



Revisión

Enfermedad tromboembólica crónica pulmonar

Purificación Ramírez^a, Remedios Otero^{b,c} y Joan Albert Barberà^{c,d,*}



^a Servicio de Neumología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, España

^b Unidad médico-quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Hospital Universitario Virgen del Rocío-Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS); CSIC; Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, España

^d Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria, Hospital Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS); Universidad de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de abril de 2019

Aceptado el 21 de octubre de 2019

On-line el 3 de enero de 2020

Palabras clave:

Embolia pulmonar

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Prueba de esfuerzo

R E S U M E N

Es frecuente observar lesiones trombóticas persistentes en los pacientes que sufren una embolia pulmonar. Estas lesiones pueden cursar con un espectro clínico amplio, desde un curso asintomático con recuperación funcional completa hasta la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. En los últimos años ha emergido el concepto de enfermedad tromboembólica crónica pulmonar para designar al subgrupo de pacientes con lesiones trombóticas persistentes que presentan síntomas con el esfuerzo y disfunción vascular pulmonar, pero que no muestran hipertensión pulmonar en reposo. La prevalencia de esta entidad es desconocida y los criterios para diagnosticarla no están definidos. El objetivo del presente artículo es analizar las secuelas que se producen tras una embolia pulmonar y revisar la información disponible sobre la enfermedad tromboembólica crónica, con especial énfasis en su diagnóstico y abordaje terapéutico.

© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de SEPAR.

Chronic Pulmonary Thromboembolic Disease

A B S T R A C T

Persistent thrombotic lesions are common in patients with pulmonary embolism. These lesions occur on a clinical spectrum, ranging from an asymptomatic course with complete functional recovery to chronic thromboembolic pulmonary hypertension. The concept of chronic thromboembolic disease has emerged in recent years to describe a subgroup of patients with persistent thrombotic lesions who have symptoms on exertion and pulmonary vascular dysfunction, but no pulmonary hypertension at rest. The prevalence of this entity is unknown and the criteria for diagnosing it are not defined. The aim of this article is to analyze post-pulmonary embolism sequelae and review existing evidence on chronic thromboembolic disease, with special emphasis on its diagnosis and therapeutic approach.

© 2020 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of SEPAR.

Keywords:

Pulmonary embolism

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Stress test

La incidencia de la embolia pulmonar (EP) en España ha aumentado de 20,4 a 32,7 casos por 100.000 habitantes/año desde 2002 a 2011. Los pacientes son cada vez más complejos, con mayor número de enfermedades concomitantes asociadas a la EP, lo que incrementa el coste del tratamiento, aunque con menor mortalidad¹. Estos datos indican mejoría en el diagnóstico y tratamiento de la EP, aunque ponen de manifiesto el reto que supone el seguimiento

de dichos pacientes, ya que se ha incrementado el número de supervivientes que pueden presentar secuelas tras la EP aguda. El espectro de estas secuelas abarca desde la trombosis pulmonar persistente asintomática hasta la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) (fig. 1). La HPTEC, la complicación más grave tras la EP, está bien definida y su diagnóstico y tratamiento claramente establecidos^{2,3}. Sin embargo, escapa a la definición de HPTEC un subgrupo de pacientes que refieren disnea de esfuerzo y/o limitación funcional que no tenían antes de la EP y presentan trombosis residual, pero con presión arterial pulmonar (PAP) en reposo normal. Se considera que en estos pacientes la obliteración

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jbarbera@clinic.cat (J.A. Barberà).

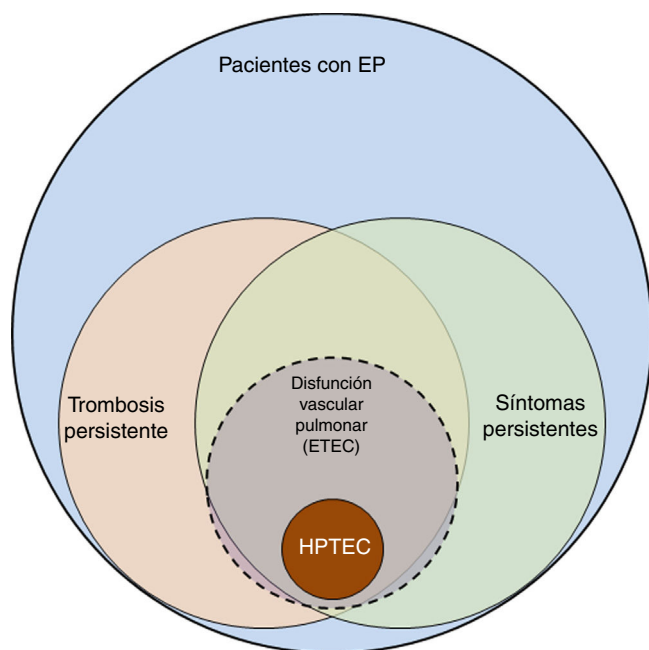


Figura 1. Espectro de complicaciones tras la embolia pulmonar. Representación gráfica del espectro de complicaciones tras la embolia pulmonar (EP), desde la trombosis persistente hasta la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC). Entre los pacientes con trombosis persistente existe un subgrupo que presenta síntomas atribuibles a disfunción vascular pulmonar, entendiéndose por tal la falta de adaptación del lecho vascular pulmonar a los cambios que se producen durante el ejercicio. Se considera que estos pacientes tienen enfermedad tromboembólica crónica (EETEC) pulmonar.

producida por la trombosis persistente causa disfunción vascular pulmonar, que se manifiesta fundamentalmente como intolerancia al esfuerzo⁴. El mecanismo fisiopatológico de esta disfunción, sus implicaciones clínicas y terapéuticas, así como los factores de riesgo que determinan la falta de resolución del trombo no están bien establecidos y son objeto de investigación. El reconocimiento de este subgrupo de pacientes ha llevado a definir una nueva entidad denominada *enfermedad tromboembólica crónica (EETEC) pulmonar*.

En la presente revisión se analiza el espectro de secuelas que pueden surgir tras la EP, que abarca desde la trombosis pulmonar residual asintomática hasta la HPTEC, y se exponen las bases para considerar la EETEC como una entidad clínica diferenciada, su diagnóstico y eventual tratamiento.

Trombosis residual

El concepto de trombosis residual o persistente carece de definición precisa. La recanalización de un trombo dentro de un vaso sanguíneo es un proceso dinámico, dependiente del tiempo. La prevalencia de trombosis residual es variable según el momento evolutivo en que se estudie después de la EP. No está determinado en qué tiempo los trombos deben ser considerados residuales. La herramienta diagnóstica utilizada también afecta al número de trombosis residuales observadas⁵. En la *tabla 1* se resumen los estudios publicados al respecto^{5–18}.

La prevalencia de trombosis residual a los 6 meses de una EP oscila entre el 16% y el 69%. La gammagrafía de ventilación y perfusión (V-Q) tiene mayor sensibilidad que la angioTC en la detección de trombosis pulmonar persistente, por lo que se la considera la prueba de imagen de primera línea¹⁹. Esta alta sensibilidad explica un mayor porcentaje de diagnósticos con esta técnica. Esto contrasta con los estudios diagnósticos de EP aguda, donde la gammagrafía V-Q no aporta mayor sensibilidad diagnóstica que la angioTC²⁰.

Varios factores pueden contribuir a la persistencia de la trombosis pulmonar (*tabla 1*). Datos recientes identifican varios factores predictores independientes de trombosis residual tras una EP aguda no provocada, concluidos 6 meses de tratamiento anticoagulante¹⁸. La edad mayor a 65 años, el consumo de tabaco y la enfermedad respiratoria crónica se encuentran entre ellos^{21,22}. También son factores predictores de persistencia de trombosis la concentración elevada de factor VIII¹⁸ y la obstrucción vascular extensa (> 25%) en el episodio de EP aguda^{5,8,13}.

Especial mención merece, por las implicaciones clínicas que pueda tener, el efecto de la duración del tratamiento anticoagulante sobre la trombosis residual. Se desconoce el número de pacientes correctamente tratados en la mayoría de los estudios de incidencia de HPTEC, pero se asume que el paciente anticoagulado inadecuadamente sería más susceptible de desarrollar HPTEC²³. En otros estudios la trombosis persistente se asocia a mayor tiempo de anticoagulación^{6,24}, aunque esto puede ser debido al efecto confusor de que los pacientes anticoagulados durante más tiempo son aquellos que presentan disnea persistente, lo cual puede ser una consecuencia de la trombosis residual o de las comorbilidades cardiorrespiratorias, que igualmente se asocian a irregularidades en la perfusión pulmonar.

Persistencia de síntomas tras la embolia pulmonar

Distintos estudios ponen de manifiesto que un porcentaje de pacientes refieren empeoramiento de su disnea basal o persistencia de la misma tras un episodio de EP aguda entre los 6 meses y los 3 años posteriores a la EP^{5,25–29} (*tabla 2*). Según Klok et al.²⁵ más de un tercio de los pacientes refieren disnea a los 3,5 años después de una EP aguda, y hasta el 76% de los mismos refiere que la disnea había aparecido o empeorado tras la EP²⁵. Sanchez et al.⁵ describen que un 30% de los pacientes presentaban defectos de perfusión persistentes tras una EP, hallazgo que se asoció a un empeoramiento de la disnea y menor distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos, así como al incremento de la PAP sistólica estimada por ecocardiografía⁵.

El empeoramiento o aparición de disnea de esfuerzo tras la EP también ha sido evaluado mediante cuestionarios de calidad de vida^{29,30}. Asimismo, se observa que resultados peores en los cuestionarios de calidad de vida se asocian a menor distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos²⁹.

Disminución de la capacidad de ejercicio

En los pacientes que presentan disnea tras una EP, la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) puede ser útil para poner de manifiesto de manera objetiva los mecanismos que la producen. La PECP identifica patrones que permiten establecer el mecanismo de la limitación de la tolerancia al esfuerzo, que tras la EP puede ser debida a disfunción vascular, desacondicionamiento físico o la presencia de comorbilidades. En pacientes con trombosis residual, la PECP puede detectar precozmente aquellos en los que la obstrucción del lecho vascular pulmonar condiciona una respuesta vascular al ejercicio anómala y/o ineficiencia ventilatoria^{4,31}.

Algunos pacientes con trombosis residual presentan menor capacidad de reclutamiento y distensión del lecho vascular pulmonar como mecanismo de adaptación al incremento de volumen sistólico que se produce durante el esfuerzo. Como consecuencia, durante el esfuerzo aumenta la PAP y la relación PAP/gasto cardiaco, situación que define la disfunción vascular pulmonar. Este aumento de la poscarga del ventrículo derecho puede condicionar la disminución del volumen sistólico y el aumento de la respuesta cronotrópica compensatoria^{4,32}.

Tabla 1
Persistencia de trombosis residual tras una embolia pulmonar aguda

Autor, año	Pacientes (N)	Diseño del estudio	Seguimiento	Prueba de imagen	Trombosis persistente	Factores asociados a la persistencia de la trombosis
M. Nijkeuter 2006 ⁶	268	Metaanálisis	8 días-6 meses	GGVP (n = 187) TC (n = 81)	57%	
O. Sanchez 2010 ⁵	254	Cohorte	12 meses	GGVP	29%	Edad. Retraso en diagnóstico de EP aguda. Obstrucción vascular en EP aguda
B. Cosmi 2011 ⁷	173	Cohorte	9 meses	TC (n = 80) GGVP (n = 93)	15% 28%	Antecedentes ETV previa
A. Alhadad 2012 ⁸	227	Cohorte retrospectivo	7 meses	SPECT	48%	Edad. Enfermedad pulmonar crónica
J.L. Alonso-Martínez 2012 ⁹	120	Cohorte	4-12 meses	TC	26%	Defectos perfusión > 50% en EP aguda
J. van ES 2013 ¹⁰	327	Análisis EECC	3 semanas	GGVP TC	56% 69%	Carga trombotica. Elevación proBNP y troponina. AaPO ₂ en EP aguda. Antecedentes ETV previa
D. Poli 2013 ¹¹	235	Cohorte	11 meses (3-80)	GGVP	26%	Edad (solo cuando se valora con GGVP no con TC). Obstrucción vascular pulmonar extensa en EP aguda
P. den Exter 2015 ¹²	157	Cohorte	6 meses	TC	16%	Edad > 67 años
B. Planquette 2016 ¹³	310	Cohorte	9 meses (7-12)	GGVP	19%	Antecedentes ETV previa
R. Pesavento 2017 ¹⁴	647	Cohorte	6 meses	GGVP	50%	Edad > 71 años. Obstrucción vascular > 10% en EP aguda
R. Chopard 2017 ¹⁵	241	Cohorte	3 meses	GGVP	41%	Edad > 70 años. EP aguda no provocada
M. Meysman 2017 ¹⁶	46	Cohorte	6 meses	SPECT	52%	
T. Wan 2018 ¹⁷	289	Cohorte	6 meses	GGVP	60%	Edad. Mujer. VRT elevada en ecocardiograma en EP aguda
L. Raj 2019 ¹⁸	356	Cohorte	6 meses	GGVP	42%	

AaPO₂: gradiente alvéolo-arterial de oxígeno; BNP: péptido natriurético cerebral; EECC: ensayos clínicos; EP: embolia pulmonar; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; GGVP: gammagrafía de ventilación-perfusión pulmonar; SPECT: tomografía de emisión por fotón único; TC: tomografía computarizada; VRT: velocidad de regurgitación tricuspídea.

Tabla 2
Disnea persistente tras una embolia pulmonar

Autor, año	Pacientes (N)	Diseño del estudio	Seguimiento (tiempo)	Clase funcional (NYHA)	Disnea persistente	Determinantes asociados
F.A. Klok 2010 ²⁵	217	Cohorte	3,6 años	> I	36%	Edad. Enfermedad cardiorrespiratoria. Índice masa corporal.
O. Sánchez 2010 ⁵	254	Cohorte	12 meses	> I	43%	Comorbilidades
B. Stevinson 2007 ²⁶	109	Cohorte	6 meses	> II	12%	Obesidad. Enfermedad cardiorrespiratoria. VO ₂ en PECP. PM6m
F. Klok 2008 ²⁷	48	Caso/Control	2 años	> I	56%	Edad. PM6m. Disfunción ventrículo derecho
J. Kline 2009 ²⁸	178	Cohorte	6 meses	> II	14%	Enfermedad cardiorrespiratoria
M. Tavoly 2018 ³⁰	203	Cohorte	3,6 años	> I	47%	PM6m. PAPs en ecocardiograma

BNP: péptido natriurético cerebral; NYHA: *New York Heart Association*; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; PECP: prueba de esfuerzo cardiopulmonar; Pemb-Qol: cuestionario específico de calidad de vida en pacientes con embolismo pulmonar; PESI: *pulmonary embolism score index*; PM6m: prueba de marcha de 6 minutos; VD/VI: relación tamaño ventrículo derecho/ventrículo izquierdo; VO₂: consumo pico de oxígeno.

Al mismo tiempo, la presencia de oclusiones vasculares puede limitar la perfusión de las unidades alveolares dependientes de dichos vasos y dar lugar a desequilibrio ventilación-perfusión e ineficiencia ventilatoria, que es más evidente durante el esfuerzo. Esta ineficiencia se refleja en un aumento de la pendiente de la relación entre ventilación y producción de CO₂ (VE/VCO₂), la disminución de la presión parcial de CO₂ al final de la espiración (PETCO₂) en

el umbral anaeróbico y el aumento del espacio muerto fisiológico (VD/VT)^{4,31,32}.

El comportamiento durante el esfuerzo de los pacientes con ETEC es similar al que presentan los pacientes con HPTEC^{32,33} y difiere claramente del de los sujetos sanos^{31,32}. Ambos grupos de pacientes presentan menor consumo de O₂ y carga tolerada, ineficiencia ventilatoria y alteración del intercambio gaseoso durante el

esfuerzo^{31,32}. El compromiso de la función del ventrículo derecho es superior en la HPTEC, en comparación con la ETEC, lo que se refleja en un menor pulso de O₂ (consumo de O₂/frecuencia cardiaca) en el esfuerzo máximo³².

Asimismo, la PECP permite descartar que el origen de la sintomatología sea por una limitación de origen ventilatorio, secundaria a enfermedad respiratoria, o por descondicionamiento físico^{31,34}.

Cambios hemodinámicos tras la embolia pulmonar

Mediciones no invasivas

La realización sistemática de ecocardiografía tras una EP se ha empleado para el cribado de la HPTEC, aunque a la hora de interpretar los resultados hay que tener en cuenta que esta prueba no está exenta de errores por ser operador-dependiente y solo proporciona una estimación indirecta de la PAP sistólica (PAPs). En el estudio clásico de Ribeiro et al.³⁵, solo el 56% de los pacientes mostraban una PAPs normal (< 30 mmHg) transcurrido un año de la EP. En un estudio realizado en 744 pacientes consecutivos, se encontró que a los 36 meses tras la EP el 67,7% de los pacientes presentaba valores de PAPs estimada inferiores a 36 mmHg, considerados de baja probabilidad de HP³⁶. La incidencia de PAPs estimada > 50 mmHg fue del 8,3%³⁶. En un análisis del Registro Internacional de Enfermedad Tromboembólica Venosa (RIETE) se hallaron cifras similares, el 11,1% de los pacientes presentaron PAPs estimada > 50 mmHg³⁷. En dicho estudio los pacientes con PAPs elevada fueron predominantemente mujeres mayores de 70 años, con antecedentes de insuficiencia cardiaca o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal y varices³⁷, por lo que es posible que en una parte de los pacientes este aumento de PAPs sea debido a las comorbilidades observadas. Otros estudios prospectivos en los que se ha realizado ecocardiografía sistemática reflejan que solo un pequeño porcentaje de pacientes presentan una ecocardiografía alterada durante el seguimiento tras una EP aguda³⁸. En un análisis efectuado en 2.256 pacientes con EP del registro RIETE, en el que se excluyeron pacientes con antecedentes de enfermedad cardiaca o pulmonar, se constató que a los 6-12 meses de la EP el 26% de los pacientes presentaban hallazgos ecocardiográficos de riesgo moderado o alto de HP³⁹, cifra que claramente sobreestima la incidencia de HPTEC tras la EP y cuestiona la ecocardiografía sistemática como herramienta de detección precoz de HPTEC³⁸. A día de hoy no existe información acerca del posible papel de la ecocardiografía de esfuerzo en la detección de HP de esfuerzo en los pacientes con secuelas post-EP.

Mediciones invasivas

No existen estudios en los que se haya evaluado de forma sistemática la hemodinámica pulmonar mediante cateterismo cardiaco derecho tras la EP aguda, dado el carácter invasivo de dicha medición. Habitualmente, la evaluación hemodinámica se ha circunscrito a los casos en que el ecocardiograma mostraba datos sugestivos de HP.

Un metaanálisis reciente sobre la incidencia de HPTEC en pacientes seguidos durante 2 años tras un episodio de EP muestra una prevalencia de HP, diagnosticada mediante estudio hemodinámico, del 0,6% entre todos los pacientes que sufrieron EP²³. Sin embargo, entre los supervivientes tras la EP la prevalencia fue significativamente superior, del 3,2%. Y si se considera solamente a los supervivientes sin comorbilidades mayores, la prevalencia fue del 2,8%²³.

Se desconoce la prevalencia de pacientes con valores anormales de PAP media (> 20 mmHg), acorde con la nueva definición de HP

propuesta en el 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension (WSPH)⁴⁰, o de aquellos que presentan HP de esfuerzo, tras la EP.

En un estudio efectuado en 14 pacientes con trombosis persistente, sin HP en reposo, van Kan et al.⁴ demostraron que estos pacientes presentaban un comportamiento anormal de la hemodinámica pulmonar durante el ejercicio, con mayor ineficiencia ventilatoria, aumento de la relación PAP media/gasto cardiaco y disminución de la distensibilidad vascular pulmonar⁴, hallazgos que concuerdan con el concepto de disfunción vascular.

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

La HPTEC constituye la complicación más grave dentro del espectro de complicaciones tras la EP. Se define por la presencia de HP asociada a defectos de perfusión pulmonar tras al menos 3 meses de anticoagulación efectiva⁴⁰. Entre los pacientes con HPTEC hay un porcentaje significativo, alrededor de 25%⁴¹, en los que no existe antecedente de un episodio de EP aguda. Los mecanismos patogénéticos de la HPTEC no son bien conocidos. En los mismos intervienen, por un lado, las propias lesiones trombóticas como reflejo del fracaso de la trombólisis endógena^{42,43}, y por otro, los cambios en la microvasculatura pulmonar de las zonas no ocluidas, donde se produce remodelado y disfunción vascular. Estos cambios son similares a los observados en la hipertensión arterial pulmonar y se atribuyen al hiperaflujo sanguíneo relativo al «desviarse» el flujo pulmonar de las zonas ocluidas hacia las zonas no ocluidas^{2,42}.

El porqué solo una proporción reducida de los pacientes que han sufrido una EP desarrollan HPTEC es desconocido. Factores protrombóticos como la concentración elevada de factor VIII y anticuerpos antifosfolípidicos se han asociado al desarrollo de HPTEC^{44,45}. También se han implicado factores relacionados con la angiogénesis como el factor de crecimiento del endotelio vascular y la vía de señalización Notch⁴⁶. Recientemente se ha sugerido la implicación de la circulación bronquial en el desarrollo de la HPTEC a partir de la demostración de anastomosis entre arterias bronquiales y arteriolas precapilares o venas pulmonares. El gradiente de presión entre la circulación bronquial (sistémica) y la pulmonar puede dar lugar a cambios en la microvasculatura pulmonar con incremento de las fibras musculares y engrosamiento fibrótico de la pared⁴⁷ (fig. 2).

En la última guía clínica de diagnóstico y tratamiento de la EP de la *European Society of Cardiology* (ESC)-*European Respiratory Society* (ERS) se recogen como factores de riesgo para el desarrollo de HPTEC tras una EP: a) los asociados al evento agudo: episodio previo de trombosis venosa, extensión del trombo en la imagen, presencia de disfunción del VD en ecocardiografía y hallazgos en la angioTC sugestivos de cronicidad¹⁹; y b) factores concomitantes predisponentes: cortocircuito ventrículo-auricular, infección crónica de catéter, portador de marcapasos, esplenectomía, estados de hipercoagulabilidad, grupo ABO distinto del O Rh-, hipotiroidismo tratado con hormona tiroidea, antecedentes de cáncer, síndromes mieloproliferativos, enfermedad inflamatoria intestinal y osteomielitis crónica¹⁹.

La HPTEC debe descartarse siempre como causa de HP, por lo que se recomienda el cribado con gammagrafía V-Q en todos los casos de HP³. Si esta es anormal, la evaluación diagnóstica de los pacientes con HPTEC incluye cateterismo cardiaco derecho para caracterizar la situación hemodinámica y pruebas de imagen para identificar la localización de las lesiones (angiografía pulmonar selectiva por sustracción digital y/o angioTC)^{3,48}.

El tratamiento de elección de la HPTEC es la endarterectomía pulmonar (EAP), por lo que todos los pacientes con HPTEC deberían ser evaluados por un comité multidisciplinar en un centro con experiencia en dicha cirugía⁴⁸. En los pacientes no tributarios de EAP está indicado el tratamiento farmacológico con fármacos

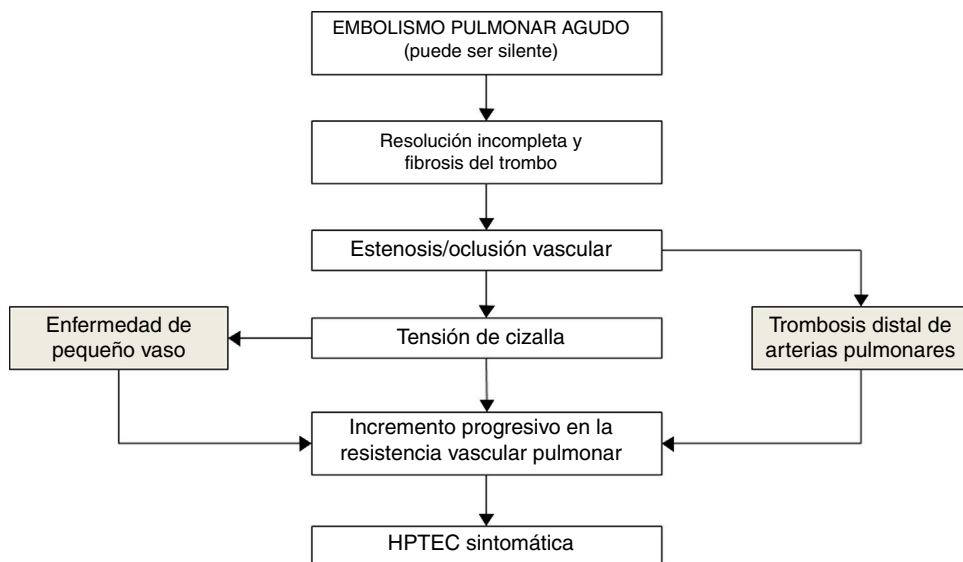


Figura 2. Fisiopatología de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

específicos de hipertensión arterial pulmonar. En algunos casos puede plantearse la realización de angioplastia pulmonar con balón en centros especializados con experiencia en el procedimiento^{3,48}.

Enfermedad tromboembólica crónica

La ETEC se caracteriza por síntomas, limitación al esfuerzo y trombosis residual tras una EP, similares a los de la HPTEC, pero sin HP en reposo³. Esta entidad también ha sido designada con otros nombres como *síndrome post-trombótico pulmonar*³ o *enfermedad vascular pulmonar tromboembólica crónica*^{3,49}. Nosotros preferimos el nombre de *enfermedad tromboembólica crónica* pulmonar, acorde con lo propuesto en el 6 WSPH (tabla 3)³ y la última guía clínica de EP de la *European Society of Cardiology-European Respiratory Society*¹⁹. El concepto de ETEC surgió cuando la HP venía definida por una PAP media ≥ 25 mmHg. La propuesta actual del 6 WSPH de reducir el umbral para definir HP a una PAP media > 20 mmHg (con resistencia vascular pulmonar > 3 unidades Wood)³ conlleva que pacientes anteriormente diagnosticados de ETEC puedan ser ahora diagnosticados de HPTEC.

Si la ETEC representa una fase previa a la HPTEC o se trata de pacientes con trombosis pulmonar persistente en quienes no se ponen en marcha los mecanismos que condicionan el desarrollo de HPTEC es objeto de debate. En cualquier caso, los pacientes con ETEC presentan síntomas y limitación de la tolerancia al esfuerzo atribuible a disfunción vascular pulmonar. Esta disfunción vascular se pone de manifiesto durante el esfuerzo, por lo que las pruebas diagnósticas realizadas en reposo suelen estar dentro de los límites de la normalidad, ya que carecen de la sensibilidad necesaria para detectar la vasculopatía pulmonar. Sin embargo, el comportamiento durante el esfuerzo de los pacientes con ETEC se asemeja al que presentan los pacientes con HPTEC^{31,45}.

Por consiguiente, la ETEC es aquella situación que se produce como consecuencia de la persistencia de trombos en el lecho vascular pulmonar que condiciona vasculopatía pulmonar, la cual limita la distensibilidad del lecho vascular pulmonar y da lugar a ineficiencia ventilatoria durante el esfuerzo. Por consiguiente, la detección de la ETEC debe ir enfocada a poner de manifiesto la persistencia de trombos y el compromiso de la circulación pulmonar en el esfuerzo. De un lado, se ha de constatar la presencia de trombosis residual, para lo cual la gammagrafía V-Q es la prueba con mayor sensibilidad, tal y como se recoge en los documentos del 6WSPH³, y de otro,

Tabla 3

Diferencias entre hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y enfermedad tromboembólica crónica pulmonar

Criterios diagnósticos	HPTEC	ETEC
Síntomas Hipertensión pulmonar Hemodinámica al ejercicio	Disnea de esfuerzo Presente en reposo	Disnea de esfuerzo Ausente en reposo PAPm > 30 mmHg, relación PAPm/GC > 3 mmHg/L/min
Gammagrafía V-Q	Defectos de perfusión no coincidentes	Defectos de perfusión no coincidentes
Angiografía	Típicos hallazgos de HPTEC	Típicos hallazgos de HPTEC
PECP	Disminución VO ₂ pico Ineficiencia ventilatoria (aumento VE/VCO ₂ , disminución PETCO ₂) Disfunción VD (disminución pulso de O ₂)	Disminución VO ₂ pico Ineficiencia ventilatoria (aumento VE/VCO ₂ , disminución PETCO ₂) Excluye limitación ventilatoria y desacondicionamiento físico
Ecocardiografía		Excluye enfermedad valvular o del corazón izquierdo
Anticoagulación	Al menos 3 meses	Al menos 3 meses

ETEC: enfermedad tromboembólica crónica; Gammagrafía V-Q: gammagrafía ventilación-perfusión; GC: gasto cardiaco; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; PAPm: presión arterial pulmonar media; PECP: prueba de esfuerzo cardiopulmonar; PETCO₂: presión parcial de dióxido de carbono al final de la espiración; VE: ventilación; VE/CO₂: equivalente ventilatorio de dióxido de carbono; VO₂: producción de dióxido de carbono; VO₂ pico: consumo pico de oxígeno.

Adaptada de: Kim et al.³

precisa poner en evidencia la disfunción vascular pulmonar, la cual puede objetivarse mediante la PECP. Esta demuestra un patrón de limitación de la tolerancia al esfuerzo de origen cardiovascular (disminución del consumo pico de O₂, umbral anaeróbico precoz, pulso de O₂ disminuido), acompañado de signos de ineficiencia ventilatoria por la obliteración vascular (aumento de la pendiente VE/VCO₂, y aumento del equivalente de CO₂ y disminución de la PETCO₂ en el umbral anaeróbico), descartando un patrón de limitación de origen ventilatorio.

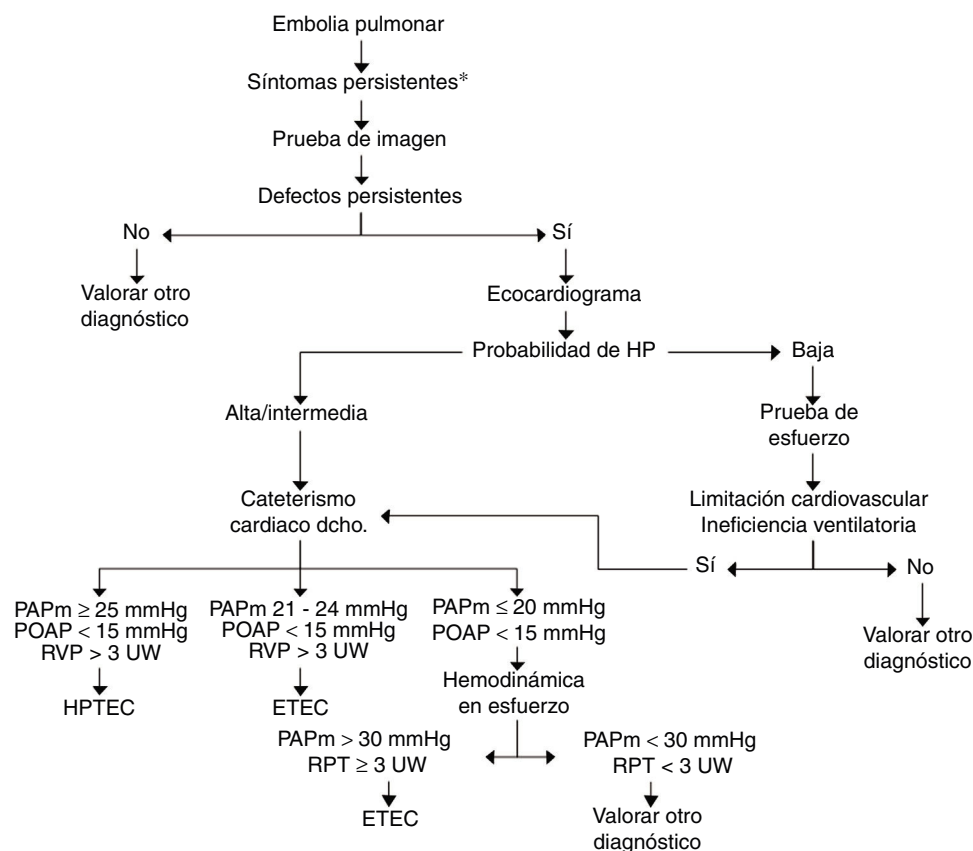


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de la enfermedad tromboembólica crónica. *Síntomas persistentes: persistencia de la disnea tras la embolia pulmonar, incremento de la misma y/o aparición de limitación a la tolerancia al esfuerzo sin causa alternativa que lo justifique.

ETEC: enfermedad tromboembólica crónica; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; PAPm: presión arterial pulmonar media; POAP: presión de oclusión de la arteria pulmonar; RPT: resistencia pulmonar total; RVP: resistencia vascular pulmonar; UW: unidades Wood (mmHg/L/min).

No existen aún en la literatura criterios para el diagnóstico de la ETEC y su detección tras una EP. En la *figura 3* efectuamos una propuesta de algoritmo de seguimiento tras la EP dirigido a detectar HPTEC o ETEC. En pacientes sintomáticos con trombosis residual, objetivada preferentemente mediante gammagrafía V-Q, se efectuará ecocardiograma que informará sobre la probabilidad de HP. Si la probabilidad es alta se efectuará cateterismo cardiaco derecho. Si es baja, se efectuará PECP. Si esta pone de manifiesto un patrón de limitación de la tolerancia al esfuerzo de origen cardiovascular con criterios de ineficiencia ventilatoria, se aconseja realizar cateterismo cardiaco derecho, con o sin mediciones en esfuerzo⁵⁰. El diagnóstico de ETEC se establecerá en los casos con PAPm de 21–24 mmHg en reposo, o en aquellos con HP de esfuerzo (PAPm > 30 mmHg y resistencia pulmonar total > 3 UW).

Implicaciones terapéuticas

En los últimos años se han publicado pequeñas series de casos de pacientes con tromboembolia pulmonar crónica, sintomáticos, pero sin HP, lo que se corresponde con el perfil clínico de ETEC, en quienes se realizó EAP^{51,52}. Donahoe et al.⁵² recogen una serie de 179 pacientes en quienes se practicó EAP, de los cuales 22 tenían ETEC con una PAP media de 21 mmHg y resistencia vascular pulmonar de 252 din.s·cm⁻⁵, que fueron seguidos durante 23 meses tras la intervención. Tras la cirugía la PAP media disminuyó a 17 mmHg y mejoró la clase funcional. Las complicaciones en la ETEC fueron menos frecuentes y menos severas que en la HPTEC¹. De los pacientes con ETEC en quienes no se realizó EAP, uno de ellos progresó a HPTEC.

Taboada et al.⁵¹ describen 20 pacientes con un perfil similar: tromboembolia pulmonar crónica, PAP media < 25 mmHg en reposo, limitación funcional y síntomas con el esfuerzo, e incremento del espacio muerto en la PECP. Tras la cirugía los pacientes presentaron mejoría de los síntomas, de la capacidad funcional y de la puntuación en los cuestionarios de calidad de vida, comparables a los pacientes con HPTEC.

La EAP en los pacientes con ETEC e HP de esfuerzo mejora de forma significativa la clase funcional y la tolerancia al esfuerzo a expensas de una mejoría en la eficiencia ventilatoria⁴.

Todavía no se dispone de datos acerca del tratamiento de la ETEC con fármacos específicos de hipertensión arterial pulmonar. Recientemente se ha publicado una pequeña serie de 10 pacientes con ETEC tratados mediante angioplastia pulmonar con balón en los que se observó mejoría clínica y hemodinámica⁵³.

En cualquier caso, a falta de mayor evidencia en relación con el tratamiento de esta entidad y la estandarización de los procedimientos diagnósticos durante el esfuerzo, se recomienda que la valoración de estos pacientes, al igual que en la HPTEC, se efectúe en centros de referencia con experiencia en el tratamiento quirúrgico de la HPTEC.

A pesar de los potenciales efectos positivos de la rehabilitación cardiopulmonar en pacientes con ETEC⁵⁴, aun no existen evidencias que permita generar recomendaciones.

Conclusión

Las lesiones trombóticas persistentes en los pacientes que sufren una EP son frecuentes. El espectro clínico asociado a estas lesiones es amplio, oscilando desde un curso asintomático con recuperación

funcional completa hasta la HPTEC. En los últimos años ha emergido el concepto de ETEC pulmonar para designar al subgrupo de pacientes con lesiones tromboticas persistentes que presentan síntomas, limitación a la tolerancia al esfuerzo y disfunción vascular pulmonar, pero que no muestran HP en reposo. La prevalencia de esta entidad es desconocida y los criterios para diagnosticarla no están claramente definidos. La demostración de lesiones tromboticas persistentes, el desarrollo o empeoramiento sintomático tras la EP y la demostración de intolerancia al esfuerzo de origen cardiovascular, junto con una hemodinámica pulmonar normal en reposo, constituyen a día de hoy los elementos de mayor consenso para el diagnóstico de ETEC. En base a pequeñas series de casos con ETEC que se han beneficiado de EAP, es aconsejable que los pacientes con ETEC sean valorados en centros con experiencia en HPTEC y EAP a fin de considerar la posible indicación de dicha cirugía, o la realización de procedimientos terapéuticos análogos a los empleados en la HPTEC, cuya relación riesgo/beneficio deberá ser analizada individualmente. En cualquier caso, es recomendable el seguimiento estrecho de estos pacientes, ya que no es descartable que puedan evolucionar a HPTEC.

Financiación

Financiado por: Instituto de Salud Carlos III (España): PI15/00582 y PI15/01085.

Conflicto de intereses

PRM: declara haber recibido ayudas para la asistencia a Congresos y reuniones científicas de Actelion, Bayer Healthcare y MSD. Ha participado en comités asesores de Actelion, Bayer y ha recibido ayudas para la formación de Glaxo Smithkline, Actelion.

ROC: declara haber recibido ayudas para la asistencia a Congresos y reuniones científicas de Sanofi, Leo-Pharma, Rovi, Glaxo Smithkline, Actelion, Bayer Healthcare y MSD. Ha participado en comités asesores de Actelion, Bayer, Rovi y Leo-Pharma y ha recibido ayudas para proyectos de investigación de Leo-Pharma y Bayer Healthcare.

JAB: declara haber recibido honorarios por conferencias y participación en comités asesores de Actelion, Arena Pharmaceuticals, GSK y MSD; y ayudas para la investigación a través de su institución de Actelion, GSK, MSD y Ferrer.

Bibliografía

- De Miguel-Díez J, Jiménez-García R, Jiménez D, Monreal M, Guijarro R, Otero R, et al. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *Eur Respir J*. 2014;44:942–50.
- Lang IM, Dorfmüller P, Noordegraaf AV. The pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13 Suppl 3:S215–21.
- Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01915-2018>.
- Van Kan C, van der Plas MN, Reesink HJ, van Steenwijk RP, Kloek JJ, Tepaske R, et al. Hemodynamic and ventilatory responses during exercise in chronic thromboembolic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152:763–71.
- Sanchez O, Helley D, Couchon S, Roux A, Delaval A, Trinquart L, et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: Risk factors and clinical significance. *J Thromb Haemost*. 2010;8:1248–55.
- Nijkeuter M, Hovens MMC, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: A systematic review. *Chest*. 2006;129:192–7.
- Cosmi B, Nijkeuter M, Valentino M, Huisman MV, Barozzi L, Palareti G. Residual emboli on lung perfusion scan or multidetector computed tomography after a first episode of acute pulmonary embolism. *Intern Emerg Med*. 2011;6:521–8.
- Alhadad A, Miniati M, Alhadad H, Gottsäter A, Bajc M. The value of tomographic ventilation/perfusion scintigraphy (V/PSPECT) for follow-up and prediction of recurrence in pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2012;130:877–81.
- Alonso-Martínez JL, Annicchero-Sánchez FJ, Urbieta-Echezarreta MA, García-Sanchotena JL, Herrero HG. Residual pulmonary thromboemboli after acute pulmonary embolism. *Eur J Intern Med*. 2012;23:379–83.
- Van Es J, Douma RA, Kamphuisen PW, Gerdes VEA, Verhamme P, Wells PS, et al. Clot resolution after 3 weeks of anticoagulant treatment for pulmonary embolism: Comparison of computed tomography and perfusion scintigraphy. *J Thromb Haemost*. 2013;11:679–85.
- Poli D, Cenci C, Antonucci E, Grifoni E, Arcangeli C, Prisco D, et al. Risk of recurrence in patients with pulmonary embolism: Predictive role of D-dimer and of residual perfusion defects on lung scintigraphy. *Thromb Haemost*. 2013;109:181–6.
- Den Exter PL, Van Es J, Kroft LJ, Erkens PM, Douma RA, Mos IC, et al. Thromboembolic resolution assessed by CT pulmonary angiography after treatment for acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2015;114:26–34.
- Planquette B, Ferré A, Peron J, Vial-Dupuy A, Pastre J, Mourin G, et al. Residual pulmonary vascular obstruction and recurrence after acute pulmonary embolism. A single center cohort study. *Thromb Res*. 2016;148:70–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2016>.
- Pesaento R, Filippi L, Palla A, Visonà A, Bova C, Marzolo M, et al. Impact of residual pulmonary obstruction on the long-term outcome of patients with pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2017;49. pii: 1601980.
- Chopard R, Genet B, Ecarnot F, Chatot M, Napporn G, Hyvert A, et al. Detection of residual pulmonary vascular obstruction by ventilation-perfusion lung scan late after a first pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2017;119:1883–9.
- Meysman M, Everaert H, Vincken W. Factors determining altered perfusion after acute pulmonary embolism assessed by quantified single-photon emission computed tomography-perfusion scan. *Ann Thorac Med*. 2017;12:30–5.
- Wan T, Rodger M, Zeng W, Robin P, Righini M, Kovacs MJ, et al. Residual pulmonary embolism as a predictor for recurrence after a first unprovoked episode: Results from the REVERSE cohort study. *Thromb Res*. 2018;162:104–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2017.11.020>.
- Raj L, Robin P, Mao RL, Presles E, Tromeur C, Sanchez O, et al. Predictors for residual pulmonary vascular obstruction after unprovoked pulmonary embolism: implications for clinical practice—The PADIS-PE trial. *Thromb Haemost*. 2019;119:1489–97.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2019. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>, pii:ehz405.
- Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: Sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PLOPED II Study1. *Radiology*. 2008;246:941–6. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2463070270>.
- Hvid-Jacobsen K, Fogh J, Nielsen SL, Thomsen HS, Hartling OJ. Scintigraphic control of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med*. 1988;14:71–2.
- Tetalman MR, Hoffer PB, Heck LL, Kunzmann A, Gottschalk A. Perfusion lung scan in normal volunteers. *Radiology*. 1973;106:593–4. <http://dx.doi.org/10.1148/106.3.593>.
- Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Noordegraaf AV, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu ATA, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: A contemporary view of the published literature. *Eur Respir J*. 2017;49:1601792.
- Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350:2257–64. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa032274>.
- Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk APJ, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV. Prevalence and potential determinants of exertional dyspnea after acute pulmonary embolism. *Respir Med*. 2010;104:1744–9.
- Stevinson BG, Hernandez-Nino J, Rose G, Kline JA. Echocardiographic and functional cardiopulmonary problems 6 months after first-time pulmonary embolism in previously healthy patients. *Eur Heart J*. 2007;28:2517–24.
- Klok FA, Tijmens JE, Haeck MLA, van Kralingen KW, Huisman MV. Persistent dyspnea complaints at long-term follow-up after an episode of acute pulmonary embolism: Results of a questionnaire. *Eur J Intern Med*. 2008;19:625–9.
- Kline JA, Steuerwald MT, Marchick MR, Hernandez-Nino J, Rose GA. Prospective evaluation of right ventricular function and functional status 6 months after acute submassive pulmonary embolism. *Chest*. 2009;136:1202–10.
- Tavoly M, Utne KK, Jelsness-Jørgensen L-P, Wik HS, Klok FA, Sandset PM, et al. Health-related quality of life after pulmonary embolism: A cross-sectional study. *BMJ Open*. 2016;6:e013086. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013086>.
- Tavoly M, Wik HS, Sirnes P-A, Jelsness-Jørgensen L-P, Ghanima JP, Klok FA, et al. The impact of post-pulmonary embolism syndrome and its possible determinants. *Thromb Res*. 2018;171:84–91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2018.09.048>.
- McCabe C, Deboeck G, Harvey I, Ross RM, Gopalan D, Srean N, et al. Inefficient exercise gas exchange identifies pulmonary hypertension in chronic thromboembolic obstruction following pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2013;132:659–65.
- Held M, Kolb P, Grün M, Jany B, Hübner G, Grgic A, et al. Functional characterization of patients with chronic thromboembolic disease. *Respiration*. 2016;91:503–9.
- Klok FA, van der Hulle T, den Exter PL, Lankeit M, Huisman MV, Konstantinides S. The post-PE syndrome: A new concept for chronic complications of pulmonary embolism. *Blood Rev*. 2014;28:221–6.
- Kahn SR, Hirsch AM, Akaberi A, Hernandez P, Anderson DR, Wells PS, et al. Functional and exercise limitations after a first episode of pulmonary embolism: Results of the ELOPE prospective cohort study. *Chest*. 2017;151:1058–68.

35. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary Embolism. *Circulation*. 1999;99:1325–30.
36. Otero R, Oribe M, Ballaz A, Jimenez D, Uresandi F, Nauffal D, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary arterial pressure in the follow-up of patients with pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2011;127:303–8.
37. Otero R, Elias T, Jara L, Trujillo-Santos J, Bertoletti L, Nauffal D, et al. Factors Associated with elevated Pulmonary Arterial Pressure Levels on the Echocardiographic Assessment in Patients with Prior Pulmonary Embolism. *Thromb Res*. 2013;131:e191–5.
38. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk APJ, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica*. 2010;95:970–5.
39. Otero R, Bertoletti L, Muriel A, Siniscalchi C, Jimenez C, Lobo JL, et al. Role of a clinical prediction score in a chronic thromboembolic pulmonary hypertension rule-out strategy. *Eur Respir J*. 2018;51:1702576.
40. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53:1801913, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>.
41. Gopalan D, Delcroix M, Held M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26:160108, <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0108-2016>.
42. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26:160112.
43. Elliott CG. Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest*. 1992;101:163S–71S.
44. Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J, Weltermann A, Adlbrecht C, Schneider B, et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost*. 2003;90:372–6.
45. Cheng C-Y, Zhang Y-X, Denas G, Du Y, Jing Z-C, Pengo V. Prevalence of antiphospholipid (aPL) antibodies among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2019;14:521–7.
46. Wang Y, Dai S, Cheng X, Prado E, Yan L, Hu J, et al. Notch3 signaling activation in smooth muscle cells promotes extrauterine growth restriction-induced pulmonary hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019;29:639–51.
47. Dorfmüller P, Günther S, Ghigna M-R, de Montpréville VT, Boulate D, Paul J-F, et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J*. 2014;44:1275–88.
48. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J*. 2015;46:903–75 (Erratum en: *Eur Respir J*. 2015;46:1855–6).
49. Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2014;130:508–18.
50. Kovacs G, Herve P, Barbera JA, Chaouat A, Chemla D, Condliffe R, et al. An official European Respiratory Society statement: Pulmonary haemodynamics during exercise. *Eur Respir J*. 2017;50:1700578.
51. Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, Bertram M, Treacy CM, Cannon JE, et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J*. 2014;44:1635–45.
52. Donahoe L, Vanderlaan R, Thenganatt J, McRae K, Bykova A, Moric J, et al. Symptoms are more useful than echocardiography in patient selection for pulmonary endarterectomy. *Ann Thorac Surg*. 2017;104:1179–85.
53. Wiedenroth CB, Olsson KM, Guth S, Breithacker A, Haas M, Kamp J-C, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic disease. *Pulm Circ*. 2017;8, <http://dx.doi.org/10.1177/2045893217753122>, 2045893217753122.
54. Klok FA, Barco S. Follow-up after acute pulmonary embolism. *Hämostaseologie*. 2018;38:22–32, <http://dx.doi.org/10.5482/HAMO-17-06-0020>.