HAP asociada a infección por virus de la inmunodeficiencia humana (6,4%) o al consumo de aceite tóxico y anorexígenos.

Otros registros existentes en la bibliografía, como es el caso del registro suizo<sup>15</sup>, barajan cifras de prevalencia de aproximadamente el 29%, siendo en este caso la HAP idiopática la más prevalente, seguida de la HPTEC.

Algunos estudios epidemiológicos señalan una mayor prevalencia de esta enfermedad en el sexo femenino frente al masculino, así como un aumento de casos en japoneses comparado con los observados en la población americana<sup>16</sup>. Estos hallazgos podrían tener explicación en el papel predisponente de un polimorfismo HLA encontrado en estos sujetos<sup>17</sup>.

En la actualidad hay estudios encaminados a la identificación de posibles factores de riesgo o predisponentes para el desarrollo de la HPTEC, como los trabajos comentados anteriormente, donde encontraron que una edad avanzada (> 70 años), la presencia de una PAP sistólica > 50 mmHg (determinada mediante ecocardiografía), antecedentes de enfermedad tromboembólica previa, la embolia idiopática, los defectos de perfusión extensos en la TC y la edad joven, eran todos ellos factores predisponentes para el desarrollo de la enfermedad<sup>8,9</sup>.

Condiciones clínicas como la esplenectomía previa, la enfermedad inflamatoria intestinal crónica, las derivaciones ventriculares para el tratamiento de la hidrocefalia, concentraciones plasmáticas elevadas del factor VII y de anticuerpos antifosfolípidos también se han relacionado con un mayor riesgo para el desarrollo de esta enfermedad<sup>18-21</sup> (aspectos que se desarrollan más ampliamente en el apartado "Factores de riesgo").

Lo expuesto anteriormente nos debe hacer reflexionar acerca de la importancia y magnitud que puede alcanzar esta enfermedad. Teniendo en cuenta que las cifras de la incidencia de la enfermedad tromboembólica venosa (1 caso por cada 100.000 habitantes)<sup>22</sup>, y que en un estudio epidemiológico español realizado en el año 2003 se observó una tasa anual de altas hospitalarias por embolismo pulmonar del 35,9 por 100.000 habitantes año<sup>23</sup>, nos daremos cuenta de que la HPTEC es relativamente frecuente.

Extrapolando los datos de las cifras de incidencia de HPTEC nos encontraríamos con una tasa de 1,4 casos por cada 100.000 habitantes y año. Si a esto le añadimos la dificultad en el diagnóstico de esta enfermedad, basado fundamentalmente en la sospecha clínica y en los factores de riesgo, nos encontramos verdaderamente ante la ne-

cesidad de realizar estudios prospectivos, bien diseñados metodológicamente, para estimar la verdadera incidencia de la HPTEC sintomática y asintomática, así como para determinar y evaluar los factores predictores y pronósticos en estos pacientes.

### Historia natural y supervivencia

De entre los diferentes grupos de HP, las que tienen un peor pronóstico son la HAP (grupo I) y la HPTEC (grupo IV)<sup>1</sup>. La HAP tiene mal pronóstico, con una supervivencia media de 2,8 años y con tasas de supervivencia del 68, 48 y 34% a 1, 3 y 5 años, respectivamente<sup>24</sup>. Todo esto son datos obtenidos de estudios epidemiológicos similares realizados en Estados Unidos, Japón, India y México<sup>21</sup>.

Hay muy pocos datos acerca de la mortalidad de la HPTEC. Lo poco que existe en la bibliografía son resultados extraídos de series históricas de pacientes no tratados. Riedel et al<sup>25</sup> encontraron en una serie de 26 pacientes con HPTEC, con un seguimiento de 15 años, una supervivencia a los 2 años menor del 20%, falleciendo sobre todo los que presentaban cifras de PAP media > 50 mmHg. En otro estudio realizado en pacientes tratados sólo con anticoagulación oral, se observó una mortalidad del 90% a los 3 años de evolución cuando la PAP media fue > 30 mmHg<sup>26</sup>. En contraste con todo esto, en un estudio en población japonesa en 48 pacientes con PAP media de 50 mmHg, se encontró una supervivencia media de 6,8 años tras el diagnóstico.

A pesar de estos datos contradictorios, se deduce que la mayoría de los pacientes con HPTEC no tratados o tratados únicamente con anticoagulación oral presentarán una evolución desfavorable y una progresión rápida de la enfermedad en un período no muy largo<sup>27</sup>.

Debido a los avances experimentados en el manejo de la HPTEC en estos últimos años, tanto en su tratamiento farmacológico como en el campo de la cirugía de la tromboendarterectomía pulmonar, nos hace pensar que esta enfermedad de pronóstico muy grave y con alta mortalidad, puede convertirse en un futuro en una enfermedad crónica tratable.

### Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Barberá JA, Escribano P, Morales P, Gómez MA, Oribe M, Martínez A, Román A, Segovia J, Santos F, Subirana MT. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. Documento de consenso elaborado por la sociedad española de neumología y cirugía torácica (SEPAR) y la sociedad española de cardiología (SEC). Arch Bronconeumol. 2008;44:87-89.
2. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009;54:S43-54.
3. Dalen JE, Banas JS Jr, Brooks HL, Evans GL, Paraskos JA, Dexter L. Resolution rate of acute pulmonary embolism in man. N Engl J Med. 1969;280:1194-9.
4. Peacock A, Simonneau G, Rubin L. Controversies, uncertainties and future research on the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Proc Am Thoracic Soc. 2006;3:608-14.
5. Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. Curr Probl Surg. 2000;37:165-252.
6. Darteville P, Fadel E, Mussot 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 Resp J 2004;23:637-648.
7. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. Chest. 1993;103:685-92.
8. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: one year follow up with echocardiography Doppler and five years survival analysis. Circulation. 1999;99:1325-30.
9. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Brasilio A, Pegoraro C, Iliceto S. Incidence of chronic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N Engl J Med 2004;350:2257-2264.
10. Becatini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR, Ageno W. Incidence of chronic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. Chest 2006;130:172-175.

11. Lang I, Kerr K. Risk factors for thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:568-70.
12. Dentali F, Donadini M, Gianni M, Bertolini A, Squizzato A, Venco A, Ageno W. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism. *Trombosis research* 2009;124(3):256-258.
13. Fedullo MD, William R, Auger MD, Kim M, Kerr MD. Chronic Pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2001;345:1465-72.
14. Lopez Meseguer M, Roman Broto A, Blanco I, Escribano P, García Hernández F, Gaudó J, Sala E, Morales P. Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar: características basales de los primeros 943 pacientes. *Archivos de Bronconeumología* 2009, Junio; 45:1-273.
15. Tueller C, Stricker H, Soccia P, Tamm M, Aubert JD, Maggiorini M, et al. Epidemiology of pulmonary hypertension: new data from Swiss registry. *Swiss Med WKLY.* 2008;138:379-84.
16. Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:546-67.
17. Tanabe N, Kimura A, Amano S, Okada O, Kasahara Y, Tatsumi K, et al. Association of clinical features with HLA in chronic pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2005;25:131-8.
18. Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J, Waltermann A, Adbrecht C, Schneider B, Kneussl M, Rubin LJ, Kyrle PA, Klepetko W, Maurer G, Lang IM. High prevalence of elevated clotting factor VII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:568-570.
19. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, Eschwege V, Jaillet H, Meyer D, Simonneau G. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Resp J* 2000;15:395-399.
20. Fedullo MD, William R, Auger MD, Kim M, Kerr MD. Chronic Pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2001;345:1465-72.
21. Bonderman D, Jakowitsch J, Adbrecht C, Shemper M, Kyrle PA, Schönauer V, Exner M, Klepetko W, Kneussl MP, Maurer G, Lang I. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2005; 93:512-516.
22. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based, cohort study. *Arch Intern Med.* 1998;158:585-93.
23. Estudio sobre la enfermedad tromboembólica venosa en España. Disponible en: [http://www.Fasemi.org/grupos/e\\_tromboembolica/publicaciones/estudio\\_etv.pdf](http://www.Fasemi.org/grupos/e_tromboembolica/publicaciones/estudio_etv.pdf)
24. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* Published online Mar 30, 2009.
25. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Perovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis on haemodynamic and respiratory data. *Chest.* 1982;81:151-8.
26. Lewezuk J, Piszko P, Jagas J, Porada A. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest.* 2001;119:818-23.
27. Kunieda T, Nakanishi N, Satoh T, Kyotani S, Okano Y, Nagayaga N. Prognoses of primary pulmonary hypertension and chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension determined from cumulative survival curves. *Intern Med* 1999;38:543-546.