

Correspondencia

Dr. Roberto René Favalaro
Domicilio Postal: Av. Belgrano 1746, C1093ASS
Ciudad Autónoma de Buenos Aires Argentina
Tel.: +54 11 4383 9081
Fax: +54 11 4378 1245
Cel.: +54 9 11 63 57 8300
E-mail: rfavaloro@ffavaloro.org
www.fundacionfavaloro.org

Recibido: 17/01/2011

Aceptado: 13/05/2011

Tromboendarterectomía pulmonar: tratamiento de elección para la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

18 años de seguimiento del Hospital Universitario Fundación Favalaro

Autores: Roberto R. Favalaro; Margarita A. Peradejordi ; Carmen B. Gomez; Máximo Santos; Jorge O. Caneva; Francisco Klein; Roberto Boughen; Lilliana E. Favalaro; Mirta Díez; Alejandro M. Bertolotti.
Hospital Universitario. Fundación Favalaro, Buenos Aires. Argentina

Resumen

La tromboendarterectomía pulmonar es la terapéutica de elección para pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

Objetivos: Reportar la experiencia en tromboendarterectomía pulmonar a 18 años de seguimiento.

Material y Métodos: Se analizaron retrospectivamente 41 pacientes entre Noviembre 1992 y Agosto 2010.

Criterios de inclusión: presión arterial pulmonar media >30 mmHg y resistencia vascular pulmonar (RVP) >300 dinas/sg. cm^{-5} . La angiografía pulmonar determinó la factibilidad quirúrgica. La supervivencia se calculó utilizando el método de Kaplan-Meier y para comparar 2 grupos log-rank test.

Resultados: El 44% de los pacientes estaban en clase funcional IV. Los cambios hemodinámicos posteriores a la tromboendarterectomía fueron significativos $p < 0.001$. La PAPm 53 ± 2 a 29 ± 2 mmHg, la RVP 857 ± 65 a 245 ± 25 dinas/sg. cm^{-5} y el IC $2,3 \pm 0,1$ a $3 \pm 0,1$. La mortalidad hospitalaria fue 15%, en CF II-III 4% y en CF IV 33% ($p=0.01$). La mortalidad alejada fue 11%. El 93% de los pacientes mejoró su clase funcional. La supervivencia global a 1, 2, 5, 10 años fue del 85%, 82%, 75% y 71% respectivamente. La supervivencia por clase funcional mostró diferencias significativas ($p=0.02$).

Conclusión: En nuestra experiencia la tromboendarterectomía pulmonar mostró beneficios en esta población de alto riesgo.

Palabras clave > Hipertensión Pulmonar, Tromboendarterectomía Pulmonar, Tromboembolismo pulmonar, Hipertensión Pulmonar tromboembólica crónica, Ventrículo derecho.

Abstract

Pulmonary thromboendarterectomy is the treatment of choice for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

Objective: To report our 18-years experience in pulmonary thromboendarterectomy.

Material and Methods: Forty one patients were analyzed between November/1992 and August/2010. Inclusion criteria: mean pulmonary artery pressure (PAPm) >30 mmHg and pulmonary vascular resistance (PVR) >300 dinas/sec. cm^{-5} . Pulmonary angiography determined the surgical feasibility. Survival was calculated using the Kaplan-Meier method and to compare the 2 groups log rank test.

Results: Forty four percent of the patients were classified in class IV. The hemodynamic changes after pulmonary thromboendarterectomy were significant ($p < 0.001$). PAPm 53 ± 2 vs. 29 ± 2 mm Hg, PVR 857 ± 65 vs. 245 ± 25 dinas/sec. cm^{-5} and CI 2.3 ± 0.1 vs. 3 ± 0.1 . In-hospital mortality was 15%; in classes II - III was 4%, and in class IV 33% ($p = 0.01$). Late mortality was 12%. Ninety three percent of the patients improved their functional class. Overall survival at 1, 2, 5 and 10 years was 85%, 82%, 75% and 71% respectively. Survival according to functional class showed significant differences ($p = 0.02$).

Conclusion: In our experience pulmonary thromboendarterectomy showed benefits even in this high risk population.

Key words > Pulmonary Hypertension. Pulmonary thromboendarterectomy. Pulmonary thromboembolism. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Right ventricle.

Introducción

La tromboendarterectomía pulmonar es en la actualidad la terapéutica de elección para los pacientes que desarrollan hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC), ofreciendo una sobrevida superior al tratamiento médico o al trasplante bipulmonar y cardiopulmonar^{1,2}.

La HPTC es una forma frecuente de hipertensión pulmonar (grupo 4 de la clasificación clínica de Dana Point 2008)³ que desarrollan algunos pacientes como complicación de un embolismo pulmonar agudo mayor o múltiples episodios de tromboembolismo pulmonar. Lungdahl M la identificó por primera vez en 1928 en estudios post-mortem. Se han descripto diferentes mecanismos patogénicos que llevan a su desarrollo y progresión: a nivel de los grandes vasos, la obstrucción mecánica de la circulación pulmonar por trombos parcialmente trombolizados, sumado a un fenómeno de remodelación vascular que involucra la pared arterial⁴ y en el lecho vascular pulmonar distal el desarrollo de una arteriopatía secundaria reactiva a mecanismos hemodinámicos y neuro-hormonales, con lesiones plexogénicas similares histopatológicamente a las de la hipertensión pulmonar primaria⁵. Esto determina un aumento de las resistencias vasculares pulmonares y de la poscarga del ventrículo derecho con hipertrofia compensadora inicial y fracaso ventricular en etapas finales de la enfermedad.

Se define por la presencia de hipertensión pulmonar precapilar (presión arterial pulmonar media ≥ 25 mmHg, presión capilar pulmonar ≤ 15 mmHg y resistencia vascular pulmonar > 2 UW) en pacientes con múltiples trombos oclusivos, crónicos y organizados en las arterias pulmonares⁶.

La incidencia de la enfermedad es difícil de definir y difiere según diferentes reportes. Pengo y col. reportaron en pacientes con embolismo pulmonar agudo una incidencia acumulativa del 1% a los 6 meses y 3.8% a los 2 años del seguimiento⁷. En EEUU la prevalencia reportada es menor, 0.5 - 0.8%, estimándose que de 600.000 pacientes/año que presentan embolismo pulmonar, 500 - 2.500 desarrollarán HPTC.

La historia natural de esta enfermedad se asocia a mal pronóstico⁹. La tromboendarterectomía pulmonar ha demostrado en diferentes series reducir la mortalidad, disminuir las presiones pulmonares, optimizar la ventilación y perfusión pulmonar, recuperar la función del ventrículo derecho e insuficiencia tricuspídea, mejorar la clase funcional (CF) de la NYHA, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida en los pacientes portadores de HPTC¹⁰⁻¹⁴.

Nuestro objetivo es reportar los resultados de la tromboendarterectomía pulmonar en pacientes del Hospital Universitario Fundación Favaloro (HUFF) a 18 años de seguimiento como único centro de referencia en la Argentina.

Material y métodos

Selección de pacientes

Se analizaron en forma retrospectiva las historias clínicas de 41 pacientes portadores de HPTC entre Noviembre de 1992 y Agosto del 2010. Se recolectaron los datos con fines estadísticos, manteniendo la confidencialidad del paciente. La documentación fue presentada y aprobada por el Comité de Bioética Institucional. Se realizará en forma consecutiva en los 41 pacientes tromboendarterectomía pulmonar bilateral previo consen-

timiento informado. Los criterios para seleccionar a los pacientes fueron funcionales, hemodinámicos y anatómicos. Se consideraron indicaciones para tromboendarterectomía pulmonar: la CF II, III y IV, la presión arterial pulmonar media (PAPm) > 30 mmHg, resistencia vascular pulmonar (RVP) > 300 dinas/seg. cm^{-5} , obstrucción completa de una arteria pulmonar, obstrucción proximal segmentarias o subsegmentarias y ausencia de comorbilidades significativas¹⁵.

Evaluación diagnóstica

La historia clínica fue de fundamental importancia para conocer el tiempo de evolución de la enfermedad y descartar diagnósticos diferenciales. En todos los pacientes se realizó electrocardiograma, radiografía de torax y ecocardiograma doppler color o ecocardiograma con contraste para evaluar la presión sistólica de la arteria pulmonar, la función, anatomía del ventrículo derecho y la presencia de shunts. Los estudios de función respiratoria e intercambio gaseoso se complementaron con un test de caminata de 6 minutos con o sin oxígeno en aquellos pacientes que no estaban en CF IV. Se realizaron pruebas de laboratorio para descartar otras causas de hipertensión pulmonar y estudios hematológicos. El centellograma ventilación/perfusión es el estudio de mayor sensibilidad y especificidad para diagnosticar la HPTC. Un estudio normal descartaría el diagnóstico. Pacientes con uno o varios defectos segmentarios de perfusión con áreas pulmonares con ventilación normal confirmarían el diagnóstico. Se debe completar el estudio con otras técnicas de imágenes para descartar diagnósticos diferenciales: compresiones vasculares extrínsecas por adenopatias, fibrosis mediastinal, angiosarcomas, arteritis y enfermedad vascular veno-oclusiva. La tomografía de tórax y angiotomografía de alta resolución permitió también evaluar el parénquima pulmonar. La angiografía pulmonar selectiva fue el método de elección que permitió definir con mayor precisión la localización y extensión de la enfermedad y evaluar la factibilidad de la tromboendarterectomía pulmonar. El cateterismo derecho fue el método diagnóstico para confirmar la hemodinamia pulmonar basal¹⁶. En pacientes con factores de riesgo coronario o mayores de 40 años se realizó cinecoronariografía para descartar enfermedad coronaria asociada. En el prequirúrgico se implantó en la vena cava inferior un filtro de Greenfield.

Técnica quirúrgica

La técnica quirúrgica fue descrita por Daily PO¹⁷ y ampliamente desarrollada por SW Jamieson en la Universidad de San Diego¹⁸. Consiste en una verdadera endarterectomía y no en una embolectomía pulmonar. Todos los procedimientos fueron realizados por un único cirujano. Previo a la esternotomía se extrajo una o dos unidades de sangre, dependiendo del hematocrito o la hemoglobina. Las tromboendarterectomías se realizaron por esternotomía mediana, siempre bilaterales, comenzando por la arteria pulmonar derecha. La técnica requiere circulación extracorpórea, hipotermia profunda (17°) y paro circulatorio intermitente de máximo 20 minutos con periodos de reperfusión hasta alcanzar una saturación venosa mixta del 90%. El paro circulatorio es necesario para controlar en diferentes grados el reflujo sanguíneo retrógrado causado por la circulación bronquial (que nutre al parénquima pulmonar) permitiendo así una correcta visibilidad en el campo quirúrgico para identificar el plano de disección correcto que asegure realizar un procedimiento completo (Figura 1). La protección cerebral¹⁹ durante el paro circulatorio se realizó con tiopental sódico, fenitoína 15 mg/kg y frío local. Se administró 1gr de metilprednisolona. Se realizó hemodilución para disminuir la viscosidad sanguínea, manteniendo un hematocrito entre 18 y 25%, durante la hipotermia profunda y el paro circulatorio. Luego del clampeo aórtico se administró cardioplejia fría anterógrada para la protección miocárdica. Durante el recalentamiento se dio 500mg de metilprednisolona y se inspeccionó el septum interauricular para detectar la presencia de foramen oval permeable.

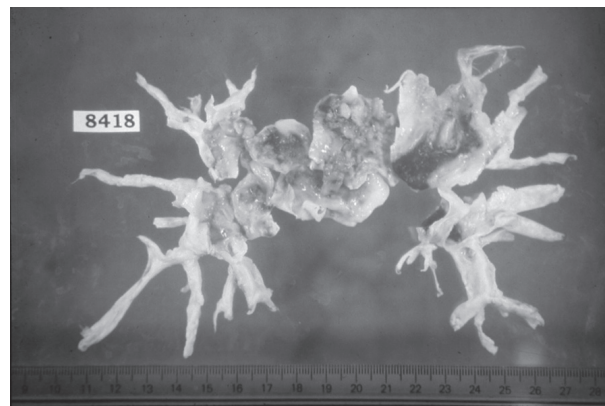


Figura 1. Muestra de tromboendarterectomía pulmonar.

Protocolo Post-operatorio

Durante el post-operatorio se realizó monitoreo hemodinámico invasivo con cateter de Swan-Ganz para medir presiones pulmonares y gasto cardiaco, cateter arterial para control de gases en sangre, oximetría de pulso, electrocardiograma, radiografía de torax y ecocardiograma doppler color. La asistencia respiratoria mecánica (ARM) se realizó con bajo volumen tidal 6-8 ml/kg y PEEP de 8-10 según la tolerancia hemodinámica del paciente. La ARM mayor a 24 horas se definió como prolongada por protocolo institucional. Se utilizó ventilación no invasiva según requerimiento de cada paciente y decúbito lateral para mejorar el intercambio gaseoso. Se consideró injuria de reperfusión a aquellos pacientes que presentaban hipoxemia con infiltrados radiológicos en áreas de endarterectomía reperfundidas. Se realizó balance hídrico negativo en forma significativa con tratamiento diurético, y en aquellos con falla ventricular derecha soporte inotrópico²⁰. Como tratamiento adyuvante se administró 250 mg de metilprednisolona durante las primeras 24 horas del posoperatorio y se inició anticoagulación con heparina sódica endovenosa luego de las 6-8 horas si el débito de los drenajes de torax eran <50 ml/h. En los pacientes con hipertensión pulmonar residual se utilizó en primera instancia óxido nítrico (ON) y prostaglandinas rotandose posteriormente a sildenafil.

Seguimiento

El seguimiento de la serie se realizó en el 98% de los pacientes hasta diciembre de 2010, con una mediana de 5.6 años y rango (0.2-18). El control post-operatorio se realizó en forma ambulatoria en el HUFF y por contacto telefónico. En aquellos pacientes sintomáticos o con hipertensión pulmonar por Doppler cardíaco se realizó cateterismo derecho programado y angiografía pulmonar. Todos los pacientes al alta fueron tratados con anticoagulación oral en forma crónica, O₂ en la etapa inicial si presentaban desaturación arterial en el test de caminata de 6 minutos y diuréticos y/o vasodilatadores en los pacientes que persistieron con hipertensión pulmonar y disfunción ventricular derecha.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar y las categóricas, como frecuencias en porcentajes. Para comparar las va-

riables cualitativas se utilizaron el test de Chi cuadrado. Las variables cuantitativas se compararon mediante prueba de la t de Student para muestras independientes. Para el análisis multivariable de predicción de eventos, se aplicó un modelo de regresión logística binaria entrando todas las variables con un valor de $p \leq 0.2$. El cálculo de supervivencia libre de eventos se calculó utilizando un análisis de Kaplan-Meier. Para el cálculo de diferencias en la sobrevida entre 2 grupos se utilizó el log-rank test. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0.05$.

Resultados

Características de la población

La edad media de la población fue de 45 ± 13 años (20-80). Pertenecían al sexo masculino 23 pacientes (56%). Todos referían disnea de esfuerzo o de reposo, estando en CF II NYHA 4 pacientes (10%), CF III 19 pacientes (46%) y en CF IV 18 pacientes (44%) necesitando ser compensados con inotrópicos y/o diuréticos. Sólo un paciente ingresó a quirófano con requerimiento de inotrópicos. En 25 pacientes (61%) se detectó por ecocardiograma Doppler disfunción sistólica del ventrículo derecho de grado severo y en 24 pacientes (58%) insuficiencia tricuspídea moderada a severa. Al ingreso, 11 pacientes (27%) presentaban ascitis (definida por la presencia de líquido en la cavidad abdominal) como signo de insuficiencia cardíaca derecha severa. En un 52% de los casos se pudo identificar el antecedente clínico de trombosis venosa profunda, en un 41% de embolismo pulmonar agudo y en un 29% ambos. Se diagnosticaron trombofilias en un 51% de los pacientes. En la tabla 1 se muestran los factores de riesgo para enfermedad tromboembólica. En nuestra serie los valores hemodinámicos promedio prequirúrgicos fueron: PAPm 53 ± 2 mmHg, RVP 857 ± 65 dinas/seg.cm⁻⁵, e Índice cardiaco

Tabla 1.

| VARIABLES | PACIENTES | PORCENTAJE |
|---------------------------------------|-----------|------------|
| Antecedente de TVP | 22 | 52% |
| Antecedente de TEP agudo | 12 | 41% |
| Trombofilia | 21 | 52% |
| Enfermedad Hematológica (SMP crónico) | 2 | 5% |
| Esplenectomía | 1 | 2.5% |
| Enfermedad inflamatoria crónica | 1 | 2.5% |

(IC) 2.3 ± 0.1 . Las características anatómicas se definieron por angiografía pulmonar.

Procedimiento quirúrgico

El tiempo promedio de circulación extracorpórea fue de 196 ± 37 minutos, de clampeo aórtico 112 ± 24 minutos y de paro circulatorio 58 ± 4 minutos, bajo hipotermia profunda de 17° . En los dos primeros pacientes se utilizó perfusión cerebral retrógrada. En 4 pacientes (27%) se realizó cirugía de revascularización miocárdica, en un paciente cierre de una fistula de la arteria circunfleja a una arteria bronquial y en un paciente un reemplazo de válvula pulmonar con homoinjerto por aneurisma de la arteria pulmonar. En 16 pacientes se detectó un foramen oval permeable y se cerró en 15 pacientes (36%). Los procedimientos quirúrgicos combinados coronarios o valvulares se realizaron durante el enfriamiento y de ser necesario se

continuaron durante la etapa de recalentamiento. En un paciente con trombocitopenia inducida por heparina se utilizó prostaciclina endovenosa como terapia antiagregante, sin complicaciones.

Hemodinamia Pulmonar

Durante el posoperatorio inmediato los cambios en la hemodinamia pulmonar fueron todos significativos $p < 0.001$ (IC 95%) como se observan en la Figura 2. La PAPm 53 ± 2 vs 29 ± 2 mmHg, la RVP 857 ± 65 vs 245 ± 25 dinas/seg.cm⁻⁵ y el IC 2.3 ± 0.1 vs 3 ± 0.1 . Los parámetros hemodinámicos del posoperatorio se midieron antes de retirar el cateter de Swan-Ganz en la sala de recuperación cardiovascular.

Estos resultados se vieron reflejados en una mejoría del índice de trabajo sistólico del ventrículo derecho (ITSVD) en el intraoperatorio con valores de 17 ± 3 vs 11 ± 2 .

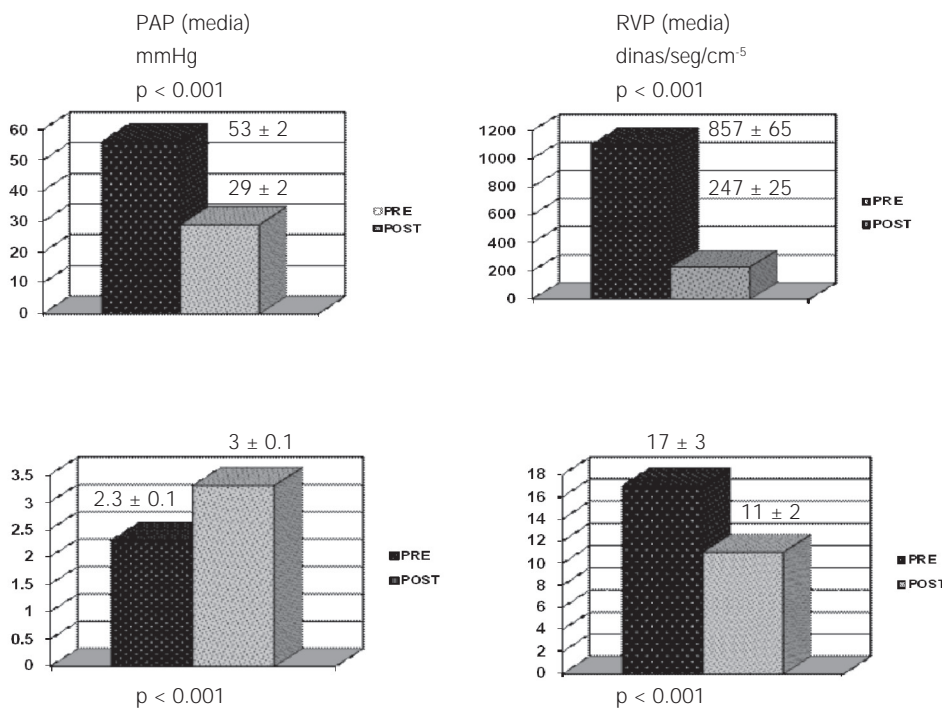


Figura 2. Hemodinamia Pulmonar

Tabla 2. Hipertensión Pulmonar Residual (RVP >500 dinas/s/cm⁻⁵)

| Paciente | CF pre | RVP pre | PAPm pre | RVP pop | PAPm pop | Tipo | Muerte | Tiempo | Causa | CF pop |
|----------|--------|---------|----------|---------|----------|------|--------|----------|-------|--------|
| 1 | IV | 1058 | 59 | 781 | 45 | IV | No | | | II |
| 2 | IV | 878 | 57 | 610 | 42 | II | Si | 14 meses | ReTEP | |
| 3 | IV | 1400 | 62 | 565 | 46 | I | Si | 32 dias | FMO | |
| 4 | IV | 886 | 42 | 625 | 49 | IV | No | | | III |

Hipertensión Pulmonar Residual

En el posoperatorio inmediato se detectó hipertensión pulmonar residual en 4 pacientes (10%) definida por RVP > 500 dinas/seg.cm⁻⁵, asociándose a mal pronóstico en 2 pacientes²¹. Las características de los mismos se detallan en la Tabla 2.

Morbimortalidad

La causa mas frecuente de morbilidad fue la hipoxemia con buena respuesta a la ventilación no invasiva. Presentaron injuria por reperfusión 12 pacientes (29%). Y sólo un paciente requirió por insuficiencia respiratoria severa la colocación de una membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO). Presentaron síndrome de bajo volumen minuto 18 pacientes (44%) con requerimiento de dobutamina, dopamina o milrinone en el posoperatorio. El índice de complicaciones neurológicas fue no significativo, sólo 3 pacientes presentaron delirio y ninguno presentó convulsiones o accidentes cerebro vasculares.

Las complicaciones del post-operatorio se muestran en las Tablas 3 y 4.

La evaluación ecocardiográfica permitió evaluar la presión arterial sistólica y los fenómenos de remodelación ventricular derecha y de la válvula tricúspide descriptos a pocas semanas del posoperatorio.

Tabla 3. Morbilidad Postoperatoria

| Complicaciones | Pacientes | Porcentaje |
|-----------------------|-----------|------------|
| HTP residual | 4 | 10% |
| SBVM | 18 | 44% |
| Injuria Reperfusión | 12 | 29% |
| Hemoptisis | 1 | 2.5% |
| Fibrilación auricular | 4 | 10% |
| Insuficiencia Renal | 8 | 19% |
| Taponamiento cardiaco | 3 | 7% |

Tabla 4. Mortalidad Hospitalaria y a 30 días

| Variables | Pacientes | Porcentaje | p |
|---------------------------------------|-----------|------------|-------|
| Global | 7/41 | 17% | |
| CF II-III | 1/23 | 4% | NS |
| CF IV | 6/18 | 33% | <0.05 |
| Ascitis | 4/11 | 36% | <0.05 |
| PAPm preTE >50mmHg | 4/20 | 20% | <0.05 |
| RVP preTE >1100 dyn/s/cm ⁵ | 3/11 | 27% | NS |
| RVP postTE >500 dyn/s/cm ⁵ | 1/4 | 25% | NS |

Mortalidad Hospitalaria

La mortalidad hospitalaria fue del 15% (6/41). Considerando que un paciente falleció luego del alta hospitalaria pero dentro de los 30 días del post-operatorio, la mortalidad hospitalaria y a 30 días fue del 17% (7/41). La causa fue hemóptisis masiva. El estudio port-mortem reveló un tromboembolismo agudo de la arteria pulmonar y sus ramas pulmonares originado en el ventrículo derecho con trombosis de la aurícula. Las principales causas de mortalidad hospitalaria fueron shock cardiogénico (un paciente con diagnóstico post-mortem de fibrosis miocárdica), distress respiratorio (un paciente), neumotórax hipertensivo (un paciente) y falla multiorgánica (3 pacientes). Destacamos que el análisis por CF la mortalidad a 30 días y hospitalaria en CF II-III fue del 4% (1/23) y en CF IV 33% (6/18) con diferencia estadísticamente significativa (p=0.01).

Mortalidad alejada

La mortalidad alejada fue del 12% (4/34), en CF II-III 9% (2/22) y 17% CF IV (2/12) siendo también en forma alejada la CF marcador de mal pronóstico en forma significativa (p=0.02). Las causas de mortalidad en los pacientes en CF II-III fueron: retrombosis pulmonar como consecuencia de la suspensión voluntaria de la anticoagulación oral y posoperatorio complicado de cirugía de cadera (a 62 y 150 meses de la tromboendarterectomía pulmonar). Las causas de mortalidad en los pacientes en CF IV fueron de origen cardiovascular y mas precoces: muerte súbita e insuficiencia cardiaca derecha severa por hipertensión pulmonar residual (a 6 y 14 meses de la cirugía).

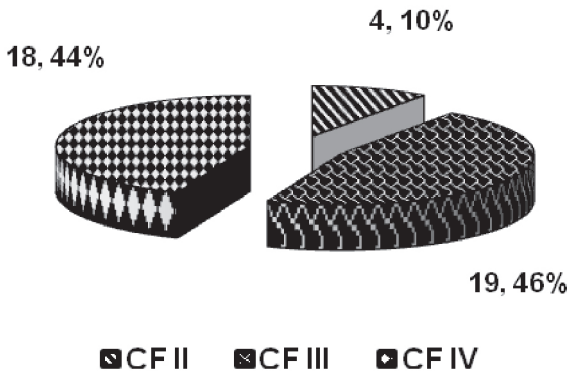
Se observó una mejoría significativa en la calidad de vida y la clase funcional de los pacientes, estando el 93% de los p en CF I-II (Figura 3).

En la Figura 4 se puede observar la curva de supervivencia, con una sobrevida a 10 años del 71%. El análisis por CF mostró diferencias significativas entre la CF II-III y la CF IV.

Discusión

La Sociedad Europea de cardiología, la Sociedad Europea Respiratoria para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Pulmonar y la Sociedad Internacional de Trasplante de corazón y pulmón

Pre Tromboendarterectomía



Post Tromboendarterectomía

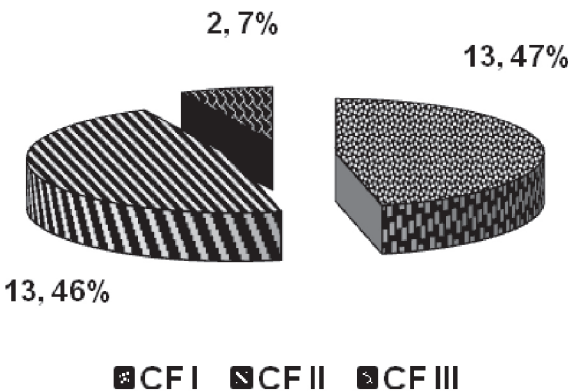
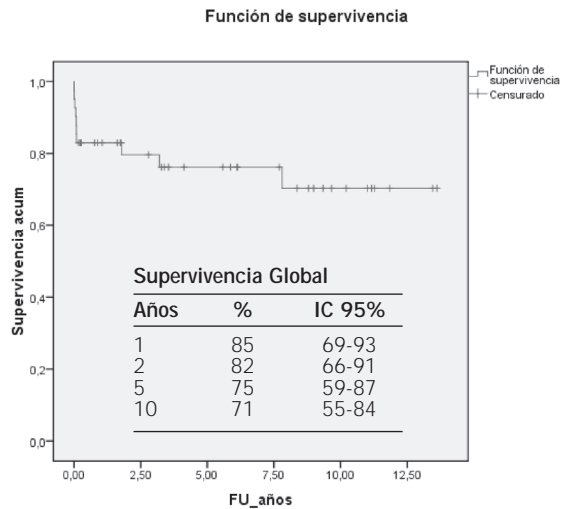


Figura 3. Clase funcional Nyha en el seguimiento

recomiendan en pacientes portadores de HPTC, crónicamente anticoagulados, la tromboendarterectomía pulmonar como el tratamiento de elección en centros especializados (Indicación clase I con nivel de evidencia C)⁶.

La prevalencia e incidencia reportada es variable. Según datos obtenidos de autopsias se estima en 1-3%. Pengo reportó una incidencia del 3,8% a 2 años del evento agudo⁷. Otros estudios prospectivos con menor seguimiento encontraron una incidencia del 1,3, 0,8 y 0,5%²²⁻²⁴. En la clínica casi un 40% de los tromboembolismos pulmonares pueden ser asintomáticos, dificultando su diagnóstico⁶ ya que la sintomatología aparece con un compromiso del 40-50% de la circulación pulmonar (disnea, fatigabilidad, intolerancia al ejercicio, síncope recurrente, dolor torácico, hemóptisis e insuficiencia cardíaca derecha y formas atípicas de presentación). La historia natural de la enfermedad sin tratamiento se asocia a mal pronóstico, con una supervivencia a 5 años del 30% con PAPm >30 mmHg y del 10% con PAPm >50 mmHg⁹.

Curvas de Kaplan-Meier



Comparación de Curvas

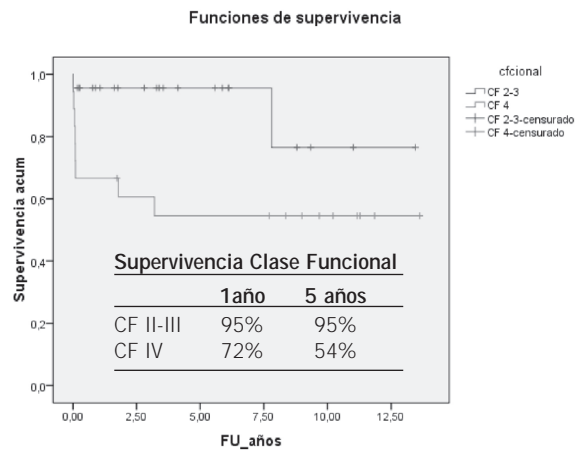


Figura 4.

Se han analizado retrospectivamente nuevos factores de riesgo o condiciones medicas asociadas al desarrollo de HPTC: esplenectomía previa infecciones por catéteres endovenosos o marcapasos, colitis ulcerosa crónica enfermedades inflamatorias crónicas, lupus eritematoso sistémico, shunt auriculo-ventriculares, enfermedades neoplásicas y tratamiento sustitutivo con levotiroxina^{25, 26}. En la Tabla 1 se muestran los factores de riesgo para HPTC de nuestra serie.

En 1908 Trendelenburg realizó el primer tratamiento quirúrgico de una embolia pulmonar aguda y entre 1940-1970 (Sabinston D, Hufnagel C) se realizaron diferentes procedimientos por toracotomía lateral y sin circulación extracorpórea. En 1969 la Universidad de San Diego inició su programa de tromboendarterectomía pulmonar (Braunwald N. y Moser K)²⁷. En la década

del '80 Daily PO describió la técnica quirúrgica para tromboendarterectomía bilateral, utilizando esternotomía mediana, hipotermia profunda y paro circulatorio²⁸. Posteriormente Jamieson SW optimizó el procedimiento logrando reducir significativamente la mortalidad en las últimas décadas a 4.4%, estableciéndose así como la opción terapéutica de elección en los pacientes con HPTC²⁹.

En la Argentina la experiencia en tromboendarterectomía pulmonar ha sido desarrollada en el HUFF desde 1992. En nuestro centro los pacientes con HPTC representan un pequeño porcentaje del total de los pacientes derivados con diagnóstico de hipertensión pulmonar y se han realizado hasta Agosto del 2010 un total de 41 tromboendarterectomías en pacientes con esta patología, con un leve incremento del número de procedimientos en los últimos años. En 1997 se publicó la experiencia inicial con 4 pacientes con enfermedad en estadio avanzado, en CF/NYHA IV, insuficiencia cardiaca derecha refractaria con síndrome ascítico-edematoso, anasarca y requerimiento de inotrópicos, dos de ellos derivados para trasplante cardiopulmonar con una mortalidad hospitalaria del 25%³⁰.

En 2004 se reportaron los resultados de 18 pacientes en CF 3.7 ± 0.4 , presentando el 89% de ellos ascitis o anasarca como signos severos de insuficiencia cardiaca derecha. La mortalidad hospitalaria fue del 17% y la supervivencia actuarial a 5 años del 92%³¹.

En esta revisión hemos analizado los resultados de 41 pacientes a 18 años de seguimiento de un único centro. La mediana de tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 27 meses (2-192) y sólo el 52% y el 41% de los pacientes refirieron antecedentes de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar agudo respectivamente y en un 29% ambos antecedentes combinados. Se diagnosticó trombofilia en el 51% de los pacientes. El rango de edad de la población estaba entre 20 y 80 años y sólo se consideró contraindicación para el procedimiento la presencia de comorbilidades severas. El 44% se encontraba en CF IV presentando al ingreso ascitis o anasarca como signos de insuficiencia cardiaca derecha severa. Por ecocardiograma Doppler se detectó en un 61% de los pacientes disfunción sistólica del ventrículo derecho de grado severo reflejando una etapa final de la HPTC, la cual no fue precozmente diagnosticada ni tratada. Igualmente la respuesta hemodinámica fue favorable

con un descenso estadísticamente significativo ($p < 0.001$) de la PAPm, la RVP y un aumento del IC en de los pacientes analizados en el posoperatorio inmediato.

Diversos autores, Hartz³², Iversen y Daily, han identificado predictores pronósticos basados en variables clínicas, hemodinámicas y anatomopatológicas. En la mayor serie de casos publicados por la Universidad de San Diego reportaron una tasa de mortalidad del 10% en pacientes con RVP preoperatorios >1000 dinas/seg.cm⁻⁵ y del 31% con RVP post-operatorias >500 dinas.seg⁻⁵. Además la experiencia del equipo clínico-quirúrgico es un factor determinante en la mortalidad (4-24%) como muestran las distintas series^{33,34,35}.

En nuestra serie la mortalidad a 30 días y hospitalaria fue del 17%. En un análisis univariado se encontraron como predictores de mortalidad la CF IV, la presencia de ascitis y la PAPm preoperatoria >50 mmHg ($p < 0.05$). La RVP preoperatoria >1000 dinas/seg.cm⁻⁵ y las RVP posoperatorias >500 dinas/seg.cm⁻⁵ no fueron marcadores pronósticos en nuestra población. En un análisis por regresión múltiple ninguna variable mostró significancia estadística. La principal causa de mortalidad a 30 días y hospitalaria fue la falla multiorgánica (FMO).

Una de las principales causas de morbimortalidad en el perioperatorio fue la hipertensión pulmonar residual. La incidencia reportada varía entre un 5-35%, definida por una RVP >500 dinas/seg.cm⁻⁵ post-procedimiento^{33,36}. En nuestra serie, 4 pacientes (10%) presentaron hipertensión pulmonar residual en el posoperatorio inmediato, definida por RVP >500 dinas/seg.cm⁻⁵, asociándose a falla del ventrículo derecho y enfermedad vascular distal. Otra de las complicaciones específicas es la injuria por reperusión definida por hipoxemia severa con infiltrados pulmonares radiológicos en áreas distales a la tromboendarterectomía que en grados severos puede acompañarse de hemorragia pulmonar. Su incidencia es del 10-25% y se presenta entre las 12 y 72 horas del posoperatorio. Es difícil predecirla y por ello deben tomarse medidas preventivas como el mantenimiento de una diuresis efectiva con el uso de diuréticos y dopamina a dosis diuréticas, hematocrito $>30\%$, nivel de PEEP tolerado según el estado hemodinámico del paciente, decúbito lateral del paciente, una saturación de oxígeno $>90\%$ y en casos necesa-

rios ON. En nuestra serie presentaron injuria por reperfusión 12 pacientes (29%) y sólo uno requirió la colocación de ECMO. Un 58% de los pacientes necesitaron ARM prolongada (>24 horas) y la principal causa fue la hipoxemia no severa por "síndrome de robo vascular pulmonar" que mejoró con soporte ventilatorio no invasivo y decúbito lateral. Al igual que lo reportado en la literatura, no hubo complicaciones neurológicas con la técnica de parada circulatoria intermitente y los protocolos de protección cerebral.

En el seguimiento alejado al igual que otras publicaciones^{37,38} observamos gran mejoría en la calidad de vida y en la CF en la mayoría de los pacientes como se observa en la figura 3, con un mínimo porcentaje de los mismos que requieren en la actualidad oxigenoterapia. Se observó mejoría en la disfunción sistólica del ventrículo derecho e insuficiencia tricuspídea al disminuir la poscarga con el descenso de las presiones pulmonares.

La supervivencia global a 1,2,5,10 años fue del 85%, 82%, 75% y 71% respectivamente. El análisis de supervivencia por CF mostró diferencias significativas ($p=0.02$), para la CF II-III a 1 y 5 años, 95% y 95% vs la CF IV a 1 y 5 años; 72% y 54%. En aquellos pacientes que no son candidatos a tromboendarterectomía el trasplante bipulmonar o cardiopulmonar podría ser una opción alternativa. Recientemente en el subgrupo de pacientes no candidatos a cirugía, con hipertensión pulmonar residual o enfermedad distal se han realizado ensayos con drogas vasodilatadoras^{39,40}. El único que mostró diferencia significativa en la reducción de las RVP en el grupo control vs Bosentan fue el ensayo BENEFIT pero no se acompañó de mejoría clínica ni en los metros recorridos en el test de caminata de 6 minutos⁴¹. Otros grupos han reportado en el seguimiento a largo plazo un descenso progresivo de las presiones pulmonares como fenómeno de acomodamiento y regresión de la arteriopatía periférica⁴².

Se esperan los resultados del primer registro internacional prospectivo y observacional de pacientes con HPTC realizado en Europa y Canadá para mejorar el conocimiento de esta compleja enfermedad y optimizar su tratamiento⁴³.

Conclusión

En nuestra experiencia la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica es una enfermedad sub-

diagnosticada en nuestro medio, detectándose en pacientes en fases avanzadas de la enfermedad. Esto agrava el pronóstico y limita el acceso al tratamiento de elección: la tromboendarterectomía pulmonar. A pesar del sesgo de nuestra población por presentar severa repercusión cardiopulmonar con parámetros hemodinámicos de mal pronóstico, nuestros resultados muestran una respuesta hemodinámica favorable desde el posoperatorio inmediato, mejoría en la clase funcional, calidad de vida y de la supervivencia.

Agradecimientos

Circulación Extracorpórea: Schreiber, Jorge; Cardoso, Carlos.

Servicio de Recuperación cardiovascular: Varela Otero, MPilar; Barbieri, Alejandra; Escarain, Carolina; Gallucci, Emilce; Herrada, Gustavo.

Servicio de Hematología: Pombo, Gonzalo; Colorio, Cecilia; Rossi, Andrea

Servicio de Anestesia: Zacarias, Carlos; Olivares, Jaime.

Bibliografía

- Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, et al. Prognosis factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001; 119: 818-23.
- Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2009. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 1031-49.
- Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 43-54.
- Auger W, Kim N, Kerr M, Test V, Fedullo P. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Clin Chest Med* 2007; 28: 255-69.
- Bernard J, Yi E. Pulmonary Thromboendarterectomy: a clinicopathologic study of 200 consecutive pulmonary thromboendarterectomy cases in one institution. *Human Pathology* 2007; 38: 871-7.
- Hoepfer M, Humbert M, Torbicki A, Vavhiery J, Barbera J. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-537.
- Pengo V, Lensing A, Prins M, et al. For the Thromboembolic pulmonary Hypertension Study Group: Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-64.
- Tapson V, Humbert M. Incidence and Prevalence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 564-7.

9. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Long term follow-up of patients with pulmonary embolism. Late prognosis and evolution of hemodynamics and respiratory data. *Chest* 1982; 81: 151-8.
10. Thistlethwaite P, Madani M, Jamieson S. Outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 18: 257-64.
11. Thistlethwaite P, Kemp A, Du L, Madani M, Jamieson S. Outcomes of pulmonary endarterectomy for treatment of extreme thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 307-13.
12. Miniati M, Simonetta M, Bottai M, et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after pulmonary embolism. *Medicine* 2006; 85: 253-62.
13. Ribero A, Lindmarker P, Johnsson H, et al. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999; 99: 1325-30.
14. Archibald C, Auger W, Fedullo P, et al. Long-Term Outcome after Pulmonary Thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 523-8.
15. McGoon M, Gutterman D, Steen V, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 145-345.
16. Pepke-Zaba J. Diagnostic Testing to guide the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: State of the Art. *Eur Resp Rev* 2010; 19: 55-8.
17. Daily PO, Johnson G, Simmons C, Moser K. Surgical management of chronic pulmonary embolism: surgical treatment and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79: 523-31.
18. Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. *Curr Prob Surg* 2000; 37: 165-252.
19. Winkler M, Roher C, Ratty S, et al. Perfusion Techniques of Profound Hypothermia and Circulatory Arrest for Pulmonary Thromboendarterectomy. *The Journal of Extra-Corporeal Technology* 1990; 22: 7-60.
20. Iyengar R, Hegde D, Chattuparambil B, Gupta R, Patil L. Postoperative management of pulmonary endarterectomy and outcome. *Annals of Cardiac Anaesthesia* 2010; 13: 22-7.
21. Jamieson S, Kapelanski D, Sakakibara N, et al. Pulmonary Endarterectomy: Experience and Lessons Learned in 1.500 Cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1457-64.
22. Miniati M, Monti S, Bottai M, et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine* 2006; 85: 253-62.
23. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani M. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006; 130: 172-5.
24. KloK F, van Kralingen K, van Dijk A, Heyning F, Vliegen H, Huisman M. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica* 2010; 10.3324/haematol.2009.018960.
25. Bonderman D, Skroro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Dunkler D, Taghavi S. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2007; 115: 2153-8
26. Bonderman D, Wilkens H, Wakouning S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 325-31.
27. Moser K, Spragg R, Utly J, Daily PO. Chronic Thrombotic obstruction of major pulmonary arteries. Results of Thromboendarterectomy in 15 patients. *Annals of Internal Medicine* 1983; 99: 299-305.
28. Daily PO, Dembitsky W, Iversen. Technique of Pulmonary Thromboendarterectomy for Chronic Pulmonary Embolism. *Journal of Cardiac Surgery* 1989; 4: 10-24.
29. Jamieson S, Kapelanski D. Pulmonary Endarterectomy. *Curr Prob Surg* 2000; 37: 165-252.
30. Hershson A, Gomez C, Perrone S, Gabe E, Favalaro RR. Tromboendarterectomia pulmonar en el tromboembolismo pulmonar crónico. *Rev Argent Cardiol* 1997; 65: 695-701.
31. Favalaro RR, Gomez C, Bertolotti A, et al. Thromboendarterectomia pulmonar: tratamiento de elección en la Hipertension Pulmonar Tromboembolica Crónica. IV Congreso de la Asociación Latinoamericana de Torax (ALAT). 32º Congreso de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR). *Arch. Bronconeumologia* 2004; 40 (S4): S1-38.
32. Hartz R, Byrne J, Levitsky S, Park J, Rich S. Predictors of mortality in pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 255-1259.
33. Jamieson S, Kapelanski D, Sakakibara N, et al. Pulmonary Endarterectomy: Experience and Lessons Learned in 1.500 Cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1457-64.
34. Ishida K, Masuda M, Tanaka H, et al. Mid-term result of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2009; 9: 626-9.
35. Mellekjaer S, Ilkjaer L, Klaaborg K, Christiansen C, Severinsen I, Nielsen-Kudsk J. Pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Ten years experience in Denmark. *Scandinavian Cardiovascular Journal* 2006; 40: 49-53.
36. Freed D, Thomson B, Berman M, et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: Effect of residual pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010, 1-5. In press.
37. Archibald C, Auger W, Fedullo P, et al. Long-Term Outcome after Pulmonary Thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 523-8.
38. Corsico A, D'Armini A, Cerveri I, et al. Long-term Outcome after Pulmonary Endarterectomy. *Am J Resp Crit Care Med* 2008; 178: 419-24.
39. Suntharalingam J, Treacy C, Doughty, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2008; 134: 229-36.
40. Hughes R, George P, Parameshwar J, et al. Bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005; 60: 707.
41. Jais X, D'Armini A, Jansa P, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in Inoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2127-3.
42. Fadel E, Michael R, Eddahibi S, et al. Regression of postobstructive vasculopathy after revascularization of chronically obstructed pulmonary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1009-17.
43. Simonneau G, Delcroix M, Mayer E, et al. First international registry on chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *European Resp J* 2008 (in press).