

23° Curso NEUMOSUR

Médicos Residentes
de Neumología y
Cirugía Torácica

PATOLOGÍA VASCULAR PULMONAR y TÉCNICAS QUIRÚRGICAS EN MEDIASTINO y ESÓFAGO

GRANADA
HOTEL SERCOTEL
GRAN HOTEL LUNA

25-26 ENERO 2019

SUMARIO

GENERALIDADES DE LA HTP.....	1
Dra. Miriam Garza Greaves.	
CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO HTP.....	9
Dra. Carolina España Domínguez.	
HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR TIPO I.....	17
Dr. Byron Enrique Urizar Catalán.	
MEDIASTINOSCOPIA Y VIDEOTORACOSCOPIA EN LAS LESIONES MEDIASTÍNICAS.....	23
Dra. Carmen Noelia Sánchez Martín.	
HIPERTENSIÓN PORTOPULMONAR Y SÍNDROME HEPATOPULMONAR.....	32
Dr. Simón José Sánchez Noguera.	
HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A ENFERMEDADES DE TEJIDO CONECTIVO.....	40
Dr. Diego Molina Cabrerizo.	
MEDIASTINITIS. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA MEDIASTINITISNECROSANTE DESCENDENTE.....	46
Dra. Maria Leo Castela.	
HTP SECUNDARIA A CARDIOPATÍA IZQUIERDA.....	54
Dra. Ester Morales Manrubia.	
CASO CLÍNICO 1 – NEUMOLOGÍA.....	61
Dr. Juan Carlos Vera Olmos.	
HTP SECUNDARIA A ENFERMEDAD PULMONAR/HIPOXIA–TIPO III.....	69
Dra. Cristina María Carrasco Carrasco.	
TROMBOEMBOLISMO PULMONAR AGUDO.....	76
Dr. Julio César Rodríguez Fernández.	
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA PATOLOGÍA TÍMICA. ABORDAJES QUIRÚRGICOS ACTUALES: CIRUGÍA ABIERTA, VIDEOTORACOSCOPIA Y CIRUGÍA ROBÓTICA.....	84
Dr. Juan Gómez Tabales.	
HTP SECUNDARIA TROMBOEMBOLIA CRÓNICA Y SECUNDARIA A OTRAS OBSTRUCCIONES ARTERIALES PULMONARES – TIPO IV.....	92
Dra. Esperanza Salcedo Lobera.	
HTP DE MECANISMO DESCONOCIDO O MULTIFACTORIAL– TIPO V.....	97
Dr. Lucas Román Rodríguez.	

OTROS TUMORES DEL MEDIASTINO. TUMORES GERMINALES, TUMORES NEUROGÉNICOS Y TUMORES NEUROENDOCRINOS.....	105
Dra. Anna Muñoz Foz.	
ESTRATEGIA TERAPÉUTICA MÉDICA HTP.....	113
Dr. José Antonio Delgado Torralbo.	
ESTRATEGIA TERAPÉUTICA QUIRÚRGICA HTP.....	121
Dra. Cristina Villalba Moral.	
VASCULITIS.....	129
Dr. Nicolás Andrés Barba Gyengo.	
PATOLOGÍA ESOFÁGICA.....	135
Dr. Julio Ricardo Torres Bermúdez.	
CASO CLÍNICO 2 – NEUMOLOGÍA.....	142
Dra. Kaoutar El Boutaibi Faiz.	

GENERALIDADES DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Dra. Miriam Garza Greaves, Neumología, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga.

DEFINICIÓN

La hipertensión pulmonar se define como un aumento en la presión arterial pulmonar (PAP) media > 25 mmHg en reposo calculada por el cateterismo cardiaco derecho (CCD). Este valor se ha utilizado para seleccionar a los pacientes en todos los ensayos controlados de distribución aleatoria y registros de HAP. La reciente reevaluación de los datos disponibles ha demostrado que la PAP media normal en reposo es 14 ± 3 mmHg, con un límite máximo normal de aproximadamente 20 mmHg. La importancia de una PAP entre 21 y 24 mmHg no está clara. Los pacientes que se presentan con la PAP dentro de esa escala necesitan una mayor evaluación en estudios epidemiológicos. En la tabla 1 figuran diferentes definiciones hemodinámicas de acuerdo con distintas combinaciones de valores de la presión de enclavamiento pulmonar (PEP), la resistencia vascular pulmonares (RVP) y el gasto cardiaco (GC). La HP precapilar incluye los grupos clínicos 1, 3, 4 y 5, mientras que la HP poscapilar incluye el grupo clínico 2.

Definición	Características ^a	Grupo clínico ^b
HP	PAPm \geq 25 mmHg	Todos
HP precapilar	PAPm \geq 25 mmHg PEP \leq 15 mmHg	1. Hipertensión arterial pulmonar 3. HP secundaria a enfermedades pulmonares 4. HP tromboembólica crónica 5. HP de mecanismo no aclarado o multifactorial
HP poscapilar	PAPm \geq 25 mmHg PEP > 15 mmHg	2. HP secundaria a cardiopatía izquierda 5. HP de mecanismo desconocido o multifactorial
HP poscapilar aislada	GTPd < 7 mmHg y/o RVP \leq 3 UW ^c	
HP combinada precapilar y poscapilar	GTPd \geq 7 mmHg y/o RVP > 3 UW ^c	

GC: gasto cardiaco; GTPd: gradiente transpulmonar diastólico (PAP media - PEP media); PAPm: presión arterial pulmonar media; PEP: presión de enclavamiento pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; UW: unidades de Wood.
^aTodos los valores medidos en reposo. Véase también la sección 8.
^bSegún la tabla 4.
^cSe prefieren las unidades de Wood antes que $\text{din}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$.

Tabla 1. Clasificación hemodinámica de la hipertensión pulmonar

CLASIFICACIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) puede presentarse en distintos procesos clínicos que se agrupan en 5 grupos: grupo 1: Hipertensión arterial pulmonar (HAP); grupo 2: HP asociada a enfermedad cardiaca izquierda (HPCI); grupo 3: HP asociada a enfermedad respiratoria y/o a hipoxemia; grupo 4: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC) y grupo 5: HP por mecanismos poco claros o multifactoriales. Esta clasificación (tabla 2) está basada en datos clínicos, habiéndose agrupado los procesos y enfermedades en diferentes grupos que comparten mecanismos fisiopatológicos, presentación clínica y opciones terapéuticas. A pesar del ascenso análogo de la PAP y la RVP en los diferentes grupos clínicos, los mecanismos subyacentes, los planteamientos diagnósticos y las implicaciones terapéuticas y pronósticas son completamente distintos.

Los aspectos más destacables en el **grupo 1** son:

1.-**La HAP asociada a drogas y toxinas.** Un buen número de drogas y toxinas ha sido identificado como factores de riesgo para el desarrollo de la HAP. Los factores de riesgo se han clasificado de acuerdo a la evidencia disponible en definitivos, probable, posible e improbable (tabla 3). En negrita están los factores de riesgo que se han incorporado en los últimos 5 años. La HAP asociada (tabla 2) incluye enfermedades que pueden tener una presentación clínica similar a la HAPI, con resultados histológicos idénticos, incluyendo el desarrollo de lesiones plexiformes. La HAPA representa, aproximadamente, a la mitad de los pacientes con HAP tratados en centros especializados.

Confirmado	Probable	Posible
<ul style="list-style-type: none"> • Aminorex • Fenfluramina • Dexfenfluramina • Aceite de colza • Benfluorex • Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina* 	<ul style="list-style-type: none"> • Anfetaminas • Dasatinib • L-triptófano • Metanfetaminas 	<ul style="list-style-type: none"> • Cocaína • Fenilpropanolamina • Hierba de San Juan • Análogos de las anfetaminas • Interferón alfa y beta • Ciertos quimioterápicos como agentes alquilantes (mitomicina C, ciclofosfamida)^b

*Riesgo aumentado de hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos de madres en tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.
^bLos agentes alquilantes pueden ser causa de enfermedad venooclusiva pulmonar.

Tabla 3. Fármacos y tóxicos inductores de HAP

2.- **La hipertensión pulmonar asociada a enfermedades del tejido conectivo.** La prevalencia de la HAP es conocida en la esclerodermia y oscila entre el 7-12% según las distintas series. El pronóstico es peor en los pacientes con esclerodermia. Estudios recientes describen una mejoría del pronóstico de la enfermedad con el diagnóstico y el tratamiento precoz, conseguidos con la aplicación de protocolos de screening sistemáticos en los pacientes con esclerodermia. Así mismo, se ha observado que los pacientes con esclerodermia y presiones pulmonares medias (PPm) entre 21 y 24 mmHg requieren un seguimiento estrecho por el alto riesgo de desarrollar HAP (PPm > 25 mm Hg) en los 3 años siguientes.

3.- **La HAP asociada a hipertensión portal.** En estudios hemodinámicos se ha objetivado HAP en 2-6% de los pacientes con hipertensión portal, comúnmente llamada hipertensión portopulmonar (HPPO) El riesgo de desarrollar HPPO es independiente de la severidad de la enfermedad hepática. El pronóstico a largo plazo depende por igual de la severidad de la cirrosis y de la función cardíaca.

4.- **HAP asociada a Cardiopatías Congénitas.** Dado el desarrollo de la cirugía cardíaca en el mundo el nº de pacientes con síndrome de Eisenmenger en CC simples ira disminuyendo gradualmente, y será

1. Hipertensión arterial pulmonar
1.1. Idiopática
1.2. Heredable
1.2.1. Mutación en BMPR2
1.2.2. Otras mutaciones
1.3. Inducida por drogas y toxinas
1.4. Asociada con:
1.4.1. Enfermedad del tejido conectivo
1.4.2. Infección por el VIH
1.4.3. Hipertensión portal
1.4.4. Cardiopatías congénitas (tabla 6)
1.4.5. Esquistosomiasis
1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar/hemangiomas capilar pulmonar
1'.1. Idiopática
1'.2. Heredable
1'.2.1. Mutación en EIF2AK4
1'.2.2. Otras mutaciones
1'.3. Inducida por drogas, toxinas y radiación
1'.4. Asociada con:
1'.4.1. Enfermedad del tejido conectivo
1'.4.2. Infección por el VIH
1". Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
2. Hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda
2.1. Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo
2.2. Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo
2.3. Valvulopatías
2.4. Obstrucción del tracto de entrada/salida del ventrículo izquierdo congénita/adquirida y miocardiopatías congénitas
2.5. Estenosis congénita/adquirida de las venas pulmonares
3. Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedades pulmonares/hipoxia
3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
3.2. Enfermedad intersticial pulmonar
3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo
3.4. Trastornos respiratorios del sueño
3.5. Trastornos de hipoventilación alveolar
3.6. Exposición crónica a grandes alturas
3.7. Enfermedades del desarrollo pulmonar (tabla web 3)
4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y otras obstrucciones de arterias pulmonares
4.1. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
4.2. Otras obstrucciones de arterias pulmonares
4.2.1. Angiosarcoma
4.2.2. Otros tumores intravasculares
4.2.3. Arteritis
4.2.4. Estenosis congénita de arterias pulmonares
4.2.5. Parásitos (hidatidosis)
5. Hipertensión pulmonar de mecanismo desconocido y/o multifactorial
5.1. Trastornos hematológicos: anemia hemolítica crónica, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía
5.2. Trastornos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis
5.3. Trastornos metabólicos: enfermedades de depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos
5.4. Otros: microangiopatía trombótica tumoral pulmonar, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica (con o sin diálisis), hipertensión pulmonar segmentaria

Tabla 2. Clasificación clínica de la HTP

sustituido por pacientes con HAP tras la reparación de la CC y pacientes con CC complejas. Los pacientes con HAP asociadas a CC con shunt izquierda-derecha suponen un dilema de manejo terapéutico, el cierre del shunt puede determinar la curación del paciente o la transformación en un grupo de peor pronóstico si la HAP severa persiste tras la reparación. Se recomienda que esta evaluación multifactorial (se deben considerar factores clínicos y hemodinámicos de forma integrada) se realice en centros expertos en el manejo de pacientes con HAP y CC.

Continúa siendo difícil clasificar los desórdenes de la EVOP y la hemangiomatosis capilar pulmonar del grupo 1', puesto que comparten algunas características con la HAPI, aunque también manifiestan algunas diferencias. La enfermedad veno-oclusiva pulmonar (EVOP) es una forma poco común de hipertensión arterial pulmonar cuya incidencia es desconocida, en parte debido a su infradiagnóstico y clasificación errónea como Hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI). Se caracteriza por una disminución marcada de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) y un patrón radiológico típico, afecta con mayor frecuencia al sexo masculino y presenta un curso más agresivo que la HAPI. Se han descrito múltiples causas relacionadas con su desarrollo, entre otras causas genéticas, habiéndose descrito recientemente la mutación en homocigosis del gen EIF2AK4 como causa de EVOP, que parece estar presente en el 25% de las formas esporádicas y en el 100% de las formas familiares, mostrando un patrón de herencia autosómica recesiva y elevada penetrancia. Nuestro grupo ha descrito una mutación fundadora en EIF2AK4 (c.3344C>T(p.P1115L) en homocigosis en 18 pacientes de etnia gitana pertenecientes a 10 familias con elevada consanguineidad y varios miembros afectados. Todos los pacientes desarrollaron la enfermedad en la edad adulta joven, presentando la mayoría de ellos formas rápidamente progresivas, con un desenlace fatal (éxito o trasplante bipulmonar) en el primer año tras el diagnóstico. Si bien el perfil clínico al diagnóstico fue variable, todos los pacientes presentaban un rasgo común: una DLCO severamente disminuida. Cabe destacar que el estudio de familiares reveló un número elevado de éxito en parientes sin estudio genético pero con historia sugestiva de EVOP.

Por tanto, en España, creemos imprescindible mantener un elevado nivel de sospecha y recordar que ante un paciente de etnia gitana en estudio por disnea con historia familiar de HAP y DLCO severamente disminuida, se debe excluir el diagnóstico de EVOP y es necesario realizar el estudio genético de EIF2AK4, estando contraindicada la biopsia pulmonar. El hallazgo de mutaciones en homocigosis en EIF2KA4 deberá implicar la derivación precoz del paciente a un centro con programa de trasplante pulmonar, y contraindicará el uso de vasodilatadores pulmonares, por el elevado riesgo de desencadenar un cuadro severo de edema pulmonar. Además, deberemos llevar a cabo de manera precoz un adecuado consejo genético y screening de familiares de los pacientes portadores de la mutación, con el fin de evitar nuevos casos en las generaciones futuras y la propagación de esta devastadora enfermedad. La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN) grupo 11''. Es una complicación potencialmente mortal. En los últimos 15 años múltiples estudios han investigado la asociación entre la utilización de antidepresivos del tipo inhibidores de la captación de la serotonina durante la gestación y la aparición de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. Los resultados han sido heterogéneos. Recientemente se ha publicado un estudio con 30.000 mujeres que habían tomado inhibidores de la captación de la serotonina en la gestación y el riesgo de presentar HPPRN se duplicó. En este momento se

considera un factor de riesgo definitivo. Sin embargo la utilización de estos fármacos (inhibidores de la captación de serotonina) en adultos no se ha asociado al desarrollo de HAP.

- **El grupo 2**, HP causada por cardiopatía izquierda.

-**El grupo 3**, HP causada por enfermedades pulmonares e hipoxemia, no ha sufrido cambios considerables.

- **El grupo 4**, Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

-**El Grupo 5**, HP con mecanismos poco claros o multifactoriales, comprende una serie heterogénea de enfermedades con mecanismos patogénicos inciertos que resultan en HP, incluidos desórdenes hematológicos, sistémicos, metabólicos y otros raros.

EPIDEMIOLOGÍA

Las estimaciones actuales sugieren que su prevalencia es de alrededor del 1% de la población mundial y aumenta hasta el 10% en los mayores de 65 años. En casi todos los países, las enfermedades de aurícula y ventrículo izquierdos y las enfermedades pulmonares son la causa más frecuente de hipertensión pulmonar. Alrededor del 80% de los pacientes afectados viven en países en desarrollo, donde la hipertensión pulmonar se suele asociar con cardiopatías congénitas y diversas enfermedades infecciosas, entre ellas la esquistosomiasis, el VIH y la cardiopatía reumática. Estos casos predominan en los menores de 65 años. Independientemente de la enfermedad de base, la hipertensión pulmonar se asocia con deterioro clínico y aumento considerable del riesgo de mortalidad.

Grupo 1: Se identificaron causas hereditarias de HAP en todo el mundo, mutaciones de la línea germinativa en la codificación de los genes para el receptor tipo II de la proteína morfogenética ósea causan hasta el 80% de los casos de enfermedad familiar y el 20% de los casos de enfermedad esporádica. La HAP afecta al doble de mujeres que de hombres antes de los 50 años.

En los países en desarrollo, la edad promedio de los pacientes con HAP idiopática es de menos de 40 años.

En la mayoría de los registros de los EEUU y Europa, la HAP idiopática fue el subtipo más común (50–60% de los casos). En los pacientes con HAP asociada con enfermedad del tejido conectivo, la esclerosis sistémica fue el subtipo más frecuente en todo el mundo, salvo en el sudeste asiático. La hipertensión portopulmonar es rara, incluso en las zonas donde la hepatitis viral es endémica.

Las cardiopatías congénitas afectan al 0,8% de los neonatos y la incidencia anual de HAP en neonatos es de aproximadamente 0.2 % de la población de neonatos nacidos por encima de la semana 34 sin cardiopatía congénita.

La incidencia anual de HAP en neonatos es de aproximadamente 0.2 % de la población de neonatos nacidos por encima de la semana 34 sin cardiopatía congénita.

HPA en Esclerosis sistémica (ES): Se estima un promedio alrededor de 10 a 15 %. Es la principal causa de muerte en pacientes con dos años de supervivencia tras el diagnóstico de ES. Aproximadamente el 22% de los pacientes con HAP – ES se encuentran asintomáticos en el momento del diagnóstico.

Inmunodeficiencia humana al virus: VIH-HAP es una rara complicación del VIH, ocurre aproximadamente en 1 de cada 200 pacientes infectados (0.5%). Es de 100 a 1000 veces mayor que en la prevalencia de HAP en pacientes sin VIH. Sin embargo pacientes con VIH asintomáticos no están incluidos en los estudios por lo que podría estar subestimado.

Las estimaciones actuales sugieren que más de 200 millones de personas en todo el mundo están infectadas con especies de *Schistosoma*. Más del 85% de ellas viven en Brasil y en el África subsahariana. La HAP se desarrolla sobre todo en pacientes con la forma hepatoesplénica de la enfermedad, que aparece en el 4–8% de los pacientes con esquistosomiasis. Se estima que más de 270 000 personas en todo el mundo están afectadas por HAP asociada con esquistosomiasis. La mortalidad en estos pacientes es similar a la de los pacientes con HAP idiopática.

Grupo 2: La HP poscapilar, ya sea aislada o asociada con un componente precapilar, es una complicación frecuente de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada o disminuida, que afecta a por lo menos el 50% de estos pacientes. En ambas poblaciones, la HP se asocia con disfunción del ventrículo derecho y con un riesgo de mortalidad de por lo menos el doble. Varios estudios indican que el 50–70% de los pacientes con estenosis aórtica grave desarrollan HP y que ésta se asocia con alrededor del doble de riesgo de mortalidad.

Grupo 3: En pacientes con EPOC avanzada en espera de trasplante de pulmón, la prevalencia de HP fue del 30% - 50%, aunque la HP suele ser leve en estos casos. La mortalidad fue alrededor del doble en pacientes con EPOC e HP que en pacientes con EPOC y presión pulmonar normal.

En pacientes con fibrosis pulmonar idiopática avanzada en espera de trasplante de pulmón la prevalencia de HP fue del 29% - 77%.

Grupo 4: Registros de HP de España informan tasas de incidencia anual de pacientes con diagnóstico de HP tromboembólica crónica de 0,9 por millón. Registros del Reino Unido informan tasas de 1,75 por millón.

Grupo 5: Comprende diversas enfermedades que con frecuencia se acompañan de HP, caracterizadas por mecanismos de base poco claros y multifactoriales. Un ejemplo es la insuficiencia renal crónica, en la que la HP se reconoce cada vez más como una cuestión médica importante. Las estimaciones de la prevalencia de HP basadas sobre la ecocardiografía en pacientes con nefropatía terminal son del 20% - 50%.

FISIOPATOLOGÍA

La causa primaria de hipertensión pulmonar significativa es casi siempre el aumento de las resistencias vasculares pulmonares (RVP). El flujo aumentado solitario (del ventrículo derecho) no causa usualmente hipertensión pulmonar porque la vasculatura pulmonar vasodilata y recluta vasos en respuesta al incremento de flujo. Igualmente, al aumento solitario de la presión pulmonar venosa (representado por la presión alveolar), no causa usualmente hipertensión pulmonar significativa. De cualquier manera, el incremento crónico de la presión venosa pulmonar o del flujo pulmonar pueden causar aumento de las resistencias vasculares.

Todas las variables pueden ser alteradas por numerosas condiciones médicas:

1. El incremento de las RVP puede ser causado por condiciones asociadas con vasculopatía oclusiva (ej, tono vascular remodelado y alterado) de las pequeñas arterias y arteriolas pulmonares (condición asociada con Hipertensión arterial pulmonar), condiciones que disminuyen el área del lecho vascular pulmonar (ej, embolia pulmonar, enfermedad intersticial pulmonar) o condiciones que inducen vasocostricción (ej, SAHOS, y enfermedad del parénquima pulmonar).
2. El incremento del flujo a través de la vasculatura pulmonar puede ser debido a defectos congénitos del corazón con “shunt” izquierda- derecha (ej, defectos septales de la aurícula, defectos septales del ventrículo, ductus arteriosus), cirrosis o anemia.
3. El incremento de la presión venosa pulmonar puede ser debida a la insuficiencia valvular mitral, disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, pericarditis constrictiva, cardiomiopatía restrictiva o la obstrucción venosa pulmonar (ej, enfermedad venooclusiva pulmonar).

Vasorreactividad: Un pequeño subconjunto (5 a 10%) de pacientes con HPA significativa exhiben una respuesta aguda de vasodilatadores pulmonares (usualmente los bloqueadores de los canales de calcio). Esta población puede ser fisiológicamente diferente a la mayoría restante, que no responden a vasodilatadores. Pocos datos sugieren que el reclutamiento del flujo pulmonar desde la microvasculatura precapilar (ie, superficie de capilares funcionales), a la microvasculatura capilar distal, es diferente entre los que responden (12 pacientes) y los que no responden (2 pacientes). Por lo que la patología primaria de los pacientes que si respondieron a los vasodilatadores con elevación de los bloqueadores de canales de calcio, se encuentra a nivel precapilar; en comparación con los que no respondieron con bloqueadores de canales de calcio ante un vasodilatador, y fueron incapaces de reclutar flujo debido a los vasos obstruidos a nivel precapilar.

1.- Fisiopatología de hipertensión pulmonar idiopática y hereditaria.

La fisiopatología de ambos es la misma, aunque la causa hereditaria puede ser identificada tras un estudio genético (Mutación de la proteína receptora tipo II: BMPR2) y la idiopática no.

La hipertensión pulmonar es una vasculopatía caracterizada por la vasoconstricción, proliferación de células, fibrosis y microtrombosis. Hallazgos patológicos incluyen hiperplasia e hipertrofia de las tres

capas vasculares (íntima, media y adventicia) en arterias pulmonares (sobre todo en la muscular de las pequeñas arteriolas pulmonares). Además fibrosis y trombosis in situ de las pequeñas arterias y arteriolas pulmonares es cualitativamente similar en todos los pacientes del grupo 1 de Hipertensión pulmonar arterial.

La patológica de las anomalías vasculares del pulmón (clasificación de Heath y Edwards) fue hecha primero usando pacientes con malformaciones cardíacas congénitas, pero ahora son aplicadas a todos los pacientes con hipertensión pulmonar arterial y representa la elevada severidad de esta.

- Grado I y II: Los cambios son caracterizados por la muscularización de las pequeñas arteriolas pulmonares, seguido por la hipertrofia media y la hiperplasia de la íntima (figura 1).
- Grado III las anomalías son caracterizadas por el intercambio de colágeno de las íntima células, llevando la clasificación a una apariencia de capas de cebolla
- Grado IV a través de VI anomalías superpuestas, incluyendo lesiones plexiformes, y que pueden ser consideradas una fase.

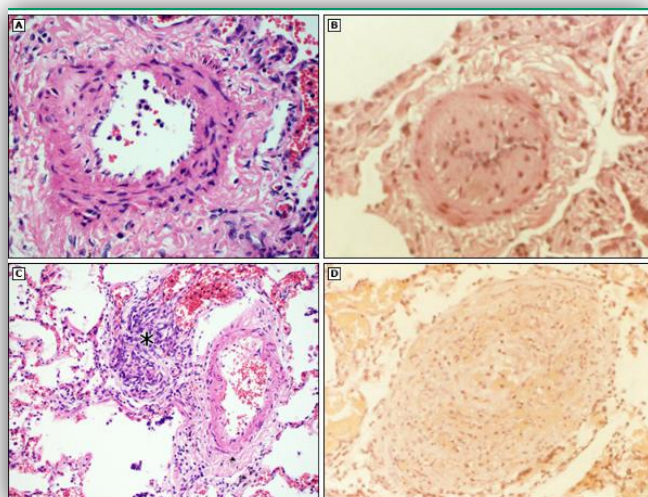


Figura 1. Clasificación patológica de la hipertensión arterial pulmonar de Heath y Edwards

A: Grado II, lesión representando la hiperplasia íntima la hipertrofia media

B: Grado III, lesión representando una “piel del cebolla” y oclusión de vasos

C: Grado IV, representando una lesión plexiforme*

D: Grado VI, lesión representando a una lesión plexiforme con necrosis fibroide

2.- Fisiopatología de la HPA secundaria a cardiopatías congénitas

La presencia de un defecto no restrictivo con el consiguiente hiperflujo pulmonar y transmisión de presiones sistémicas al circuito menor conduce a una serie de cambios en la microcirculación pulmonar (hipertrofia de la media, proliferación y fibrosis de la íntima, hiperplasia de la adventicia, trombosis “in situ”, lesiones plexiformes y arteritis necrotizante), indistinguibles histológicamente de los observados en otros tipos de HAP, como puede ser la HAPI, y que condicionan un aumento de las RVPs, con la progresiva reducción del cortocircuito izquierda-derecha y subsiguiente inversión del mismo. De una situación de hiperflujo pulmonar se pasa a una entidad con isquemia pulmonar; aparece hipoxemia arterial, progresiva eritrocitosis, y cianosis

3.- Fisiopatología de HPA secundario a ventrículo izquierdo

El pulmón, además de oxigenar la sangre venosa, tiene la singular característica de ser el único órgano por el que pasa todo el volumen minuto a «baja presión», incluso cuando durante el ejercicio se puede

hasta quintuplicar el volumen minuto. Ello es posible gracias a la enorme reserva del lecho vascular pulmonar. Esta capacidad, además, contribuye a regular el llenado del ventrículo izquierdo manteniendo el gradiente transpulmonar (GTP) ($GTP = PAPm - PCP$) en valores normales, próximos a 5-7 mmHg.

HP pasiva y reactiva.

La HP en el paciente con insuficiencia cardiaca puede ser pasiva o reactiva (y ésta, a su vez, reversible o fija), aunque en la práctica clínica la mayor parte de las veces es mixta, es decir, pasiva con un componente reactivo asociado.

Cuando en el paciente con insuficiencia cardiaca de mecanismo sistólico, diastólico o mixto, se produce una elevación de la PCP, inicialmente hay un aumento «pasivo» de la PAPm, con objeto de mantener un GTP normal que sea suficiente para facilitar el flujo de la circulación pulmonar hacia el corazón izquierdo. Sin embargo, la elevación crónica de la PCP se acompaña de un aumento «reactivo» de la PAPm, que se añade al componente pasivo, con lo que aumenta el GTP. La guía de práctica clínica en HP3 introduce una definición hemodinámica adicional en esta entidad: HP pasiva cuando el GTP es ≤ 12 mmHg y reactiva o desproporcionada cuando el GTP es > 12 mmHg.

El componente reactivo, a su vez, tiene un componente dinámico o funcional producido por estímulos vasoconstrictores y un componente fijo. El primero es, en general, reversible ante estímulos vasodilatadores. Sin embargo, el componente fijo refleja remodelado en la arteria muscular pulmonar, fundamentalmente hipertrofia de la media y en menor grado, fibrosis de la íntima. Por ello, el vaso arterial pulmonar pierde parcialmente su capacidad vasodilatadora. Dependiendo de la cuantía de esa pérdida, la HP reactiva será más o menos reversible (o fija) ante los fármacos vasodilatadores.

La HP reactiva finalmente produce disfunción del VD (ya que la presión pulmonar es el principal determinante de su poscarga) y, al final, disminución del volumen minuto e insuficiencia cardiaca derecha.

BIBLIOGRAFÍA

1. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *RevEspCardiol* 2016;69:177.e1-177.e62.
2. Heidi M, Robert P, Candice S, Jess Mandel, et al. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart diseases. Uptodate 2018.
3. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:D34.
4. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1023.
5. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:790.
6. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:D51.

CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR.

Dra. Carolina España Domínguez. Servicio de Neumología, Alergología y Cirugía Torácica del H. Universitario Puerta del Mar de Cádiz.

1. CLÍNICA DE LA HIPERTENSION PULMONAR.

La hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad de los vasos pulmonares, que progresivamente da lugar a una elevación de las resistencias vasculares pulmonares. Conforme avanza la enfermedad, el corazón derecho sufre un remodelado desfavorable, con un cambio en estructura y un deterioro de su función sistodiastólica. Los pacientes están asintomáticos mientras el ventrículo derecho (VD) mantiene su función sistólica y se producen fenómenos de adaptación secundarios al incremento patológico de la carga. Así, en una primera fase el VD se hipertrofia y mantiene la función sistólica. Sin embargo, conforme la enfermedad progresa, el VD se dilata para mantener el gasto cardiaco (mecanismo de Frank - Starling), hasta que claudica. Conforme la disfunción sistólica del VD progresa pueden aparecer signos de bajo gasto e insuficiencia cardiaca derecha descompensada. El diagnóstico de estos pacientes suele ser en fases tardías, cuando aparecen los síntomas.

Por todo ello, los síntomas de la HP son inespecíficos y están relacionados con la disfunción progresiva del VD. En la etapa inicial solo se manifiestan durante el esfuerzo, los más frecuentes son disnea progresiva, fatiga, debilidad, angina y síncope. La disnea de esfuerzo es el síntoma más importante. Los síntomas en reposo ocurren solo en casos de enfermedad avanzada. Con el inicio del fallo del VD aparece el edema en extremidades inferiores y la distensión abdominal, náusea y la sensación de saciedad. El dolor u opresión retro esternal sugestivo de angina es también un síntoma común y probablemente refleje isquemia miocárdica como resultado de un flujo coronario limitado en un VD muy hipertrófico. La angina puede también ser resultado de isquemia miocárdica causada por compresión del tronco coronario izquierdo por una arteria pulmonar (AP) muy dilatada. Conforme el gasto cardiaco se vuelve fijo o cae, los pacientes pueden tener síncope o presíncope con el esfuerzo. Este es un síntoma de muy mal pronóstico y requiere atención médica inmediata. Otros síntomas asociados con complicaciones mecánicas de la HP incluyen la hemoptisis relacionada con la ruptura de arterias bronquiales hipertróficas, la ronquera por compresión del nervio laríngeo recurrente izquierdo por la AP dilatada.

Una dilatación importante de la AP puede producir también rotura o disección arterial con signos y síntomas de taponamiento cardiaco. La presentación de la HP puede estar modificada por síntomas atribuibles a las enfermedades causantes u otras enfermedades concurrentes. Por ejemplo, los pacientes con HP causada por disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo (VI), una de las causas más comunes de HP, pueden presentar ortopnea o disnea paroxística nocturna. La hemoptisis puede asociarse

a una embolia pulmonar con infarto subyacente y puede presentarse también en pacientes con estenosis mitral avanzada.

La HP puede presentarse en distintos procesos clínicos que se agrupan en 5 grupos: grupo 1: Hipertensión arterial pulmonar (HAP); grupo 2: HP asociada a enfermedad cardíaca izquierda (HPCI); grupo 3: HP asociada a enfermedad respiratoria y/o a hipoxemia; grupo 4: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) y grupo 5: HP por mecanismos pocos claros o multifactoriales. Esta clasificación está basada en datos clínicos, habiéndose agrupado los procesos y enfermedades en diferentes grupos que comparten mecanismos fisiopatológicos, presentación clínica y opciones terapéuticas. Hay diferentes definiciones hemodinámicas de acuerdo con distintas combinaciones de valores de la presión de enclavamiento pulmonar (PEP), la resistencia vascular pulmonares (RVP) y el gasto cardíaco (GC). La HP precapilar incluye los grupos clínicos 1, 3, 4 y 5, mientras que la HP poscapilar incluye el grupo clínico 2.

A pesar del ascenso análogo de la presión arterial pulmonar (PAP) y la RVP en los diferentes grupos clínicos, los mecanismos subyacentes, los planteamientos diagnósticos y las implicaciones terapéuticas y pronósticas son completamente diferentes.

2. DIAGNÓSTICO DE LA HTP.

A diferencia de lo que ocurre en muchas otras entidades clínicas, en el diagnóstico de la HP no existe una prueba diagnóstica única para identificarla de manera integral. Para hacerlo, debemos establecer siempre un proceso diagnóstico ordenado (Figura 1), proceso que se inicia con la sospecha clínica y evaluación inicial que incluyen la historia y examen físico, la radiografía del tórax, el electrocardiograma y el ecocardiograma, estudios que sugieren o confirman la existencia de HP. A esto le siguen una serie de pruebas que permiten la adecuada caracterización (gammagrafía, imagen y laboratorio) y para el diagnóstico preciso de la HAP y la HPTEC el cateterismo cardíaco derecho (CCD) es fundamental. El proceso diagnóstico debe terminar con la evaluación funcional a través de diferentes pruebas o parámetros ecocardiográficos y de laboratorio (Clase funcional CF, test de los 6 minutos PM6M, prueba de ejercicio, el ecocardiograma, los niveles de péptidos cerebrales, etc.). Esta evaluación funcional permite establecer el pronóstico y el inicio del tratamiento. La interpretación de los resultados de todas estas pruebas requiere de experiencia en cardiología, neumología y de imagen por lo que la integración de un grupo multidisciplinario de diagnóstico en los sitios de referencia es muy deseable. Lo anterior es particularmente importante para los pacientes cuya HP puede tener más de una causa.

Como hemos comentado en el anterior apartado, los signos y síntomas en la HP se relacionan con la disfunción del VD y las enfermedades asociadas. Se debe considerar HP en el diagnóstico diferencial de la disnea de esfuerzo, síncope, angina y disminución de la capacidad de ejercicio, en especial en pacientes

sin factores de riesgo o clínica de enfermedad respiratoria o cardiovascular. Antecedentes familiares, de exposición a fármacos o agentes tóxicos, infección por VIH, hipertensión portal, enfermedades del tejido conectivo (ETC) y cardiopatía congénita. Ante una historia clínica sugestiva y la presencia de signos compatibles en la exploración física se requiere la realización de pruebas complementarias para la confirmación de la sospecha clínica. En la detección de la HP se emplea el electrocardiograma (ECG), la radiografía (Rx) de tórax y el ecocardiograma transtorácico (ETT).

El 90% de los pacientes con HAP tienen una Rx de tórax anormal, en esta son típicos: incremento del índice cardiorádico, crecimiento del VD (en la proyección lateral, la superficie de contacto entre el borde cardíaco anterior y el esternón supera 1/3 la longitud total de este), dilatación de arteria pulmonar central, con tamaño de la lobar inferior derecha > 16 mm. La Rx de tórax puede ayudar a distinguir entre la HP arterial y venosa según el aumento presente en el radio de cada uno de estos vasos y orientar hacia alguna patología asociada a la HP. Una Rx de tórax normal no descarta la HP.

En el ECG son sugerentes, aunque inespecíficos de HAP, la desviación del eje derecho, la presencia de P pulmonale, signos de dilatación de aurícula derecha (AD), crecimiento de ventrículo derecho (VD), ondas R altas o patrón qR, con alteraciones de la repolarización en precordiales derechas (V1-V4). Las arritmias supraventriculares pueden ocurrir en la enfermedad avanzada, en particular el flutter auricular, pero también la fibrilación auricular, con una incidencia del 25% después de 5 años. Las arritmias ventriculares son raras. Un ECG normal no excluye el diagnóstico.

La ecocardiografía transtorácica (ETT) constituye una técnica no invasiva fundamental para la detección y el cribado de la HAP. Actualmente se recomienda el cribado de HP con ETT también en sujetos asintomáticos pertenecientes a grupos de riesgo de desarrollar HP. Estos grupos de riesgo incluyen: pacientes con esclerosis sistémica (ES), los familiares de primer grado de pacientes diagnosticados de HAP hereditaria y los pacientes con hipertensión portal candidatos a trasplante hepático. La ETT También permite descartar la existencia de cardiopatía izquierda, que indicaría una HP del grupo 2, y detectar los casos con cardiopatía congénita y cortocircuito sistémico pulmonar, siendo recomendable realizar la ETT con suero salino agitado y en caso de duda realizar ecografía transesofágica.

Se considera HP significativa cuando la presión sistólica pulmonar (PSP) es $> 45-50$ mmHg, según la edad del paciente. El ecocardiograma debe ayudar también a establecer un grado de probabilidad de HP según el análisis de la velocidad de regurgitación tricuspídea (VRT) en reposo y la presencia de otras variables ecocardiográficas predeterminadas compatibles con HP (tamaño y sobrecarga de presión del VD, patrón de velocidad de flujo de salida del VD y el diámetro de la AP y estimar la PAD). El análisis de la VRT con técnica Doppler permite estimar la probabilidad de HP en: Baja: VRT = 2,8 m/s o no medible. Intermedia: VRT 2,9-3,4 m/s; o VRT = 2,8 m/s o no medible, en presencia de otros signos ecocardiográficos de HP. Alta: VRT $> 3,4$ m/s; o VRT 2,9-3,4 m/s, en presencia de otros signos ecocardiográficos de HP.

Una vez tenemos una sospecha clínica fundada y un ecocardiograma compatibles con hipertensión pulmonar debemos considerar dos de las causas más comunes de hipertensión pulmonar: cardiopatía izquierda (Grupo 2) y la enfermedad pulmonar crónica (Grupo 3). Si se confirma la existencia de cardiopatía izquierda o neumopatía crónica como causa de hipertensión pulmonar, estos pacientes deberán recibir el tratamiento para su problema de base y, si la hipertensión pulmonar es severa o hay datos de disfunción grave del ventrículo derecho, los enfermos deben ser referidos a un centro especializado de hipertensión pulmonar para ser considerados en algún ensayo clínico en esta población.

De no existir enfermedad cardíaca o pulmonar como causa de HP, este es el momento de realizar una gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión (V/Q), que es el mejor método de tamizaje para el diagnóstico de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) (Grupo 4). Si se obtiene una gammagrafía V/Q normal o de probabilidad muy baja, se puede descartar HPTEC (sensibilidad 90-100% y especificidad 94 -100%). Si el resultado es positivo, esto es, sugestivo de HPTEC, debe procederse a realizar una angiogramografía del tórax (AngioTAC) y cateterismo cardíaco con arteriografía pulmonar para confirmar el diagnóstico y evaluar su tratamiento, todo ello de preferencia en un centro experto con programa de endarterectomía pulmonar.

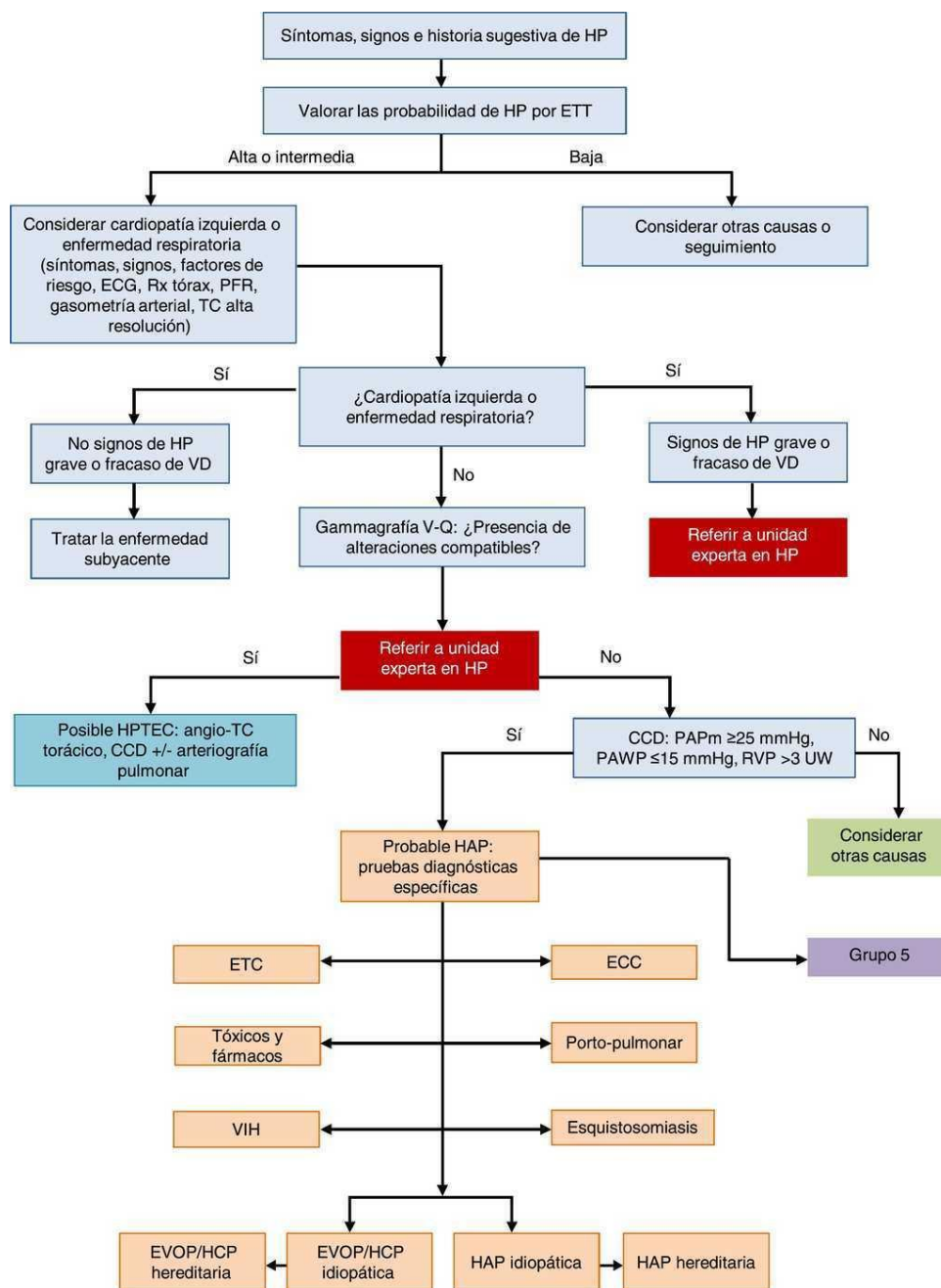
Si se ha descartado el origen cardíaco izquierdo, respiratorio o tromboembólico crónico, se realizará un CCD que confirmará la HP e identificará el perfil hemodinámico de la HAP: Presión arterial pulmonar media (PAPm) ≥ 25 mmHg, presión de oclusión arterial pulmonar (PAWP) ≤ 15 mmHg y resistencia vascular pulmonar (RVP) > 3 unidades Wood (UW)). En los pacientes con HAP idiopática, hereditaria o asociada a fármacos se debe efectuar una prueba vasodilatadora. Se considera que la prueba vasodilatadora es positiva cuando la PAPm desciende ≥ 10 mmHg hasta alcanzar un valor absoluto ≤ 40 mmHg, sin que disminuya el gasto cardíaco. A continuación se debe identificar la forma de HAP mediante la ecografía de contraste, el análisis de autoinmunidad, serología de virus hepatotropos y serología VIH.

Si todas estas pruebas son negativas y el paciente no ha consumido fármacos o tóxicos que puedan inducir HP, estableceremos el diagnóstico de HAP idiopática. En el caso de historia familiar de HP, o cuando se sospeche esta posibilidad, deberá efectuarse el cribado de la mutación del gen BMPR2, que puede efectuarse en distintos hospitales españoles. Cuando esta mutación no es identificada o la HAP ocurre en pacientes con historia de telangiectasia hemorrágica hereditaria se deberá llevar a cabo el cribado de los genes ACVRL1 y ENG.

La enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) y la hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP) se sospecharán ante la presencia de datos clínicos (acropaquias y estertores), DLCO muy reducida e hipoxemia grave. La TAC de alta resolución pulmonar con opacidades centrolobulillares en vidrio deslustrado, adenopatías mediastínicas y engrosamiento septal subpleural son características. Para su

diagnóstico se realiza el cribado de mutaciones en el gen EIF2AK4. Se desaconseja la realización de biopsia pulmonar en los pacientes con hipertensión pulmonar por los riesgos que conlleva.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la hipertensión pulmonar.



ECC: enfermedad cardiaca congénita; ETC: enfermedades del tejido conectivo; EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar; HCP: hemangiomatosis capilar pulmonar; PFR: pruebas funcionales respiratorias; RVP: resistencia vascular pulmonar; TC: tomografía computarizada; UW: unidades Wood; V-Q: ventilación-perfusión.

Barberà et al. Arch Bronconeumol. 2018; 54(4):205–215

3. PRONÓSTICO DE LA HTP.

La evaluación inicial de los pacientes con HAP debe completarse con la evaluación pronóstica. Existen distintas maneras de valorar el riesgo, las más conocidas son la calculadora de puntuación de riesgo del registro REVEAL americano y la propuesta por la ERS/ECS más empleada en Europa y a nivel mundial, conocida como el “semáforo” (Tabla 1). Estas variables informan del estado clínico, la tolerancia al esfuerzo y la función del VD. El conjunto de valores define un perfil de riesgo de mortalidad en un año, que se ha dividido en tres categorías: bajo, intermedio y alto. Los pacientes considerados de bajo riesgo tienen una mortalidad al año estimada < 5%; estos pacientes tienen enfermedad no progresiva con CF-OMS I o II y PM6M > 440 m y no presentan signos de disfunción VD clínicamente relevante. La tasa estimada de mortalidad al año de los pacientes con riesgo intermedio es de un 5-10%. Estos pacientes se presentan típicamente con CF-OMS III, con una disminución moderada de la capacidad de ejercicio y signos de disfunción del VD, pero sin insuficiencia. Los pacientes del grupo de alto riesgo tienen una mortalidad al año estimada > 10%, CF-OMS III o IV con enfermedad progresiva y signos de disfunción del VD grave o insuficiencia del VD y disfunción orgánica secundaria.

Tabla 1. Evaluación del riesgo en la hipertensión arterial pulmonar.

Factores pronósticos ^a (mortalidad estimada a 1 año)	Riesgo bajo (< 5%)	Riesgo intermedio (5-10%)	Riesgo alto (> 10%)
Signos clínicos de IC derecha	Ausentes	Ausentes	Presentes
Progresión de los síntomas	No	Lenta	Rápida
Síncope	No	Síncope ocasional ^b	Síncope de repetición ^c
CF-OMS	I, II	III	IV
PM6M	> 440 m	165-440 m	< 165 m
Test de esfuerzo cardiopulmonar	VO ₂ pico > 15 ml/min/kg (> 65% del predicho) VE/VCO ₂ < 36	VO ₂ pico 11-15 ml/min/kg (35-65% del predicho) VE/VCO ₂ 36-44,9	VO ₂ pico < 11 ml/min/kg (< 35% del predicho), VE/VCO ₂ ≥ 45
Concentración plasmática de NT-proBNP	BNP < 50 ng/l, NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50-300 ng/l, NT-proBNP 300-1400 ng/l	BNP > 300 ng/l, NT-proBNP > 1400 ng/l
Imagen (ecocardiografía, RMC)	Área de AD < 18 cm ² sin derrame pericárdico	Área de AD 18-26 cm ² con derrame pericárdico mínimo o ausente	Área de AD > 26 cm ² con derrame pericárdico
Parámetros hemodinámicos	PAD < 8 mmHg, índice cardiaco ≥ 2,5 l/min/m ² , SvO ₂ > 65%	PAD 8-14 mmHg, índice cardiaco 2,0-2,4 l/min/m ² , SvO ₂ 60-65%	PAD > 14 mmHg, índice cardiaco < 2,0 l/min/m ² , SvO ₂ < 60%

AD: aurícula derecha; BNP: péptido natriurético cerebral; CF-OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud; IC: insuficiencia cardiaca; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral; PAD: presión auricular derecha; PM6M: prueba de marcha de 6 minutos; RMC: resonancia magnética cardiaca; SvO₂: saturación de oxígeno en sangre venosa mixta; VE/VCO₂: cociente entre ventilación por minuto y producción de CO₂; VO₂: consumo de oxígeno.

^a La mayoría de las variables y los valores de corte propuestos se basan en la opinión de expertos. Pueden aportar información pronóstica y se pueden usar para guiar las decisiones terapéuticas, pero su aplicación a pacientes concretos se debe hacer con precaución. También se debe tener en cuenta que la mayor parte de estas variables se han validado principalmente para HAPI y los valores de corte propuestos pueden no ser válidos en otros tipos de HAP. Es más, se debe tener en cuenta el uso de terapias aprobadas y su influencia en las variables para la evaluación del riesgo.

^b Síncope durante el ejercicio intenso ocasional o síncope ortostático ocasional en un paciente por lo demás estable.

^c Episodios sincopales repetidos incluso con actividad física reducida o habitual.

Los parámetros que se evalúan en esta tabla han sido descritos anteriormente salvo los que se utilizan para valorar la capacidad de ejercicio: El test de marcha de 6 minutos, es una prueba submáxima, relativamente fácil de realizar. La distancia recorrida en metros al final de la prueba es un importante factor pronóstico que se ha empleado en la mayoría de los ensayos clínicos sobre HAP y está relacionado con la mortalidad de los pacientes. La prueba de esfuerzo cardiopulmonar o ergoespirometría: es una prueba máxima que se realiza de manera incremental y que proporciona información muy importante sobre la capacidad de ejercicio, intercambio gaseoso, eficacia ventilatoria y función cardiaca durante el ejercicio. Los pacientes con HAP muestran un patrón típico con una baja presión parcial de CO₂ al final de la espiración (ETpCO₂), elevación del equivalente ventilatorio de CO₂ (VE/VCO₂), bajo pulso de O₂ (VO₂/HR) y bajo consumo pico de O₂ (VO₂p). Muchas variables aportadas por la CEPT proporcionan información pronóstica, aunque el VO₂p es el más ampliamente usado para tomar decisiones terapéuticas.

Además de al diagnóstico, está recomendado evaluar periódicamente a los pacientes con HAP en centros especializados en HP. Es necesario realizar una evaluación integral, dado que no existe ninguna variable única que proporcione suficiente información diagnóstica y pronóstica. Las preguntas más importantes que se debe plantear en cada consulta son: ¿hay evidencia de deterioro clínico desde el último examen?; en caso afirmativo, ¿el deterioro clínico está causado por la progresión de la HP o por enfermedades concomitantes?; ¿la función del VD es estable y suficiente?, y ¿el estado actual del paciente es compatible con un buen pronóstico a largo plazo, es decir, el paciente cumple criterios de riesgo bajo?

Con el fin de responder a estas preguntas, es necesaria una estrategia multidimensional. La tabla 1 relaciona las variables más empleadas en los centros especializados en HP. No es necesario evaluar todos estos parámetros en cada consulta de seguimiento. El programa básico de evaluación debe incluir la determinación de la clase funcional (CF) que a pesar de la variabilidad interobservador, sigue siendo la más potente herramienta pronóstica de la supervivencia no solo en el momento del diagnóstico, sino también en el seguimiento. El deterioro de la CF es uno de los indicadores más alarmantes del progreso de la enfermedad e indica la necesidad de realizar pruebas diagnósticas adicionales para identificar las causas del deterioro clínico. Y al menos una medición de la capacidad de ejercicio (PM6M o prueba de esfuerzo cardiopulmonar). También se recomienda obtener información sobre la función del VD determinando las concentraciones de BNP/NT-proBNP o mediante ecocardiografía. La frecuencia de las exploraciones debe establecerse en función del estado clínico. Se recomienda que los parámetros clínicos y los de realización más sencilla se evalúen cada 3-6 meses, y los de mayor complejidad, cada 6-12 meses o cuando exista deterioro clínico.

Como se comentó al principio, la mayoría de las variables propuestas y los valores de corte se basan en la opinión de expertos; proporcionan información diagnóstica y pueden emplearse para guiar las decisiones terapéuticas, pero su aplicación a pacientes individuales se debe hacer con precaución. El riesgo individual se modifica además por otros factores, como el grado de progreso de la enfermedad y la

presencia o ausencia de signos de IC derecha, síncope o comorbilidades, además de la edad, el sexo, el tratamiento de base y el subtipo de HAP, entre otros.

Por lo tanto, la evaluación de los pacientes con HAP debe proporcionar información sobre comorbilidades y complicaciones de la enfermedad. Se debe obtener periódicamente un ECG para detectar arritmias clínicamente significativas, ya que son frecuentes en este tipo de pacientes. En algunas ocasiones los pacientes con HAP presentan hipoxemia progresiva y pueden ser candidatos a tratamiento con O₂ a largo plazo. Además, una pCO₂ arterial baja se asocia con flujo sanguíneo pulmonar reducido y tiene implicaciones pronósticas. Es por ello, que los gases sanguíneos arteriales y capilares proporcionan información pronóstica y deben estar incluidos en la evaluación periódica, al menos en los casos de deterioro clínico. Como alternativa se puede emplear la saturación periférica de O₂, pero es menos fiable y no proporciona información sobre la pCO₂ arterial.

Los análisis básicos de laboratorio recomendados (además del BNP/NT-proBNP) incluyen el recuento sanguíneo y la razón internacional normalizada (INR) de los pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K, además de concentraciones séricas de sodio, potasio, creatinina, ácido úrico, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y bilirrubina. Además se debe evaluar la troponina, el ácido úrico, el estado férrico y la función tiroidea como mínimo una vez al año o siempre que el paciente sufra un empeoramiento clínico.

Una vez más hay que señalar que la evaluación integral es lo que debe guiar las decisiones terapéuticas. Próximamente se va a proponer una nueva valoración simplificada del riesgo de HAP, basada en parámetros más fáciles de realizar en centros no especializados, además de los parámetros hemodinámicos

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25:2243-78.
2. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2016;69:177.e1 - 177.e62.
3. Escribano Subias P; Comments on the 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension; SEC Guidelines Committee. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016 Feb;69(2):102 -8.
4. Barberà JA, Román A, Gómez-Sánchez MA, Blanco I, Otero R, López-Reyes R, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Barcelona: Respira Fundación Española del Pulmón-Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); 2017.

HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR/ GRUPO 1

Autor: Dr. Byron Enrique Urizar Catalán, Servicio de Neumología, H.U. Juan Ramón Jiménez, Huelva.

La hipertensión pulmonar es una enfermedad que se caracteriza por una presión elevada en la arteria pulmonar, la cual se define por una presión mayor o igual a 25mmHg en la arteria pulmonar en reposo y una presión capilar pulmonar en cuña menor a 15mmHg.

La OMS clasifica a los pacientes en 5 grupos, basándose en su etiología:

1. Hipertensión arterial pulmonar
2. Hipertensión pulmonar secundario a enfermedad del corazón izquierdo
3. Hipertensión pulmonar secundario a enfermedad crónica pulmonar y/o hipoxemia
4. Hipertensión pulmonar secundaria a trombo embolismo crónico
5. Hipertensión pulmonar por mecanismos multifactoriales no filiados

EPIDEMIOLOGIA

Dado que la hipertensión pulmonar tiene múltiples etiologías es difícil estimar la prevalencia de un grupo específico. Por ejemplo, la hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAP) y la HAP hereditaria son muy raras en la población general y se estiman de 5 a 15 casos por millón de adultos. Si englobamos todos los tipos de HAP se encuentra en torno a 5 a 52 casos por millón.

Mundialmente hablando, la esquistosomiasis parece ser la causa más común de HAP, pero tomando en cuenta solo los registros de los países sin esquistosomiasis endémica, la mitad de los casos son de HAP idiopática y otro 3% hereditaria; aunque esta última se cree que está muy infra diagnosticada.

El grupo 1 se caracteriza por afectar principalmente a población de adultos jóvenes y es muy infrecuente en personas mayores, siendo más afectadas las mujeres (ratio mujer:hombre 1.7-4.8:1.0) y además las que presentan más síntomas. Existen estudios que reportan un predominio en la raza blanca, seguido por la raza afroamericana y en menor proporción en la hispánica y asiática; aunque no son totalmente concluyentes.

Se ha observado que en los últimos años las hospitalizaciones y muertes por HAP van en descenso, de 79 a 38 por cada 100 mil y de 4,6 a 1.7 millones, respectivamente. Pero no se ha observado cambios en la mortalidad intrahospitalaria.

PATOGENIA

GENERAL. La causa primaria de HP es casi siempre un incremento en la resistencia vascular pulmonar ($> 3uW$). Tanto un aumento en solitario del flujo y un incremento en solitario de la presión venosa pulmonar, no son suficiente causa para producir HP significativa. Sin embargo, un incremento crónico tanto del flujo como de la presión venosa pulmonar puede incrementar la resistencia vascular pulmonar, desencadenando así la HP.

VASOREACTIVIDAD. Es un mecanismo fisiopatológico de la HAP que se encuentra aún en estudio; ya que existe un estudio de una serie corta de casos que ha demostrado que en pacientes respondedores a tratamiento vasodilatador (bloqueadores de los canales de Ca^{+}) presentan como mecanismo fisiopatológico primario una vasoconstricción a nivel precapilar, mientras que en los pacientes no respondedores es debido a la incapacidad de reclutar flujo a través de vasos obstruidos a nivel precapilar.

HAP IDIOPATICA Y HEREDITARIA

La clínica entre los paciente con HAP idiopática y HAP hereditaria son indistinguibles, así como también comparten rasgos patogénicos y patológicos ya que la hereditable existe cuando un defecto genético conocido como causa de HAP es identificado, mientras que la idiopática es esporádica.

Patología. La HAP es una vasculopatía proliferativa que se caracteriza por vasoconstricción, proliferación celular, fibrosis y microtrombosis; por lo que podemos encontrar hiperplasia e hipertrofia de las tres capas de la pared vascular en las arterias pulmonares. Así como podemos observar fibrosis y trombos in situ dentro de las arterias y arteriolas pulmonares.

Existe una clasificación de las anomalías de la vasculatura pulmonar, llamada clasificación de Heath y Edwards que representa el incremento de severidad de la HAP.

GRADO I Y II	Se caracteriza por muscularización de las pequeñas arteriolas pulmonares, seguido de hipertrofia medial e hiperplasia de la íntima.
GRADO III	Reemplazo de las células de la íntima por colágeno. Provocando una apariencia en piel de cebolla.
GRADO IV AL VI	Existen lesiones plexiformes y anomalías superpuestas.

Se dice que los grados del I al III son lesiones reversibles, mientras que los grados IV al VI no lo son, aunque esto no está claramente definido. Lo que sí está bien establecido es que los grados IV al VI son lesiones asociadas a gravedad.

Mutaciones genéticas. Se cree que los pacientes con HAP idiopática esconden una predisposición genética, mientras que los pacientes con HAP hereditaria son debido a una mutación genética. Siendo la mutación genética más común la alteración del receptor tipo II de la proteína morfo genética del hueso (BMPR2, por sus siglas en ingles), que es transmitida de forma autosómica dominante con penetrancia incompleta y expresividad variable.

A continuación mostramos los puntos mutacionales más comunes:

- Receptor de la proteína morfogenética del hueso tipo II
 - La más identificada, es un miembro de la familia del factor de crecimiento beta.
 - Se ha identificado una alteración de este receptor en el 25% de los casos de HAP hereditaria y es causa del 80% de la HAP hereditaria.
- Receptor de la Activina-quinasa tipo 1
 - Miembro de la familia del factor de crecimiento beta.
- Transportador de la Serotonina
 - Su alteración induce hipertrofia de la capa muscular de las arterias pulmonares.
 - Encontrada en un porcentaje importante de paciente con HAP idiopática.
- Endoglina
 - Proteína asociada a la vasculogénesis.
- Caveolina 1
 - Proteína implicada en ciclo de progresión celular de la membrana del plasma.
- Subfamilia K de los canales de potasio
 - Encontrado en HAP hereditaria e idiopática.

Mediadores vasculares. Sumado a las mutaciones genéticas, existen mediadores vasculares que activan o permiten perpetuar la enfermedad, lo que explica su naturaleza progresiva.

Existen varios mediadores implicados entre los cuales tenemos:

- Niveles elevados de endotelina.
- Niveles disminuidos de óxido nítrico.
- Niveles disminuidos de prostaciclina.

Al descubrir estos mediadores se han desarrollado medicamentos para poder combatir esta enfermedad; desarrollando medicamentos que bloqueen los receptores de la endotelina, que aumenten las vías de actuación de las prostaciclina o aumentando la señal que produce el óxido nítrico.

Disfunción de los canales de potasio. La última evidencia ha demostrado que la HAP idiopática puede ser resultado de un funcionamiento anormal en los canales de potasio regulados por voltaje que se encuentran en las células del músculo liso de las arterias pulmonares. Lo que provoca, secuencialmente, un cambio en el potencial de reposo de la membrana, una elevación de la concentración

intracitoplasmática del calcio libre y por tanto un incremento en el tono vascular de las arterias pulmonares.

Estrógenos. Los estrógenos pueden ser considerados como otro factor desencadenante de HAP, aunque se han demostrado más como factores de riesgo de la misma; aunque esto no está del todo demostrado.

HAP SECUNDARIA A TOXINAS Y MEDICAMENTOS

El mecanismo por el cual esto sucede aún es desconocido, aunque se cree que es secundario a alteraciones en la biología implicada en los factores de crecimiento. Existe una clasificación de los medicamentos según se han estudiado como factores desencadenantes de HAP; como contundentes y posibles.

Medicamentos asociados a desarrollo de HAP	
Concluyentes	Posibles
Depresores del apetito: <ul style="list-style-type: none"> • Aminorex • Fenfluramina • Dexfenfluramina • Dietilpropion 	Uso crónico de Cocaína (IV o inhalada)
	Uso crónico de anfetaminas
	4-metil-aminorex
	Metanfetaminas
	Leflunomida
Fenfluramina	Dasatinib
Aceite de colza	Imatinib

Los inhibidores de la recaptación de serotonina, se han asociado a la aparición de HAP del recién nacido en hijos de madres que los han consumido durante el embarazo.

HAP RELACIONADA A ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO

Muchas de las enfermedades del tejido conectivo pueden presentar como complicación primaria la HAP, mientras que otras veces la presentan de forma secundaria a otra complicación de la misma enfermedad, como por ejemplo en una enfermedad intersticial. En los casos primarios su patogénesis aún no está del todo clara. Entre las enfermedades que pueden desarrollar HAP se encuentra: la esclerosis sistémica, la enfermedad de Raynaud, lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide.

HAP RELACIONADA A ENFERMEDAD CARDIACA CONGÉNITA

En pacientes con enfermedad cardiaca congénita se puede producir una HAP cuando existe un shunt izquierda-derecha intracardiaco; especialmente cuando son secundario a defectos graves y no restrictivos hemodinámicamente, ya que desencadenan un incremento en el volumen y la presión arterial en el sistema vascular pulmonar; que va a desencadenar finalmente a lesiones del endotelio vascular que desencadena la HAP y su progresión.

La patogenia de lesión endotelial que afecta a estos pacientes depende de si se trata de un defecto auricular, ventricular o la persistencia de un ductus arterioso.

- **Defecto septal auricular.** El shunt se presenta hasta la maduración arterial pulmonar completa, lo que permite a los vasos una adaptación de la sobrecarga del volumen; por lo que en estos casos la presión arterial pulmonar no se encuentra muy elevada hasta llegar a la vida adulta.
- **Defecto septal ventricular o persistencia de ductus arterioso.** En estos casos la hipertensión a nivel pulmonar es elevada desde el nacimiento, ya que el defecto más acusado provoca aumento considerable del volumen que desencadena incluso el regreso del flujo del shunt de izquierda a derecha que da como resultado una hipoxemia importante en el paciente.

Asociado a estos mecanismos existe una lesión de las células endoteliales que liberan factores que contribuyen al desarrollo de HAP, como lo son la endotelina, que su aumento provoca la proliferación del músculo liso de la pared vascular y en segundo lugar, un aumento del tromboxano B2 en plasma que causa activación plaquetaria y constricción en la arteriolas pulmonares.

HAP ASOCIADA A VIH

La HAP es muy rara en el VIH, tiene una prevalencia de 0.5% en paciente VIH positivos, siendo 100 a 1000 veces más prevalente que en la población general. Su mecanismo patogénico es indistinguible de la HAP idiopática, pero al parecer hay influencia viral y del huésped; aunque no está dilucidada completamente ya que los pacientes VIH poseen condiciones patológicas asociadas a HAP que coexisten.

Entre los factores virales que influyen tenemos las proteínas como la gp120, la Tat y la Nef; que provocan cambios a nivel molecular y de expresión de proteínas que pueden desencadenar HAP. Los factores del huésped que influyen; se encuentran los antígenos leucocitarios humanos (HLA), que pueden predisponer a padecer una HAP. Así como también la presencia de una inflamación crónica aumentada con aumento de citoquinas.

El apareamiento de HAP en paciente VIH positivos se presenta principalmente luego de dos años del diagnóstico del VIH, pero puede aparecer en fases más tempranas o más tardías; y el tratamiento, es el mismo que se realiza en un paciente con HAP.

HAP SECUNDARIA A HIPERTENSIÓN PORTOPULMONAR

La hipertensión portopulmonar, se define como una HAP asociada a una hipertensión a nivel portal, secundaria a una enfermedad crónica del hígado en la que no existe otra causa identificable de HAP. Asociada principalmente a cirrosis hepática en los últimos estadios de la enfermedad; aunque se ha asociado también a trombosis de la vena porta, esclerosis de la vena porta, anomalías congénitas de la circulación portal y a fibrosis periportal.

Su patogenia es aún desconocida. Aunque se piensa que es secundaria a acumulación de una sustancia humoral aún no especificada (metabolizada en el hígado), que tras su paso por un sistema portosistémico colateral, alcanza la circulación pulmonar y provoca la HAP.

HAP SECUNDARIA A ESQUISTOSOMIASIS

Es la causa más frecuente de HAP en el mundo. Esta manifestación pulmonar en la infección por esquistosomiasis ocurre principalmente en pacientes que tienen una enfermedad hepatoesplénica crónica secundaria a una infección crónica de este parásito; ya que la hipertensión portal que provoca, hace desarrollar vasos portosistémicos colaterales que permiten el paso de los huevos de estos parásitos hacia la circulación pulmonar, que luego se acumulan en las arteriolas pulmonares y que producen finalmente una endarteritis granulomatosa pulmonar que consecuentemente desarrolla una HAP.

La disnea es el principal motivo de consulta a la hora del diagnóstico, y en la radiografía de tórax podemos observar un patrón miliar. En cuanto al tratamiento, se sabe que al iniciar el tratamiento antiparasitario se puede producir una embolización de parásitos adultos hacia los pulmones lo que desencadena tos, sibilancias e incluso infiltrados pulmonares. Al parecer esto es secundario a una respuesta inmunológica a los parásitos muertos; estas manifestaciones son autolimitadas y se debe continuar el tratamiento.

HAP PERSISTENTE DEL RECIEN NACIDO

Ocurre cuando las resistencias vasculares pulmonares persisten elevadas tras el nacimiento, lo que resulta en shunt derecha-izquierda a través de las vías circulatorias fetales. O que desencadena hipoxemia que no responde a terapia ventilatoria. Tiene una prevalencia de 1.9 por cada 1000 nacidos vivos, ocurre en recién nacidos a término o pretérmino mayores de 34 semanas. Se debe a tres mecanismos principales: primero, un subdesarrollo del sistema pulmonar, donde la vasculatura está reducida; segundo, malformación pulmonar y tercero, una mala adaptación pulmonar a los cambios de presiones en el recién nacido. Y el tratamiento deriva dependiendo del mecanismo que lo ha desencadenado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:D34.
2. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1023.
3. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:790.
4. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:D51.

MEDIASTINOSCOPIA Y VIDEOTORACOSCOPIA EN LESIONES MEDIASTINICAS

Dra. Carmen Noelia Sanchez Martin. Residente Cirugía Torácica. H. Regional Universitario de Málaga.

1. INTRODUCCIÓN

El mediastino es el espacio existente entre ambos pulmones. Está delimitado por el esternón anteriormente, posteriormente por la columna, por el estrecho torácico superiormente, diafragma inferiormente y de forma lateral por ambas pleuras mediastínicas. Dada la extensión y complejidad del mediastino, tradicionalmente se ha clasificado en cuatro compartimentos, según lo que se podía ver en una radiografía de tórax lateral: mediastino superior, anterior, medio y posterior. Las últimas publicaciones de la International Thymic Malignancy Interest Group establece el modelo moderno de tres compartimentos: Prevascular, visceral y paravertebral. Tal clasificación no son más que divisiones taxativas que sirven de ayuda para la clasificación de lesiones. De esta manera, si tenemos en cuenta la edad del paciente, la ubicación de la lesión y la presencia de síntomas podremos acercarnos a un diagnóstico bastante preciso.

La incidencia de los tumores mediastínicos es muy amplia tanto en su edad de aparición, como en su estirpe histológica, pero las lesiones más frecuentes son los timomas, los tumores neurogénicos y las lesiones quísticas benignas. Sin embargo, si se clasifican según rangos de edades, las lesiones más frecuentes en niños son los tumores neurogénicos, los tumores de células germinales y los quistes de duplicación, mientras que en los adultos son los tumores tímicos, bocios intratorácicos y los linfomas (Tabla 1)

Prevascular/Anterior	Visceral/Medio	Paravertebral/Posterior
Timomas	Adenopatías mediastínicas	Tumores neurogénicos
Linfomas	Linfomas	Meningocele
Quistes tímicos	Quistes broncogénicos	Quistes broncogénicos
Tumores de células germinales	Quistes esofágicos	Quistes esofágicos
Adenomas paratiroides	Quistes pericárdicos	
Lipomas		
Linfangiomas		

El papel del cirujano en las afecciones del mediastino es asegurar el diagnóstico de la lesión, ya sea mediante biopsia o por medio de la extirpación de la misma. Las lesiones pequeñas y bien definidas no siempre necesitan ser biopsiadas y es posible su resección, sin embargo en el caso de lesiones pasibles de tratamiento médico se debe tomar una muestra para biopsia.

El cirujano cuenta con varias técnicas para acceder al mediastino, ya sea mediante mediastinoscopia cervical, mediastinostomía anterior (procedimiento de Chamberlain), VAMLA, TEMLA y la videotoracoscopia.

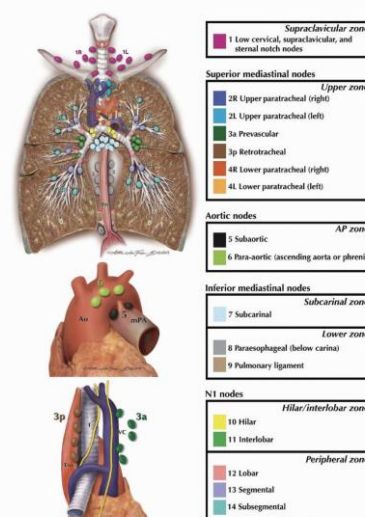
Prevascular/Anterior	Visceral/Medio	Paravertebral/Posterior
Mediastinoscopia, VAMLA, TEMLA		
Mediastinotomía anterior		
Videotoracoscopia (VATS)		
Cirugía robótica (R-VATS)		
Esternotomía media	Toracotomía	

2. MEDIASTINOSCOPIA

Es globalmente aceptada la acreditación de la primera mediastinoscopia al Dr. Dwight Harken en 1954. En este procedimiento, se realizaba una incisión horizontal supraclavicular y se exponía el músculo escaleno anterior junto al nervio frénico. Cuando resultaba compleja la disección de una masa se usaba un laringoscopio de Jackson o un retractor con luz junto con un forceps para biopsias laringeas. La técnica fue puliéndose hasta que en 1959, El Dr. Erik Carlen, del Instituto Karolinska en Estocolmo publicó “*Mediastinoscopia: un método de inspección y toma de biopsias*” en *Enfermedades del tórax*. La mediastinoscopia, tal y como la describió, prácticamente no ha cambiado desde que se publicó. Sin embargo, fue el Dr. Pearson quién popularizó esta técnica como herramienta esencial para el estadiaje del cáncer de pulmón.

La mediastinoscopia cervical tiene como objetivo la palpación del mediastino superior desde la horquilla esternal hasta los bronquios principales haciendo posible acceder a todas aquellas lesiones localizadas en el espacio prevascular y visceral. De todos ellos, lo más frecuente es la biopsia de los ganglios de la región cervical en la escotadura esternal, los ganglios paratraqueales superiores e inferiores derechos e izquierdo (2R, 2L, 4R y 4L), los subcarínicos (7) y los ganglios hiliares derechos e izquierdos (10R y 10L). La mediastinoscopia cervical tiene un acceso limitado a la ventana aortopulmonar. Una forma de acceso a dicha región es la mediastinoscopia cervical ampliada, un abordaje poco frecuente desde el que se introduce el mediastinoscopio por delante del arco aórtico (cayado) entre el

tronco arterial braquiocefálico y la arteria carótida. Otra de abordaje de la ventana aortopulmonar es a través de una mediastinotomía anterior que, usando el mediastinoscopio (por tanto, mediastinoscopia



Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC lung cancer staging project. A proposal for a new international lymph node map in the seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:568-577.

anterior), puede guiarse mediante video. Estas dos técnicas se utilizan para tomar muestras de ganglios linfáticos mediastínicos localizados en la ventana aortopulmonar. Además la mediastinoscopia anterior puede usarse en distintas localizaciones paraesternales como ayuda en la biopsia de masas mediastínicas anteriores localizadas ambos lados de la línea media.

A. INDICACIONES PARA MEDIASTINOSCOPIA:

La mediastinoscopia es un procedimiento que incluye la evaluación detallada del mediastino según los hallazgos informados en la TC.

- 1) ESTADIFICACIÓN: La mediastinoscopia estaría indicada en aquellos casos de carcinoma broncogénico con sospecha de afectación ganglionar mediastínica e hilar por TC y/o PET que han sido sometidos a una técnica mínimamente invasiva endoscópica con resultado negativo. En este subgrupo de pacientes sólo estaría indicada como primera opción en caso de que no se disponga de dichos procedimientos. La mediastinoscopia cabe destacar también como herramienta de estadificación útil en mesoteliomas, linfomas o metástasis pulmonares.
- 2) DIAGNÓSTICO: Toma de muestras para definir el diagnóstico en pacientes con adenomegalias sin causa aparente.
- 3) TERAPÉUTICO: Drenaje de superaciones mediastínicas, extirpación de posibles quistes y tumores o cierre de fistulas broncopleurales como algunos ejemplos.

La toma de muestras de ganglios linfáticos se dirige mediante la palpación manual y la inspección visual. Mediante la mediastinoscopia cervical se puede tomar muestra de ganglios homolaterales y contranaturales (niveles 1,2,4 y 7) en pacientes con cáncer de pulmón. En comparación con la TC tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 100% para detectar estaciones ganglionares patológicas.

En el caso de linfomas, la extensión hacia otras estaciones ganglionares no tiene tanto valor como el poder de lograr un diagnóstico histológico de la lesión.

La mediastinoscopia anterior, que se realiza a través de una mediastinotomía anterior, suele indicarse en pacientes con un carcinoma broncogénico del lóbulo superior izquierdo. Dentro de la ventana aortopulmonar se encuentran los niveles ganglionares 5 y 6 que constituyen el primer sitio de drenaje del lóbulo superior del pulmón izquierdo. Los sitios secundarios de drenaje linfático de ese lóbulo incluyen los niveles ganglionares 2L y 4L, que pueden evaluarse mediante una mediastinoscopia cervical.

B. TÉCNICA

La mediastinoscopia cervical se realiza bajo anestesia general. Se posiciona al paciente con un rollo debajo de los hombros, entre las escápulas, de manera de tirar hacia atrás los hombros y extender el cuello para optimizar la exposición traqueal. La cabecera de la camilla del quirófano debe elevarse entre 20 y 30 grados para reducir la congestión venosa. Se realiza una incisión transversal de 2 a 3 cm, un través de dedo (1-2cm) por encima de la horquilla esternal, atravesando la piel, el tejido celular subcutáneo y

músculo platisma. Se reconoce la fascia cervical profunda, se secciona sobre la línea media para separar los músculos esternohioideo y esternotiroideo, que se separan lateralmente.

Sobre el lado derecho de la tráquea, los bordes laterales del plano de disección están formados por la vena cava superior, la vena ácigos y la unión traqueobronquial. Sobre el lado izquierdo, la extensión de la disección estará limitada por la arteria pulmonar y el arco pórico, con el extremo distal del plano de disección limitado por el ángulo traqueobronquial izquierdo.

C. COMPLICACIONES

Aunque la mediastinoscopia es un procedimiento con baja morbilidad, también tiene riesgo de complicaciones potencialmente catastróficas. El procedimiento suele llevarse a cabo como cirugía ambulatoria, aunque debe realizarse en un hospital.

Los pequeños sangrados de las zonas de biopsia pueden ser electrocoagulados. La causa más frecuente de sangrado es la lesión de alguna de las ramas de las arterias bronquiales que se encuentran en la zona subcarínica. En estos casos, aplicar presión sobre la zona temporalmente usando el aspirador o haciendo packing durante 5 o 10 minutos será suficiente para parar el sangrado. En algunos casos, podrá ser necesario el uso de endoclips.

Otro de los vasos que puede ser dañado es la vena ácigos o la primera rama de la arteria pulmonar derecha. Nuevamente, hacer packing con gasas puede servir de ayuda. Sin embargo, en algunos casos, esta compresión local puede no ser suficiente, por ejemplo, si se daña la aorta o la arteria innominada. Será entonces cuando el cirujano tenga que plantearse realizar packing de todo el mediastino y decidir si realizar una toracotomía o esternotomía. Dicha decisión se basa en la localización del sangrado. La decisión se inclinará hacia toracotomía derecha en caso de sangrados que provengan de la primera rama de la arteria pulmonar derecha o de la vena ácigos.

Otra de las estructuras con importante riesgo de lesionarse es el nervio recurrente izquierdo. La parálisis de la cuerda vocal puede desencadenar ronquera y tos pobre, que aumenta las probabilidades de infección postoperatoria. La mejor manera de evitar este daño es visualizando el nervio en su recorrido paralelo a la tráquea en el ángulo traqueobronquial izquierdo y evitando en la medida de lo posible el uso de electrocoagulación en dicha zona.

El riesgo de lesionar la tráquea o un bronquio principal es una posibilidad latente a tener en cuenta. En estos casos el cierre del desgarro a través del mediastinoscopio es posible, aunque puede manejarse dejando un pequeño drenaje en el lugar del mismo.

Al disecar el espacio traqueobronquial izquierdo o subcarínico puede lesionarse el esófago. Si esta lesión se visualiza en el momento de la cirugía basta con dejar un drenaje, mantener en dieta absoluta al paciente y añadir tratamiento antibiótico durante varios días. En caso de que se sospeche de manera postoperatoria pueden darse dos casos: una pequeña fuga contenida que pueda manejarse de forma conservadora o una fuga mayor, no contenida, que implicará la necesidad de reparar la lesión lo más rápido posible mediante toracotomía derecha o VATS.

D. VARIANTES DE LA MEDIASTINOSCOPIA

- MEDIASTINOSCOPIA CERVICAL EXTENDIDA

Los tumores del lóbulo superior izquierdo pueden metastatizar en las estaciones 5 (subaórticos) o 6 (paraaórticos). Dichos nódulos no pueden ser biopsias a través de una mediastinoscopia cervical rutinaria. Para ello se realiza la mediastinoscopia cervical extendida, que se presenta como alternativa a la mediastinotomía anterior. La ventaja de esta mediastinoscopia es el ahorro de una incisión adicional para la biopsia de dichas estaciones ganglionares. En este procedimiento el mediastinoscopio se agula hacia la izquierda y anteriormente para pasar sobre el arco aórtico entre la arteria innominada y la arteria carótida izquierda hasta alcanzar el espacio subaórtico donde los ganglios linfáticos se encuentran entre el tejido graso. En manos experimentadas, el procedimiento proporciona una gran precisión y mínima mortalidad, aunque cabe destacar que dicho procedimiento es menos sencillo que el anterior y por lo tanto, no se realiza de forma tan rutinaria.

- MEDIASTINOSCOPIA ANTERIOR

La mediastinotomía anterior izquierda, también conocida como mediastinotomía de Chamberlain, ofrece principalmente un acceso seguro a los ganglios situados en la ventana aortopulmonar (nivel 5). Otras indicaciones son el diagnóstico de tumores o procesos inflamatorios mediastínicos anteriores como linfomas, tumores tímicos o sarcoidosis.

La incisión suele realizarse a nivel del segundo espacio intercostal sobre el lado izquierdo. Se puede realizar una incisión de sólo 2 cm. Se realiza atravesando la piel y el tejido celular subcutáneo, separando luego las fibras musculares del pectoral para dejar expuestos los músculos intercostales subyacentes. Se procede a reseca un fragmento pequeño (2cm) del plano subpericóndrico del cartílago costal. Posteriormente se continua para acceder al espacio subpericóndrico y se prosigue con la disección cuidadosa, evitando la lesión del pique vascular mamario interno y el paquete vasculonervioso intercostal. Los nervios vago y frénico discurren en dirección cefalocaudal, por lo que se debe extremar cuidado de no lesionarlos. Tal y como se ha nombrado anteriormente, si se utiliza el mediastinoscopio en el lugar donde se ha realizado esta vía de entrada podrá servir de ayuda también para la inspección del mediastino anterior.

- OTRAS VARIANTES DE LA MEDIASTINOSCOPIA

La mediastinoscopia transpleural es útil para la evaluación del compromiso mediastínico y pleuro-pulmonar simultánea. Los tumores de Pancoast derechos, por ejemplo, son de fácil acceso a través de una mediastinoscopia transpleural. Se realiza una incisión cervical tradicional y se avanza el mediastinoscopio hacia el espacio pleural. Habiendo descartado cualquier lesión pulmonar, la ventilación con presión positiva debería ayudar a prevenir el desarrollo de un neumotórax residual.

También se puede realizar una incisión a nivel de la horquilla esternal para acceder a los ganglios linfáticos supraclaviculares o drenar quistes mediastínicos.

La mediastinoscopia subxifoidea se realiza a través de una incisión de longitud similar a la previa pero emplazada verticalmente por debajo de la apófisis xifoides.

3. LINFADENECTOMÍAS TRANSCERVICALES

Tal y como se ha comentado anteriormente, la técnica quirúrgica de la mediastinoscopia no ha sufrido grandes variaciones desde la descrita por Carls en el siglo XX. Aún así, gracias a la introducción de avances tecnológicos, se han podido realizar las linfadenectomías mediastínicas por vía transcervical.

La linfadenectomía por videomediastinoscopia (VAMLA) permite la exéresis completa (no biopsia como anteriormente) de ambas estaciones ganglionares paratraqueales inferiores más la estación subcarínica a través del canal de trabajo que permite el mediastinoscopio bivalvo.

La linfadenectomía mediastínica extendida por vía transcervical (TEMLA) permite la extirpación de las adenopatías de todas las estaciones ganglionares mediastínicas excepto las adenopatías del ligamento pulmonar. A diferencia de la VAMLA, este procedimiento combina aspectos de la cirugía endoscópica y abierta gracias a la utilización de un retractor esternal que permite elevar el esternón. La gran mayoría del tiempo quirúrgico se realiza con instrumental de cirugía abierta. Sólo se utiliza el video-mediastinoscopio para la disección y extirpación de las adenopatías de la estación subcarínica (7) y paraesofágica (8).

La principal indicación de las linfadenectomías transcervicales en la estadificación del carcinoma broncogénico es en aquellos pacientes sin afectación ganglionar mediastínica por TC y por PET que requieren una exploración invasiva del mediastino.

4. CIRUGIA TORÁCICA VIDEOASISTIDA (VATS)

La planificación del abordaje de las diferentes lesiones mediastínicas dependerá de su localización, del diagnóstico histológico, de la edad y las comorbilidades del paciente, además de la experiencia y equipamiento quirúrgicos.

Tal y como se comentó al inicio, aquellas lesiones que presentan pequeño tamaño, signos de benignidad, quísticas o sólidas bien encapsuladas y sin otros signos de malignidad son candidatas a ser simultáneamente diagnosticadas y tratadas mediante resección.

Debido a que cada compartimento tiene sus especificaciones en cuanto al tipo de tumoración y vía de abordaje se comentarán de forma independiente.

A. ANTERIOR O PREVASCULAR

El desarrollo en las últimas décadas de la VATS ha permitido sustituir la esternotomía media como la vía de elección para la extirpación de tumores mediastínicos anteriores. Al principio sólo se indicaba con intención diagnóstica o resección de lesiones benignas, pero en los últimos estudios se han

observado buenos resultados en la extirpación de timomas en sus primeros estadios e incluso en miastenia graves, consiguiendo remisiones completas de la enfermedad.

La patología más frecuente del mediastino anterior es, sin duda, la tímica. Las indicaciones para timectomía consisten en: miastenia gravis, timoma y otros tumores mediastínicos anteriores. Desde el inicio la esternotomía media ha sido la técnica de elección. Sin embargo, con la transición gradual hacia las técnicas mínimamente invasivas la VATS ha ido cobrando protagonismo. Cabe puntualizar que, sea como sea que se plantee la cirugía, debe llevarse a cabo una resección completa de la tumoración.

Por tanto, actualmente se puede abordar casi todos los tumores por VATS, pero se reserva la esternotomía media para los casos con tumores de mayor tamaño o extensión, que invaden elementos vasculares o precisan de la resección en bloque con algún componente mediastínico o pleuropulmonar.

La cirugía robótica toracoscópica (R-VATS), en aquellos equipos que disponen de dicha tecnología, tiene una gran acogida para la patología mediastínica con buenos resultados a corto plazo, aunque habrá que esperar unos cuantos años para comprobar en términos de supervivencia su eficacia frente a cirugía abierta o VATS.

B. MEDIO O VISCERAL

Las lesiones más frecuentes son las adenopatías secundarias a cáncer de pulmón, linfomas y los quistes mediastínicos (broncogénico, paracardiaco...). En el apartado anterior ya se ensalzó la importancia de la mediastinoscopia en este espacio (sobre todo, su papel en el diagnóstico de las adenopatías), en parte debido a que no requiere de ventilación unipulmonar para el muestreo bilateral de adenopatías paratraqueales.

Sin embargo, cuando nos encontremos ante lesiones quísticas, se indicará el abordaje quirúrgico mediante VATS cuando presente signos de malignidad (crecimiento sólido, irregularidad cambiante en las paredes de la cápsula, infiltración de estructuras cercanas...), el paciente presente síntomas o se encuentre infectado. Se debe tener en cuenta en los casos de linfangiomas quísticos, que en muchas ocasiones presentan ramificaciones linfáticas desde el conducto torácico que hay que cerrar previamente para evitar la aparición de quilotórax postoperatorio y la posible necesidad de un segundo tiempo quirúrgico.

C. POSTERIOR O PARAVERTEBRAL

Los tumores más frecuentes son los neurogénicos, los linfomas y las lesiones esofágicas.

Más del 90% de los tumores de mediastino posterior son neurogénicos y se encuentran concentrados en el surco paravertebral. En adultos la mayoría son benignos mientras que en niños, alrededor del 50% son malignos. La gran mayoría de estos tumores se descubren incidentalmente y, para poder discernir muchas veces entre la benignidad o malignidad de dichos tumores es necesaria la resección quirúrgica completa. En caso de que la lesión presente un aspecto sospechoso de malignidad (bordes irregulares,

vascularización anormal...) habrá que realizar una resección en bloque que incluya pleura y pared muscular.

La vía de elección para el tratamiento de estas lesiones es la VATS. Históricamente se ha aceptado que los tumores que se alojan en este compartimento presentan una serie de contraindicaciones que marcan la necesidad de abordaje por toracotomía: evidencia de malignidad radiológica, tumores mayores de 6 cm, localizaciones en extremos del hemitórax proximidad a estructuras vecinas o riesgo de apertura de un vaso por su movilización. Sin embargo cada vez hay más estudios que apoyan la utilización de VATS incluso en estas situaciones (por ejemplo, parece que el tamaño no está tan relacionado con dicha decisión sino que se apoya más en la localización del tumor).

- ASPECTOS TÉCNICOS

- En todos aquellos tumores que se encuentran en estrecho contacto con un nervio, especialmente cuando dicho nervio debe ser conservado (por ejemplo, durante la disección de un teratoma cerca del nervio frénico) el uso de cauterización monopolar debe evitarse.
- La gran mayoría de tumores deben researse en toque. La ruptura del tumor debe evitarse en la medida de lo posible.
- Algunos tumores necesitan de una perfecta exposición por lo que no se debe dudar en usar un tercer puerto en estos casos. De la misma manera que para extraer la lesión, si se necesitase de una incisión de mayor tamaño, no se debe dudar en realizarse para evitar romperla durante la extracción.
- La Arteria de Adamkiewicz siempre se debe buscar en aquellos tumores que se encuentran por debajo de T8.
- Una vez que se ha localizado el tumor, se realiza una incisión en la pleura alrededor de la lesión para ir movilizándola cuidadosamente y exponiendo los vasos intercostales que podrán ser coagulados. Muchas veces el nervio ha de sacrificarse.
- Ante la presencia de un tumor bulky que se encuentre firmemente adherido al estrecho torácico, la movilización y disección pueden resultar especialmente difíciles, por lo que el paciente debe ser advertido de la posibilidad postoperatoria de síndrome de Horner.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. LoCicero, J., & Shields, T. *Shield's General thoracic surgery* (8th ed.).
2. “Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. The IASLC lung cancer staging project. A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009;4:568–577.
3. Sugarbaker, D., Bueno, R., Colson, Y., Jaklitsch, M., Krasna, M., & Mentzer, S. (2011). *Adult chest surgery*.

4. "Pearson FG, Nelems JM, Henderson RD, et al. The role of mediastinoscopy in the selection of treatment for bronchial carcinoma with involvement of superior mediastinal lymph nodes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972;64(3):382–390".
5. Pearson, F., & Patterson, G. (2008). *Pearson's thoracic & esophageal surgery*. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier.
6. "Davenport E, Malthaner RA. The role of surgery in the management of thymoma: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2008;86(2):673–684."
7. "Jurado J, Javidfar J, Newmark A, et al. Minimally invasive thymectomy and open thymectomy: outcome analysis of 263 patients. *Ann Thorac Surg* 2012;94(3):974–981; discussion 981–982."
8. "Reeder L. Neurogenic tumors of the mediastinum. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12:261–267"
9. "Yang C, Zhao D, Zhou X, et al. A comparative study of video-assisted thoracoscopic resection versus thoracotomy for neurogenic tumours arising at the thoracic apex. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015;20:35–39"

Hipertensión Portopulmonar y Síndrome Hepatopulmonar

Dr. Simón José Sánchez Noguera. Neumología. Hospital Clínico San Cecilio. Granada.

Introducción

La hepatopatía crónica y/o la hipertensión portal pueden estar asociadas a patologías de la circulación pulmonar. Se han descrito dos entidades, la hipertensión portopulmonar y el síndrome hepatopulmonar, cuyo sustrato anatómico es la vasculatura pulmonar, pero que difieren en cuanto a su fisiopatología. La hipertensión portopulmonar se caracteriza por aumento de la resistencia vascular pulmonar, mientras que en el síndrome hepatopulmonar la dilatación de la microcirculación es el principal mecanismo patogénico (Figura 1)

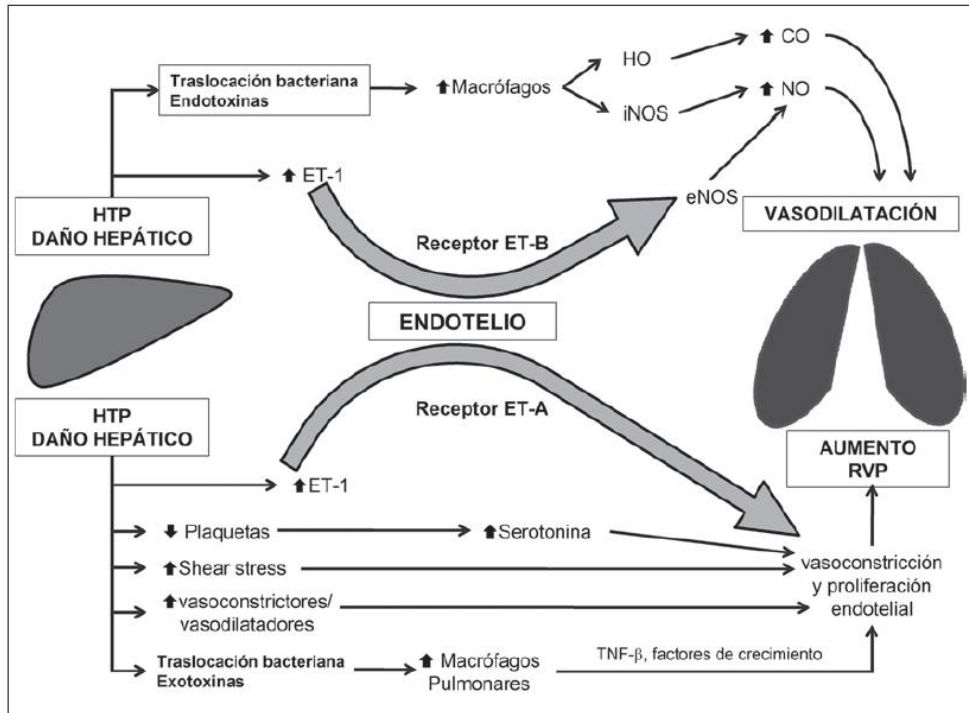


Figura 1: fisiopatología de la hipertensión portopulmonar y del síndrome hepatopulmonar.

Hipertensión Portopulmonar

La asociación de hipertensión pulmonar con hipertensión portal (en presencia o no de cirrosis hepática) define a la hipertensión portopulmonar (HPoP). Sin embargo, es necesario cumplir con los siguientes criterios diagnósticos:

- Presión media en la arteria pulmonar (PAPm) igual o superior a 25 mmHg en reposo
- Presión de oclusión de la arteria pulmonar (POAP) inferior a 15 mmHg
- Resistencia vascular pulmonar (RVP) superior a 240 din/s/cm

Aproximadamente 1 - 2 % de los pacientes con hepatopatía crónica e hipertensión portal desarrollan HPoP, pudiendo ascender hasta el 4% en pacientes en estadios avanzados y a la espera de trasplante hepático. En este último grupo, la presencia de hipertensión pulmonar supone un aumento de la morbimortalidad postrasplante.

Fisiopatología

Aunque no es completamente conocido, se estima que el mecanismo por el que la hipertensión portal precipita el desarrollo de hipertensión pulmonar consiste en un desbalance de los agentes vasoactivos endoteliales, a favor de su efecto vasoconstrictor y estimulante de la proliferación.

La endotelina 1 (ET-1) parece jugar un papel importante en el desarrollo de la HPoP, ya que su unión a sus receptores endoteliales ET-A conduce al aumento de la resistencia vascular pulmonar, lo cual favorece el desarrollo de HPoP (Figura 1). Las alteraciones histológicas de la HPoP (proliferación de la íntima y muscular vascular) son indistinguibles de los de la hipertensión arterial pulmonar (HAP).

Clínica

La HPoP suele progresar de manera insidiosa y por tanto su diagnóstico generalmente es tardío. El principal síntoma es la disnea, siendo fundamental valorar su evolución (principalmente con la escala de la NYHA), ya que tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas. En casos avanzados pueden asociarse malestar general, edemas generalizados, dolor torácico, síncope, entre otros. En la exploración física destacan los signos de sobrecarga derecha, ingurgitación yugular y el soplo de insuficiencia tricuspídea.

Pruebas complementarias

- Radiografía de tórax: aumento del cono de la arteria pulmonar, cardiomegalia
- Electrocardiograma: eje derecho, hipertrofia de cavidades derechas, bloqueo de rama derecha del haz de His.
- Exploración funcional respiratoria: disminución de la DLCO, hipoxemia, hipocapnia, aumento del gradiente alveolo - arterial de oxígeno.

- Gammagrafía de ventilación - perfusión: diagnóstico de exclusión de la embolia pulmonar
- Péptido natriurético cerebral: biomarcador plasmático de sobrecarga derecha (útil en seguimiento)
- Ecocardiografía doppler transtorácica: dilatación e hipertrofia del ventrículo derecho, insuficiencia tricuspídea (la velocidad de la regurgitación tricuspídea permite estimar la presión sistólica en la arteria pulmonar). El aumento de la presión sistólica en la arteria pulmonar NO es diagnóstico de hipertensión pulmonar (confirmar con estudio hemodinámico pulmonar).
- Cateterismo cardíaco derecho: estudio de elección para el diagnóstico de hipertensión pulmonar. Debe incluir la determinación de la presión de la arteria pulmonar en todas las fases del ciclo cardíaco, presión de oclusión de la arteria pulmonar, presión de la aurícula derecha y gasto cardíaco.
- Prueba vasodilatadora aguda: suele realizarse con óxido nítrico o prostanoídes inhalados, y en caso de positividad, respalda el uso de tratamientos vasodilatadores.

Tratamiento

- Suspender fármacos beta bloqueantes: su efecto inotrópico negativo puede empeorar el deterioro de la función ventricular derecha. Tras su suspensión puede ser necesario valorar otras medidas terapéuticas en aquellos pacientes que presenten várices esofágicas con riesgo de sangrado (ligadura)
- Oxigenoterapia crónica domiciliaria: si PsO₂ menor a 60 mmHg
- Diuréticos: reducir precarga y edemas periféricos
- Vasodilatadores: en pacientes con prueba vasodilatadora positiva pueden aportar beneficios, sin embargo, algunos pueden tener efecto negativo en la hipertensión portal al aumentar el gradiente de presión venosa hepática (sobre todo los calcio antagonistas). Mononitrato de isosorbide parece tener un efecto más selectivo sobre la circulación pulmonar.
- Prostanoídes: mejoran hemodinámica pulmonar y tolerancia a esfuerzo, permitiendo incluso la realización del trasplante hepático. Epoprostenol (vida media corta, 5 min, infusión IV continua), Iloprost (inhalado), Treprostinil (subcutáneo).
- Antagonistas de los receptores de la endotelina: producen mejoría hemodinámica y mejor tolerancia al esfuerzo. Su principal efecto adverso es la elevación de las transaminasas (Bosentan - 10%, Ambrisentan - 4%), por lo que están contraindicados en pacientes con hepatopatía avanzada.
- Inhibidores de la fosfodiesterasa 5: también producen mejoría hemodinámica y mejoran la tolerancia al esfuerzo, pero pueden producir vasodilatación esplácnica y por ende empeoramiento de la hipertensión portal. Sildenafil y Tadalafil están disponibles actualmente.
- Trasplante hepático: el tratamiento médico previamente descrito puede ser complementario o alternativa al trasplante hepático. La presencia de HPOp supone una mayor morbimortalidad tras

el trasplante hepático, estando éste contraindicado en pacientes con PAP mayor a 35 mmHg y RVP mayor a 400 din/s/cm.

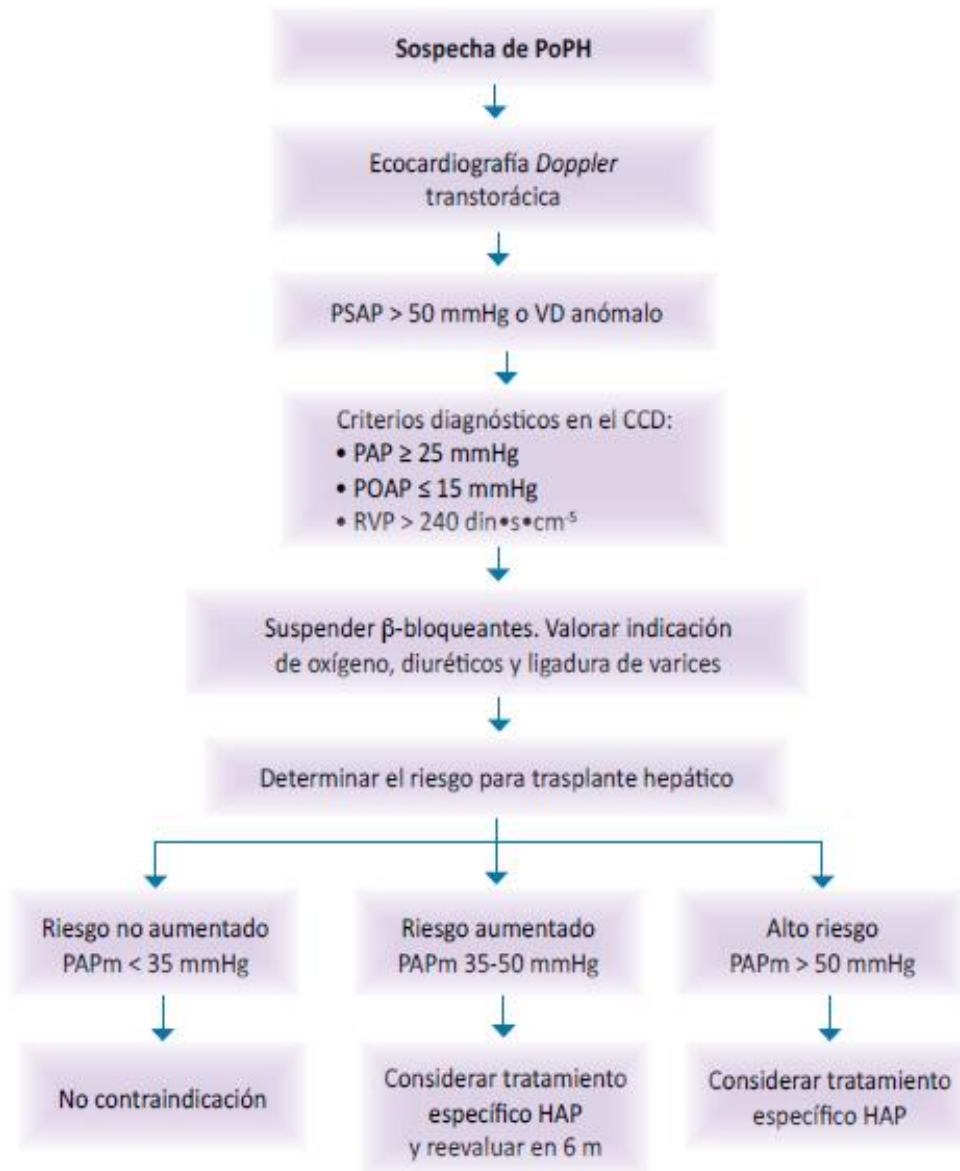


Figura 2: algoritmo diagnóstico y terapéutico en pacientes con HPOp candidatos a trasplante hepático.

Síndrome Hepatopulmonar

La presencia de hepatopatía crónica (con o sin cirrosis hepática), defecto en la oxigenación arterial (aumento de gradiente alveolo arterial con o sin hipoxemia) y dilataciones vasculares intrapulmonares (capilares pulmonares entre 15 y 60 micras) define al síndrome hepatopulmonar (SHP). La gravedad de la hepatopatía no se relaciona con el desarrollo del SHP. Habitualmente el defecto en la oxigenación arterial

no suele acompañarse de hipercapnia. Dependiendo de la severidad de dicho defecto, se estratificará el riesgo del trasplante hepático en pacientes con SHP (Tabla 1).

Variable	Criterios	
Defectos de oxigenación arterial	PaO ₂ < 80 mmHg o AaPO ₂ ≥ 15 mmHg respirando aire ambiente	
Dilataciones vasculares intrapulmonares	Resultado positivo en ecocardiografía de contraste o captación anómala cerebral (con gammagrafía de perfusión pulmonar con Tc ^{99m})	
Enfermedad hepática	Cirrosis hepática con o sin hipertensión portal	
Grado de severidad	AaPO ₂	PaO ₂
Leve	≥ 15 mmHg	≥ 80 mmHg
Moderado	≥ 15 mmHg	≥ 60 mmHg y < 80 mmHg
Grave	≥ 15 mmHg	≥ 50 mmHg y < 60 mmHg
Muy grave	≥ 15 mmHg	< 50 mmHg (< 300mmHg respirando O ₂ 100%, y/o índice cerebral > 20%)

Tabla 1: criterios del síndrome hepatopulmonar y severidad del defecto de la oxigenación arterial.

Fisiopatología

La dilatación de los capilares pulmonares (mayor distancia a recorrer por las moléculas de oxígeno desde el alveolo hasta los eritrocitos en el centro del vaso sanguíneo) junto a la presencia de cortocircuitos intrapulmonares, acelera el flujo sanguíneo en la circulación pulmonar, disminuyendo el tiempo y la magnitud del intercambio gaseoso (la oxigenoterapia resuelve parcialmente la hipoxemia). Esto condiciona además una disminución de la relación ventilación/perfusión (áreas normalmente ventiladas pero sobre perfundidas), que se hace más evidente en bipedestación (aumento de la perfusión basal).

Los mecanismos fisiopatológicos de las alteraciones previamente descritas no están del todo claros, pero existe la teoría de que son consecuencia del desequilibrio de los mediadores endoteliales del tono vascular a favor de los vasodilatadores (Figura 1). Entre los vasodilatadores destaca el óxido nítrico, cuyos niveles en el aire exhalado están aumentados en pacientes con SHP y posteriormente se normalizan tras el trasplante hepático y resolución del SHP.

Clínica

No existen síntomas específicos, siendo la disnea de esfuerzo o de reposo el principal síntomas. Hasta un 20% de los pacientes presenta ortodesoxia (empeoramiento de la disnea en bipedestación), como consecuencia de la mayor disminución de la relación ventilación/perfusión en las bases pulmonares. Así mismo, se pueden apreciar telangiectasias, acropaquias, cianosis, entre otros.

Pruebas complementarias

- Radiografía de tórax: inespecífica, puede apreciarse un patrón intersticial secundario a las dilataciones vasculares.
- Exploración funcional respiratoria: disminución de la DLCO, hipoxemia e hipocapnia
- Ecocardiografía con inyección de contraste: la administración intravenosa periférica de suero salino agitado, permitirá la detección de microburbujas en las cámaras cardíacas. En condiciones normales, sólo serán visibles en cavidades derechas (los capilares pulmonares “filtran” las burbujas). En caso shunt intracardiaco se detectan precozmente en aurícula izquierda y en caso de shunt intrapulmonar se detectan tardíamente en aurícula izquierda (4 - 6 ciclos cardíacos tras su visualización en aurícula derecha). Se prefiere la ecografía transtorácica frente a la transesofágica por su mayor facilidad técnica, la no necesidad de sedación y el ausencia de riesgo de sangrado de várices esofágicas
- Gammagrafía de perfusión pulmonar: la administración de albúmina marcada con tecnecio y su posterior rastreo corporal, permite el diagnóstico de cortocircuitos. En condiciones normales, la albúmina marcada es “atrapada” por los capilares pulmonares, mientras que en presencia de cortocircuitos (intracardiacos o intrapulmonares, no pueden ser diferenciados), la albúmina marcada podrá ser detectada en cerebro, riñón o hígado.
- Cateterismo cardíaco derecho: gasto cardíaco elevado con resistencias vasculares disminuidas.
- Angiografía pulmonar: no es necesaria para el diagnóstico de SHP. Indicada en paciente con hipoxemia severa y/o refractaria a oxigenoterapia o aquellos con sospecha de malformaciones arteriovenosas potencialmente embolizables.
- Tomografía de tórax: excluir enfermedades pulmonares concomitantes.

Tratamiento

El trasplante hepático es el único tratamiento eficaz en el SHP. Además, pacientes con una hipoxemia grave en reposo, son subsidiarios de oxigenoterapia crónica domiciliaria. La mejoría de la hipertensión portal (con tratamiento médico y/o shunts porto sistémicos transyugulares) y la embolización de las malformaciones arteriovenosas, han resultado en algún beneficio de la oxigenación de los pacientes, pero actualmente no se dispone de suficiente información como para establecerse como una recomendación.

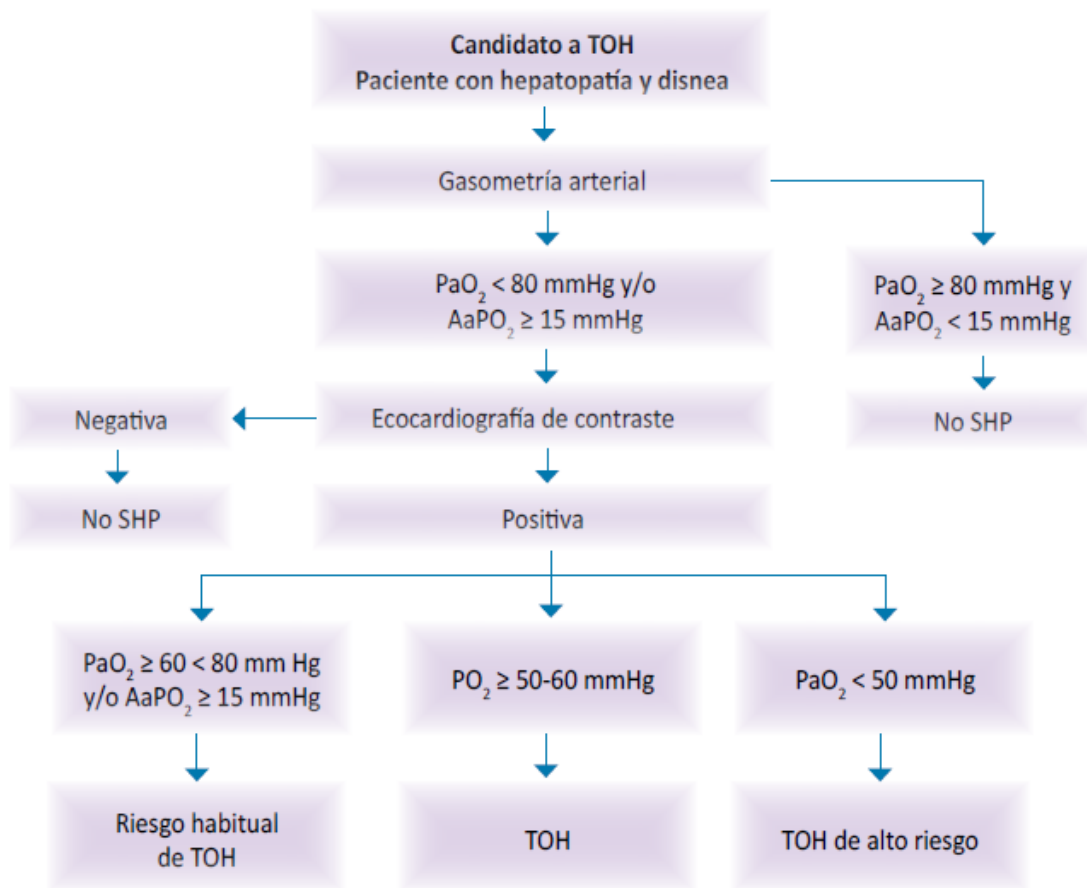


Figura 3: algoritmo diagnóstico y terapéutico de pacientes con SHP.

	Síndrome Hepatopulmonar	Hipertensión Portopulmonar
Prevalencia en candidatos a trasplante hepático	15%	4%
Anatomía Patológica	Vasodilatación capilar	Arteriopatía proliferativa
Clínica	Disnea, cianosis	Disnea, síncope, dolor, no cianosis
Función respiratoria	Hipoxemia, hipocapnia, disminución DLCO	No hipoxemia o leve, hipocapnia, disminución DLCO
Ecocardiografía con contraste	Paso tardío de burbujas	No paso de burbujas o temprano (foramen oval permeable)
Hemodinámica pulmonar	Gasto cardiaco aumentado con RVP disminuida	Aumento de PAP y RVP
Tratamiento médico	Oxigenoterapia, resto escaso éxito	Nitritos, prostanoïdes, inhibidores PD5
Respuesta al trasplante hepático	Resolución o importante mejoría	No resolución, contraindicación relativa, morbimortalidad aumentada

Tabla 2: diferencias entre síndrome hepatopulmonar e hipertensión portopulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P et al. ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004;24:861-880
- Golbin JM, Krowka MJ. Portopulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2007;28:203-18.
- Galie N, Hoeper MM, Humbert M et al. 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 Respir J* 2009; 34: 1219-63.

HTP ASOCIADAS A ENFERMEDADES DE TEJIDO CONECTIVO

Dr.Diego Molina Cabrerizo. Servicio de Neumología. Hospital Virgen de las Nieves. Granada

Las enfermedades del tejido conectivo (ETC) son un grupo heterogéneo de patologías autoinmunes que pueden afectar a múltiples órganos y sistemas, entre ellos destaca el pulmón. La manifestación pulmonar más frecuente es la neumopatía intersticial, pero la hipertensión arterial pulmonar destaca en muchas de ellas y en alguna concretamente es característica.

La importancia de este tema radica en que forman un subgrupo etiológico de hipertensión pulmonar, pero no exclusivo.

Existe un aumento creciente de la incidencia de estas enfermedades, ya sea por el avance diagnóstico o el aumento de la esperanza de vida.

Se ha realizado estudios que muestran un aumento del pronóstico y de la supervivencia en alguna de estas enfermedades si se realiza una búsqueda activa.

La hipertensión arterial pulmonar (HTP) es un trastorno donde se eleva la presión de la circulación pulmonar (PmAP) por encima de 25 mmHg medida por cateterismo cardiaco derecho.

Su prevalencia está en torno a 15-26 casos por millón de habitantes. La edad media del diagnóstico esta desde los 44 años a los 51 años, siendo más frecuente en mujeres con una proporción 3:1.

Fisiopatológicamente se produce por 3 mecanismos:

- Aumento de la resistencia vascular pulmonar

- Cambios estructurales en los vasos: es el mecanismo más frecuente y es la manera en la que se produce en las ETC.

- Vasoconstricción.

- Obstrucción vascular

- Obstrucción lecho capilar pulmonar

- Aumento de la presión de la aurícula izquierda

- Aumento del flujo sanguíneo pulmonar.

Inciendo más en el aspecto etiológico, destacamos en la clasificación de la HTP actualizada de 2015 que las enfermedades del tejido conectivo se encuadran el grupo I.

Pero si no detenemos la mirada en este grupo, podemos comprobar que las ETC también se encuentran en los otros grupos de manera indirecta:

- En el grupo II por cardiopatía izquierda debido a que muchas enfermedades producen fallo cardiaco.

- En el grupo III por enfermedad pulmonar y/o hipoxemia debido a la gran relación que tienen estas patologías con las enfermedades pulmonares intersticiales.

- En el grupo IV por tromboembolismo y obstrucciones de las arterias pulmonares por la mayor incidencia de estas en las ETC debido a algunas sustancias como el Anticuerpo Lúpico...

- En el grupo V de causa multifactorial por otras etiologías.

Las enfermedades que vamos a caracterizar y relacionar con la HTP son: Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico, Polimiositis-Dermatomiositis, Síndrome Sjögren, Esclerodermia y la Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo.

De las primeras destacar que su asociación con la HTP es muy infrecuente, por lo que podríamos explicarlas con una tabla en la que destacamos su manifestación pulmonar más frecuente:

	Diana	Afectación Pulmonar	HTP
Artritis Reumatoide	Articulaciones	Enfermedad Intersticial	Muy infrecuente (2º a EPID o vasculitis)
Lupus Eritematoso Sistémico	Piel, Articulaciones, Riñones, SN...	Afectación pleural	3-4%. No relación con enfermedad. Peor pronóstico. Antagonistas Calcio peor respuesta. Importancia inmunosupresores.
Polimiositis-Dermatomiositis	Músculo estriado	Neumonía aspirativa, EPID...	Rara. Asociada a Miocarditis (1º causa Mortalidad)
Sd. Sjögren	Glándulas exocrinas	1º: EPID 2º: Enfermedad pleuropulmonar	Poco frecuente

Pero es la Esclerodermia la enfermedad protagonista en relación con la HTP.

-Es una enfermedad caracterizada por alteración microvascular y proliferación de fibroblastos que se depositan en tejidos.

-La afectación pulmonar se da en el 70% (tras la afectación digestiva, la más frecuente) y es la principal causa de muerte.

-Las dos formas de afectación más frecuentes son la EPI y la HTP que además son las dos primeras causas de mortalidad en esta enfermedad. Otras enfermedades pulmonares: bronquiectasias, derrame pleural...

Nos detenemos en su relación con la HTP:

-La esclerosis sistémica es la enfermedad del tejido conectivo que más se asocia.

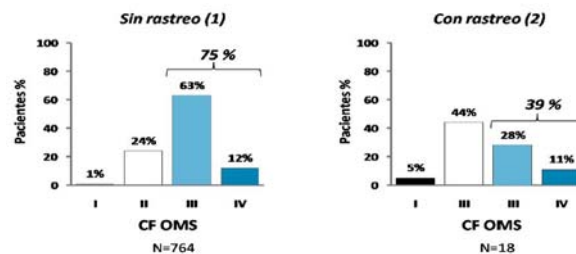
-Su prevalencia se encuentra entre el 7-50%, siendo más diagnosticado en el sexo femenino y a más edad en el momento del diagnóstico.

-Suele ser una complicación tardía, a los 9-14 años.

-Clínicamente cursa con disnea rápidamente progresiva de esfuerzo, síncope durante el ejercicio... Aunque destaca que 1/3 son asintomáticos en el momento del diagnóstico.

Es una enfermedad que disminuye la supervivencia del 88% al 40% en 2 años, por lo que es una de las enfermedades en las que se recomienda una búsqueda activa.

-Fisiopatológicamente se explica por numerosos mecanismos y que están solapados a su vez: vasculopatía, inflamación, autoinmunidad, fibrosis.

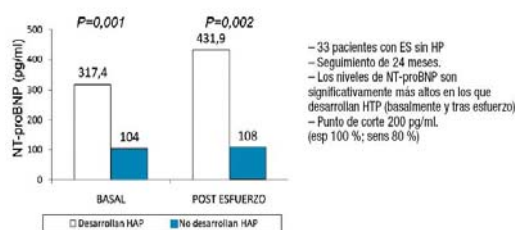


El screening de la HTP en la Esclerodermia está indicado debido a que mejora el pronóstico y la calidad de vida.

Se realiza mediante Ecocardiografía, apoyándose en otros valores como la pérdida de función pulmonar por medio de la DLCO pues se produce un descenso antes del diagnóstico (Mukerje et al.)

La combinación de ETT (RVSP > 50 mmHg) y DLCO (<60%) diagnostican al 94% de los pacientes.

-El Estudio DETECT definió el screening: Pacientes con más de 3 años de evolución de la enfermedad y DLCO por debajo del 60%.



Otros valores a destacar sería el BNP que no tiene un comportamiento uniforme pero sí se ha estudiado que tiene valores más altos que en la HTP idiopática. Sensibilidad 55,9%; Especificidad 95,1% (William et al.)

En el apartado del tratamiento, la HTP tiene algunas peculiaridades:

- El primero tratamiento es etiológico

- Las generalidades inespecíficas de oxigenoterapia, rehabilitación respiratoria... siguen demostrando efectividad. Únicamente la anticoagulación hay que ponerla en cada contexto clínica y cada paciente.

- La respuesta al test vasodilatador es deficiente en mucho de ellos.

- Se han realizado numerosos estudios entre los que destaca:

- EARLY: Se comprobó que pacientes con esclerosis sistémica e hipertensión pulmonar “borderline” se vio una reducción de RVP y un retraso significativo del tiempo transcurrido hasta el deterioro clínico.

- ARIES: En los pacientes con Esclerosis Sistémica es necesario utilizar dosis de Ambrisentan en rangos más elevados. Pero si lo ponemos en el contexto clínico, la razón principal de esto es que la HTP en esta enfermedad es más agresiva, con más deterioro clínico y peor pronóstico en esta asociación, por lo que se necesita más dosis.

- Miyamichi-Yanamoto y col.69: se realizó un estudio con el uso de inmunosupresión (Ciclofosfamida) con Glucocorticoides y valorando respuesta. Se llegó a la conclusión de que los pacientes con ES, el tratamiento inmunosupresor era absolutamente ineficaz para controlar la HAP. Sin embargo la muestra de pacientes no era representativa y comparable.

Por último, la enfermedad mixta del tejido conectivo que es una combinación de varias enfermedades del tejido conectivo (Síndrome de Sjögren, LES, Esclerodermia y Miopatías).

En estos pacientes la incidencia de enfermedad pulmonar hasta en un 67%, siendo lo más frecuente la enfermedad intersticial tipo NINE y después de esta el derrame pleural.

La HTP es la principal causa de muerte, encontrándola en un 14-24%. Por ello es otra enfermedad en la que se recomienda cribado (puede tener un comportamiento similar a esclerosis sistémica). En el tratamiento es similar a las otras.

Vamos a analizar un caso clínico que vimos en el Hospital Virgen de las Nieves en Granada para explicarlo de manera práctica.

Se trata de una mujer de 60 años diagnosticada de ES limitada desde hace más de 20 años con la única sintomatología de Sd. Raynaud y que ya estaba diagnosticada previamente de HTP.

En Noviembre de 2015 comienza con aumento de su disnea habitual y la realizan pruebas complementarias donde destaca:

- Analítica: BNP: 929 (VN 0-100); Hb 10 g; PCR y VSG normales.

- ETT: PAPs estimada del 55 mmHg. No alteraciones estructurales.

- PFRC: DLCO/VA del 49%.

-Cateterismo derecho: PAPs 98 mmHg; PCP 12 mmHg; RVP 9,4 UW.

Tras esto se le diagnostica de HTP con clase funcional III y se le administra de tratamiento Sildenafil (que ya tomaba) + Epoprostenol iv, mejorando de toda la sintomatología.

En Febrero de 2016 la paciente comienza con aumento de su disnea habitual y diarrea. A la exploración destaca edema facial, taquicardia y un descenso de la saturación hasta alcanzar valores de 87% a aire ambiente.

Se le realiza pruebas complementarias donde se constatan varios cambios:

-Analítica: Hb 9 g; Fe⁺⁺ 16; IST 4,7%; BNP 561; Resto normal.

-ETT: VD más dilatado que VI. Más grosor de pared. TAPSE 16 mm. AD dilatado (52 mm). Aplastamiento SIV. Insuficiencia Tricuspídea severa. PAPs: 80 mmHg. Derrame pericárdico. VCI dilatado con colapso inspiratorios disminuido. Conclusión: HP severa con disfunción VD.

-Rx tórax: Cardiomegalia, redistribución vascular con engrosamiento perihiliar y pinzamiento de ambos senos costofrénico, con derrame pleural derecho mínimo.

Para intentar entender lo que ha ocurrido en esta paciente analizamos la clasificación del HTP y su relación y características propias en la ES:

·HTP tipo I: Es la causa más común de esta enfermedad, pero es improbable encontrarla aisladamente. Tiene una peor supervivencia y respuesta al tratamiento que otras HTP primarias.

·HTP tipo II: Por afectación cardíaca, en este caso concretamente por Miocardiosclerosis. Es muy frecuente (50-80%), produciéndose fibrosis del miocardio. Clínicamente es silente. Se podría diagnosticar por RM.

·HTP tipo III: Como consecuencia de la enfermedad intersticial pulmonar (fibrosis) con la que está relacionada. Es más frecuente en la forma difusa.

·HTP tipo IV: Por enfermedad tromboembólica crónica, con relación con los anticuerpos antifosfolípido que están presentes.

·Enfermedad Venooclusiva: Se han visto lesiones similares en los vasos en Esclerodermia (61,5% Günther et al.). Peor pronóstico. Más riesgo de edema con tratamiento vasodilatador.

En este paciente se sospechó una enfermedad venooclusiva pulmonar, en la que los signos y síntomas son más obvios y empeoran tras la administración del tratamiento, por lo que hay que tener especial cuidado por ello.

Se le administro tratamiento con diuréticos, se corrigió la anemia ferropénica con Fe⁺⁺ y Darbopentina y se mantuvo el Epoprostenol.

A los meses, en Noviembre de 2017 se realiza un control evolutivo, encontrándose la paciente prácticamente asintomática.

En las pruebas complementarias:

-Analíticamente el BNP se normaliza (57).

-La radiografía de tórax se comprueba una desaparición de la cardiomegalia, sin congestión venosa periférica y con los senos costofrénico en ángulo agudo.

-En la ecocardiografía comprobamos la normalidad prácticamente de todos los parámetros:

ETT	Febrero 2016	Noviembre 2017
Aurícula derecha	Dilatada (52 mm)	normal
Ventrículo derecho	Dilatado. ↓ FE	normal
Septum IV	Desplazado hacia VI	normal
TAPSE	16 mm	17 mm
PAPs	80	35
Vena Cava Inferior	Diámetro: 19mm Colapso inspiratorio ↓	Diámetro: 10mm Colapso inspiratorio normal
Derrame pericárdico	Si	no

Conclusiones:

-Casi todas las enfermedades del tejido conectivo pueden desembocar en HTP, aunque sea de manera secundaria a una enfermedad intersticial pulmonar difusa (EPID)

-La enfermedad que está más relacionada con la HTP es la esclerodermia.

-Hay un screening diseñado para la búsqueda activa en la esclerodermia con una mejoría en el pronóstico en los estudios.

BIBLIOGRAFÍA

-Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar en pacientes con esclerodermia. Julio Sánchez Román, María Jesús Castillo Palma, Francisco José García Hernández. InsuficienciaCardiaca Vol.7 2012.

-Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes. David Launay. VicentSobanski, Eric Hachulla and Marc Humbert. Eur Respir Rev 2017; 26

-Screening for pulmonary arterial hypertension in patients why systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. Humbert M, Yaici A, de Groote P. Arthritis Rheum. 2011

-Screening patients with scleroderma for pulmonary arterial hypertension and implications for other at-risk populations. Schwaiger JP, Khanna D, GerryCoghlan J. RespirRev 2013

MEDIASTINITIS. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA MEDIASTINITIS NECROSANTE DESCENDENTE

Dra. María Leo Castela. Cirugía Torácica. Hospital Universitario de Badajoz

1. INTRODUCCIÓN. TIPOS DE MEDIASTINITIS

La *mediastinitis* es una inflamación-infección del tejido conectivo y de las estructuras mediastínicas. En la mayor parte de los casos se origina de forma primaria en estructuras del mediastino, aunque también puede ser el resultado de una infección descendente, en cuyo caso se denomina mediastinitis necrosante descendente (MND). Su curso evolutivo puede ser *agudo o subagudo*⁽¹⁾.

Entre los principales tipos de mediastinitis podemos destacar: mediastinitis postoperatoria (tras esternotomía media), mediastinitis por infecciones descendentes (infección odontógena o tras cirugía de cabeza-cuello, cirugía vertebral o de grandes vasos), por perforación esofágica o traqueobronquial (causa traumática o iatrogénica-instrumental), por extensión-contigüidad de procesos infecciosos (empiema pleural, osteomielitis condral o esternal) y por vía hematógena (desde focos sépticos en otras localizaciones).

2. MEDIASTINITIS NECROSANTE DESCENDENTE (MND)

La *mediastinitis necrosante descendente* (MDN) o *mediastinitis necrotizante aguda* se produce por una infección de la fascia cervical con extensión al mediastino, habitualmente de forma secundaria a una infección odontógena u orofaríngea. Aunque es una forma poco común de mediastinitis, representa una condición extremadamente grave y amenazante para la vida⁽¹⁻⁶⁾. A pesar de que en la actualidad su pronóstico ha mejorado, las tasas de mortalidad oscilan entre el 11-40% según series. Para tener éxito en su manejo es imperativo establecer un diagnóstico precoz y comenzar sin demora el tratamiento (antibioterapia y drenaje quirúrgico). Los mejores resultados reportados se basan en un enfoque multidisciplinar de especialistas (cirujanos torácicos, maxilofaciales, otorrinolaringólogos, radiólogos, e intensivistas)^(5,7).

2.1 FISIOPATOLOGÍA

Consideraciones anatómicas

Debemos conocer la anatomía cervical para entender el mecanismo patogénico de esta entidad. Las fascias cervicales profundas dividen el cuello en tres compartimentos: *pretraqueal*, *perivascular* y *retrovisceral* (también llamado *espacio retrofaríngeo* o *prevertebral*). Estos compartimentos están unidos por tejido conectivo laxo y se comunican con el mediastino, siendo potencialmente los planos a través de los cuales puede extenderse la mediastinitis. Es importante recordar que la *gravedad* y la *presión negativa*

intratorácica favorecen la propagación de la infección inferiormente hacia el mediastino y la cavidad pleural.

La vía más frecuente de desarrollo de mediastinitis es a través del espacio retrovisceral por extensión caudal de la infección hacia el mediastino posterior (especialmente a partir de una infección orofaríngea). Otra ruta que puede seguir la infección es hacia el espacio pretraqueal (en dirección inferior y retroesternal, siendo más común por infecciones de la vía aérea), pudiendo extenderse posteriormente al espacio pleural y pericárdico, con posibilidad de producir derrame pleural, empiema, pericarditis purulenta e incluso taponamiento cardíaco. La invasión del espacio perivascolar, limitado por la vaina de la arteria carótida, supondría una propagación de la infección hacia el mediastino medio y podría provocar hemorragia masiva por la erosión del vaso, así como parálisis nerviosa de pares craneales^(2, 3, 7, 9).

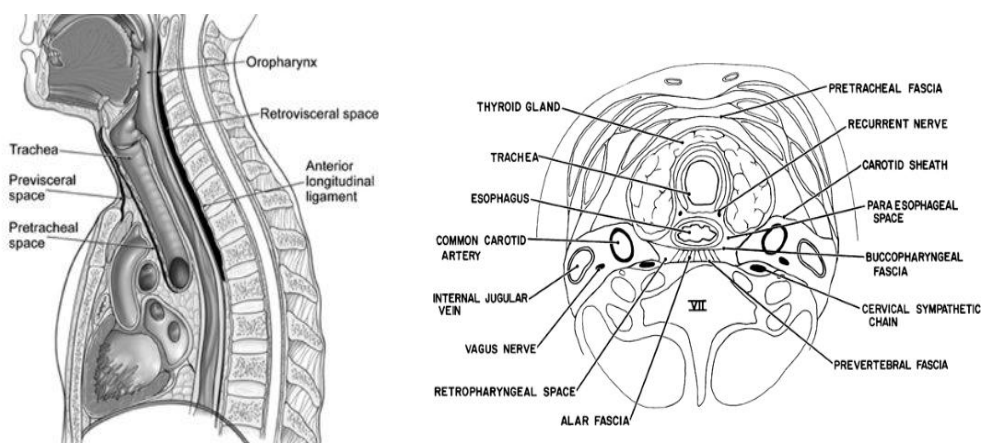


Figura 1. Compartimentos cervicales. Fascia cervical profunda.

Etiología

Las causas de mediastinitis descendente necrotizante son múltiples. Pueden estar implicadas todas las estructuras que potencialmente puedan comprometer al mediastino por vecindad.

Generalmente, se produce como consecuencia de una infección oralo faríngea. Históricamente, se ha descrito como causa más frecuente la **infección odontógena (60-70 %)**, seguida del absceso odontogénico y periamigdalario. Este foco inicial de infección se extendería al espacio submandibular y parafaríngeo, comunicaría con la fascia cervical y los espacios cervicales para alcanzar finalmente el mediastino⁽¹⁻³⁾. Sin embargo, según estudios recientes las infecciones faríngeas podrían estar convirtiéndose en la etiología más frecuente⁽⁷⁾. Otras causas de MND son: epiglotitis, parotiditis, tiroiditis supurativa, traumatismo cervical, osteomielitis esterno-clavicular, infección de catéter venoso subclavio y abuso de drogas. Asimismo, puede ser secundaria a yatrogenia (perforación esofágica, intubación endotraqueal traumática) y a complicaciones de cirugías o heridas cervicales⁽³⁾.

Las infecciones suelen ser **polimicrobianas**, con **flora mixta**, siendo la *celulitis necrotizante* el resultado de la simbiosis entre bacterias aerobias, anaerobias y Gram negativas. Los gérmenes más típicos son un reflejo de la flora habitual de la cavidad oral: *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Haemophilus*, *Actinomyces*, y *Veillonella spp*⁽¹⁻⁷⁾.

Deu.Martín *et. al* calcularon una incidencia anual para MND de 5.1 casos/millón de habitantes⁽⁸⁾. Suele presentarse en pacientes de mediana edad (50 años) y afecta por igual a ambos sexos. Han sido descritos algunos factores predisponentes, como *diabetes* (13.3%), *alcoholismo* (17.7%), *neoplasias* (4.4%) y *radionecrosis* (3.3%)^(3, 7). En general, cualquier estado de inmunodepresión (malnutrición, tratamiento prolongado con corticoides, quimioterapia, VIH), favorecería el desarrollo de MND. En particular, se considera que la **edad > 70 años** y la **diabetes** son los factores de riesgo fatales en el desarrollo y curso de esta enfermedad.

2.2 CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas iniciales de la MND suelen ser *inespecíficas* y a menudo difíciles de identificar. La afectación mediastínica puede ocurrir entre 12 horas y 2 semanas después de la infección dental o cérvico-facial, aunque lo más frecuente es que esto suceda dentro de las primeras 48 horas^(1, 7).

Los síntomas y signos más frecuentes son *fiebre, malestar general, dolor cervical y/o torácico y odinofagia*. Asimismo, los pacientes pueden desarrollar *trismus, disnea, tos, estridor, y déficits de pares craneales*. En la exploración física podremos encontrar *tumefacción y edema de la musculatura cérvico-facial, enfisema subcutáneo cérvico-torácico, enantema y/o abscesos*.

Cuando el proceso infeccioso alcanza el espacio pleural y pericárdico, la sintomatología traduce la presencia de *derrame pleural, empiema y pericarditis purulenta*. Incluso, en ocasiones, la infección puede llegar a extenderse a la cavidad abdominal y alcanzar el *peritoneo o retroperitoneo*.

2.3 DIAGNÓSTICO

Criterios diagnósticos

Para establecer el diagnóstico de mediastinitis necrotizante descendente los pacientes han de cumplir los criterios establecidos por *Estreras et. al en 1983*⁽⁴⁾:

1. Evidencia clínica de infección orofaríngea severa.
2. Alteración radiológica característica de mediastinitis.
3. Documentación de infección mediastínica necrotizante en la intervención, post-mortem o ambos.
4. Establecimiento de relación entre la infección orofaríngea y el desarrollo de mediastinitis necrosante descendente.

Evaluación clínica y radiológica

La anamnesis intentará establecer si existe historia reciente de infección, cirugía o traumatismo cérvico-facial. La exploración física debe ir dirigida fundamentalmente a la inspección orofaríngea, auscultación cardiopulmonar e identificación de posibles datos de sepsis. Se realizará analítica, electrocardiograma (ECG) y radiografía de tórax.

La radiografía de tórax puede revelar ensanchamiento mediastínico, enfisema subcutáneo, neumomediastino, derrame pleural, niveles hidroaéreos, y alteraciones en el parénquima pulmonar⁽¹⁾.

El TC cérvico-torácico es la prueba de imagen de elección^(1-3, 5-7, 9). Aporta información precisa sobre la localización y extensión de la infección, jugando un papel determinante en la evaluación de la ruta de propagación de la misma desde los tejidos blandos del cuello hacia el mediastino. Es muy útil en la planificación del drenaje quirúrgico y en el seguimiento postoperatorio, así como en el establecimiento de los tiempos de re-intervención en pacientes que continúan con sepsis o colecciones. Se recomienda la realización de TC multiplanar con contraste (*cortes desde la base del cráneo hasta el diafragma*), y repetir el estudio transcurridas 48-72 horas desde la intervención^(7,9).

Carroll and Bretnach et. al y otros autores esbozaron los hallazgos radiológicos más relevantes en la MND: formación de *absceso*; *edema e infiltración tisular*; *distorsión de los planos anatómicos normales*; presencia de *burbujas de gas*; *derrame pleural o pericárdico* y *necrosis tisular*⁽³⁾. En el año 2007, *Scaglione et al.* identificaron en su estudio las características radiológicas de la MND en el scanner: *colecciones líquidas con o sin gas (en el mediastino, la pleura o el pericardio)*; *incremento de la densidad de la grasa cervical (>25 HU) o celulitis*; *miosistis*; *adenopatías cervicales aumentadas de tamaño*; y *trombosis vascular*⁽⁹⁾.

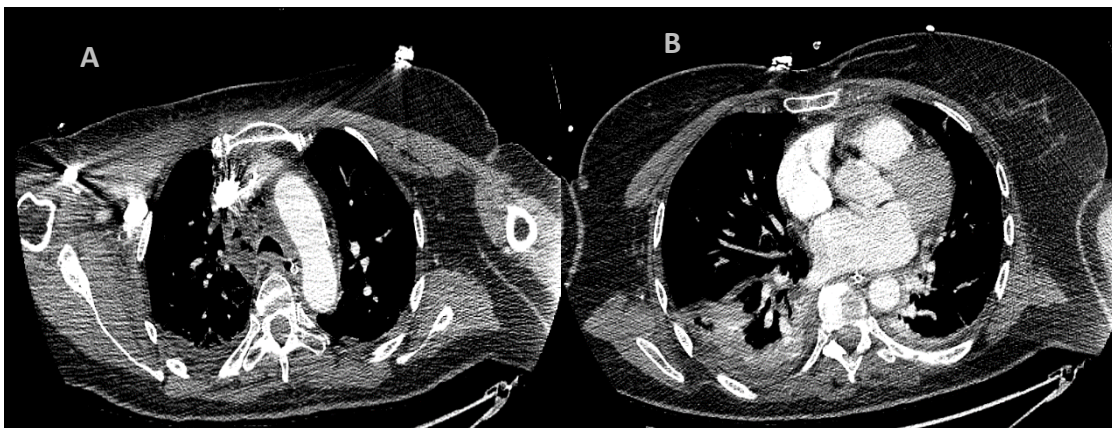


Figura 2. TC de tórax. A) Ensanchamiento mediastínico, colecciones líquidas paratraqueales derechas con burbujas aéreas en su interior. B) Derrame pleural derecho que condiciona atelectasia pasiva del pulmón. Condensación en lóbulo inferior derecho.

2.4 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Principios generales y vías de abordaje quirúrgico

El enfoque terapéutico de la MND ha de ser multidisciplinar^(1-3, 5,6 7-9).

En el tratamiento inicial es mandatorio la *estabilización del paciente*, el establecimiento de medidas de *soporte respiratorio y nutricional* y la administración empírica de *antibióticos de amplio espectro*. Según el resultado del antibiograma y cultivos, la pauta de los mismos podrá ser modificada posteriormente.

En caso de sepsis o shock séptico el paciente deberá ingresar en una Unidad de Cuidados Intensivos. No obstante, el tratamiento fundamental es **quirúrgico**: desbridamiento y drenaje agresivo de los tejidos necróticos y colecciones de todos los compartimentos involucrados con amplia apertura de los espacios fasciales. Tras el tratamiento inicial del foco infeccioso (oral o faríngeo) debe practicarse un adecuado drenaje cervical y mediastínico.

A lo largo de la historia, diferentes autores han propuesto distintos abordajes quirúrgicos para tratar esta infección. En la actualidad aún existe controversia sobre la elección del abordaje idóneo, pues todas las técnicas ofrecen potenciales ventajas y desventajas. Por ello, la elección del abordaje quirúrgico ha de realizarse teniendo en cuenta el grado de afectación de la enfermedad, la condición y estado clínico del paciente y la experiencia del cirujano⁽⁷⁾.

La estrategia quirúrgica se modifica fundamentalmente según se trate de formas *localizadas o difusas* de mediastinitis, en función de que exista o no afectación por debajo de la carina. En los casos de mediastinitis difusa o extendida, tradicionalmente se ha recomendado la realización de toracotomía póstero-lateral (fundamentalmente derecha).

Endo et. al clasificaron la MND en tres estadios (I, IIA, IIB) de acuerdo al grado de extensión de la infección observada en la TC⁽¹⁰⁾. En base a esta clasificación, fueron sugeridas diferencias en el enfoque quirúrgico, que se han ido perfilando a lo largo de los años:

- **Estadio I** (infección localizada en el mediastino superior, por encima de la carina): se recomienda cervicotomía y abordaje transcervical.
- **Estadio IIA** (existe afectación por debajo de la carina o vértebra T4, pero exclusivamente del mediastino anterior): se recomienda añadir a la cervicotomía, un abordaje subxifoideo (solamente en pacientes estables y con infección localizada), o incluso un abordaje más agresivo mediante esternotomía media.
- **Estadio IIB** (afectación infracarinal que se extiende además al mediastino posterior): se puede acceder mediante toracotomía uni- o bilateral, mediante abordaje tipo Clamshell y/o mediante cirugía videotoracoscópica (VATS) unilateral o bilateral en casos seleccionados.

Clásicamente, la mayoría de autores coinciden en defender que un tratamiento óptimo debería incluir el desbridamiento quirúrgico radical de los tejidos afectados a través de un abordaje quirúrgico abierto.

En 1997, Corsten⁽¹¹⁾ realizó un meta-análisis (36 estudios, n= 69 pacientes), concluyendo que existían diferencias estadísticamente significativas para la supervivencia en pacientes tratados exclusivamente mediante abordaje transcervical (53%) vs. los que fueron tratados mediante algún abordaje torácico (81%).

Técnica quirúrgica y manejo de la vía aérea

El tratamiento y control de la infección local puede incluir: drenaje transoral del absceso, amigdalectomía o extracción dentaria. Tras la cervicotomía, suelen dejarse varios drenajes (1-3 en cada lado), que serán utilizados para la irrigación diaria de los espacios cervicales con soluciones antisépticas o suero salino.

El compromiso de la vía aérea, como consecuencia del edema en la fase aguda, o tras intubación prolongada, es común. En estos casos, debemos anticiparnos con la realización de una traqueostomía, la cual cumpliría una doble función: asegurar la vía aérea y la apertura de los planos fasciales^(5,7).

La toracotomía póstero-lateral ha sido descrita en la literatura como el abordaje estándar. Proporciona el mejor acceso a todos los compartimentos del mediastino, permite la decorticación y drenaje de colecciones pleurales y pericárdicas y la colocación de los drenajes postoperatorios que sean necesarios.

La esternotomía media permite un acceso rápido y amplio al mediastino anterior, pero ofrece un acceso limitado al mediastino póstero-basal, especialmente en el lado izquierdo. El abordaje tipo Clamshell (toracoesternotomía transversa), faculta al cirujano torácico a poder desbridar y decorticar ambas cavidades pleurales y el mediastino en su totalidad pero se asocia a importantes comorbilidades. Ambas incisiones pueden presentar complicaciones como: *parálisis del nervio frénico, dehiscencia esternal u osteomielitis esternal*^(5,7).

En cualquier caso, la técnica quirúrgica aplicada en un abordaje transtorácico será la misma: apertura de los principales espacios mediastínicos (paratraqueal, retrofaríngeo, ventana aorto-pulmonar), excisión de la grasa pericárdica y tejido tímico, evacuación de derrame pleural y/o decorticación, y colocación de drenajes postoperatorios en cavidad pleural y mediastino (número variable). En el curso postoperatorio, pueden realizarse lavados a través de los drenajes, así como fibrinólisis en los casos que persistan colecciones pequeñas⁽⁷⁾.

La reconstrucción con plastias musculares, como el pedículo o flap de dorsal ancho o músculo pectoral, puede ser de ayuda en enfermos con extensa necrosis de los tejidos (cobertura de laringe y traqueostoma).

La cirugía videotoracoscópica (VATS) aporta las ventajas de un abordaje mínimamente invasivo. La mayoría de estudios publicados son de series de pocos casos o reportes de casos únicos. Varios autores sugieren que la VATS podría ser una opción quirúrgica más factible y efectiva en el tratamiento de la mediastinitis, aunque no ha sido directamente comparada con abordajes abiertos más agresivos⁽¹²⁾. La tasa

de reconversión a toracotomía es variable. En general, se recomienda la toracotomía en casos de infección severa y reservar la VATS para casos con poca distorsión anatómica y formas no extendidas. La revisión crítica continua de la experiencia acumulada en VATS redefine y continuará perfilando sus indicaciones^(6, 11, 12).

Los drenajes percutáneos guiados por TAC son una opción de tratamiento en casos iniciales de mediastinitis y en formas localizadas (por ejemplo en mediastinitis post-esternotomía media).

En 2016, la *Sociedad Europea de Cirugía Cardio-Torácica* redactó y publicó un consenso con recomendaciones sobre la prevención y el manejo de la mediastinitis necrotizante descendente y el resto de mediastinitis⁽⁵⁾.

2.5 COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS. PRONÓSTICO

La tasa de complicaciones postoperatorias oscila entre 5-35 %, según estudios. Incluyen entre otras: *neumonía, síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA), fracaso renal, polineuropatía del paciente crítico, fibrilación auricular, coagulación intravascular diseminada (CID) y Síndrome de Lemière* (tromboflebitis séptica de vena yugular interna y émbolos sépticos a distancia). El *fracaso multiorgánico* y la *sepsis* suponen los principales causas de mortalidad⁽⁶⁻⁸⁾.

Análisis estadísticos han demostrado que el retraso en el diagnóstico e inicio de tratamiento constituye un predictor significativo de morbi-mortalidad, mientras que la presencia de shock séptico en el momento del diagnóstico tiende a incrementar la tasa de morbilidad. El drenaje mediastínico inadecuado o insuficiente se relaciona con un incremento de la mortalidad.

La mayoría de estudios que analizan los abordajes menos invasivos (VATS, drenaje subxifoideo o mini-toracotomía unilateral) reflejan tasas de re-intervención que oscilan entre el 20-30%^(6, 7, 12).

La tasa de mortalidad en la MND superaba el 50% antes de la era antibiótica. Desde la década de los años 90 hasta la actualidad ha disminuido considerablemente hasta el 11-15%, según series publicadas, gracias a un enfoque multidisciplinar más agresivo y al perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas^(1-3, 5-7, 11, 12).

BIBLIOGRAFÍA

1. Arrabal Sánchez R, Benítez Doménech A, Fernández de Rota Avecilla A et al. Mediastinitis. En: Fernández L, Freixenet J, editores. Tratado de Cirugía Torácica. Volumen 2. Madrid: Editores médicos S.A; 2010.p. 1869-1884.
2. Van Natta TL, Iannettoni MD. Acute necrotizing mediastinitis. In: Patterson G.A et al editors. Pearson's Thoracic and Esophageal Surgery, 3rd ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2008. p.1521-1528.

3. Liptay MJ, Kim AW. Acute and Chronic Mediastinal Infections. In: Shields TW et al editors. General Thoracic Surgery, 7th ed. Philadelphia, Lippincott William & Wilkins, 2009. p. 2181-2192.
4. Estreras AS. Descending necrotizing mediastinitis. Surg Gynecol Obstet 1983;157:545-52.
5. Abu-Omar Y, Kocher GJ, Bosco P et al. European Association for Cardio-Thoracic Surgery expert consensus statement on the prevention and management of mediastinitis. Eur J Cardiothorac Surg 2017;51:10-29.
6. Bayarri Lara CI, Sevilla López S, Sánchez-Palencia Ramos A et al. Tratamiento quirúrgico de la mediastinitis necrosante descendente. Cir Esp 2013;91:53-58.
7. Kocher GJ, Hokschi B, Caversaccio M et al. Diffuse descending necrotizing mediastinitis: surgical therapy and outcome in a single centre series. Eur J Cardiothorac Surg 2012;42:66-72.
8. Deu-Martín M, Sáez-Barba M, López Sanz I et al. Mortality risk factors in descending necrotizing mediastinitis. Arch Broncopneumol 2010;46:182-187.
9. Scaglione M, Pinto A, Giovine S et al. CT features of descending necrotizing mediastinitis- a pictorial essay. Emerg Radiol. 2007; 14:77-81.
10. Endo S. Guideline of surgical management based on diffusion of descending necrotizing mediastinitis. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 1999;47(1):14-9.
11. Corsten MJ, Shamji FM, Odell PF. Optimal treatment of descending necrotizing mediastinitis. Thorax. 1997;52:702-708.
12. Su Cho J, Dae Kim Y, Hoseok I et al. Treatment of mediastinitis using video-assisted thoracoscopic surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2008;34:520-524.
13. Chen I-C, Hsu J-H, Dai Z-K. Management of descending necrotizing mediastinitis complicated with empyema by video-assisted thoracoscopic surgery. Pediatr Pulmonol. 2016;51:17-20.

HIPERTENSIÓN PULMONAR SECUNDARIA A CARDIOPATÍA IZQUIERDA

Dra. Ester Morales Manrubia. Neumología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres

Introducción

La circulación pulmonar es un sistema de baja resistencia y gran distensibilidad que acomoda todo el caudal cardíaco con presiones intravasculares muy inferiores a las de la circulación sistémica. La presión de la arteria pulmonar media (PAPm) tiene como límite superior 20 mmHg. Dicha presión varía en función del gasto cardíaco, no obstante, pese al incremento de GC en situaciones de esfuerzo, no suele elevarse por encima de 30 mmHg gracias al fenómeno de reclutamiento alveolar y la distensibilidad de los vasos pulmonares.

Consideraremos pues, hipertensión pulmonar (HP) a la PAPm superior a 25 mmHg en reposo y medida mediante cateterismo cardíaco derecho.

Diferenciaremos dos modalidades de HP:

Hipertensión pulmonar precapilar o arterial pura: que es aquella que cursa con una presión de enclavamiento pulmonar o presión arterial pulmonar ocluida (PAWP o PAPO) de 15 mmHg o menos y una resistencia vascular pulmonar (RVP) por encima de 3 UW (unidades Woods).

Hipertensión pulmonar postcapilar o venosa: aquella en la que la presión a nivel capilar, es decir, la PAPO es superior a 15 mmHg y la RVP es inferior a 3 UW.

Hay cinco grandes grupos de HP en función de su etiología: 1) hipertensión arterial pulmonar (HAP), 2) hipertensión pulmonar debida a cardiopatía izquierda, 3) debida a enfermedades respiratorias, 4) HP tromboembólica crónica y 5) HP de mecanismo incierto.

Resulta esencial distinguir la HAP del resto de grupos de HP, puesto que, aunque clínicamente cursen con sintomatología similar, el manejo terapéutico es completamente distinto.

El motivo de esta charla es desgarnar la fisiopatología de la HP secundaria a cardiopatía izquierda (HP-CI), así como abordar el manejo diagnóstico y terapéutico de la misma.

HP- II: definición, fisiopatología y clasificación

La hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda se define como el aumento de PAPm superior a 25 mmHg secundario a un incremento de presión en el sistema venoso condicionado por fallo cardíaco, que puede ser:

1. Insuficiencia cardíaca: es la causa más frecuente. A su vez se subdivide en:
 - a. Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (HF-pEF): FE >50%
 - b. Insuficiencia cardíaca con FE en rango medio (HF-mrEF): FE 40-49%
 - c. Insuficiencia cardíaca con bajo gasto (HF-rEF): FE < 40%
2. Valvulopatías
3. Patología congénita.

Este grupo de HP, el tipo 2, es el más frecuente, con una prevalencia que, aunque es difícil precisar, está en torno a un 48-80%.

La HP-CI se produce principalmente por un aumento de rigidez de cámara, regurgitación mitral, y con ello un aumento de las presiones de fin de diástole del ventrículo izquierdo, de manera que ese aumento de presión se transmite a la AI y al sistema venoso pulmonar. Este fenómeno favorece la lesión endotelial, con disminución de la producción de óxido nítrico y un aumento de los receptores A de la endotelina, implicados en la vasoconstricción, respecto a los receptores B, vasodilatadores, en una proporción 9:1. Este aumento de endotelina supone un aumento de la vasoconstricción arteriolar y aumento de la presión hidrostática con destrucción de la pared capilar, aumentando la permeabilidad de dicha pared y el edema intersticial. Secundariamente a esto se produce formación de la neointima, muscularización de la capa íntima y aumento de la matriz extracelular produciendo así un remodelamiento vascular persistente. Estos cambios en la estructura vascular ya son irreversibles y producen gran impacto en la función del VD.

Se trata por tanto de una hipertensión postcapilar, ya que la presión a nivel de los capilares pulmonares está aumentada; el incremento de presiones retrógrado hará que se incremente la PAPm por encima de la PAPO (o PAWP), lo que condicionará un aumento de la postcarga del VD y fallo cardíaco derecho.

Históricamente se describe una HTP pasiva y una HTP activa, en función de si el gradiente de presión transpulmonar ($TPG = PAPm - PAPO$) es inferior o superior a 12 mmHg, respectivamente.

La HP pasiva es aquella aún reversible y la HT activa es aquella en la que el incremento de presión es tan significativo que los cambios histológicos que produce son irreversibles y por tanto el impacto para el VD es muy superior.

Esta diferenciación hoy día está obsoleta y los parámetros que hemos de tener en cuenta son el DPG ($PAPm - PAPO$ durante la diástole) y la RVP (resistencia vascular pulmonar)

Describiremos por tanto la HP-CI como:

HP postcapilar aislada: definida como aquella con un DPG menor a 7 mmHg y una PA_C (compliance de la arteria pulmonar) superior a 2.3 ml/mmHg. Es decir, que la presión de la arteria pulmonar aún no es tan elevada y responde con una compliance adecuada.

HP combinada: postcapilar y precapilar: $DPG > 7$ mmHg y PA_C inferior a 2.3 ml/mmHg; por tanto, en esta situación la PAPm es mayor y está comprometida su distensibilidad.

Hipertensión pulmonar debida a insuficiencia cardíaca:

La prevalencia de la HP debida a insuficiencia cardíaca no está del todo clara, debido en parte a que en la mayoría de los estudios se han empleado datos obtenidos a partir de ecocardiografía con diferentes definiciones. Se cree que la prevalencia en caso de HP con fracción de eyección reducida es de un 40-75% y la prevalencia de HP con fracción de eyección conservada en torno al 36-83%.

Se ha demostrado en numerosos estudios el valor pronóstico de la hipertensión pulmonar en pacientes con insuficiencia cardíaca, siendo la hipertensión un dato predictivo de mortalidad, tanto de causa cardíaca

como de causa general. El grado de hipertensión pulmonar está relacionado con una menor supervivencia y el aumento de PAPm y la disfunción sistólica del VD empobrecen el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. También la HP en pacientes con fracción de eyección conservada ejerce su efecto deletéreo aumentando la mortalidad y la disfunción del VD, sobre todo cuando la enfermedad ya está avanzada.

Valvulopatías productoras de HP-CI:

- Estenosis mitral: cuando es de larga evolución se acompaña de sintomatología florida de HP. La HP es en general reversible si se trata la valvulopatía quirúrgicamente.
- Insuficiencia mitral: es la causa más frecuente, implica mayor mortalidad sobre todo en pacientes con FE reducida, aunque también con FE conservada. Se ha demostrado un peor pronóstico en aquellos pacientes con disfunción de VD y regurgitación mitral asintomática. La reparación quirúrgica de la válvula implica una mejoría en los parámetros hemodinámicos como la PAPm y la PAPO.
- Estenosis aórtica: la estenosis aórtica asintomática está relacionada en un 65% con HP. Se sabe que existe relación entre el grado de HP, la severidad de la estenosis y la sintomatología. En estos pacientes también está indicada la cirugía pese a que puede persistir la HP tras la intervención si la estenosis es severa.

Obstrucción al flujo izquierdo y cardiomiopatías congénitas:

Es importante distinguir entre HAP e HP postcapilar en el caso de las cardiopatías congénitas puesto que los fármacos empleados para el tratamiento de la HAP no están indicados en estas patologías, incluso pueden resultar peligrosos. Hemos de pensar en HP postcapilar especialmente en aquellos pacientes con valvulopatías izquierdas o disfunción diastólica del VD. Ejemplos de esto son la estenosis mitral congénita, el *cor triatrium*, la trasposición de grandes vasos, la estenosis congénita al tracto de salida de VI y la estenosis del istmo aórtico.

Estenosis congénita o adquirida de la vena pulmonar: muy infrecuentes ambas formas.

Diagnóstico

Es de vital importancia distinguir entre HP precapilar e HP- CI para un correcto abordaje terapéutico, sin embargo, esto puede suponernos un auténtico desafío en la práctica clínica diaria.

Aunque no hay ningún parámetro exclusivo de HP-CI, los datos clínicos junto a determinados factores de riesgo pueden ser la pista que nos conduzca a un diagnóstico correcto. Tendremos que tener en cuenta la presentación clínica, los hallazgos de ECG, los signos ecocardiográficos y de otras técnicas de imagen, los signos de insuficiencia cardíaca derecha y las comorbilidades asociadas a la HP como la apnea del sueño, la EPOC, la embolia pulmonar.

Para un buen diagnóstico lo ideal es seguir una sistemática como la expuesta en la figura 1.

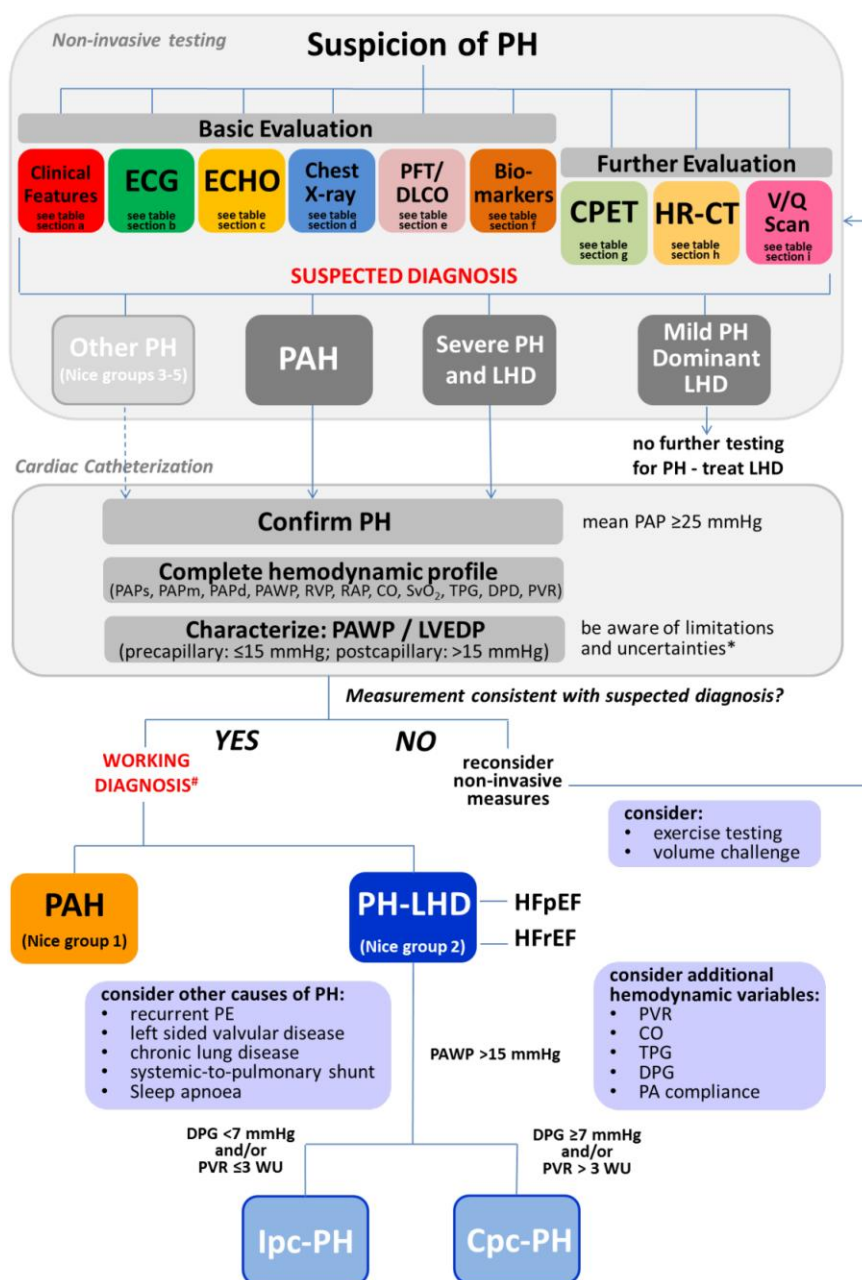


Figura 1.

En primer lugar, enfocaremos nuestro diagnóstico de sospecha basándonos en pruebas complementarias no invasivas, en especial la ecocardiografía. Si dicha prueba avala nuestro diagnóstico de presunción debemos continuar el estudio mediante un cateterismo cardíaco derecho.

Está indicada la realización de un cateterismo derecho:

1. En pacientes con shunts congénitos para apoyar las decisiones sobre correcciones quirúrgicas.
2. En pacientes con HP debido a enfermedad cardíaca izquierda o enfermedad pulmonar si se considera el trasplante de órganos.

3. Cuando la medición de PAPO no es fiable, se debe considerar el cateterismo cardíaco izquierdo para medir la presión del VI al final de la diástole (LVEDP).
4. En pacientes con sospecha de HP y enfermedad cardíaca izquierda o enfermedad pulmonar para ayudar en el diagnóstico diferencial y apoyar las decisiones de tratamiento.

Si se sospecha una enfermedad cardíaca izquierda podría estar indicada la realización de un cateterismo izquierdo. Tras una evaluación hemodinámica invasiva, se debe determinar si los hallazgos son consistentes con el diagnóstico de sospecha.

Debemos prestar atención especial en caso de que nuestro paciente reciba tratamiento diurético, pues esto reduce la presión de llenado del VI y por tanto puede normalizar la PAPO y obtener por tanto un falso negativo cuando realizamos el cateterismo cardíaco.

Una caracterización hemodinámica precisa que incluya la medición de PAPm, PAPO y gasto cardíaco, y el cálculo de TPG, DPG y PVR, y la interpretación de estos resultados junto con los parámetros medidos de forma no invasiva y el contexto clínico general son esenciales para abordar al paciente con HP.

A menudo nos encontraremos con pacientes que, pese a presentar comorbilidades cardiovasculares presentan HP precapilar pura. A este tipo de HP la llamaremos “HAP con comorbilidades”.

En el último Consenso de Hipertensión Pulmonar de Colonia 2018 se deja abierta una puerta a la “fenotipificación” de la HP, entendiéndola como un continuo fisiopatológico que va desde la IC sin disfunción ventricular hasta la HAP clásica o con comorbilidades, pasando por HP aislada precapilar o combinada pre y post capilar. (Figura 2).

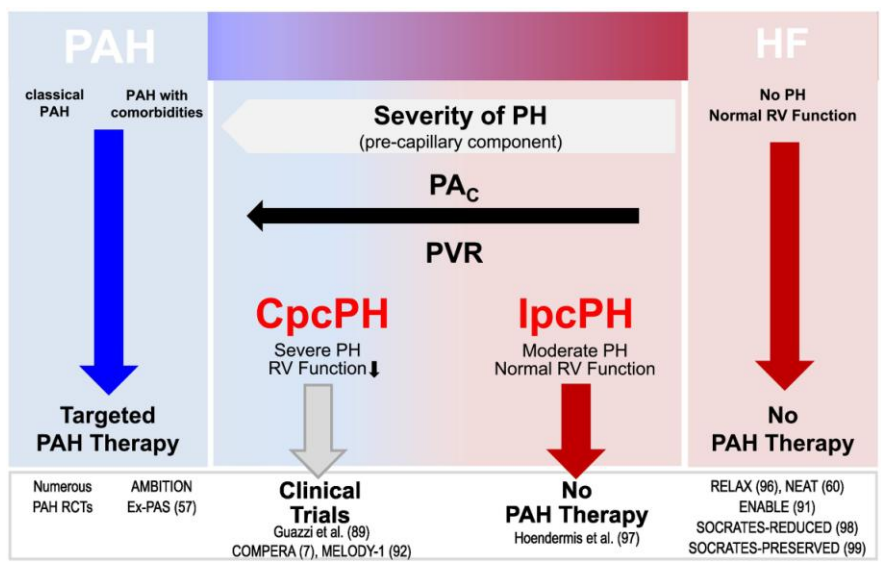


Figura 2:

Tratamiento

En general, lo más importante en este tipo de HP es tratar siempre la causa subyacente, en este caso la corrección de las valvulopatías y el control de los factores de riesgo cardiovascular. También es importante tratar las comorbilidades como la EPOC, SAHS, etc.

El uso de fármacos específicos frente a la HAP en la HP-CI se basa en estudios pequeños a corto plazo, que demostraron mejoras en las variables hemodinámicas, tolerancia al ejercicio y en los síntomas después del tratamiento con prostanoídes, ERA e inhibidores de la PDE-5. Sin embargo, estos estudios son muy limitados y poco consistentes en cuanto a eficacia y seguridad, por lo que estos fármacos específicos frente a la HAP no están indicados en HP-CI (recomendación III-C).

Se hicieron varios estudios con Sildenafil donde en los casos de HP postcapilar aislada no se obtuvieron beneficios respecto al placebo. Sin embargo, en los pacientes con HP combinada, se redujeron significativamente la PVR y mejoró la función del VD en comparación con placebo.

En estudio COMPERA publicado recientemente reveló que los pacientes con IC con FE conservada y los pacientes con HP combinada pueden beneficiarse del tratamiento dirigido a la HAP, como inhibidores de la PDE-5 en particular (mejoraron de la tolerancia al ejercicio, clase funcional de la OMS y niveles de NT-proBNP), aunque el efecto fue menos marcado que en pacientes con HAP aislada.

En resumen, faltan datos de ensayos controlados aleatorios, por lo que, hasta la fecha, ni la seguridad ni la eficacia de los fármacos para la HAP se han caracterizado suficientemente en estos pacientes. En consecuencia, dichos pacientes deben ser evaluados en centros de referencia, donde los intentos de tratamiento pueden considerarse en manos experimentadas si se considera necesario. La monitorización cercana es esencial, especialmente en la fase inicial, y las evaluaciones de seguimiento invasivas son recomendables.

- Optimización del tratamiento de la afección subyacente (es decir, el tratamiento de la enfermedad cardíaca estructural).
- Se recomienda que se identifiquen y traten otras causas de HP (EPOC, SAHS...), cuando corresponda, antes de considerar la evaluación de PH-LHD.
- Se recomienda que se realicen evaluaciones invasivas para la HP en pacientes con un estado de volumen optimizado.
- Los pacientes con HP-CI y un componente precapilar grave, con alto DPG y / o alto PVR, deben ser remitidos a un centro de referencia para un diagnóstico completo y una decisión individualizada con respecto al tratamiento.

- La importancia y el papel de las pruebas de vasorreactividad en la HP-CI no está establecida, excepto en pacientes que son candidatos para trasplante de corazón y / o implante de DAVI.
- El uso de terapias dirigidas aprobadas para HAP no se recomienda en HP-CI.

Conclusión

La HP es una patología cuya etiología es variada y en muchas ocasiones difícil de precisar, que requiere un abordaje diagnóstico exhaustivo. Una de las causas más frecuentes es la HT debida a patología izquierda y es crucial distinguirla de la HAP, puesto que el tratamiento ha de ser el de la causa primaria que lleva al fallo cardíaco y sólo en determinadas ocasiones se podría emplear tratamiento individualizado con inhibidores de la PDE-5 en un centro con alta experiencia en este campo.

Como en todas las formas de HP el pronóstico es sombrío y aún queda un largo camino de investigación para establecer una base firme de posible tratamiento farmacológico dirigido, cuando el tratamiento de la causa no sea suficiente.

BIBLIOGRAFÍA

S. Rosenkranz, I. M. Lang, R. Blindt, D. Bonderman, L. Bruch, G. P. Diller, R. Felgendreher, C. Gerges, W. Hohenforst-Schmidt, S. Holt, C. Jung, I. Kindermann, T. Kramer, W. M. Kübler, V. Mitrovic, A. Riedel, A. Rieth, A. Schmeisser, R. Wachter, J. Weil, C. F. Opitz. Pulmonary hypertension associated with left heart disease: Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2018. August 2018.

G. Kovacs, D. Dumitrescu, A. Barner, S. Greiner, E. Grünig, A. Hager, T. Köhler, R. Kozlik-Feldmann, I. Kruck, A. E. Lammers, D. Mereles, A. Meyer, J. Meyer, S. Pabst, H. Seyfarth, C. Sinning, S. Soricther, G. Stähler, H. Wilkens, M. Held. Definition, clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. August 2018.

L. Regard, D. Montani. Hipertensión arterial pulmonar. [Internet] Volumen 22, Número 1, páginas 1-11. Elsevier; 2017. [Actualizado 1 Mar 2018; citado 11 Nov 2018]. Disponible en: <https://www-clinicalkey-es.ses.a17.csinet.es/#!/content/emc/51-s2.0-S1636541017878740>

J. A. Barberà Mir, R. Rodríguez-Roisin, E. Ballester Rodes. Enfermedades vasculares del pulmón. En: Farreras Rozman. Medicina Interna. 14 edición. Elsevier 2016. 722-733.

CASO CLÍNICO I DE NEUMOLOGÍA: HIPERTENSIÓN PULMONAR TIPO 1

Dr. Juan Carlos Vera Olmos. Neumología. H. Universitario Morales Meseguer. Murcia.

MOTIVO DE CONSULTA: Mujer de 44 años derivada por disnea de moderados esfuerzos.

ANTECEDENTES PERSONALES: No alergias medicamentosas conocidas. Ex fumadora de aproximadamente 20 paq/año. No hábito enólico. HTA sin tratamiento con buenos controles. No DM ni DLP. Dos cesáreas. No abortos. Seguimiento desde 1995 al 2000 en CE NRL por cefaleas recurrentes y “mareos” con EEG patológico con diagnóstico de trastorno cerebral paroxístico profundo con TAC y RMN cerebral normales. Tratamiento previo con antiepilépticos (Depakine, Tegretol y últimamente con lamotrigina) que ha suspendido recientemente por mejoría clínica de los episodios y desaparición del foco irritativo cerebral.

ANTECEDENTES FAMILIARES: no antecedentes familiares de interés para este caso.

PATOLOGÍA RESPIRATORIA PREVIA: Tosedora crónica sin expectoración. No espirometrías previas. Ha trabajado en oficina, tiene caballo, perro, gato, conejos, pollos y pájaros (palomas y canario) que cuida el marido sin tener ella contacto directo con los animales. Sin síntomas de rinitis cuando está en contacto con ellos ni disnea. Catarros anuales (2 al año) en los cambios estacionales, a veces con sibilancias y un episodio de broncoespasmo hace 5 años. Nunca tratamiento inhalado crónico, ocasionalmente ha tomado salbutamol a demanda. No neumonías ni TBC. Niega síntomas de reflujo gastroesofágico. Nunca diagnóstico de neumonía. Estudiada en Unidad de Sueño por sospecha de SAHS con polisomnografía con IAH de 12 eventos/hora pendiente de revisión en consulta.

OTROS ANTECEDENTES MEDICOQUIRÚRGICOS: En 2006 intervenida por Enfermedad de Graves-Basedow de tiroidectomía total.

SITUACIÓN BASAL: disnea de moderados esfuerzos (MRC 1). No ortopnea. Cognitivo conservado.

TRATAMIENTO CRÓNICO: Eutirox 150.

ENFERMEDAD ACTUAL: Remitida en diciembre-2013 por atención primaria. Refiere disnea progresiva a esfuerzos moderados desde hace un año. En alguna ocasión ha presentado dolor epigástrico tipo quemazón asociado a los esfuerzos de minutos de duración y que cede con el reposo. No ha presentado aumento de su tos habitual ni expectoración significativa. Niega síncope, dolor torácico u otros síntomas. Refiere que está pendiente de primera valoración por cardiología por este mismo motivo.

EXPLORACIÓN FÍSICA: tensión arterial (TA): 138/ 68, frecuencia cardiaca (FC): 90 latidos por minuto (lpm), Temperatura (Tª): 36.3°C). Eupneica en reposo, manteniendo SpO2 del 94% con FiO2 al 21%. Buen estado general. Consciente y orientado en las 3 esferas (tiempo, espacio y persona) Normocoloreada y normohidratada (colocación de piel algo oscura, pero ha sido siempre así). Auscultación Cardíaca: Rítmico, sin soplos. 2º tono cardíaco aumentado, probable desdoblamiento del mismo. Auscultación Respiratoria: crepitantes finos en bases sin claros ruidos respiratorios patológicos. Abdomen: depresible, no doloroso, sin visceromegalias. Extremidades inferiores: no signos de trombosis

venosa profunda, no edemas. No adenopatías periféricas palpables. Cabeza y Cuello: Reflejo hepatoyugular positivo.

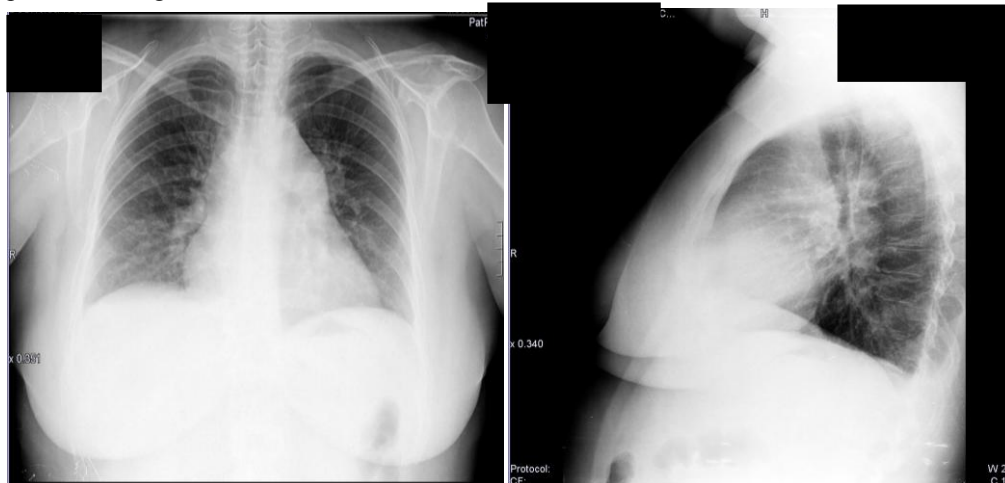
EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS EN PRIMERA CONSULTA:

Analítica: Gasometría arterial: pH 7.43, PaCO₂: 26.9, PaO₂: 83, HCO₃: 17.8, DA-a (O₂): 35.4.

Espirometría forzada con test broncodilatador: FVC 3130 (89%), FEV₁ 2600 ml (86%), Cociente 83%.

Prueba broncodilatadora negativa.

Radiografía de tórax: Rx tórax: infiltrados basales en vidrio deslustrado. No consolidaciones. Hilios pulmonares ligeramente aumentados de tamaño.



Figuras 1 y 2. Radiografía de tórax posteroanterior (derecha) y lateral (izquierda): Podemos apreciar las zonas basales con patrón en vidrio deslustrado.

DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA:

- DISNEA A ESTUDIO ASOCIADA A INFILTRADOS EN VIDRIO DESLUSTRADO BASALES, INDICE CARDIOTORÁCICO AUMENTADO Y SIGNOS DE INSUFICIENCIA CARDIACA DERECHA.
- SE SOLICITA: Analítica, TC de tórax, pruebas funcionales con DLCO, ECG y ecocardiograma.

SEGUIMIENTO EVOLUTIVO:

Primera revisión (Enero 2014): Continúa con disnea de moderados esfuerzos (mMRC: 1-ocasionalmente 2). Rehistoriando a la paciente refiere que con el frío se le ponen los dedos de los manos amoratados. Niega rash cutáneo o síntomas que sugieran fotosensibilidad.

Exploración física: ACP: Crepitantes húmedos en bases aumentados respecto a primera consulta. Sin claro ritmo de galope. En miembros inferiores han aparecido edemas perimaleolares que no estaban previamente. Resto de la exploración sin cambios.

Analítica: Hb 14.8; Hto 46; VCM 91, HCM 29; Leucos 11100 (62%PMN/27%Linfos/2% Eos); Plaquetas: 170000; Glucosa 102; Creatinina 0.8; Urea 32, Bb 0.5; Na 139; K 4.6; Colesterol 181; Triglicéridos 84; Colesterol 100; Ab 4; GPT 24; GOT 20; FA 195; GGT 27; PCR 4.

ECG: RS, falta de progresión R anterior, T negativa asimétrica V1-V3 y trastornos difusos de la repolarización que sugieren sobrecarga de cavidades derechas.

Ecocardiograma: VI no dilatado, no hipertrófico, septo rectificado por aumento de presiones en cavidades derechas, FEVI conservada. Patrón de llenado de déficit de la relajación. Cavidades derechas dilatadas (AD 31 cm², VD 40 mm) con VD disfuncionante (TAPSE 16mm). No valvulopatía mitroaórtica. IT leve moderada que permite estimar PSAP de 70mmHg (probablemente infraestimada, no se visualiza bien el final de la curva). Resto sin hallazgos.

Pruebas Funcionales Respiratorias: Espirometría y volúmenes estáticos dentro de la normalidad. Difusión CO: DLCO 59%; KCO: 64%

Test de marcha 6 minutos: 405 mt; SaO₂ inicial: 99%; SaO₂ final 90%; SaO₂ media: 92.4%; FC basal 88 lpm; FC máxima 128 lpm: No disnea y fatiga de extremidades inferiores al final de la prueba.

Resumen valoración por reumatología: Autoinmunidad con ANA positivos, sin artralgias. Síntomas sugestivos de fenómeno de Raynaud. Capilaroscopia normal. Tratamiento: Medidas físicas de protección.

TAC tórax sin contraste: Sin alteraciones significativas en campos pulmonares salvo una sutil inhomogeneidad del parénquima en las bases pulmonares de dudosa significación clínica, que pudieran traducir discretas áreas de atrapamiento aéreo. Presencia de numerosos ganglios milimétricos mediastínicos (prevasculares, paraaórticos y paratraqueales, subcarinales, epicárdicos e hilar izquierdo), todos ellos de morfología ovalada y, por tanto, radiológicamente inespecíficos. Ganglios cervicales en los niveles IV izquierdos, VI y VII sin criterios adenopáticos. No se observa derrame pleural ni pericárdico. Sin alteraciones óseas.

Conclusión: sin alteraciones de interés. Se descarta la presencia de EPID.

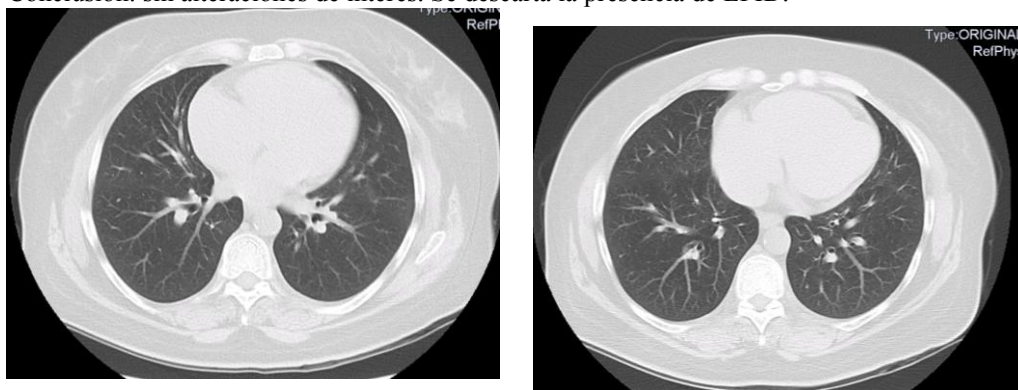


Figura 3 (izquierda) y Figura 4 (derecha): TC de tórax sin contraste en en ventana de pulmón. Podemos observar el aumento de la trama peribroncovascular en bases pulmonares.

Con estos resultados se solicita nueva analítica con estudio de autoinmunidad, trombofilias, hormonas tiroideas, serología de VIH, virus hepatotropos, alfa1-antitripsina, IgE total, proBNP, angio-TC y valoración por reumatología.

Segunda revisión (Febrero-2014): Disnea en aumento, actualmente de moderados y mínimos esfuerzos en ocasiones (mMRC 2) en el último mes. Niega tos expectoración.

Exploración física: ACP: Crepitantes húmedos en bases que persisten respecto a estudio previo. Rítmica con desdoblamiento claro de segundo ruido (ritmo de galope). Aumento de edemas en miembros inferiores hasta un tercio de las piernas.

Analítica:

- Autoinmunidad: ANA 1/640 (Nuclear Dots); acDNAn, Acs nucleares extraíbles (ENA), ANCA, Antifosfolípido, anticardiolipina, FR, C3, C4: Negativos
- Estudio de trombofilias: Negativo. Coagulación Normal.
- Serología de VIH negativa. Virus hepatotropos negativos.
- Otros: PCR: <4. TSH : 5.5 mU/L (0.35-5.5) Alfa1 AT: 145 (Normal) IgE: 113 (0-100) NTproBNP: 131 pg/ml.

Angio-TC de arterias pulmonares: No se observan defectos de repleción en el tronco de la arteria pulmonar, ramas principales, lobares, segmentarias ni subsegmentarias. Tampoco se observa alteraciones intersticiales ni en el parénquima pulmonar. Dilatación arterial (tronco arterial pulmonar: 4 cm, rama principal derecha: 2.7cm, rama principal izquierda: 2.7 cm); distalmente, las ramas lobares tienen un diámetro normal, y alguna (rama lobar superior izquierda, que un calibre disminuido, aunque no se observan datos de TEP crónico.

Llama la atención la dilatación de la aurícula derecha y la rectificación del tabique interventricular que probablemente indique sobrecarga derecha. No hay derrame pleural ni pericárdico ni evidencia de adenopatías. Conclusión: No se observan signos de TEP. Crecimiento de la arteria pulmonar por hipertensión pulmonar conocida.

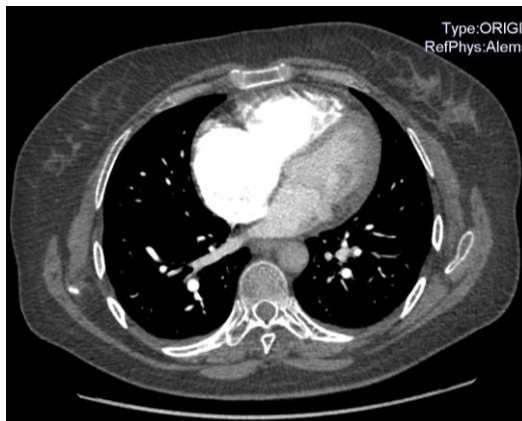
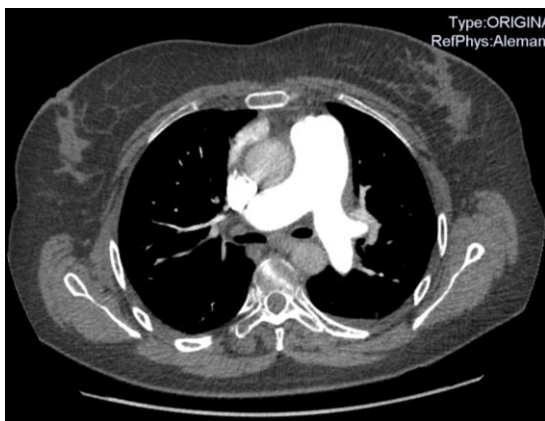


figura 5 (izquierda) y figura 6 (derecha) : Estudio de angio TC, en ventana mediastínica. Apreciamos en la figura 5 el aumento de calibre de la arteria pulmonar y de sus dos ramas principales. En la figura 6 se aprecia la importante dilatación de las cavidades derechas, llama la atención la importante dilatación de la aurícula derecha y la rectificación del tabique interventricular sin prolapsarse hacia la derecha lo que sugiere aumento de presiones en el lado derecho.

Actitud: Ante la presencia de datos de hipertensión pulmonar arterial severa con disfunción VD y dada la rápida evolución de la clínica de disnea en pocos meses, se remite el caso para cateterismo derecho que confirme y establezca la severidad de la misma y se inicia tratamiento con diuréticos por sospecha de

insuficiencia cardiaca de predominio derecho. En ausencia de datos concluyentes de conectivopatía en este momento se trataría de una HTP idiopática clase funcional III pendiente de cateterismo derecho.

Conclusión del caso (Marzo-2014):

-Ecocardiografía: VI de dimensiones normales. Septo interventricular rectificado. FE conservada. AD dilatada. VD dilatado con disfunción sistólica severa (TAPSE de 9-10 mm). Válvulas mitral y aórtica de morfología normal. IM leve. IT moderada por dilatación del anillo con PSAP estimada de 95-100 mmHg. Se administra suero salino agitado sin que se aprecien paso de burbujas a cavidades izquierdas, ni basal ni tras Valsalva.

- Cateterismo cardiaco derecho: RVS 34 Unidades Wood. PAP media 74 mmHg (S 126, D 45), PCP: 9 mmHg. Gasto cardiaco 4.23 l/min, Índice cardiaco 2.05 l/min/m². Test vasodilatador agudo negativo.

Se realiza cateterismo cardiaco derecho que se confirma la presencia de hipertensión pulmonar idiopática. Dado el diagnóstico y la clase funcional iniciamos doble terapia vasodilatadora pulmonar (Ambrisentan 5 mg al día y Sildenafil inicialmente a 20 mg cada 8 horas que se aumenta a 40 miligramos cada 8 horas tras objetivar que no presenta complicaciones). Además, se inicia anticoagulación oral.

Juicio clínico definitivo:

- HIPERTENSIÓN PULMONAR ARTERIAL IDIOPÁTICA CF III CON CRITERIOS DE ALTO RIESGO.
- INSUFICIENCIA CARDIACA DE PREDOMINIO DERECHO SECUNDARIA A HIPERTENSIÓN PULMONAR SEVERA.

DISCUSIÓN DEL CASO: Inicialmente nos encontramos una paciente con disnea progresiva de meses de evolución. En este caso se trata de una disnea crónica (al menos un año de evolución). La disnea de la paciente parece que se ha instaurado de forma progresiva sin cambios significativos a lo largo del día y ha asociado en alguna ocasión dolor torácico atípico que ha mejorado con el reposo.

Entre sus antecedentes llama la atención el hábito tabáquico asociado a tos crónica, pero sin expectoración con algún episodio de sibilancias que podría orientar a una sospecha de asma/hiperreactividad bronquial. Además tenemos un estudio de sueño con un SAHS leve y una síndrome de Graves-basedow tratado con tiroidectomía (hipotiroidismo?) que podrían explicar la disnea. La exploración física sin embargo orienta a insuficiencia cardíaca con un ritmo de galope y un reflujo hepato-yugular asociado a unos crepitantes finos en bases. Con estos datos realizamos unas pruebas básicas para orientar si efectivamente se trata de un síndrome de insuficiencia cardiaca además de intentar descartar el diagnóstico de asma/hiperreactividad bronquial.

Se realiza una espirometría que es normal con test broncodilatador negativo. Una radiografía de tórax con infiltrados bibasales en vidrio deslustrado muy sutiles en la que aprecio un aumento del índice cardio-torácico a expensas de cavidades derechas. En la gasometría arterial basal el gradiente alveolo-arterial aumentado orienta junto con los datos previos a descartar cardiopatía y a profundizar en el diagnóstico de patología parenquimatosa pulmonar. Por este motivo se solicita la ecocardiografía, ECG y se completa el

estudio respiratorio con un TC de tórax simple, una analítica, pruebas funcionales completas con test de marcha.

El resultado de la ecocardiografía da un cambio importante al caso clínico ya que la prueba informa de una hipertensión pulmonar severa. Se decide en ese momento orientar el proceso diagnóstico hacia el estudio de esa hipertensión pulmonar.

La hipertensión pulmonar se define por presiones media en la arteria pulmonar (PmAP) ≥ 25 mmHg en reposo, evaluadas por cateterismo cardíaco derecho. La clasificación actual de la hipertensión pulmonar consiste en 5 grupos de patologías con similares formas de presentación clínica, hallazgos patológicos y estrategias terapéuticas (tabla 1).

1. Hipertensión arterial pulmonar	3. Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedades pulmonares/hipoxia
1.1. Idiopática	3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
1.2. Heredable	3.2. Enfermedad intersticial pulmonar
1.2.1. Mutación en BMPR2	3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo
1.2.2. Otras mutaciones	3.4. Trastornos respiratorios del sueño
1.3. Inducida por drogas y toxinas	3.5. Trastornos de hipoventilación alveolar
1.4. Asociada con:	3.6. Exposición crónica a grandes alturas
1.4.1. Enfermedad del tejido conectivo	3.7. Enfermedades del desarrollo pulmonar (tabla web 3)
1.4.2. Infección por el VIH	4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y otras obstrucciones de arterias pulmonares
1.4.3. Hipertensión portal	4.1. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
1.4.4. Cardiopatías congénitas (tabla 6)	4.2. Otras obstrucciones de arterias pulmonares
1.4.5. Esquistosomiasis	4.2.1. Angiosarcoma
1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar/hemangiomatosis capilar pulmonar	4.2.2. Otros tumores intravasculares
1'.1. Idiopática	4.2.3. Arteritis
1'.2. Heredable	4.2.4. Estenosis congénita de arterias pulmonares
1'.2.1. Mutación en EIF2AK4	4.2.5. Parásitos (hidatidosis)
1'.2.2. Otras mutaciones	5. Hipertensión pulmonar de mecanismo desconocido y/o multifactorial
1'.3. Inducida por drogas, toxinas y radiación	5.1. Trastornos hematológicos: anemia hemolítica crónica, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía
1'.4. Asociada con:	5.2. Trastornos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis
1'.4.1. Enfermedad del tejido conectivo	5.3. Trastornos metabólicos: enfermedades de depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos
1'.4.2. Infección por el VIH	5.4. Otros: microangiopatía trombótica tumoral pulmonar, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica (con o sin diálisis), hipertensión pulmonar segmentaria
1''. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido	
2. Hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda	
2.1. Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo	
2.2. Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo	
2.3. Valvulopatías	
2.4. Obstrucción del tracto de entrada/salida del ventrículo izquierdo congénita/adquirida y miocardiopatías congénitas	
2.5. Estenosis congénita/adquirida de las venas pulmonares	

BMPR2: gen del receptor de proteínas morfogenéticas óseas tipo 2; EIF2AK4: gen del factor de iniciación de la traducción de alfacinasa 4; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 1: Clasificación de la hipertensión pulmonar. Modificado de Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Rev Esp Cardiol. 2016;69(2):177.e1-e62 Artículo especial.

Una vez se ha establecido la hipertensión pulmonar por ecocardiografía debemos descartar enfermedad cardíaca izquierda (HP grupo 2) y enfermedad respiratoria crónica (HP grupo 3). Las pruebas funcionales tienen un descenso de la difusión moderado con volúmenes y espirometría normal, con un parénquima normal por lo que descarta casi todo el grupo 3, aunque nos quedaría la valoración de la patología de sueño si bien es verdad que tiene un IAH leve. Respecto al grupo 2 el ecocardiograma y el TC descartan ese grupo.

Con los resultados de las pruebas en la primera revisión, se rehistoria a la paciente encontrándose datos de fenómeno de Raynaud por lo que se remite a reumatología para valoración de conectivopatía y se solicita estudio de autoinmunidad para descartar entre otras la esclerodermia y LES. Además, la gammagrafía

pulmonar de ventilación-perfusión o en su defecto un angio TC como en este caso, se utiliza para descartar enfermedad tromboembólica y reevaluar el parénquima. Para terminar el estudio del grupo 4 se solicita, estudio de trombofilias, anti-cardiolipina, anticoagulante lúpico, anticuerpos antifosfolípido, y para completar el estudio del grupo 1 serología de virus hepatotropos y VIH.

Es importante en este momento realizar una valoración del riesgo de la hipertensión pulmonar mediante una serie de variables clínicas, funcionales, analíticas y ecocardiográficas que tienen valor pronóstico y nos informan de la probabilidad que tiene de morir a causa de la hipertensión pulmonar (tabla 2). La paciente tendría, por la evolución de la disnea, la progresión de los edemas en miembros inferiores, la distancia recorrida en el test de marcha, la sobrecarga derecha en el ECG y los parámetros ecográficos un alto riesgo de mortalidad.

Determinantes pronósticos	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
Fallo cardíaco derecho	Ausente	Ausente	Presente
Progresión de los síntomas	No	Lento	Rápido
Síncopes	No	Ocasional	Repetidos
Clase funcional	I, II	III	IV
Test de 6 minutos	> 440 m	160 m-440 m	< 160 m
Test de esfuerzo cardiopulmonar	VO máx > 15 ml/kg/min	VO máx 11-15 ml/kg/min	VO máx < 11 ml/kg/min
Pro-BNP ng/l	< 300	330-1.400	> 1.400
Ecocardiograma	Área AD < 18 cm ² No derrame	Área AD 18-26 cm ² No/mínimo derrame	Área AD > 26 cm ² Derrame pericárdico
Cateterismo	PAD < 8 mmHg IC ≥ 2,5 l/m/m ²	PAD 8-14 mmHg IC 2-2,4 l/m/m ²	PAD > 14 mmHg IC < 2 l/m/m ²

AD: aurícula derecha; IC: índice cardíaco; PAD: presión aurícula derecha; VO: consumo máximo de oxígeno.

Tabla 2: Evaluación del riesgo de mortalidad en hipertensión pulmonar. Extraído de Adolfo Baloira Villar. Manual SEPAR de neumología y cirugía torácica. Sección VIII. Patología vascular pulmonar. Capítulo 6. Hipertensión Pulmonar.

En la segunda revisión, al no existir defectos de perfusión se descarta el tipo 4 y además el parénquima y todas las pruebas analíticas son negativas salvo una elevación de anticuerpos antinucleares. Por este motivo es evaluada por reumatología no encuentra en este momento datos sugestivos de enfermedad sistémica. Por ahora continúa teniendo un riesgo elevado por la progresión clínica rápida y la dilatación de cavidades que también se objetiva en el angio-TC.

Con los resultados de todas las pruebas que descartan patologías de los grupos 2,3 y 4 estamos orientados hacia una hipertensión pulmonar idiopática. Dentro de este grupo tenemos que valorar los fármacos y tóxicos que se asocian con hipertensión pulmonar con los que la paciente no ha tenido contacto. El siguiente paso es solicitar una prueba que nos confirme el diagnóstico de una tipo 1.

Con este objetivo, se remite a la paciente a unidad de referencia para el diagnóstico hemodinámico con cateterismo cardíaco derecho que debe realizarse en una unidad experta. El resultado de la prueba nos

confirma el diagnóstico con RVS 3,4 Unidades Wood, una PAP media 74 mmHg y una presión de enclavamiento de 9 mmHg.

Nos falta, dentro del grupo 1 descartar la causa genética, que se realiza cuando exista agregación familiar o sospecha clínica, en el cual se estudian mutaciones del gen BMPR23-5 (se realizó a posteriori en la unidad especializada y se descartó). El diagnóstico de enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) o de hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP) dentro del grupo 1 se basará en datos clínicos, capacidad de difusión de CO muy reducida, hipoxemia grave y hallazgos compatibles en la TC de alta resolución que no se presentaban en nuestro caso. Recientemente se ha asociado con la presencia de mutaciones en el gen EIF2AK4.

Con los resultados de las pruebas y la evolución clínica tenemos el diagnóstico de **hipertensión pulmonar idiopática de riesgo alto**. En esta entidad, además de en la hereditaria y en la asociada a fármacos se efectuará una prueba vasodilatadora con óxido nítrico o epoprostenol iv durante el cateterismo derecho, que tiene implicaciones en el tratamiento. Dicha prueba es positiva cuando la PAPm desciende ≥ 10 mmHg hasta alcanzar un valor ≤ 40 mmHg, sin que disminuya el gasto cardiaco. En nuestro caso la prueba vasodilatadora que se realizó durante el cateterismo que nos da el diagnóstico es negativa.

En la hipertensión pulmonar idiopática con clase funcional I-II-III se recomienda el uso de tratamiento en mono o en biterapia preferentemente de tratamiento oral y en clase funcional IV de tratamiento iv (epoprostenol) solo o en combinación. En este caso se decide dada la clase funcional III asociada a factores pronósticos de alto riesgo, iniciar doble terapia oral con sildenafil y ambrisentan asociado a anticoagulación oral que está indicada en casos idiopáticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Algoritmos en bronconeumología. 3ª edición. Jaime Corral Peñafiel. Capítulo 2: Algoritmos en disnea. Capítulo 12: Algoritmos diagnósticos y tratamiento en hipertensión pulmonar.
2. Manual diagnóstico y terapéutico en neumología. Neumosur 3ª edición José Gregorio Soto Campos. Capítulo 21. Valoración del paciente con disnea. Escalas de medición. Capítulo 44. Hipertensión pulmonar
3. Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Grupo de Trabajo Conjunto para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Respiratory Society (ERS). Rev Esp Cardiol. 2016;69(2):177.e1-e62.
4. Joan Albert Barberà Et al. Guía de diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar: resumen de recomendaciones. Arch Bronconeumol. 2018;54(4):205-215.
5. Pilar Escribano Subías. Miguel Ángel Gómez Sánchez. Protocolos de Actuación en Hipertensión Pulmonar. Edición 2014.
6. Adolfo Balóira Villar. Manual SEPAR de neumología y cirugía torácica. Sección VIII. Patología vascular pulmonar. Capítulo 6. Hipertensión Pulmonar.

HIPERTENSIÓN PULMONAR SECUNDARIA A ENFERMEDAD PULMONAR/HIPOXIA (TIPO III)

Dra. Cristina María Carrasco Carrasco. Neumología Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla.

1. INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) es un trastorno fisiopatológico que puede encontrarse en numerosas entidades clínicas y puede complicar la mayoría de las enfermedades cardiovasculares y respiratorias.

Se define como un aumento de la presión arterial pulmonar (PAP) media (PAPm) ≥ 25 mmHg en reposo, calculada mediante cateterismo cardiaco derecho (CCD).

La World Health Organization (WHO) clasifica a las diferentes entidades en 5 grupos según sus características clínicas, hallazgos patológicos, características hemodinámicas y estrategia de tratamiento.

El grupo 1 lo componen pacientes con HP precapilar, el grupo 2 pacientes con enfermedad del hemicorazón izquierdo, el grupo 3 enfermedades pulmonares y/o hipoxia, el grupo 4 es secundario a enfermedad tromboembólica crónica y el grupo 5 por mecanismos multifactoriales no aclarados.

En este tema nos centraremos en la HP secundaria a enfermedades pulmonares/hipoxia o grupo 3.

2. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La HP secundaria a enfermedades pulmonares o condiciones que causen hipoxia pertenece al grupo 3 de la clasificación clínica de la HP y son la segunda causa de HP; las que se asocian con más frecuencia son la EPOC, la enfermedad pulmonar intersticial y la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema.

- ❖ Clasificación clínica de la HP: HP secundaria a enfermedades pulmonares/hipoxia o grupo 3:
 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
 - Enfermedad intersticial pulmonar
 - Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo
 - Trastornos respiratorios del sueño
 - Trastornos de hipoventilación alveolar
 - Exposición crónica a grandes alturas
 - Enfermedades del desarrollo pulmonar:
 - Hernia diafragmática congénita
 - Displasia broncopulmonar
 - Displasia capilar alveolar (DCA)
 - DCA con mal alineamiento venoso
 - Hipoplasia pulmonar (“primaria” o ”secundaria”)
 - Anomalías de las proteínas surfactantes
 - Glucogenosis intersticial pulmonar
 - Proteínosis alveolar pulmonar
 - Linfangiectasia pulmonar

- ❖ Clasificación hemodinámica de la hipertensión pulmonar causada por enfermedad pulmonar:

Terminología	Hemodinámica (cateterización cardiaca izquierda)
EPOC/EPID/CFPE sin HP	PAPm<25mmHg
EPOC/EPID/CFPE con HP	PAPm≥25mmHg
EPOC/EPID/CFPE con HP grave	PAPm>35mmHg o ≥25mmHg en presencia de bajo gasto cardiaco (índice cardiaco<2,5l/min) no explicado por otras causas

CFPE: combinación de fibrosis pulmonar y enfisema; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; HP: hipertensión pulmonar; PAPm: presión arterial pulmonar media. Modificada de ESC/ERS 2015. Rev Esp Cardiol. 2016;69(2):177.e1-e62

3. EPIDEMIOLOGÍA Y GENÉTICA

La gravedad de la HP parece estar relacionada con la magnitud de la hipoxemia, la hipercapnia y la obstrucción del flujo de aire.

En la mayoría de los pacientes, la HP es de grado leve o moderado (PAPm 25-35mmHg) como en la EPOC grave o en la enfermedad pulmonar intersticial. La presencia de HP severa (PAPm ≥ 35 mmHg) es poco habitual, observándose con mayor frecuencia en la combinación de fibrosis pulmonar y enfisema donde la prevalencia de HP es alta. La prevalencia de HP es probablemente más baja en pacientes con EPOC leve-moderada, pero los datos de cateterismo cardiaco derecho (CCD) están menos disponibles en esta población y la mayoría de las estimaciones se obtienen por ecocardiografía.

El polimorfismo genético puede contribuir a la determinación de la gravedad de la HP en pacientes hipoxémicos con EPOC.

Respecto a pacientes con apnea del sueño (SAHS) la mayoría de los estudios sugieren prevalencias de HP del 20 al 40%, aunque las estimaciones pueden ser inexactas, ya que muchos pacientes también tienen EPOC y/o enfermedad cardíaca izquierda, lo que también puede contribuir al desarrollo de HP. En la mayoría de los casos, la HP es leve. Los factores de riesgo para HP identificados en los estudios realizados incluyen la enfermedad pulmonar comórbida, hipoxemia diurna, aumento del índice de hipopnea apnea (IAH) y síndrome de hipoventilación por obesidad.

4. PATOLOGÍA

Los distintos grupos de HP se distinguen por tener características patológicas diferentes.

Respecto al grupo 3, la etiología de la que tenemos mayor evidencia en el momento actual es la vasoconstricción pulmonar hipóxica junto a la remodelación del lecho vascular pulmonar.

Comenzaría con hipertrofia de la media, proliferación fibrótica obstructiva en la íntima de la AP distal y musculación de arteriolas, más tarde la matriz anormal de colágeno se deposita dentro de la adventicia. Se

crea que esta remodelación obliterante conduce a menos vasos sanguíneos periféricos y, en consecuencia, aumenta la resistencia vascular periférica que se observa en la HP.

Otros mecanismos biopatológicos implicados serían el estrés mecánico de los pulmones hiperinsuflados, la pérdida de capilares, la inflamación y los efectos tóxicos del humo del tabaco. También hay datos que sostienen cierto desequilibrio entre vasoconstrictores y vasodilatadores derivados del endotelio como son el óxido nítrico, la prostaciclina, el tromboxano, la proteína C reactiva, el factor de necrosis tumoral alfa, el factor de crecimiento transformante beta y el factor de crecimiento endotelial.

La mayoría de los datos provienen de pacientes con EPOC, pero es probable que estos mecanismos sean comunes entre los pacientes del grupo 3, estando además otros mecanismos específicos de la enfermedad involucrados en el desarrollo de la HP.

Los polimorfismos genéticos podrían explicar la variabilidad en la prevalencia de HP entre los pacientes con EPOC. Por ejemplo, en un estudio se observó que los pacientes con EPOC hipoxémica que portan el polimorfismo del gen transportador de serotonina LL presentaron una PAPm más alta que aquellos con la variante LS o SS.

Los pacientes con HP asociada a fibrosis pulmonar idiopática pueden tener un fenotipo vascular anormal, caracterizado por perfiles de expresión génica aberrantes que promueven la remodelación vascular.

En cuanto a pacientes con trastornos respiratorios relacionados con el sueño se cree que la patogénesis se debe a la vasoconstricción pulmonar hipóxica en respuesta a los episodios de hipoxia intermitente, las variaciones en la frecuencia cardíaca y gasto cardíaco, las presiones intratorácicas muy negativas que aumentan el retorno venoso incrementando el flujo sanguíneo pulmonar y una elevada presión de llenado del corazón izquierdo asociado a una disminución del gasto cardíaco que favorece un aumento de la presión venosa pulmonar.

5. EVALUACIÓN CLÍNICA

El proceso diagnóstico necesita un alto índice de sospecha para la detección de HP en pacientes con enfermedades pulmonares, ya que muchos de los síntomas de éstas son similares a los de la HP que producen (por ejemplo, disnea de esfuerzo, fatiga, letargo).

Durante la consulta inicial o el seguimiento de los pacientes con enfermedad pulmonar crónica o hipoxemia, se les realiza además de una historia clínica y un examen físico detallados alguna prueba de imagen como la radiografía de tórax y/o tomografía computarizada de tórax y pruebas de función pulmonar.

Con ello, los siguientes hallazgos nos deberían hacer considerar la posibilidad de que nuestro paciente presente HP asociada:

- Disnea o hipoxemia de esfuerzo que no se explica completamente por el grado de enfermedad pulmonar o la gravedad del trastorno subyacente del sueño.

- Disminución rápida de la oxigenación arterial tras el ejercicio.
- Características clínicas que sugieran insuficiencia cardíaca derecha, como: dolor torácico por esfuerzo, presíncope o síncope, incremento en la intensidad del componente pulmonar del segundo ruido cardíaco comparado con el componente aórtico, transmisión del componente pulmonar del segundo ruido cardíaco al ápex cardíaco, presión venosa yugular elevada, edema periférico, electrocardiograma con desviación del eje a la derecha, agrandamiento de la aurícula derecha y/o hipertrofia ventricular derecha.
Sin embargo, en pacientes con enfermedad pulmonar, el edema periférico no indica necesariamente insuficiencia del VD, ya que puede ser el resultado de los efectos de la hipoxemia y la hipercapnia en el sistema renina-angiotensina-aldosterona.
- Las pruebas de imagen, en particular el TC tórax, pueden mostrar el agrandamiento de las arterias pulmonares, la atenuación de la vasculatura pulmonar periférica o el agrandamiento del ventrículo derecho. Aunque el corte exacto no está claro, se ha demostrado que el diámetro de la arteria pulmonar principal de > 29 mm tiene una sensibilidad del 89% y una especificidad del 83% para el diagnóstico de hipertensión pulmonar.
- Las pruebas de función pulmonar revelan reducciones severas en la capacidad de difusión desproporcionadas a la gravedad del defecto restrictivo u obstructivo.

La ecocardiografía sigue siendo la herramienta diagnóstica no invasiva más utilizada para la evaluación de la HP y sus indicaciones en pacientes con enfermedad pulmonar incluyen la sospecha clínica de HP significativa o la evaluación de cardiopatía izquierda concomitante. Sin embargo, su precisión en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada es baja, por lo que los pacientes con signos clínicos o ecocardiográficos de HP grave o disfunción del VD grave deben ser referidos a un centro especializado en HP y el diagnóstico definitivo ha de basarse en las mediciones obtenidas durante el CCD.

Las indicaciones potenciales del CCD en las enfermedades pulmonares avanzadas son:

- Diagnóstico adecuado o la exclusión de la HP en candidatos a tratamientos quirúrgicos (trasplante, reducción del volumen pulmonar)
- Sospecha de HAP o HPTC
- Episodios de insuficiencia del VD
- Hallazgos ecocardiográficos no concluyentes en casos de sospecha alta de HP.

En cualquier enfermedad pulmonar, la evolución de la HP se acompaña de deterioro de la capacidad de ejercicio, empeoramiento de la hipoxemia y menor supervivencia. La gravedad de la HP se asocia desfavorablemente con la gravedad de la enfermedad pulmonar subyacente. En estos pacientes, los indicadores más comunes de la presencia de HP son una DLCO desproporcionadamente baja y un pCO₂ bajo.

6. TRATAMIENTO

Actualmente no existe un tratamiento específico para la HP asociada a enfermedades pulmonares, ya que hasta el momento no hay ensayos clínicos aleatorizados con fármacos para la HP que demuestren mejoría de los síntomas o de los resultados en pacientes con enfermedad pulmonar.

Todos los pacientes diagnosticados de HP grupo 3 deben:

- Realizar ejercicio en la medida que toleren de forma rutinaria.
- Recibir vacunas de rutina (gripal y neumocócica)
- En caso de ser fumadores abandonar el hábito tabáquico
- Recibir tratamiento con O₂ a largo plazo aquellos con enfermedad pulmonar e HP que estén hipoxémicos, adaptándose las recomendaciones generales para la EPOC.
- Se debe optimizar el tratamiento de la enfermedad pulmonar subyacente.

En la EPOC se ha demostrado una reducción parcial de la progresión de HP con la administración de oxígeno (O₂) a largo plazo. No obstante, la PAP rara vez vuelve a valores normales y no se corrigen las anomalías estructurales de los vasos pulmonares.

En la enfermedad pulmonar intersticial, el efecto del tratamiento con O₂ continuo domiciliario en la HP es menos claro.

No está recomendado el tratamiento con vasodilatadores convencionales, como los bloqueadores de los canales del calcio (BCC), ya que pueden disminuir el intercambio de gases debido a su efecto inhibitorio de la vasoconstricción pulmonar hipóxica. En la fibrosis pulmonar idiopática está contraindicado el uso de ambrisentan y el de riociguat.

Por tanto, el uso de fármacos aprobados para la HAP (Hipertensión Arterial Pulmonar, grupo 1) no está recomendado para pacientes con HP causada por enfermedad pulmonar. Los pacientes con sospecha de HAP y enfermedad pulmonar (caracterizada por anomalías leves del parénquima pulmonar, síntomas insuficientemente explicados por los trastornos mecánicos pulmonares y un «fenotipo hemodinámico de HAP»), es decir, HP grave con resistencia vascular pulmonar (RVP) alta y CO bajo) deben ser tratados de acuerdo a las recomendaciones para la HAP, teniendo presentes las posibles implicaciones de la coexistencia de enfermedad pulmonar para los síntomas y la respuesta al tratamiento.

Los pacientes del grupo 3 con HP leve-moderada requieren medidas generales y seguimiento cada 6 a 12 meses para detectar signos y síntomas de HP progresiva y escalada de la clase funcional; los que tienen HP severa deberían ser remitidos a un centro especializado para una evaluación y manejo adicionales y para su posible inclusión en ensayos clínicos.

El trasplante de pulmón está indicado en pacientes con HP del grupo 3 que progresan a pesar de tratamiento. El efecto de la HP en el resultado del trasplante de pulmón es incierto, hay varios estudios que sugieren que la HP no tiene un impacto adverso en la supervivencia de los pacientes con enfermedad

pulmonar intersticial sometidos a trasplante, sin embargo, los datos generales sugieren que la HP es un factor de riesgo para la mortalidad a los 90 días tras el trasplante de pulmón único y puede conferir además un mayor riesgo de disfunción primaria del injerto en pacientes que se someten al trasplante.

7. RECOMENDACIONES PARA LA HP GRUPO 3

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b	Ref ^c
Se recomienda la ecocardiografía para la evaluación diagnóstica no invasiva de la HP sospechada en pacientes con enfermedad pulmonar	I	C	403,405
Se recomienda ^d remitir a un centro con experiencia a los pacientes con signos ecocardiográficos de HP grave o disfunción del VD grave	I	C	
Para pacientes con HP debida a enfermedad pulmonar, se recomienda un tratamiento óptimo de la enfermedad pulmonar subyacente que incluya oxigenoterapia a largo plazo para pacientes con hipoxemia crónica	I	C	169
Se debería considerar la remisión a un centro con experiencia en HP para el tratamiento individualizado de los pacientes con signos de HP grave o disfunción del VD grave	IIa	C	
No se recomienda el CCD para la HP sospechada en pacientes con enfermedad pulmonar, a menos que pueda suponer una modificación del abordaje terapéutico (trasplante pulmonar, diagnósticos alternativos como HAP o HPTC o potencial inclusión en un ensayo clínico)	III	C	169
No se recomienda el uso de fármacos aprobados para HAP en pacientes con HP causada por enfermedad pulmonar	III	C	411-416

CCD: cateterismo cardiaco derecho; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; HPTC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

^aGrado de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

^dEsta recomendación no es aplicable a pacientes con enfermedad pulmonar terminal a los que no se considere candidatos a trasplante pulmonar.

ESC/ERS 2015. Rev Esp Cardiol. 2016;69(2):177.e1-e62

8. PRONÓSTICO

La evolución suele ser lentamente progresiva y generalmente se asocia con un aumento de la morbimortalidad.

En los pacientes con EPOC, numerosos ensayos han demostrado que la HP afecta negativamente a la supervivencia y que además ésta empeora con la severidad de la HP; similar tendencia tienen los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial. También se ha demostrado que la HP predice un aumento de la hospitalización en pacientes con EPOC.

En el SAHS parece que también hay un descenso de la supervivencia de estos pacientes, demostrando que el tratamiento con presión positiva reduce la presión arterial pulmonar y la resistencia vascular pulmonar sin que se modifique la función pulmonar o la gasometría arterial diurna.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Galiè N, Humberta M, Vachierc JL, et al. Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(2):177.e1-e62
2. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:D34.
3. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:D109.
4. Burrows B, Kettel LJ, Niden AH, et al. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1972; 286:912.
5. Christensen CC, Ryg MS, Edvardsen A, Skjønsberg OH. Relationship between exercise desaturation and pulmonary haemodynamics in COPD patients. *Eur Respir J* 2004; 24:580.
6. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, et al. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:219.
7. Ismail K, Roberts K, Manning P, et al. OSA and pulmonary hypertension: time for a new look. *Chest* 2015; 147:847.
8. Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, et al. The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. *Chest* 2001; 120:369.
9. Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, et al. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 108:1839.
10. Gagermeier J, Dauber J, Yousem S, et al. Abnormal vascular phenotypes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and secondary pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128:601S.
11. Corson N, Armato SG 3rd, Labby ZE, et al. CT-based pulmonary artery measurements for the assessment of pulmonary hypertension. *Acad Radiol* 2014; 21:523.
12. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, et al. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study. *Eur Heart J* 2006; 27:1106.
13. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34:1.
14. F. Campos Rodríguez. 2016. SAS y comorbilidades: HTA y riesgo cardiovascular. En Máster en avances en diagnóstico y tratamiento de los trastornos durante el sueño, 17, SEPAR, UCAM, Campus IMAS.

TROMBOEMBOLISMO PULMONAR (TEP) AGUDO

Dr. Julio César Rodríguez Fernández. Neumología. Hospital de Jerez. Cádiz

La embolia pulmonar aguda (EP) es una forma de tromboembolismo venoso (TEV) que es común y, en ocasiones, mortal. La presentación clínica de la EP es variable y, a menudo, no específica, lo que dificulta el diagnóstico. La evaluación de los pacientes con sospecha de EP debe ser eficiente para que puedan ser diagnosticados y recibir el tratamiento rápidamente para reducir la morbimortalidad asociada. (1)

El EP se refiere a la obstrucción de la arteria pulmonar o una de sus ramas por el material (p. Ej., trombo, tumor, aire o grasa) que se originó en otras partes del cuerpo.

Se estima una incidencia aproximada de TEP de un caso por cada 1.000 habitantes al año, aunque es probable que la incidencia real sea mayor. Según los datos del Ministerio de Sanidad, en España durante el año 2010 se diagnosticaron 22.250 casos de TEP, con una mortalidad durante el ingreso del 8,9%. (2)

La EP se puede presentar de forma aguda, subaguda o crónica:

- Agudo: los pacientes con EP aguda generalmente desarrollan síntomas y signos inmediatamente después de la obstrucción de los vasos pulmonares.
- Subagudo: cuando los pacientes presentan síntomas en los días o semanas posteriores al evento inicial.
- Crónico: desarrollan lentamente síntomas de hipertensión pulmonar.

También se clasifica la EP según la estabilidad hemodinámica. La EP hemodinámicamente inestable es aquella que produce hipotensión (presión arterial sistólica <90 mmHg o una caída en la presión arterial sistólica de ≥ 40 mmHg desde el inicio durante un período > 15 minutos o hipotensión que requiere vasopresores o apoyo inotrópico y no se explica por otras causas como sepsis, arritmia, disfunción ventricular izquierda por isquemia o infarto agudo de miocardio o hipovolemia). Aunque la EP hemodinámicamente inestable a menudo es causada por un trombo grande (es decir, masiva), a veces puede deberse a una EP pequeña en pacientes con enfermedad cardiopulmonar subyacente. Por lo tanto, el término EP "masiva" no necesariamente describe el tamaño de la EP sino su efecto hemodinámico. (1)

La EP hemodinámicamente estable se define como la EP que no cumple con la definición de EP hemodinámicamente inestable. Existe un espectro de severidad dentro de esta población que va desde pacientes que presentan EP pequeña, levemente sintomática o asintomática (también conocida como "EP de bajo riesgo"); los que presentan hipotensión leve o límite que se estabiliza en respuesta a la terapia de fluidos, hasta aquellos que presentan disfunción del ventrículo derecho (también conocida como EP "submasiva" o "riesgo intermedio").

Cuanto a la ubicación anatómica del trombo se puede clasificar en silla de montar, lobar, segmentaria, subsegmentaria. Nos referimos a trombo en silla de montar cuando dicho trombo se aloja en la bifurcación de la arteria pulmonar principal, que a menudo se extiende hacia las arterias pulmonares principales derecha e izquierda. Cuando el trombo está "en tránsito" a través del corazón a menudo se clasifica como una forma de EP, aunque el trombo aún no se haya alojado en una arteria pulmonar. El trombo en tránsito se asocia con una alta mortalidad (hasta un 40%). Los trombos más pequeños que se localizan en las ramas periféricas o subsegmentarias periféricas tienen más probabilidades de causar infarto pulmonar y pleuritis.

Factores de riesgo

Tabla 1
Factores de riesgo para la enfermedad tromboembólica venosa

<i>Riesgo alto</i>
Prótesis o fractura de cadera o rodilla
Cirugía mayor
Politraumatismo
Daño espinal
<i>Riesgo moderado</i>
Inmovilización con férula de escayola de EEI
Ictus con parálisis de EEI
Puerperio
TEP o TVP previa
Fármacos o dispositivos hormonales estrogénicos
Trombofilia
Cáncer
Quimioterapia
Fármacos antipsicóticos
Enfermedad inflamatoria intestinal
Artroscopia de rodilla
Catéteres o dispositivos venosos centrales
<i>Riesgo bajo</i>
Edad avanzada
Cirugía laparoscópica
Reposo cama > 3 días
Viajes prolongados de > 6-8 h
Obesidad mórbida
Varices
Embarazo

EEI: extremidades inferiores; TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

Tabla 1: Factores de riesgo para la EP. (2)

Fisiopatología

Una teoría importante que describe la patogenia del tromboembolismo venoso (TEV), a menudo llamada tríada de Virchow propone que el TEV se produce como resultado de:

- Estasis sanguíneo
- Lesión endotelial vascular
- Hipercoagulabilidad

Respuesta fisiopatológica al EP

Los émbolos pulmonares suelen ser múltiples, con la participación de los lóbulos inferiores en la mayoría de los casos. Una vez que el trombo se aloja en el pulmón, puede ocurrir una serie de respuestas fisiopatológicas:

- **Infarto:** en aproximadamente el 10% de los pacientes, los trombos pequeños se alojan distalmente en los vasos segmentarios y subsegmentarios, lo que da lugar a un infarto pulmonar (3). Es más probable que estos pacientes tengan dolor torácico pleurítico y hemoptisis, que se presume que se debe a una respuesta inflamatoria intensa en el pulmón, pleura visceral y parietal adyacentes.
- **Intercambio gaseoso anormal:** el intercambio gaseoso anormal de la EP se debe por un lado a una obstrucción mecánica y funcional del lecho vascular que altera la relación ventilación/perfusión; y por otro a la inflamación, que produce disfunción del surfactante y atelectasia con consecuente derivación intrapulmonar funcional. Ambos mecanismos causan hipoxemia. También se cree que la inflamación es responsable de estimular el impulso respiratorio que produce hipocapnia y alcalosis respiratoria. La hipercapnia y la acidosis son inusuales en la EP a menos que haya shock.
- **Compromiso cardiovascular:** la hipotensión de EP se debe a la disminución del volumen sistólico y del gasto cardíaco. En pacientes con EP, la resistencia vascular pulmonar (RVP) aumenta debido a la obstrucción física del lecho vascular por el trombo y vasoconstricción hipóxica en las arterias pulmonares. El aumento de la RVP, a su vez, impide el flujo de salida del ventrículo derecho y provoca la dilatación del ventrículo derecho y el aplanamiento o la inclinación del tabique intraventricular. Tanto el flujo disminuido desde el ventrículo derecho como la dilatación del ventrículo derecho reducen la precarga del ventrículo izquierdo, comprometiendo así el gasto cardíaco. Como ejemplo, cuando la obstrucción del lecho vascular pulmonar se acerca al 75%, el ventrículo derecho debe generar una presión sistólica superior a 50 mmHg para preservar el flujo adecuado a la arteria pulmonar [4]. Cuando el ventrículo derecho no puede lograr esto, falla y se produce hipotensión. Por lo tanto, en pacientes sin enfermedad cardiopulmonar subyacente, los trombos grandes y múltiples generalmente son responsables de la hipotensión a través de este mecanismo. En contraste, en pacientes con enfermedad cardiopulmonar subyacente, la hipotensión puede ser inducida por embolias más pequeñas, probablemente debido a una respuesta vasoconstrictora sustancial y/o una incapacidad del ventrículo derecho para generar suficiente presión para combatir la RVP alta.

Clínica

La EP se puede presentar de varias maneras (multifacética), que van desde formas asintomáticas, hasta el shock o la muerte súbita. El síntoma de presentación más común es la disnea seguida de dolor torácico (clásicamente pleurítico, pero a menudo sordo) y tos. También se puede acompañar de ortopnea, dolor y edemas en las piernas, sibilancias y hemoptisis. Sin embargo, muchos pacientes, incluidos aquellos con EP de gran tamaño, tienen síntomas leves o inespecíficos o son asintomáticos.

Las presentaciones menos comunes incluyen arritmias transitorias o persistentes (p. Ej., fibrilación auricular), presíncope, síncope o el colapso hemodinámico.

En el examen físico podemos encontrar: Taquipnea (54 %), hinchazón de la pantorrilla o el muslo, eritema, edema, sensibilidad, cordones palpables (47 %), taquicardia (24 %), crepitantes (18 %), disminución de los sonidos respiratorios (17 %), segundo ruido cardíaco acentuado (15 %), distensión venosa yugular (14 %) o fiebre, simulando una neumonía (3 %) [5].

Diagnóstico

Para la mayoría de los pacientes con sospecha de EP, que están hemodinámicamente estables, sugerimos un algoritmo que combine escalas de probabilidad clínica (criterios de Wells) junto a otras pruebas complementarias: Dímero D, gasometría arterial (la hipoxemia es frecuente aunque no siempre presente – una PaO2 normal no descarta la EP -, se suele asociar de hipocapnia, alcalosis respiratoria y aumento de la diferencia alveolo-arterial de oxígeno) y electrocardiograma (donde frecuentemente encontramos alteraciones inespecíficas como a nivel del segmento ST o inversión de la onda T en DIII, aVF, V1-V4; arritmias supraventriculares, eje desviado a la derecha o bloqueo completo o incompleto de rama derecha. El patrón característico de onda S en DI con onda Q y negatividad de la onda T en DIII (S1Q3T3) aparece solo en el 20 % de los casos). Por último, una prueba de imagen como el Angio-TC o, con menos frecuencia, la Gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión.

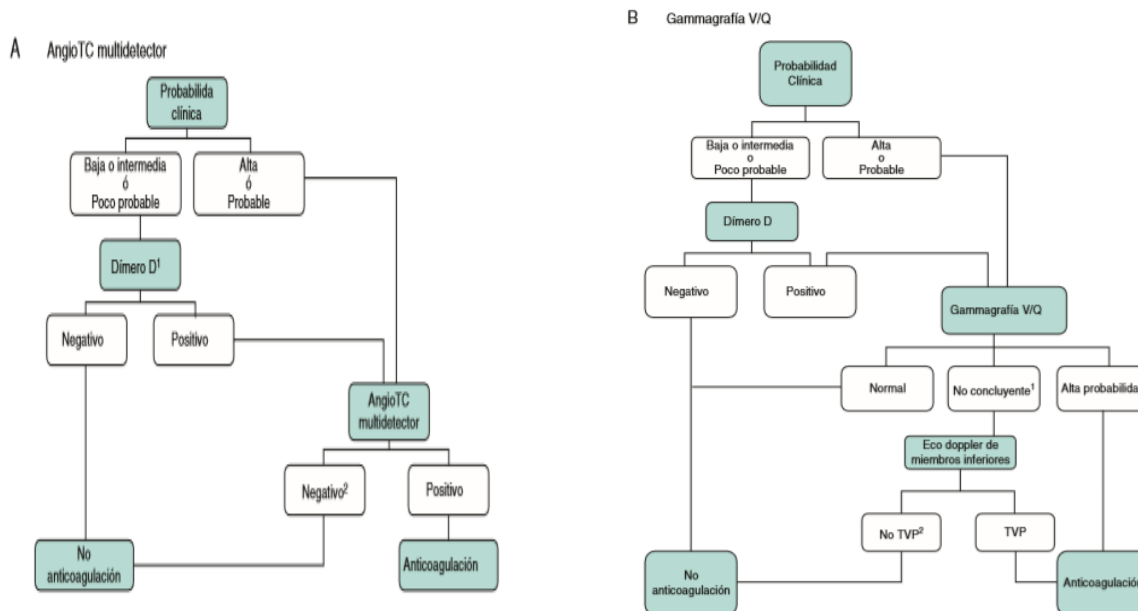


Figura 1: Algoritmo diagnóstico para el paciente estable hemodinámicamente.

Para los pacientes hemodinámicamente inestables y en los que obtener una prueba de imagen diagnóstica puede no ser una alternativa segura, se puede realizar una ecocardiografía o ecografía de miembros inferiores a pie

de cama. El objetivo sería obtener un diagnóstico presuntivo de EP e iniciar rápidamente un tratamiento que puedan salvar la vida del paciente.

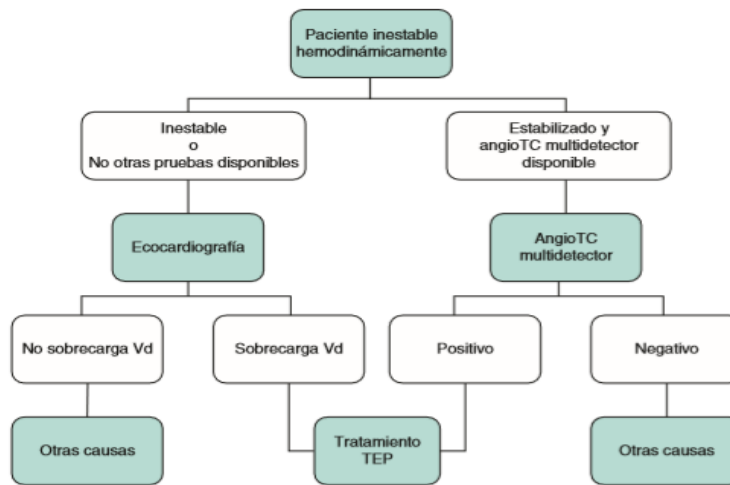


Figura 2: Algoritmo diagnóstico para el paciente inestable con sospecha de TEP.

Estratificación pronóstica de los pacientes con TEP

El factor pronóstico más importante en los pacientes con EP es la situación hemodinámica en el momento del diagnóstico. La EP de alto riesgo se caracteriza por la presencia de hipotensión arterial o shock, supone aproximadamente el 5% de los casos y se asocia a una mortalidad precoz de al menos el 15%. En general se recomienda tratamiento trombolítico para estos pacientes. En los pacientes con EP estables hemodinámicamente podemos encontrar dos subgrupos según el riesgo de mortalidad por todas las causas. El subgrupo de bajo riesgo podría beneficiarse de alta precoz o incluso tratamiento ambulatorio mientras que los de riesgo intermedio deben permanecer hospitalizados, considerando incluso monitorización continua o reperfusión de rescate.

Las herramientas más útiles para seleccionar a pacientes de bajo riesgo con TEP aguda sintomática son las escalas clínicas pronósticas. Las escalas clínicas Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) y PESI simplificada (PESIs), han sido validadas extensamente como herramientas excelentes para la identificación de pacientes con EP de bajo riesgo.

Se sugiere la combinación de pruebas pronósticas (que identifiquen disfunción del ventrículo derecho, isquemia miocárdica, estrés del miocito cardiaco o carga trombótica) para identificar a los pacientes con EP de riesgo intermedio. (6)

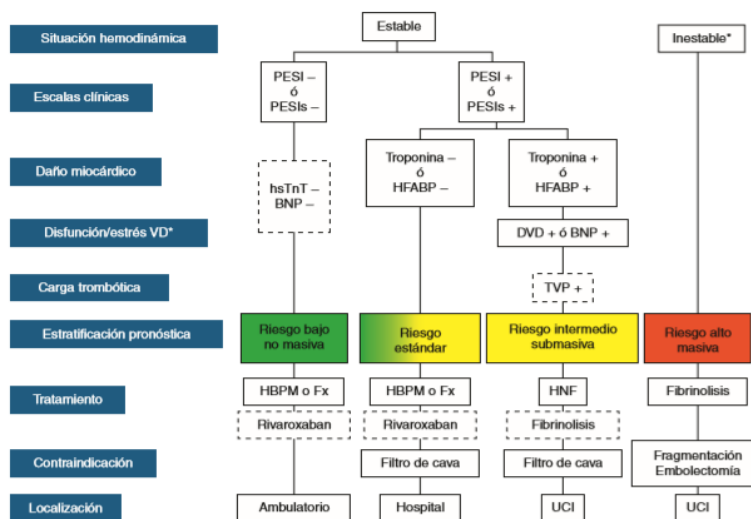


Figura 3. Estratificación pronóstica y tratamiento de la EP en fase aguda.

Tratamiento de la EP en fase inicial (fase aguda y hasta completar 3-6 meses)

El tratamiento inicial de la EP tiene como objetivo la estabilización del paciente, el alivio de los síntomas, la resolución de la obstrucción vascular y la prevención de recurrencias.

En pacientes estables hemodinámicamente con EP aguda se sugiere la utilización de HBPM o fondoparinux frente a la HNF. Se recomienda mantener la anticoagulación parenteral de forma simultánea a la anticoagulación oral, como mínimo 5 días y hasta que el INR sea > 2 durante 24 horas.

En casos de insuficiencia renal grave se debe ajustar la dosis de HBPM a función renal.

Nuevos anticoagulantes orales

Para el tratamiento de la fase aguda y a largo plazo (por ejemplo, los primeros 3-6 meses) de pacientes con TEP sin cáncer, sugerimos el uso de rivaroxaban o apixaban sobre los antagonistas de la vitamina K (6). En el caso de que usemos dabigatran o edoxaban; se debe mantener la anticoagulación parenteral durante al menos los primeros 5 días., y éstos se sugieren sobre los antagonistas de la vitamina K.

Tratamiento fibrinolítico

El tratamiento trombolítico acelera la lisis del coágulo y produce una mejoría hemodinámica más rápida que el tratamiento con HNF.

En pacientes con TEP inestable (shock cardiogénico, hipotensión arterial) y sin riesgo de sangrado se recomienda la administración de tratamiento fibrinolítico sistémico.

En pacientes estables hemodinámicamente con TEP de riesgo intermedio, <75 años y sin riesgo de sangrado se sugiere valorar la administración de tratamiento fibrinolítico.

En pacientes estables con contraindicación para la anticoagulación se recomienda la colocación de un filtro de vena cava inferior.

Pacientes con TEP de alto riesgo y que tienen contraindicación para la fibrinólisis, ha fracasado la fibrinólisis o es probable que el shock produzca la muerte del paciente antes de que la fibrinólisis sea efectiva, se sugiere el uso de técnicas de cateterismo intervencionista o de embolectomía pulmonar si se dispone.

Tratamiento de la EP incidental

Se sugiere anticoagular a los pacientes con TEP incidental de localización segmentaria, lobar o principal.

Tratamiento de la EP a largo plazo

- En pacientes con EP provocada por factores de riesgo transitorios quirúrgicos o no quirúrgicos se recomienda tratamiento anticoagulante durante 3 meses.
- En pacientes con TEP sin factor desencadenante identificado se recomienda tratamiento anticoagulante durante un mínimo de 3-6 meses, y se sugiere valorar tratamiento indefinido en función del balance entre el riesgo de recurrencia y el riesgo de hemorragia.
- En pacientes con cáncer se recomienda tratamiento anticoagulante (HBPM) un mínimo de 3-6 meses y se sugiere que se prolongue si el cáncer está activo.
- Paciente con un segundo episodio de TEP sin factores desencadenantes identificados se recomienda tratamiento anticoagulante indefinido con reevaluación periódica de esta indicación.
- Para la mayoría de los pacientes con EP se recomienda el uso de AVK con un rango terapéutico entre 2-3 en el INR.

Trombosis residual e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

En pacientes con antecedentes de TEP se recomienda no realizar pruebas diagnósticas de imagen para ver si persiste la trombosis residual o la repercusión de los defectos iniciales. Pero si el paciente presenta síntomas o signos sugestivos de HTP se recomienda realizar una ecocardiografía transtorácica de control.

En pacientes con un episodio de TEP sin factor desencadenante se sugiere no realizar pruebas específicas para la búsqueda de neoplasia si no hay clínica o exploraciones complementarias básicas que orienten a la presencia de dicha enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Thompson BT, Kabrhel C. Overview of acute pulmonary embolism in adults. [Monografía en internet]. UpToDate;2018[acceso 2 de noviembre de 2018]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-pulmonary-embolism-in-adults?source=history_widget
- 2- Uresandi F, Monreal M, García-Bragado F, Domenech P, Lecumberri R, Escriban P. Consenso Nacional sobre el diagnóstico, estratificación de riesgo y del tratamiento de los pacientes con tromboembolia pulmonar. Archivos de Bronconeumología. Arch Bronconeumol. 2013; 49(12):354-547.
- 3- Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, Weg JG. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. Chest. 1991;100(3):598.
- 4- Benotti JR, Dalen JE. The natural history of pulmonary embolism. Clin Chest Med. 1984;5(3):403.
- 5- Thompson BT, Kabrhel. Clinical presentation, evaluation, and diagnosis of the nonpregnant adult with suspected acute pulmonary embolism. [Monografía en Internet]. UpToDate;2018 [acceso 4 de noviembre de 2018]. https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-evaluation-and-diagnosis-of-the-nonpregnant-adult-with-suspected-acute-pulmonary-embolism?search=pulmonary%20embolism&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
- 6- Uresandia F, Jiménez D. Actualización del Consenso Nacional sobre el diagnóstico, estratificación de riesgo y del tratamiento de los pacientes con tromboembolia pulmonar. Archivos de Bronconeumología. Arch Bronconeumol. 2016; 56(2):61-62.
- 7- Tapson V, Weinberg A., Treatment, prognosis, and follow-up of acute pulmonary embolism in adults [Monografía en Internet]. [acceso 4 de noviembre de 2018]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/treatment-prognosis-and-follow-up-of-acute-pulmonary-embolism-in-adults?search=pulmonary%20embolism&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
- 8- Otero Candelera, Palomares Jara L. Enfermedad tromboembólica venosa. Diagnóstico y tratamiento. En: Soto G. Manual de diagnóstico y terapéutica en Neumología, 3a edición. Sevilla. Neumosur. 2016. P.477-500
- 9- Moser KM. Venous thromboembolism. Am Rev Respir Dis. 1990 Jan;141(1):235-49,
- 10- Benotti JR, Dalen JE. The natural history of pulmonary embolism. Clin Chest Med. 1984;5(3):403.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA PATOLOGÍA TÍMICA. ABORDAJES QUIRÚRGICOS ACTUALES: CIRUGIA ABIERTA, VIDEOTORACOSCOPIA Y ROBÓTICA.

A. Miastenia Gravis.

B. Timoma y carcinoma tímico.

C. Formas de abordaje quirúrgico e indicaciones.

Dr. Juan Gómez Tabales. Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

1. Introducción

El mediastino se define anatómicamente como el espacio situado entre los dos pulmones lateralmente, por el estrecho torácico a nivel superior, el diafragma inferiormente, el esternón anteriormente, y por la columna vertebral y surco paravertebral posteriormente. A nivel práctico dividimos el mediastino en 3 compartimentos, anterior, medio y posterior. Esto tiene implicaciones importantes para el diagnóstico y el tratamiento de las masas mediastínicas, ya que las lesiones específicas tienen predilección por un compartimento determinado (Figura 1). En adultos, en torno al 50-55% de las tumoraciones mediastínicas se originan en mediastino anterior, en torno al 20-25% en el medio y una cifra similar para el compartimento posterior. Aunque más de dos tercios de las masas mediastínicas son benignas, la predilección por la malignidad es mayor en el mediastino anterior (60%), en comparación con el 30% en el mediastino medio y el 15% en el compartimento posterior.

Anterior	Middle	Posterior
Thymoma	Lymph node metastasis	Neurogenic tumor
Germ cell tumor	Lymphoma	Bronchogenic cyst
Lymphoma	Granuloma	Enteric cyst
Intrathoracic goiter	Bronchogenic cyst	Meningocele
Thymic cyst	Enteric cyst	
Carcinoma	Pericardial cyst	
Parathyroid adenoma		
Lipoma		
Lymphangioma		

En este texto nos vamos a centrar en la patología de la glándula tímica, prestando especial atención al timoma y su asociación a miastenia gravis (MG) y al carcinoma tímico, así como en los diferentes abordajes quirúrgicos disponibles en la actualidad. En un último apartado expondré la experiencia desarrollada en nuestro centro en los últimos años con la cirugía robótica.

2. Miastenia Gravis (MG).

La MG tiene una prevalencia de 20 por 100,000 habitantes. Se estima que 60,000 personas en los Estados Unidos tienen esta enfermedad. Presenta 2 picos de más incidencia, uno en la 3ª-4ª década de la vida y otro en la 8ª década. Es más común en mujeres en una proporción de casi 2:1.

Se trata de enfermedad autoinmune mediada por autoanticuerpos que provoca debilidad de la musculatura esquelética debido a alteración en la unión neuromuscular e implicando a grupos musculares específicos. Su distribución es generalmente bulbar, ocular, en extremidades proximales, cuello y, en situaciones de crisis miasténica a musculatura respiratoria. Esta debilidad tiende a ser más acusada con movimientos repetitivos y a mejorar con el descanso. La mayoría de los pacientes presentan ptosis por debilidad de la musculatura ocular, siendo este síntoma el único presente en aproximadamente el 20% de los pacientes.

Existen diferentes escalas para valorar la gravedad clínica de la MG, entre ellas la más aceptada es la de MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*) (Tabla 1):

Clasificación Clínica MGFA

Clase I	Cualquier grado debilidad de la musculatura ocular que impida cerrar los ojos, el resto de la musculatura es normal
Clase II	Debilidad ligera que no afecte a músculos oculares
IIa	Predomina afectación de musculatura axial de las extremidades, puede haber algún grado de afectación de musculatura orofaríngea
IIb	Predomina la afectación de musculatura orofaríngea, respiratoria o ambas. Puede haber algún grado de afectación de musculatura axial de extremidades.
Clase III	Cualquier debilidad de la musculatura ocular, puede tener debilidad de músculos extraoculares
IIIa	Predomina afectación de musculatura axial de las extremidades, puede haber algún grado de afectación de musculatura orofaríngea
IIIb	Predomina la afectación de musculatura orofaríngea, respiratoria o ambas. Puede haber algún grado de afectación de musculatura axial de extremidades.
Clase IV	Debilidad severa de músculos extraoculares, asociado o no a debilidad de musculatura ocular
IVa	Predomina afectación de musculatura axial de las extremidades, puede haber algún grado de afectación de musculatura orofaríngea
IVb	Predomina la afectación de musculatura orofaríngea, respiratoria o ambas. Puede haber algún grado de afectación de musculatura axial de extremidades.
Clase V	Intubación orotraqueal con ventilación mecánica o sin ella. El uso de sondas de alimentación sin intubación correspondería a IVb

La relación de la glándula tímica con la patogenia de la MG no está del todo aclarada, aunque se sabe que la mayoría de los pacientes con MG presentan algún grado histológico de alteración en la glándula tímica: 70-80% presentan hiperplasia, 10-15% timoma, y el resto otras alteraciones. Por ello, ante el diagnóstico o sospecha de un paciente con MG, es fundamental realizar pruebas de imagen torácica (Rx, TAC, RMN...).

En cuanto al tratamiento quirúrgico de la miastenia gravis existen 3 indicaciones claras de resección del tejido tímico:

- MG asociado a timoma (única indicación ABSOLUTA).
- Sintomatología moderada-severa.
- MG sin timoma que no responden a tratamiento médico.

Existe controversia en cuanto a pacientes con MG ocular, MG sin timoma respondedores a tratamiento médico, o en MG juvenil. Se han descrito diferentes factores que pueden predecir la respuesta al tratamiento quirúrgico como puede ser la edad, el tiempo de evolución de enfermedad, aunque no existe evidencia suficiente al respecto

3. Timoma y carcinoma tímico

El timoma constituye el tumor más frecuente del mediastino anterior y en un 70% de los casos se trata de tumores de malignos, pero de comportamiento indolente en la mayoría casos. Hasta en un 40% está asociado a síndromes paraneoplásicos, siendo el más frecuente la MG (hasta en un 30% de los casos), aplasia pura de células rojas e hipogammaglobulinemia (5-10%) y otros mucho más raros.

Aunque los timomas generalmente son tumores indolentes, tienen la capacidad de ser localmente invasivos y pueden diseminarse a lo largo del mediastino anterosuperior, pericardio, pleura y parénquima pulmonar.

- Clasificación: (tabla2)

La clasificación histológica más utilizada en la evaluación de los timomas es la propuesta por la organización mundial de la Salud en 1999 y modificada posteriormente en 2004 y en 2015 (*World Health Organization Committee on the Classification of Thymic Tumors*). En ésta se reconocen 5 tipos histológicos de timoma y se correlaciona con el pronóstico. La supervivencia global a los 5 y 10 años es:

- o 100% para pacientes con tipo A,
- o 96.3 y 73.8% para aquellos con tipo AB,
- o 90.9% y 68.2 para aquellos con tipo B1,
- o 79.8 y 67.3% para aquellos con tipo B2, y
- o 61.6 y 61.6% para aquellos con tipo B3, respectivamente.

- Estadificación: el sistema de estadificación más ampliamente aceptado para los timomas es el de Masaoka-Koga (Tabla 3). El estadio I se refiere a la tumoración que está completamente encapsulada. El estadio II corresponde a la enfermedad localmente invasiva, donde el tumor ha roto la cápsula e invadido la grasa mediastínica adyacente o la pleura. En los estados III y IVa, el tumor se ha diseminado hacia órganos vecinos en el tórax. La diseminación a los órganos en el abdomen o la diseminación metastásica (etapa IVb) es inusual en el momento de la presentación. El factor pronóstico más importante que predice la supervivencia libre de enfermedad y la recurrencia es la presencia de invasión transcapsular, por lo que las formas no invasivas tienen virtualmente una supervivencia del 100%.

Estadío Clínico. Masaoka-koga

I	Completamente encapsulado (micro y macroscópicamente)
IIa	Invasión microscópica a través de la cápsula de tejido graso circundante o pleura mediastínica
IIb	Invasión macroscópica a través de la cápsula de tejido graso circundante o pleura mediastínica
III	Invasión macroscópica de órganos adyacentes (pericardio, pulmón y grandes vasos)
IVa	Diseminación metastásica pleural o pericárdica
IVb	Diseminación metastásica hematológica o linfática

Por otro lado, el carcinoma tímico es una neoplasia poco frecuente dentro de las neoplasias tímicas, representando <10% de los tumores epiteliales del timo. Por definición, son más agresivos que los timomas, presentando invasión de estructuras vecinas al diagnóstico en la mayoría de los pacientes. Además, tienen más tendencia a presentar diseminación linfática y hematológica, siendo los órganos afectados más frecuentemente pulmón, hígado, cerebro, tiroides, entre otros. Habitualmente no se asocian a MG ni otros síndromes paraneoplásicos y dan clínica por compresión de estructuras vecinas (síndrome de vena cava superior, parálisis frénica, disnea...).

Existen diferentes subtipos de carcinoma tímico (Tabla 2) siendo el más frecuente el epidermoide, que además presenta, mejor pronóstico en relación a los demás subtipos. Al igual que en los timomas, el sistema de estadificación más utilizado es el de Masaoka.

Thymoma	<ul style="list-style-type: none"> • Type A, spindle cell; medullary • Type AB, mixed • Type B1, lymphocyte-rich; lymphocytic; predominantly cortical; organoid • Type B2 cortical • Type B3 epithelial; atypical; squamoid; well-differentiated thymic carcinoma
	Micronodular thymoma
	Metaplastic, sclerosing, microscopic thymoma
	Lipofibroadenoma
Thymic carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> • Squamous cell, Epidermoid keratinizing • Epidermoid non-keratinizing • Basaloid • Lymphoepithelioma-like • Mucoepidermoid Ca • Sarcomatoid • Clear cell • Mucoepidermoid • Papillary • Undifferentiated • Combined
Neuroendocrine tumors	<ul style="list-style-type: none"> • Well-differentiated neuroendocrine tumor/carcinomas, including typical and atypical carcinoids • Poorly-differentiated neuroendocrine carcinomas, including large and small cell neuroendocrine carcinoma

3.1. Tratamiento

- Cirugía: es el tratamiento inicial para pacientes en los que se considera factible una resección R0, es decir, aquellos con tumores completamente encapsulados o aquellos con tumores que invaden

estructuras potencialmente resecables, como la pleura mediastínica, el pericardio o el pulmón adyacente. El ITMIG (*International Thymic Malignancies Interest Group*) recomienda la resección en bloque, que incluye la timectomía completa y la resección de la grasa mediastínica circundante, debido a la posibilidad de una invasión macroscópica invisible del tumor.

- **Radioterapia:** puede administrarse de forma neoadyuvante en tumores voluminosos o con invasión de estructuras irresecables (corazón, grandes vasos...), o de forma postoperatoria, indicado sobre todo en estadio II-III de la enfermedad; sola o asociada a quimioterapia.
- **Quimioterapia:** sobre todo utilizada en estadios III-IV de la enfermedad. Puede administrarse con intención curativa como tratamiento primario, como tratamiento neoadyuvante en paciente potencialmente quirúrgico o como tratamiento postcirugía y también con intención paliativa en pacientes inoperables y/o con enfermedad metastásica.

4. Tratamiento quirúrgico-Abordajes

La cirugía esta indicada, como tratamiento inicial en aquellos pacientes potencialmente resecables, por ejemplo, pacientes con tumores completamente encapsulados o pacientes con tumores que invaden estructuras potencialmente resecables (pleura, pulmón, pericardio...). El análisis de la pieza de resección nos dará el diagnóstico anatómico-patológico definitivo y estadiaje, permitiéndonos determinar si es necesario o no tratamiento adyuvante con quimioterapia, radioterapia, o ambos.

Debido a los riesgos asociados con la cirugía, los pacientes deben ser evaluados para detectar evidencia de miastenia gravis. Si hay signos o síntomas, estos deben tratarse médicamente antes de la cirugía y el equipo de anestesiología debe prestar atención durante y después de la operación para evitar o tratar una posible crisis miasténica.

Se han descrito diferentes abordajes para la resección de la glándula tímica: transcervical, transternal, videotoracoscópico y, en los últimos años ha presentado un gran auge la timectomía robótica. El objetivo de la timectomía es extraer de manera segura la mayor cantidad de tejido tímico posible. Además del timo mismo, el tejido adiposo mediastínico y cervical puede contener cantidades variables de tejido tímico ectópico, por lo que el abordaje quirúrgico debe maximizar la resección de este tejido tímico ectópico y, al mismo tiempo, evitar dañar el nervio laríngeo recurrente, el vago izquierdo y los nervios frénicos.

- a. Timectomía transcervical:** utilizada sobre todo en pacientes con MG sin timoma, aunque actualmente se encuentra prácticamente en desuso. Presenta la ventaja de un mejor postoperatorio en cuanto a control del dolor, y proporciona un excelente acceso a los cuernos tímicos, pero existe mayor probabilidad de dejar tejido tímico ectópico. Está prácticamente contraindicada si existe timoma asociado.

- b. Tímectomía transternal:** aunque cada vez más reemplazada por abordajes menos invasivos, continúa siendo el *Gold standard*. Nos permite realizar una tímectomía extendida y liberar toda la grasa peritímica y posibles focos de timo ectópico. Podemos asentar sus indicaciones en:
 - a. Neoplasias tímicas
 - b. MG con timoma, sobre todo si existe tumoración voluminosa.
 - c. MG refractaria a tratamiento médico
- c. Tímectomía videotoracoscópica:** nos ofrece una excelente visión del mediastino y presenta buenos resultados en cuanto a morbimortalidad postoperatoria, estancia hospitalaria, dolor postoperatorio y mejor resultado estético. Presenta limitaciones en tumores voluminosos.
- d. Tímectomía robótica:** presenta la ventaja de visión tridimensional por parte del cirujano, mayor libertad de movimiento, corrige movimientos erráticos y produce menor traumatismo sobre los tejidos. Tiene el inconveniente de su elevado coste, corta experiencia en la mayoría de los centros y requiere una alta especialización por parte de los cirujanos.

En pacientes con MG, el objetivo principal de la cirugía es la remisión de la sintomatología, que, en muchas ocasiones resulta incapacitante. En cuanto a tasas de remisión de la enfermedad no existen datos de peso que aboguen por un abordaje u otro, ya que se han descrito buenos resultados con todos los abordajes. Si es importante que la enfermedad esté lo más controlada posible y evitar la cirugía en momentos de exacerbación.

En cuanto al postoperatorio, estos pacientes necesitan de una vigilancia especial, para evitar el desarrollo de crisis miasténica. Se han descrito diferentes factores de riesgo para el desarrollo de ésta en el postoperatorio inmediato: capacidad vital forzada (FVC) < 2L, síntomas bulbares preoperatorios, historia de crisis miasténicas previas, niveles de anticuerpos antireceptores de Ach > 100nmol/ml, sangrado intraoperatorio > 1000cc. Se recomienda tratamiento con inmunoglobulinas o plasmaféresis de forma preoperatoria en pacientes con síntomas bulbares o respiratorios.

5. Cirugía Robótica. Experiencia en nuestro centro

Realizamos un estudio observacional retrospectivo incluyendo aquellos pacientes sometidos a tímectomía RATS entre febrero de 2013 y febrero de 2017. En todos los casos la indicación quirúrgica se estableció por la presencia de MG y/o tumoración mediastínica anterior compatible radiológicamente con timoma, de tamaño entre 1-6 cm y sin aparente invasión de estructuras adyacentes. Los procedimientos quirúrgicos fueron llevados a cabo por tres cirujanos especializados en la técnica. La clasificación de Osserman fue empleada para definir el grado de afectación clínica preoperatorio en los pacientes con MG.



Fueron intervenidos un total de 27 pacientes durante el periodo de estudio (11 varones y 16 mujeres), con edad media 52,7 años e IMC medio 28,8 Kg/m². Presentaban MG 16 (59,2%) de ellos, de los cuales 8 se encontraban en estadio clínico IIa y 8 en estadio IIb. Por otra parte, en 20 sujetos (74%) se observó tumoración mediastínica anterior, cuyo estudio anatomopatológico demostró la existencia de timoma en 15 casos (6 estadio A, 3 estadio B1, 5 estadio B2 y 1 estadio B3), 3 quistes tímicos y 2 linfomas linfocíticos T. En todos los casos salvo uno, se empleó un abordaje izquierdo con tres puertos de entrada acoplados al sistema DaVinci. Se reconvirtieron 4 casos (14,8%) debido a invasión inadvertida de vena innominada y pericardio, por dificultades técnicas y por gran tamaño tumoral que impedía una adecuada liberación frénica. En un caso el paciente no toleró la ventilación unipulmonar y fue sometido a esternotomía de entrada. La estancia postoperatoria media fue de 2,2 días y se obtuvieron como complicaciones una parálisis frénica (3,7%) y una crisis asmática (3,7%) que precisó ingreso en UCI. Salvo esta paciente, todos fueron derivados a la Unidad de reanimación en el postoperatorio inmediato, siendo extubados en quirófano.

BIBLIOGRAFÍA

- Okuma et al.: Clinicopathological analysis of thymic malignancies with a consistent retrospective database in a single institution: from Tokyo Metropolitan Cancer Center. *BMC Cancer* 2014 14:34.
- Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 2016; 375:511.
- Cea G, Benatar M, Verdugo RJ, Salinas RA. Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD008111.
- Shrager JB, Deeb ME, Mick R, et al. Transcervical thymectomy for myasthenia gravis achieves results comparable to thymectomy by sternotomy. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:320.

- Orsini B, Santelmo N, Pages PB, et al. Comparative study for surgical management of thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis from the French national database EPITHOR. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50:418.
- Pearson Thoracic and Esophageal Surgery 3rd Ed.
- B. Zheng Y, Cai Y-Z, Shi Z-Y, Qiu Y, Zhang H-L, Wang Z-H, et al. Different neurologic outcomes of myasthenia gravis with thymic hyperplasia and thymoma after extended thymectomy: A single center experience. *J Neurol Sci.* 15 de diciembre de 2017; 383:93-8.
- E. Farmakidis C, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ. Treatment of Myasthenia Gravis. *Neurol Clin.* mayo de 2018;36(2):311-37.
- G. Siwachat S, Tantraworasin A, Lapisatepun W, Ruengorn C, Taioli E, Saeteng S. Comparative clinical outcomes after thymectomy for myasthenia gravis: Thoracoscopic versus trans-sternal approach. *Asian J Surg.* enero de 2018;41(1):77-85.
- Ruffini E, Venuta F. Management of thymic tumors: a European perspective. *J Thorac Dis* 2014;6(S2):S228-S237. doi: 103978/j.issn.2072-1439.2014.04.19

HP SECUNDARIA TROMBOEMBOLIA CRÓNICA Y SECUNDARIA A OTRAS OBSTRUCCIONES ARTERIALES PULMONARES (TIPO IV)

Dra. Esperanza Salcedo Lobera. Neumología. Hospital Carlos Haya. Málaga.

INTRODUCCIÓN

La Hipertensión Pulmonar (HP) es una entidad clínica producida por diferentes enfermedades que se caracteriza por el desarrollo de cambios moleculares y anatómicos en la circulación pulmonar que conllevan un aumento de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) que, con el tiempo, conduce a una insuficiencia cardíaca derecha y, finalmente, a la muerte. A nivel hemodinámico se define como un aumento de la presión arterial pulmonar media >25 mmHG en reposo calculada con cateterismo derecho.

La clasificación clínica de HP (figura 1) pretende categorizar múltiples entidades clínicas en 5 grupos por similitudes en diferentes características.

La HP tromboembolicacrónica (HPTEC) es una enfermedad provocada por el remodelado de las arterias y arteriolas pulmonares debido a la tromboembolia en grandes vasos. En España, la prevalencia y la incidencia es de 3.2/millón y 0.9 millón/año respectivamente. La incidencia tras un episodio de embolia pulmonar aguda es de 0.5-2%. En el registro internacional el 74,8% de los pacientes tenían antecedentes de embolia pulmonar.

A diferencia de otros tipos de HP, en este tipo no se ha encontrado ninguna relación entre mutaciones genéticas y el desarrollo de HPTC.

FISIOPATOLOGIA

La HPTEC clásicamente se ha caracterizado por una obstrucción parcial o total de las arterias pulmonares debida a la presencia de trombos que no se han resuelto por completo y que posteriormente han sufrido un proceso de fibrosis. Sin embargo, en la actualidad, se piensa que la embolia pulmonar podría seguirse de un remodelado vascular debido a diversas circunstancias como fenómenos inmunológicos, infecciones, inflamación y anomalías en la cascada de la coagulación.

En diferentes estudios se ha observado que los anticoagulantes lúpicos pueden encontrarse en aproximadamente el 10% de estos pacientes, y el 20% son portador de anticuerpos antifosfolipídicos, anticardiolipina, anticoagulantes lúpicos o ambos. En un reciente estudio se ha revelado que la concentración de plasma del factor VIII, una proteína relacionada con la tromboembolia primaria y con la recurrencia, aumenta en el 39% de los pacientes con HPTC.

DIAGNÓSTICO

Los síntomas y signos son pocos específicos o ausentes en la forma temprana, lo que retrasa hasta en 14 meses el diagnóstico de la enfermedad, por otro lado, los síntomas de insuficiencia cardíaca derecha solo son evidentes en estadios avanzados. Los signos asociados a la HP incluyen: palpación de latido cardíaco paraesternal izquierdo, refuerzo del componente pulmonar del segundo tono, S4 y S3 derechos, soplo pansistólico de insuficiencia tricuspídea y soplo diastólico de insuficiencia pulmonar. Los signos propios

de disfunción ventricular derecha son: ingurgitación yugular, hepatomegalia, ascitis y edemas de las extremidades inferiores, expresión de la enfermedad avanzada. No se suelen observar ni sibilantes ni crepitantes pulmonares.

La edad media al diagnóstico es de 63 años, con incidencia similar en ambos sexos. El diagnóstico se basa en la demostración de defectos segmentarios de perfusión, en el contexto de un paciente con un estudio hemodinámico diagnóstico de HP y que ha recibido un tratamiento anticoagulante adecuado durante al menos 3 meses (figura 2).

La evidencia actual no respalda la realización de cribado de HPTC tras sufrir un episodio de embolia pulmonar, aunque ante la sospecha de HP se debe realizar una ecocardiografía para el cálculo de la presión arterial pulmonar (PAP) (que se basa en la velocidad pico de regurgitación tricúspidea (VRT)) y de la presión auricular derecha (PAD) (calculándose según el diámetro y la variación respiratoria del diámetro de la vena cava inferior). Estos datos nos ayudan a establecer una probabilidad de HP (figura 3a y 3b) que determinará la necesidad de realizar un cateterismo derecho, herramienta esencial para el diagnóstico de HP.

Para confirmar los defectos de perfusión se pueden contar con distintas pruebas complementarias. Actualmente, el angio-TC pulmonar se ha convertido en una exploración fundamental en el diagnóstico de embolia aguda, que también nos permite detectar signos que pueden indicar HP e identificar causas de ésta (por ejemplo, HPTC o enfermedad pulmonar). Lagammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión sigue siendo la técnica de primera línea para el diagnóstico de HPTC. Cuando resulta normal o de baja probabilidad excluye eficazmente HPTC con una alta sensibilidad (96-97%) y especificidad (90-95%).

El último escalón diagnóstico sería la angiografía pulmonar en diferentes proyecciones (anteroposteriores y laterales), donde se pueden objetivar diferentes daños como membranas, irregularidades de la pared y colaterales de las arterias bronquiales. Esta técnica es fundamental para identificar los posibles candidatos a tratamiento quirúrgico.

Existen otras pruebas de imagen como la resonancia magnética que constituye una técnica idónea para la valoración de las cavidades derechas, sin embargo, en la vasculatura pulmonar presenta una resolución espacial inferior al angio-TC y la arteriografía; o la angioscopia que se reserva actualmente para la evaluación preoperatoria de los pacientes con una indicación quirúrgica borderline.

TRATAMIENTO

Existen dos líneas de tratamiento para la HPTC:

1. Tratamiento quirúrgico: la endarterectomía pulmonar (EAP) es la técnica de elección que permite la retirada del material trombótico, restaurando la permeabilidad vascular y normalizando la situación hemodinámica pulmonar. La mortalidad es baja en centros expertos (4,7%) pero hasta un 15% pueden presentar HP residual o recurrencia de la HP. La operabilidad de estos pacientes depende de diferentes factores como puede ser la experiencia del centro, los recursos disponibles o la viabilidad del paciente. La edad avanzada por sí sola no es una

contraindicación para esta cirugía, tampoco hay un umbral de RVP ni una medición de disfunción del VD que la contraindique.

La angioplastia con balón de arterias pulmonares puede ser una opción en pacientes con HPTEC no candidatos a cirugía en centros con experiencia y el trasplante de pulmón representa la última opción de tratamiento en algunos casos seleccionados.

2. Tratamiento médico: consiste en anticoagulación y diuréticos junto a oxígeno en casos de insuficiencia cardíaca o hipoxemia. Se recomienda anticoagulación permanente a pesar de EAP.

No hay justificación para la colocación de un filtro de vena cava.

En un estudio en pacientes inoperables que recibieron antagonista de la endotelina como el Bosentán, no se observó mejoría en el T6MM ni reducción de las RVP. Sin embargo, se obtuvieron buenos resultados con el Riociguat.

OTRAS OBSTRUCCIONES DE ARTERIAS PULMONARES

- **Angiosarcoma:** es un tumor infrecuente que afecta en mayor medida a mujeres en torno a 15-80 años con mal pronóstico. La incidencia es de 0.01-0.03% dentro de todos los tumores pulmonares. El diagnóstico es difícil por su crecimiento lento y clínica inespecífica siendo confundido muchas veces como una enfermedad tromboembólica. Los síntomas son dolor torácico, disnea y hemoptisis y los signos un soplo sistólico en foco pulmonar y disfunción ventricular derecha.

Se ha consensuado la realización de tomografía por emisión de positrones (PET) como gold estándar para ayudar a encontrar metástasis a distancia (generalmente óseas) y excluir enfermedad tromboembólica.

La RM y la angiografía también son útiles para diferenciar tumor de trombo.

El tratamiento consiste en resección quirúrgica junto a quimioterapia, en casos irresecables la única opción sería el trasplante pulmonar.

- **Otros tumores intravasculares:** el hemangioendotelioma epitelioide es un tumor infrecuente con afectación pulmonar, hepática y partes blandas.

Suele presentarse en mujeres <40 años siendo un hallazgo incidental en la radiografía (patrón intersticial, imagen nodulares...), generalmente asintomático pero puede presentarse como dolor torácico, disnea con el esfuerzo o hemoptisis. Generalmente la evolución es lenta y favorable, pero hay un pequeño porcentaje de casos que metastatizan provocando hipertensión pulmonar además de infiltración pleural y mediastínica.

- **Arteritis de Takayasu:** también conocida como enfermedad sin pulso, consiste en una arteritis de grandes vasos, que afecta sobre todo a la arteria aorta y sus ramas principales. Aunque con frecuencia también puede afectar a las arterias pulmonares, la hipertensión pulmonar grave una manifestación infrecuente.

La enfermedad se divide en dos fases: La primera o preisquémica donde aparecen síntomas generales tales como sudoración, fiebre o malestar y la segunda fase o isquémica que es cuando aparecen los

síntomas típicos según los vasos afectados: pulsos disminuidos o ausentes, soplos, hipertensión arterial y pulmonar, insuficiencia aórtica y afectación neurológica.

La afectación pulmonar ocurre en un 50% de los casos siendo frecuentemente asintomática o debutar con síntomas tales como dolor al esfuerzo. Dado que los hallazgos de la angiografía pueden superponerse no es infrecuente realizar un diagnóstico erróneo de tromboembolismo.

El tratamiento en casos leves consiste en corticoides e inmunosupresores mientras que en casos graves se opta por técnicas de revascularización.

● **Hidatidosis:** es la zoonosis más frecuente en nuestro medio, producida por *Echinococcus granulosus*, su mayor prevalencia se encuentra en la zona del Mediterráneo, los dos órganos más afectados son el hígado (60%) y a los pulmones (10-30%), aunque la afectación de las arterias pulmonares es muy rara. La clínica depende fundamentalmente del tamaño, de la localización o de las complicaciones (como la ruptura al pulmón de los quistes hidatídicos). Los quistes hidatídicos en la arteria pulmonar son extremadamente raros y corresponden a una complicación de hidatidosis hepática o cardíaca (principalmente de cavidades derechas). Las manifestaciones clínicas no son específicas, siendo el síntoma más frecuente la hemoptisis. Su diagnóstico se fundamenta en los estudios de imagen (TC, RM) y en la serología y cuando se demuestra la presencia de quistes en las arterias pulmonares el tratamiento de elección es la endarterectomía. En ausencia de tratamiento, los pacientes pueden desarrollar una hipertensión pulmonar crónica que condiciona un mal pronóstico. Si no es posible realizar la endarterectomía, otra opción es el trasplante pulmonar.

FIGURAS Y ALGORITMOS

Grupo 1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)
1.1. Idiopática (HAPI)
1.2. Hereditaria
1.2.1. BMPR2
1.2.2. Mutaciones en los genes ALK1, endoglin, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
1.2.3. Desconocida
1.3. Inducida por drogas y toxinas (metanfetaminas)
1.4. Asociada con (HAPA)
1.4.1. Enfermedades de tejido conectivo
1.4.2. Infección por VIH
1.4.3. Hipertensión portal
1.4.4. Enfermedades cardíacas congénitas
1.4.5. Esquistosomiasis
1* Enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) y/o hemangiomas capilar pulmonar (HCP).
1* Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.
Grupo 2. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardíaca izquierda
2.1. Disfunción sistólica
2.2. Disfunción diastólica
2.3. Enfermedad valvular
2.4. Cardiopatías congénitas o adquiridas en el tracto de salida del ventrículo izquierdo.
Grupo 3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades pulmonares y/o a hipoxemia
3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
3.2. Enfermedad pulmonar intersticial
3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo
3.4. Síndrome de apnea durante el sueño
3.5. Hipoventilación alveolar
3.6. Exposición crónica a grandes alturas
3.7. Displasias pulmonares
Grupo 4. Hipertensión pulmonar por enfermedad tromboembólica crónica (HPTEC)
Grupo 5. Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no claros
5.1. Desórdenes hematológicos: Anemia hemolítica crónica, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía
5.2. Trastornos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans: linfangioleiomiomatosis, vasculitis.
5.3. Trastornos metabólicos: enfermedades por depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, desórdenes tiroideos.
5.4. Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica en diálisis, hipertensión pulmonar segmentaria.

Ilustración 1. Clasificación HTPulmonar

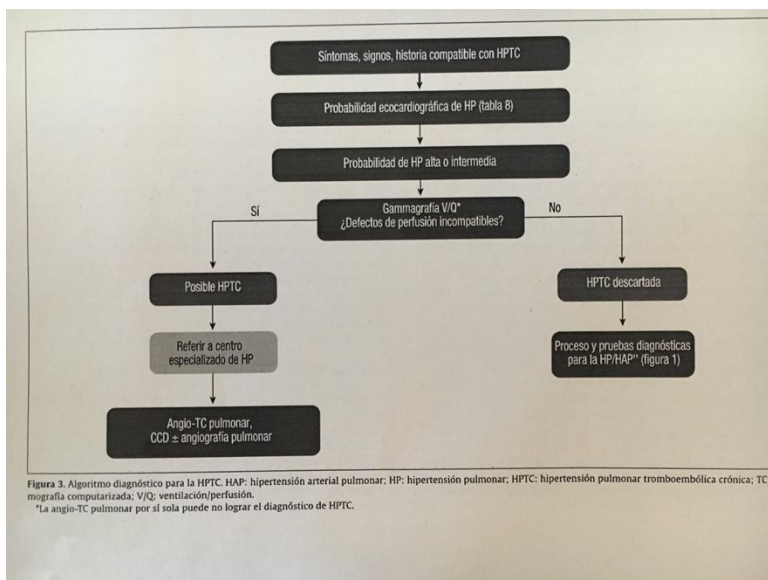


Ilustración 2. Algoritmo diagnóstico HTPulmonar

Signos ecocardiográficos que indican hipertensión pulmonar empleados para evaluar la probabilidad de hipertensión pulmonar además de la medición de la velocidad de regurgitación tricuspídea (tabla 8A)

A. Ventriculos*	B. Arteria pulmonar*	C. Vena cava inferior y aurícula derecha*
Relación dimensión VD/VI basal > 1.0	Tiempo de aceleración del Doppler del tracto de salida del VD < 105 ms o muesca mesosistólica	Diámetro de la vena cava inferior > 21 mm con disminución del colapso inspiratorio (< 50% con inspiración profunda o < 20% con inspiración calmada)
Aplanamiento del septo interventricular (índice de excentricidad del VI > 1,1 en sístole o diástole)	Velocidad de regurgitación pulmonar en protodiástole > 2,2 m/s	Área de la aurícula derecha (telesistólica) > 18 cm ²
	Diámetro de la AP > 25 mm	

AP: arteria pulmonar; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.
*Deben estar presentes signos ecocardiográficos de al menos 2 categorías diferentes (A, B o C) de la lista para modificar el nivel de probabilidad ecocardiográfica de hipertensión pulmonar.

Ilustración 3.A Diagnóstico ecocardiográficoHTPulmonar I

Tabla 8A
Probabilidad ecocardiográfica de hipertensión pulmonar en pacientes sintomáticos con sospecha de hipertensión pulmonar

Velocidad pico de la regurgitación tricuspídea (m/s)	Presencia de otros signos ecocardiográficos de HP*	Probabilidad ecocardiográfica de hipertensión pulmonar
≤ 2.8 o no medible	No	Baja
≤ 2.8 o no medible	SI	Intermedia
2.9-3.4	No	
2.9-3.4	SI	Alta
> 3.4	No requeridos	

HP: hipertensión pulmonar.
*Véase la tabla 8B.

Ilustración 4.B Diagnóstico ecocardiográficoHTPulmonar II

BIBLIOGRAFÍA

Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión Pulmonar .NazzarenoGaliè, Marc Humbert, Jean-Luc Vachieri, Simon Gibbs, et al.RevEspCardiol. 2016;69(2):177.e1-e62

Hipertensión pulmonar grave y enfermedad de Takayasu. Ignasi Garcia-Olivé, Maria Sol Prats Bardaji, Susana Calvo Pascual, et al. ArchBronconeumol. 2008;44(3):170-2

Hidatidosis como causa de hipertensión arterial pulmonar. M. Serradilla Sánchez, C. Gómez Estern Aguilar, O. Gigirey Castro, et al. Revista de Patología Respiratoria. 2010;13(4): 188-91

Hemangioendotelioma epitelioide de pulmón. Presentacion de un caso con hemotpisis masiva. MariaJesus Palomo-Gonzalez, Maria Dolores Toledo-Coello, José Pérez- Requena, et al. Rev.ESP PATOL 202.Vol 35, n.o3:341-344

HIPERTENSIÓN PULMONAR TIPO V: DE MECANISMO DESCONOCIDO O MULTIFACTORIAL

Dr. Lucas Román Rodríguez. Neumología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HTP) es un desorden complejo con múltiples etiologías

El grupo 5 comprende un compendio heterogéneo de enfermedades con HTP secundaria a mecanismos multifactoriales; siendo, para muchas de ellas, la incidencia real, la etiología y el tratamiento todavía inciertos. Dichos potenciales mecanismos varían entre y dentro de las diferentes condiciones, pero pueden incluir vasoconstricción pulmonar, proliferación y fibrosis de las arterias y venas pulmonares, destrucción parenquimatosa y vascular, compresión extrínseca de los vasos pulmonares, alto gasto cardiaco (GC) y elevada presión en las cavidades izquierdas.

Con esta comunicación se pretende revisar la epidemiología, la patogénesis y el manejo de las principales enfermedades que comprenden el grupo 5.

CLASIFICACIÓN

HTP TIO V: DE CAUSA DESCONOCIDA O MULTIFACTORIAL

- | |
|---|
| 5.1 . Enfermedades hematológicas: anemia hemolítica, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía |
| 5.2. Enfermedades sistémicas: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis |
| 5.3. Trastornos metabólicos: trastornos tiroideos, enfermedad de almacenamiento del glucógeno, enfermedad de Gaucher |
| 5.4. Otros: microangiopatía tumoral trombótica, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica (con/sin diálisis), hipertensión pulmonar segmentaria |

5.1 ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

Anemia hemolítica

- **Incidencia:** La HTP es una complicación importante de las anemias hemolíticas crónicas, especialmente de la anemia falciforme. Esta HTP asociada con anemia hemolítica crónica secundaria a hemoglobinopatías ha sido recientemente reclasificada del grupo 1 al grupo 5.
- **Etiología:** Su fisiopatología no se conoce al completo, pero se piensa que contribuyen múltiples mecanismos. La anemia falciforme es el resultado de una mutación genética que conduce a la producción de hemoglobina S, que es menos soluble cuando está desoxigenada que la hemoglobina normal (hemoglobina A). La hemoglobina S desoxigenada se polimeriza y agrega dando lugar a oclusión microvascular y a anemia hemolítica crónica. Las lesiones histológicas

observadas en la anemia falciforme varían de aquellas observadas en la HTP idiopática y principalmente incluyen trombosis in situ, hipertrofia de la capas íntima y media, así como hemangiomas capilar. Tres estudios recientes llevados a cabo mediante cateterismo cardiaco derecho (CCD) en pacientes con anemia falciforme para determinar la incidencia de HTP mostraron una prevalencia del 6 al 10.5% y determinaron que la presencia de HTP suponía un factor riesgo importante de mayor mortalidad. La hemólisis crónica conduce a la depleción de óxido nítrico (NO) y sus precursores que, junto con la activación plaquetaria y la asplenia funcional, promueven un estado de hipercoagulabilidad que conduce a la trombosis in situ.

La evaluación mediante CCD ha revelado tanto HTP precapilar como hipertensión pulmonar venosa secundaria a disfunción del ventrículo izquierdo en pacientes con anemia falciforme e HTP. Estudios de screening en pacientes con anemia falciforme han mostrado una asociación entre el grado de hemólisis y el desarrollo de HTP. La situación de alto GC secundario a la hemólisis crónica y la resultante anemia pueden también contribuir a una mayor presión arterial pulmonar. Muchos pacientes adultos con anemia falciforme pueden tener leves anomalías restrictivas en la función pulmonar; sin embargo, rara vez son lo suficientemente severas como para conducir al grupo 3 de HTP. Asimismo, en pacientes con anemia falciforme e HTP se ha identificado aproximadamente un 5% de HTP tromboembólica.

- **Tratamiento:** Existe poca información acerca del manejo de aquellos pacientes con anemia crónica e HTP. Un enfoque razonable sería intentar tratar la enfermedad subyacente para minimizar la hemólisis y las afecciones cardiopulmonares asociadas mediante tratamiento con hidroxycarbamida o el inicio de un programa de transfusión. El tratamiento con las terapias específicas para las HTP no ha resultado satisfactorio. Un ensayo multicéntrico doble ciego controlado con placebo (The Walk-PHaSST Study) acerca del uso del sildenafil en pacientes con HTP y anemia falciforme tuvo que ser detenido prematuramente debido a la alta incidencia de serios efectos adversos en el grupo tratado con sildenafil. Asimismo, los estudios ASSET-1 y ASSET-2, que pretendían determinar la eficacia y la seguridad de la terapia con bosentan en pacientes con HTP y anemia falciforme, tuvieron que finalizarse debido a la falta de eficacia y retirada del soporte por parte del patrocinador. Por último, el epoprostenol parece mejorar a corto plazo la situación hemodinámica de los pacientes, sin embargo, no hay estudios que avalen su eficacia a largo plazo.

Trastornos mieloproliferativos

Se trata de un grupo heterogéneo de enfermedades con diferentes bases genéticas que incluye: policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria.

- **Prevalencia y etiología:** La prevalencia real empleando los criterios hemodinámicos del CCD es desconocida. Existe un pequeño grupo de casos con una prevalencia de HTP (definida como una presión sistólica estimada del ventrículo derecho ≥ 35 determinada mediante ecocardiografía transtorácica) del 36 al 48% de la cohorte.

La etiología es multifactorial, asociándose a enfermedad tromboembólica crónica, remodelado vascular, enfermedad veno-oclusiva pulmonar, microembolismo tumoral e inducida por fármacos. Asimismo, los trastornos mieloproliferativos, particularmente la policitemia vera y la

trombocitemia esencial, se caracterizan por una predisposición trombofílica, que puede conducir a trombosis arterial y venosa. Por último, se han comunicado casos de HTP en aquellos pacientes tratados con dasatinib como inhibidor de la tirosin kinasa.

- Tratamiento: No se conoce tratamiento efectivo para la HTP asociada a los trastornos mieloproliferativos. Existe una mínima evidencia para apoyar el uso de terapia citoreductiva (hidroxiurea y agentes antiplaquetarios), la cual resulta efectiva como terapia del riesgo de trombosis y eventos vasculares en estos pacientes, por lo que pudiera ser efectiva en el tratamiento de la HTP de los mismos. Por otro lado, hay poca información acerca del uso de vasodilatadores pulmonares en estos pacientes.

Postesplenectomía

- Incidencia: Supone un factor de riesgo para la HTP, tanto tromboembólica como a idiopática, habiendo encontrado en un estudio retrospectivo puso de manifiesto un 10% de incidencia de enfermedad tromboembólica pulmonar en 150 pacientes tras la esplenectomía.
- Etiología: La etiología el tromboembolismo postesplenectomía no se entiende bien. A pesar de que la esplenectomía se asocia a trombocitosis, no se ha demostrado asociación a un incremento del riesgo tromboembólico. Sin embargo, la pérdida de la función de filtrado del bazo permitiría a los glóbulos rojos anormales permanecer en la circulación periférica, lo que facilitaría el proceso de coagulación; habiendo sido demostrado esto in vivo.
- Tratamiento:
 - Aquellos pacientes que presentan HTP sin evidencia de enfermedad tromboembólica pulmonar deben ser tratados con las terapias específicas siguiendo las guías de tratamiento del grupo 1.
 - En aquellos pacientes con HTP proximal secundaria a tromboembolismo, de ser posible, debe llevarse a cabo una tromboendarterectomía quirúrgica. En el caso de no ser ésta posible, debido a la distribución anatómica o comorbilidades, el tratamiento médico debe consistir en anticoagulación y diuréticos, considerando la terapia específica para la HTP o, incluso, el trasplante pulmonar. Se han llevado a cabo dos estudios aleatorizados controlados con placebo (uno con bosentan y otro con riociguat) en pacientes inoperables o con HTP persistente tras tromboendarterectomía que demostraron una mejora de la capacidad de ejercicio y actividad hemodinámica.
 - El papel de la anticoagulación profiláctica para prevenir la HTP secundaria a tromboembolismo en aquellos pacientes esplenectomizados es dudoso.

5.2 ENFERMEDADES SISTÉMICAS

Sarcoidosis

La presencia de enfermedad pulmonar, una capacidad de difusión disminuida e hipoxia en el test e la marcha de 6 minutos constituyen importantes factores de riesgo para el desarrollo de HTP. Los síntomas habitualmente son inespecíficos, pudiéndose solapar con la enfermedad pulmonar de base, pero las

formas de presentación más habituales consisten en disnea, fallo cardiaco derecho, síncope y muerte súbita.

- **Incidencia:** La incidencia de sarcoidosis e HTP ha sido estimada entre el 5 y el 28%, pero puede ser hasta del 75% en pacientes a la espera de trasplante pulmonar. La presencia de HTP en estos pacientes se asocia a mayor morbilidad y mortalidad.
- **Etiología:** La etiología de la entidad de HTP asociada a sarcoidosis es multifactorial. Los mecanismos principalmente implicados incluyen el desarrollo de fibrosis pulmonar que conduce a destrucción del lecho vascular pulmonar y la compresión extrínseca de vasos pulmonares que condiciona mecanismos vasculares alterados, vasculopatía intrínseca, vasculitis, veno-oclusión pulmonar, hipertensión porto-pulmonar y disfunción ventricular izquierda. En una serie de casos sobre 40 autopsias se puso de manifiesto el desarrollo de granulomatosis vascular desde las grandes arterias pulmonares a las vénulas. Este tipo de inflamación activa y fibrosis conduce a vasculopatía oclusiva, dando lugar a un fenotipo similar a la enfermedad pulmonar veno-oclusiva.

Asimismo, la fibrosis y granulomatosis miocárdica pueden conducir a una disfunción tanto sistólica como diastólica, así como a una valvulopatía mitral. A pesar de ello, la supervivencia en pacientes con HTP asociada a sarcoidosis secundaria a disfunción ventricular izquierda es mejor que en pacientes en los cuales es secundaria a otras causas.

- **Tratamiento:** Los estudios acerca del tratamiento con terapias específicas para la HTP no son concluyentes. En una serie de casos reciente de 26 pacientes con HTP asociada a sarcoidosis, de los cuales 13 recibieron tratamiento prolongado con prostaciclina iv o sc, se observó una buena tolerancia de la misma, con mejoras tanto desde el punto de vista clínico como hemodinámico. Teniendo en cuenta los diferentes mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la entidad, cabe esperar que el grado de respuesta vasodilatadora dependa de la patología subyacente. Un inconveniente importante supone el uso de la terapia específica para la HTP en pacientes con enfermedades del parénquima pulmonar, ya que supone un riesgo de agravar el intercambio gaseoso debido a empeoramiento del índice ventilación/perfusión. En base a esto, se recomienda evitar tales terapias en casos de avanzada fibrosis o defectos del intercambio gaseosos.

Por otro lado, el uso de inmunoterapia parece introducir mejoras desde el punto de vista hemodinámico en casos aislados.

En caso de estenosis de vasos pulmonares secundarios a compresión extrínseca, el uso de stent y angioplastia pulmonar ha supuesto un éxito terapéutico desde el punto de vista hemodinámico, aunque a corto plazo debido a la recurrencia de la estenosis y las trombosis.

Debido al peor pronóstico de la HTP asociada a sarcoidosis, el trasplante pulmonar debe ser planteado de manera precoz en su manejo.

Histiocitosis de células de Langerhans

Se trata de una enfermedad pulmonar relacionada con el tabaco que se caracteriza por obstrucción al flujo aéreo, inflamación granulomatosa, nódulos y quistes parenquimatosos.

- **Incidencia:** La HTP precapilar es altamente prevalente en las formas avanzadas (92-100%).
- **Etiología:** Aunque muchos de los pacientes padecen hipoxemia y obstrucción moderada-severa, la gravedad de la HTP no está relacionada con el grado de obstrucción al flujo aéreo. Una vasculopatía proliferativa y difusa que afecta a las arterias y arteriolas pulmonares puede estar presente en pacientes con histiocitosis pulmonar e HTP severa y estos cambios habitualmente ocurren en regiones no afectadas por lesiones parenquimatosas. Puede apreciarse también obliteración y fibrosis venosa y dilatación capilar que puede recordar a una enfermedad pulmonar veno-oclusiva.
- **Tratamiento:** Aunque el cese del hábito tabáquico supone la intervención más importante en el tratamiento, el uso de terapias específicas para las HTP debe considerarse con el fin de una mejora clínica y hemodinámica, además de apoyo para aquellos pacientes que aguardan un trasplante. Estudios recientes describen una respuesta clínica al uso de tadalafilo, bosentan junto a un programa de rehabilitación cardíaca y sildenafil e iloprost. Sin embargo, debido a la implicación venosa, los clínicos deben estar al tanto de potenciales efectos adversos como edema pulmonar y monitorizar estrechamente para vigilar un posible empeoramiento clínico. Además del uso de corticoides y las terapias específicas para HTP, cladribina es un antiproliferativo análogo nucleósido que ha demostrado mejorar la función pulmonar, así como mejorar la presión media de la arteria pulmonar, la presión del ventrículo derecho y el índice cardíaco en estos pacientes.

Linfangioleiomiomatosis (LAM)

Se trata de una patología rara causada por una proliferación neoplásica de células anormales de músculo liso que conduce a una enfermedad quística difusa del pulmón, efusiones quilosas, ascitis y angiomiolipomas renales.

- **Incidencia:** Afecta casi de forma exclusiva a mujeres y puede acontecer de forma esporádica o ser heredada en asociación con la esclerosis tuberosa. La HTP en reposo ocurre en aproximadamente el 7-8% de los pacientes con LAM; sin embargo, es frecuente la hipoxemia de esfuerzo y el incremento en la presión arterial pulmonar, incluso durante ejercicio de baja intensidad.
- **Etiología:** El análisis anatomopatológico del pulmón muestra células LAM y proliferación de células epiteliales perivasculares, así como fibrosis intimal. Parece que la HTP está más relacionada con la vasculopatía que con la destrucción quística parenquimatosa o el defecto ventilatorio obstructivo y la hipoxemia.

El mayor estudio de HTP asociada a LAM fue el French Regístru por Cottin et al. que describieron las características, el manejo y los resultados en torno a 20 pacientes. Se determinó que la capacidad de ejercicio, la presión arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) y la difusión de monóxido de carbono (DLCO) eran inferiores en aquellos pacientes con LAM e HTP asociada, que sin ella.

- **Tratamiento:** El papel de las terapias específicas para la HTP no está probado en la LAM. El 30% de los pacientes del estudio anteriormente mencionada recibieron terapias bosentan o sildenafil con

mejora de la situación hemodinámica y sin efecto deletéreo del intercambio gaseoso o episodios de edema pulmonar, pero no se objetivó mejora en cuanto a disnea o test de la marcha de los 6 minutos.

Por su parte, sirolimus y everolimus inhiben el mecanismo diana de la vía de la rapamicina, mejorando la función pulmonar la calidad de vida, la efusión quilosa, las lesiones quísticas y la capacidad de ejercicio en pacientes con LAM; sin embargo, no se conoce el efecto en cuanto a hemodinámica pulmonar en pacientes con HTP asociada.

5.3 TRASTORNOS METABÓLICOS

Trastornos tiroideos

- **Incidencia:** Los pacientes con HTP tienen una alta prevalencia de enfermedad tiroidea, aproximadamente del 20%. Un pequeño estudio observacional de 63 pacientes con HTP encontró que aproximadamente la mitad de estos pacientes tenían enfermedad tiroidea autoinmune concomitante.
- **Etiología:** Un proceso autoinmune común puede ser la causa subyacente tanto para la HTP como para la enfermedad tiroidea. Los pacientes con HTP tienen una prevalencia incrementada tanto de anticuerpos antitiroglobulina como antitiroperoxidasa. La enfermedad tiroidea tiene un efecto directo sobre la vascularización pulmonar: sensibilidad mejorada a las catecolaminas, aumento del metabolismo intrínseco de los vasodilatadores pulmonares y un metabolismo disminuido de los vasoconstrictores.

Por otro lado, la disfunción ventricular izquierda puede también aparecer en este contexto, así como un alto GC en aquellos pacientes con hipertiroidismo, pudiendo contribuir al desarrollo de HTP.

- **Tratamiento:** Las series de casos publicadas muestran que el tratamiento del hipertiroidismo mediante fármacos antitiroideos, iodo radiactivo, cirugía o su combinación se asocia a una disminución de la presión arterial pulmonar. El potencial efecto de los calcioantagonistas, los bloqueadores de los receptores de endotelina, los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 o las prostaciclina se desconoce.

Enfermedades por almacenamiento del glucógeno: Se caracterizan por deficiencias enzimáticas que conducen a una síntesis deficiente de glucógeno o a un depósito anormal del mismo en los músculos y en el hígado. Hay 11 diferentes tipos, pero la HTP ha sido sobretodo descrita en el tipo 1 o enfermedad e von Gierke. La incidencia de HTP en la enfermedad de von Gierke se desconoce, pero se asocia a un aumento de la morbilidad y la mortalidad, diagnosticándose en pacientes en su segunda o tercera década de vida. La etiología es desconocida, habiéndose teorizado acerca del papel de anomalías en el metabolismo de la serotonina. No existe tratamiento conocido.

Enfermedad de Gaucher: Se trata de un desorden genético causado por una deficiencia de la enzima glucocerebrosidasa que conduce a la acumulación de glucocerebrósido en macrófagos, con la consecuente infiltración de órganos. La tipo 1 se ha asociado con HTP y se le atribuye una prevalencia del 30% en pacientes no tratados, determinada mediante criterios ecocardiográficos. La etiología es desconocida, pero parece ser secundaria a infiltración directa de los capilares pulmonares así como a microémbolos de la médula ósea dando lugar a vasculopatía. La HTP asociada a la enfermedad de

Gaucher mejora con la reposición enzimática y existen varios casos de tratamiento con vasodilatadores pulmonares.

5.4 OTROS

Enfermedad renal crónica

- **Incidencia:** La incidencia real de HTP en pacientes con enfermedad renal crónica, tratada o no mediante diálisis, es desconocida, pero los estudios hablan de una entidad común que se asocia a mayor mortalidad.
- **Etiología:** Multifactorial, secundaria a disfunción ventricular izquierda, hipervolemia, aumento del GC debido a la anemia o al efecto shunt secundario a la fístula arteriovenosa. Asimismo, se cree que existe un efecto directo sobre la vascularización pulmonar debido a desbalances entre vasoconstrictores y vasodilatadores, disfunción endotelial y calcificación vascular.
- **Tratamiento:** Consiste en tratar la disfunción ventricular izquierda sistólica o diastólica, optimizar el balance de fluidos para alcanzar la euvolemia, suplementos de hierro o eritropoyetina para evitar la anemia y quelantes de fosforo para limitar la calcificación vascular.

Mediastinitis Fibrosante (MF)

- **Incidencia:** Es una enfermedad poco frecuente que se caracteriza por una excesiva proliferación fibrótica en el interior del mediastino. Se desconoce la prevalencia exacta de HTP asociada a MF, pero aquellos pacientes con MF e HTP tienen un peor pronóstico con índices de supervivencia a 5 años del 56% en las series más recientes
- **Etiología:** Se ha relacionado con infecciones (histoplasmosis, tuberculosis, aspergilosis), enfermedades autoinmunitarias, radiación mediastínica, idiopática e histoplasmosis. Se ha propuesto que se produce por una reacción de hipersensibilidad inmunomediada a histoplasma capsulatum, seguida de una reacción fibrótica excesiva en pacientes con predisposición genética (presencia de antígeno HLA-A2). En las regiones geográficas en las que la histoplasmosis no es endémica, la tuberculosis es más probablemente responsable de la MF. La presentación clínica depende de qué estructuras mediastínicas se vean implicadas y del grado de obstrucción, oscilando entre una masa incidental asintomática y la HTP secundaria a tromboembolismo asociada a la hemoptisis con riesgo vital.
- **Tratamiento:** La implantación de stents vasculares percutáneos ha demostrado ser factible, aportando una mejora hemodinámica en pacientes con compresión vascular central, especialmente en aquellos con implicación bilateral. Sin embargo, aparecen recidivas sintomáticas en casi un tercio de los casos, sobre todo en aquellos con intervención sobre la vena cava superior.

Microangiopatía tumoral trombótica: Es una forma rara de embolismo tumoral pulmonar arterial, en la que pequeños émbolos de células tumorales inducen una proliferación fibrocelular de la íntima de arterias pulmonares de pequeño calibre. Estos cambios condicionan una estenosis u oclusión de

las arterias pulmonares y un aumento secundario de la resistencia vascular pulmonar, que a su vez provoca una hipertensión pulmonar precapilar rápidamente progresiva. Clínicamente, los pacientes suelen desarrollar un cor pulmonale y una insuficiencia respiratoria de evolución aguda-subaguda. La mayor parte de los pacientes suelen presentar un carcinoma metastásico ya conocido (siendo el adenocarcinoma gástrico el tumor primario más frecuente seguido del carcinoma broncogénico).

Desgraciadamente, la mayor parte de las MTTP se diagnostican post mortem, por lo que solo una alta sospecha clínica y unos hallazgos radiológicos compatibles permitirán al médico diagnosticar clínicamente una MTTP y plantear un tratamiento adecuado, generalmente basado en una combinación de quimioterapia, anticoagulantes y corticoides.

CONCLUSIONES

El grupo 5 de la HTP supone una colección heterogénea de enfermedades que causan HTP a través de mecanismos multifactoriales y/o pobremente conocidos. Existe poca información que permita apoyar el uso de terapias aprobadas para el grupo 1 en pacientes pertenecientes al grupo 5, por lo que el tratamiento está generalmente dirigido a la enfermedad subyacente. Los estudios que emplean las terapias específicas para la HTP están limitados a series de casos con solo unos pocos ensayos clínicos aleatorizados llevados a cabo en este grupo infraestudiado de enfermedades. El uso racional y cauteloso de la terapia específica para la HTP en el grupo 5 debe basarse en el entendimiento del potencial mecanismo subyacente a cada subgrupo y una evaluación adecuada de la hemodinámica. Existe la posibilidad de afectación venosa pulmonar en muchas de estas afecciones, lo cual podría empeorar con los vasodilatadores pulmonares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barberà JA, Román A, Gómez-Sánchez MA, Blanco I, Otero R, López-Reyes R, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Barcelona: Respira- Fundación Española del Pulmón-Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); 2017.
2. Weatherald J, Savale L, Humbert M. Medical Management of Pulmonary Hypertension with Unclear and/or Multifactorial Mechanisms (Group 5): Is There a Role for Pulmonary Arterial Hypertension Medications? *Current Hypertension Reports*; 2017.
3. Kalantari S, Gomberg-Maitland M. Group 5 Pulmonary Hypertension: The Orphan's Orphan Disease. *Chicago:Cardiology clinics*; 2016; 34(3): 443–449.
4. Benito C, Romer C, Almadana V. Diagnóstico radiológico de microangiopatía trombótica tumoral pulmonar: una causa no bronquial de patrón de «árbol en brote» en tomografía computarizada. *Cartas al Director- Archivo de Bronconeumología*; 2016;52(12):615–625.
5. Ortiz C, Alonso S, Escribano P. Mediastinitis fibrosante, una entidad clínicapoco frecuente que recuerda a una hipertensiónpulmonar tromboembólica. *Barcelona: Medicina Clínica*; 2016; 147(3):130–132.

OTROS TUMORES DEL MEDIASTINO: TUMORES GERMINALES, TUMORES NEUROGÉNICOS Y TUMORES NEUROENDOCRINOS.

Dra. Anna Muñoz Fos. Cirugía Torácica. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

1. TUMORES GERMINALES

La inmensa mayoría de los tumores de células germinales se originan en las gónadas, sin embargo, existe un pequeño porcentaje (5-10%) que tienen su origen en la región mediastínica, más concretamente en el mediastino anterior.

Existen diferentes teorías para tratar de explicar la localización mediastínica de las células germinales. Así, la teoría más aceptada hace referencia al “extravío” de las células germinales primordiales en estructuras de la línea media (como el mediastino) durante la migración embrionaria.

Los tumores germinales mediastínicos se pueden clasificar según el tipo histológico:

- TERATOMAS:

- **Maduros (con evolución benigna):** El teratoma maduro es el tumor de células germinales más frecuente del mediastino, representando el 60% - 70% de todas las neoplasias de células germinales mediastínicas.

Aparece en pacientes prepuberales y pospuberales

Son tumores con evolución clínica benigna, y la cirugía representa una terapia curativa.

Se definen como “maduros” cuando tienen < 50% de los elementos inmaduros.

- **Inmaduros (maligno):** Contienen > 50% tejidos inmaduros. En estos casos, adquiere un carácter maligno, haciendo necesaria la quimioterapia adyuvante en la mayoría de los casos. A diferencia del anterior, se observan en pacientes pospuberales.

- SEMINOMAS (DISGERMINOMA en mujeres): Neoplasia de comportamiento maligno.

Los seminomas mediastínicos constituyen *menos de la mitad* de todos los tumores malignos de células germinales mediastínicas. Con frecuencia metastatizan a ganglios linfáticos, sin embargo, pese a su potencial metastásico, tienen altas tasas de curación con *quimioterapia* basada en cisplatino.

- TUMORES NO SEMINOMATOSOS (**Coriocarcinoma, carcinoma embrionario, tumor del saco vitelino y tumores mixtos**): Neoplasia de comportamiento maligno. Los cánceres de células germinales no seminomatosos comprenden la categoría principal de los tumores de células germinales malignos que surgen en el mediastino. El tratamiento de estos tumores con regímenes de *quimioterapia* a base de cisplatino, seguido de la *resección* quirúrgica de la

enfermedad residual, se considera la terapia de elección, con más del 80% de supervivencia a largo plazo.

EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores germinales mediastínicos son neoplasias raras. En el adulto, representan tan solo el 16% de las neoplasias mediastínicas, mientras que en los niños la frecuencia es discretamente mayor.

La gran mayoría de los tumores germinales mediastínicos primarios surgen en mediastino **anterior** (85%)

CLÍNICA

Los síntomas de presentación se relacionan con la invasión local y comprenden: dolor torácico (52%), dificultad respiratoria (48%), tos (24%), ronquera (14%) y síndrome de vena cava superior (14%).

El **compromiso respiratorio** es más común en neonatos y niños que en adultos, generalmente debido al tamaño extremo de la lesión, mientras que el **síndrome de vena cava superior** es más frecuente en adultos que en niños. La **pubertad precoz** debida al aumento de los niveles de β -hCG.

MARCADORES

Entre los marcadores séricos útiles para el tratamiento de los tumores de células germinales están la β -hCG y la alfa-fetoproteína (AFP).

- Un 80% de los pacientes con tumores de células germinales **NO SEMINOMATOSOS** tienen elevación de la **AFP** y un 30% presenta elevación de la **β -hCG**.
- Solo el 10% de los pacientes con **SEMINOMAS** puros tienen elevación moderada de la β -hCG; cualquier elevación de la concentración de la AFP es sinónimo de un **TUMOR MIXTO** de células germinales e implica un peor pronóstico en comparación con el seminoma puro.

Los niveles de marcadores tumorales serán criterios pronósticos de la enfermedad, además, la disminución insatisfactoria de los niveles de AFP y / o β -hCG durante la fase temprana de la quimioterapia parece anunciar la falta de respuesta del tumor y, por lo tanto, se asocia con un pobre resultado.

IMAGEN

La realización de un TC es obligatoria para determinar el tamaño exacto de la lesión, la localización, relación con otras estructuras, presencia de cápsula y composición de la masa. Para la valoración de la invasión de estructuras vecinas, se optará por la **RM**. El **PET** es útil en el seguimiento tras el tratamiento, para valorar la respuesta al mismo, así como la valoración del tejido residual.

DIAGNÓSTICO

Como hemos dichos, los TERATOMAS MADUROS son los tumores de células germinales más frecuentes tanto en niños como en adultos. Sin embargo, menos de la mitad de estas lesiones generan síntomas y hasta el 30% tienen calcificaciones que se pueden observar en la **radiografía de tórax**.

En la **TC de tórax** se observan lesiones bien definidas con contenido graso, quístico y calcificaciones. No precisa biopsia previa.

SEMINOMAS: como parte del estudio de todas las masas mediastínicas se solicita un **TC de tórax**, en el que observa una masa homogénea no calcificada, bien circunscrita y en ocasiones lobulada (muchas veces indistinguibles del linfoma). Además de la TC de tórax, son fundamentales para la estadificación la **TC abdominal** y la **ecografía del escroto** para evaluar la presencia de enfermedad extratorácica. Se debe medir la concentración de **β-hCG** y de **AFP**, que en los tumores de células germinales seminomatosos son bajos. Solo un 10% de los pacientes presentan una elevación moderada de la concentración de β-hCG, mientras que todos los pacientes con tumores de células germinales seminomatosos tienen una concentración indetectable de AFP.

Se debe realizar una **biopsia abierta** para establecer el diagnóstico definitivo.

TUMORES GERMINALES NO SEMINOMATOSOS: Más del 80% de los pacientes presentan un sitio de compromiso metastásico al momento del diagnóstico. Por ello precisan de un **TC completo**, además de la **ecografía del escroto**. En la TC se observa una masa más heterogénea, con atenuación central, alrededor de focos de necrosis y hemorragia.

El 90% de los pacientes se presentan con elevación de la **β-hCG**, **AFP** o ambas, y la concentración de estos marcadores sigue a la actividad tumoral. Aun con una concentración elevada de los marcadores séricos mencionados se debe realizar una **biopsia abierta** para certificar el diagnóstico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se hará con otras masas mediastínicas como: linfoma, timoma (típico de personas con edad avanzada, a diferencia de los tumores germinales que ocurren en edades más tempranas) carcinoma tímico, linfangioma, lipoma, bocio intratorácico.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

En general, el pronóstico es similar al de sus homólogos gonadales:

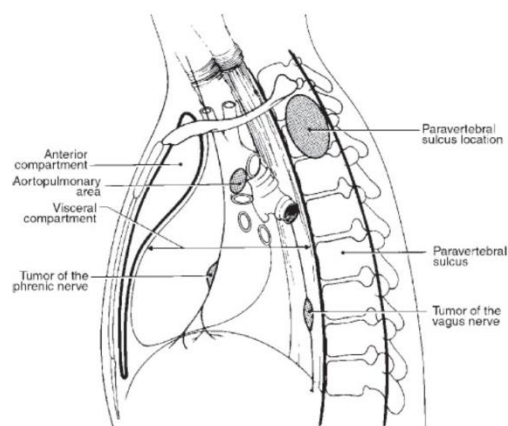
- Los TERATOMAS MADUROS poseen un pronóstico excelente y elevada supervivencia. La cirugía es el tratamiento de elección. Destacar que si el tumor presenta > 50% de componente inmaduro, o bien, si se trata de un paciente pospuberal con elementos inmaduros tras el estudio anatomopatológico, se aconseja tratamiento adyuvante con quimioterapia.
- Los SEMINOMAS poseen un pronóstico favorable con tasa de curación del 80-100%: Se trata de un tumor muy quimio-radio sensible, por ello el tratamiento de elección será la *quimioterapia* (platino)+/- radioterapia.

- Los TUMORES GERMINALES NO SEMINOMATOSOS son de peor pronóstico, más del 80% de los pacientes presentan un sitio de compromiso metastásico al momento del diagnóstico. Además, conviene destacar que los mediastínicos presentan un pronóstico peor que sus homólogos gonadales. Esto se debe a sus características biológicas que los hacen menos quimiosensibles, a su frecuente asociación con el síndrome de Klinefelter y la propensión a discrasias hematológicas, hecho que no se observa en pacientes con cáncer no seminomatoso testicular. El tratamiento de elección es la *quimioterapia*, seguido de *cirugía* del tumor remanente

2. TUMORES NEUROGÉNICOS

Se localizan principalmente en el mediastino posterior, concretamente en el surco paravertebral. Se clasifican del siguiente modo:

- Tumores derivados de las células de los GANGLIOS AUTONÓMICOS (más frecuentes en la infancia):
 - o **NEUROBLASTOMA** (*maligno*)
 - o **GANGLIONEUROBLASTOMA** (*intermedio*)
 - o **GANGLIONEUROMA** (*benigno*)
- Tumores derivados de las células de la VAINA NEURAL (más frecuentes en la edad adulta):
 - o **SCHWANOMA o NEURILENOMA** (*benigno*)
 - o **NEUROFIBROMA** (*benigno*)
 - o **SCHWANOMA MALIGNO o SARCOMA NEUROGÉNICO** (*maligno*)
- células NEUROECTODÉRMICAS:
 - o **TUMOR MELANÓTICO NEUROECTODÉRMICO DE LA INFANCIA** (*benigno*)
 - o **TUMOR DE ASKIN** (*maligno*)
- Tumores derivados de las células PARAGANGLIONARES:
 - o **PARAGANGLIOMA** (*benigno*)



2.1 TUMORES DE GANGLIOS AUTONÓMICOS

Ocurren casi exclusivamente en el mediastino posterior. Las lesiones pueden ser benignas (por ejemplo, el ganglioneuroma), malignas en diversos grados (por ejemplo, el ganglioneuroblastoma), o malignas agresivas (por ejemplo, el neuroblastoma). El último no solo invade de forma local, sino que se asocia con metástasis a distancia generalizadas. Se cree que los tres tumores representan un proceso continuo de maduración: el neuroblastoma es el menos maduro, el ganglioneuroblastoma más maduro con un número creciente de células ganglionares maduras presentes y el ganglioneuroma una lesión benigna completamente diferenciada.

- **NEUROBLASTOMA:** Se cree que el neuroblastoma surge de células pluripotenciales de la cresta neural. Suelen aparecer en niños pequeños < 1 años, aunque también se puede ver en adolescentes. La localización intratorácica representa el 20% de los neuroblastomas de todas las localizaciones. Pueden cursar de forma asintomática y ser un hallazgo incidental, aunque la mayoría de las veces serán sintomáticos con hallazgos locales y constitucionales. Dolor torácico, síndrome de Horner, paraplejia, tos, disnea o disfagia son algunos de los hallazgos locales. Puede haber heterocromía del iris, fiebre, malestar y falta de crecimiento. Este tumor lleva a cabo una producción de catecolaminas, y como consecuencia pueden aparecer síntomas derivados de las mismas como sudoración, vasodilatación periférica, diarrea o distensión abdominal.

Se han identificado varios factores pronósticos clínicos que dictan el esquema de tratamiento a seguir. El estadio y la edad de aparición son dos factores independientes, siendo el estadio el más destacable. Los marcadores tumorales que predicen un mal resultado incluyen ferritina sérica (> 142 ng / ml), LDH (> 1.500 UI / L) y enolasa específica de neuronas séricas (> 100 ng / ml). La amplificación del oncogén N-myc está asociada con la enfermedad en estadio avanzado y la progresión rápida del tumor.

En general, los neuroblastomas torácicos tienen un perfil biológico favorable: bajo nivel de LDH, bajo nivel de ferritina sérica y no amplificación de N-myc. Es por ello que los neuroblastomas torácicos presentan un pronóstico más favorable cuando se comparan con otros neuroblastomas no torácicos.

Diferentes factores pronósticos determinarán el tipo de tratamiento:

- En los pacientes de bajo riesgo según los factores pronósticos el tratamiento de elección es la resección quirúrgica completa.
 - Los pacientes de riesgo intermedio serán tratados con cirugía y quimioterapia adyuvante multimodal.
 - Las indicaciones y el momento de la cirugía para los pacientes en el grupo de alto riesgo son controvertidas.
- **GANGLIONEUROBLASTOMA:** Es un tumor maligno pero menos agresivo que el neuroblastoma. Se componen de neuroblastos primitivos y células maduras ganglionares, en contraste con los ganglioneuromas que carecen de estas células inmaduras. La mayoría de los niños con ganglioneuroblastoma presentan con una masa solitaria que se puede reseccionar, por ello, el tratamiento es principalmente quirúrgico, aunque la quimioterapia está indicada en los grupos de riesgo intermedio y alto.
 - **GANGLIONEUROMAS:** Los ganglioneuromas son tumores benignos y representan la maduración completa de los tumores del tejido nervioso autónomo. La resección quirúrgica es el tratamiento de elección, siendo curativa.

2.2 TUMORES DE LA VAINA NEURAL

Se suelen presentar como lesiones de carácter benigno en el adulto (SCHWANOMA BENIGNO o NEUROFIBROMA) y se suelen localizar -en el tórax - en el surco costovertebral. En raras ocasiones pueden aparecer en el mediastino visceral, derivados del nervio vago o frénico. También pueden aparecer en el plexo braquial o en los nervios intercostales. La mayoría son asintomáticos, y cuando causan síntomas son derivados del ejercicio de presión sobre las distintas estructuras torácicas.

- **SCHWANOMA o NEURILENOMA:** Son tumores benignos, que cursan como masas redondeadas solitarias y encapsuladas en el surco costovertebral, más frecuentemente en adultos jóvenes. Su transformación maligna es extremadamente rara. El tratamiento es la enucleación.

- **NEUROFIBROMA:** Suelen aparecer asociados a la neurofibromatosis tipo I (Enfermedad de Von Recklinghausen). Aparecen en la adolescencia, y continúan su crecimiento hasta la edad adulta. Son tumores pseudoencapsulados con una estructura histológica más desorganizada que los Schwannomas. Aunque la localización más común es el surco costovertebral, a diferencia de los Schwannomas, son más frecuentes los que derivan del nervio vago o frénico.
El tratamiento es igualmente quirúrgico, aunque requieren una resección más amplia que los Schwannomas ya que presentan una discreta mayor tendencia a la malignización que los anteriores.

- **SCHWANOMA MALIGNO o SARCOMA NEUROGÉNICO:** Suelen ser tumores grandes, con áreas de necrosis y hemorragia. Pueden contener focos de otros tipos de sarcomas (como rhabdomyosarcoma, osteosarcoma o condrosarcoma). Aparecen tanto en pacientes jóvenes como adultos. El grado histológico es el principal factor pronóstico.
El tratamiento es quirúrgico, aunque la resección completa suele no ser posible, y por tanto, la tasa de recidiva es elevada. El papel de la quimioterapia y/o radioterapia adyuvante es controvertido: sin embargo, se emplea en casos con enfermedad sistémica.

2.3 TUMORES NEUROECTODÉRMICOS

El **TUMOR MELANÓTICO NEUROECTODÉRMICO DE LA INFANCIA** es un tumor de características benignas, pero localmente agresivo y con tendencia a la recurrencia. Suele aparecer en niños <1 año, y su tratamiento es quirúrgico.

El **TUMOR DE ASKIN** es un tumor maligno muy agresivo de células pequeñas, que se presenta como masa paravertebral. Se clasifica dentro del grupo de los Sarcomas de Ewing compartiendo características estructurales, inmunohistoquímicas y moleculares similares. Se presenta en niños más mayores y en adolescentes jóvenes, siendo más frecuente en niñas que en niños. No hay un tratamiento establecido para este tipo tumoral, sin embargo, se suele seguir una terapia multimodal, consistente en quimioterapia antes y después de la cirugía, la cual ha de ser una cirugía radical en bloque, seguida de radioterapia. A pesar

del tratamiento intensivo, la tasa de recurrencia local es muy elevada, con un pronóstico pobre y una supervivencia media de unos 8 meses

2.4 TUMORES PARAGANGLIONARES

El **PARAGANGLIOMA** es un tumor raro que surge de células cromafines (derivadas de la cresta neural). Estas células se asocian a los ganglios autónomos y tienen la capacidad de segregar neuropéptidos y catecolaminas.

Diferenciamos dos localizaciones:

- Los paragangliosaortopulmonares residen a lo largo de los grandes vasos, dan lugar a los **PARAGANGLIOMAS DEL MEDIASTINO ANTERIOR/ MEDIO**, y aparecen en la edad adulta.
- los paragangliosaortosimpáticos se ubican a lo largo de la cadena simpática del mediastino posterior, dan lugar a los **PARAGANGLIOMAS DEL MEDIASTINO POSTERIOR**, y tienden a ocurrir en pacientes más jóvenes (edad media 29 años),

Los paragangliomasmediastínicos funcionales pueden producir síntomas derivados de la hipersecreción de catecolaminas. Así, durante la cirugía de un paraganglioma funcional se puede producir una hipersecreción de catecolaminas con un potencial HTA, edema agudo de pulmón, IAM y shock cardiogénico.

El tratamiento es la cirugía completa con márgenes negativos. Sin embargo tienden a recurrir localmente hasta el 55% de los casos y metastatizan el 26% de las veces.

3. TUMORES NEUROENDOCRINOS o CARCINOMAS NEUROENDOCRINOS (DEL TIMO)

Se trata de neoplasias tímicas compuestas predominantemente por células neuroendocrinas.

Es importante diferenciarlas de 1) los *carcinomas tímicos típicos* (que pueden contener células neuroendocrinas dispersas) y 2) de *tumores neurogénicos no epiteliales*, en particular paragangliomas.

Dicha esta puntualización, procederemos a describir su clasificación:

- **CARCINOMAS NEUROENDOCRINOS BIEN DIFERENCIADOS:** Destacaremos que incluso los carcinoides con aspecto “inocente” y encapsulados tienen un riesgo significativo de recurrencia, metástasis y muerte. Se subdividen en:
 - o **CARCINOIDES TÍPICOS**
 - o **CARCINOIDES ATÍPICOS:** características arquitectónicas del tipo clásico pero que exhibe un mayor grado de actividad mitótica y / o focos de necrosis.
- **CARCINOMAS NEUROENDOCRINOS POBREMENTE DIFERENCIADOS**
 - o **CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS:** Tumor de alto grado que consiste en células pequeñas redondeadas u ovaladas, con escaso citoplasma, y núcleo prominente, cromatina nuclear finamente granular y nucléolos ausentes o poco visibles. Las

características morfológicas son indistinguibles de las del carcinoma de células pequeñas que surge en el pulmón.

- **CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES:** tumor de alto grado compuesto por células grandes con morfología neuroendocrina, en empalizada, en nidos o rosetas; con necrosis extensa; una alta tasa mitótica; marcadores inmunohistoquímicos neuroendocrinos positivos.

Se trata de tumores raros, siendo los más frecuentes los carcinoides atípicos. Se asocian al síndrome del MEN1, y suelen aparecer en varones adultos (media de 44 años).

Suelen presentar clínica local (dolor torácico, disnea, tos...). El síndrome carcinoide es extremadamente raro < 1%. Sin embargo, el 30% de los adultos y > 50% de los niños presentan un síndrome de Cushing, secundario a la producción de ACTH del tumor.

Presentan una respuesta deficiente a la quimioterapia y la radioterapia, por tanto la resección radical del tumor primario (junto con los ganglios linfáticos locales) debe ser el objetivo terapéutico .

Los CNE pobremente diferenciados (tipos de células pequeñas y grandes) son muy agresivos, con pacientes que mueren de enfermedad dentro de 1 a 4 años. Las recidivas tempranas y tardías (locales o sistémicas) son comunes (1–10 años) y parecen estar asociadas con un mal pronóstico. La progresión local o la recurrencia local se observa en la mayoría de los pacientes que finalmente mueren.

BIBLIOGRAFÍA

- Shiels General Thoracic Surgery 8th Edition
- International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for meta- static germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. J ClinOncol 1997;15: 594–603.
- A 25-year single institution experience with surgery for primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. Ann ThoracSurg2008;85:371–8.
- The predictive value of serum tumor markers for pathologic find- ings of residual mediastinal masses after chemo- therapy for primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors [abstract]. Proceedings of the American Society of ClinicalOncology 2008;5087.
- Primary mediastinal tumors in children. J PediatrSurg 1982.
- Thoracic neuroblastoma. A retrospective review. J Pediatric Surg, 2010; 45(8)

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA MÉDICA EN HIPERTENSIÓN PULMONAR (HAP).

Dr. José Antonio Delgado Torralbo. Neumología. Hospital Virgen Macarena de Sevilla

Introducción.

El tratamiento de la hipertensión pulmonar (HAP) ha progresado significativamente en la última década tanto en complejidad como en eficacia. La finalidad de éste es lograr alcanzar un estado de bajo riesgo, caracterizado por la consecución de unos objetivos clínicos y paramétricos, como se expresa en la siguiente tabla:

Evaluación del riesgo en la hipertensión arterial pulmonar

Factores pronósticos* (mortalidad estimada a 1 año)	Riesgo bajo (< 5%)	Riesgo intermedio (5-10%)	Riesgo alto (> 10%)
Signos clínicos de IC derecha	Ausentes	Ausentes	Presentes
Progresión de los síntomas	No	Lenta	Rápida
Síncope	No	Síncope ocasional ^b	Síncope de repetición
CF-OMS	I, II	III	IV
PM6M	> 440 m	165-440 m	< 165 m
Test de esfuerzo cardiopulmonar	VO ₂ pico > 15 ml/min/kg (> 65% del predicho) VE/VCO ₂ < 36	VO ₂ pico 11-15 ml/min/kg (35-65% del predicho) VE/VCO ₂ 36-44,9	VO ₂ pico < 11 ml/min/kg (< 35% del predicho), VE/VCO ₂ ≥ 45
Concentración plasmática de NT-proBNP	BNP < 50 ng/l, NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50-300 ng/l, NT-proBNP 300-1.400 ng/l	BNP > 300 ng/l, NT-proBNP > 1.400 ng/l
Imagen (ecocardiografía, RMC)	Área de AD < 18 cm ² sin derrame pericárdico	Área de AD 18-26 cm ² con derrame pericárdico mínimo o ausente	Área de AD > 26 cm ² con derrame pericárdico
Parámetros hemodinámicos	PAD < 8 mmHg, índice cardíaco ≥ 2,5 l/min/m ² , SvO ₂ > 65%	PAD 8-14 mmHg, índice cardíaco 2,0-2,4 l/min/m ² , SvO ₂ 60-65%	PAD > 14 mmHg, índice cardíaco < 2,0 l/min/m ² , SvO ₂ < 60%

AD: aurícula derecha; BNP: péptido natriurético cerebral; CF-OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud; IC: insuficiencia cardíaca; NT-proBNP: fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral; PAD: presión arterial derecha; PM6M: prueba de marcha de 6 minutos; RMC: resonancia magnética cardíaca; SvO₂: saturación de oxígeno en sangre venosa mixta; VE/VCO₂: cociente entre ventilación por minuto y producción de CO₂; VO₂: consumo de oxígeno.

*La mayoría de las variables y los valores de corte propuestos se basan en la opinión de expertos. Pueden aportar información pronóstica y se pueden usar para guiar las decisiones terapéuticas, pero su aplicación a pacientes concretos se debe hacer con precaución. También se debe tener en cuenta que la mayor parte de estas variables se han validado principalmente para HAP y los valores de corte propuestos pueden no ser válidos en otros tipos de HAP. Es más, se debe tener en cuenta el uso de terapias aprobadas y su influencia en las variables para la evaluación del riesgo.

^bSíncope durante el ejercicio intenso ocasional o síncope ortostático ocasional en un paciente por lo demás estable.

^cEpisodios sincopales repetidos incluso con actividad física reducida o habitual.

Ello se traduce en una mejoría de la capacidad de ejercicio, una óptima función cardíaca, mejoría de la calidad de vida y disminución de la mortalidad; es decir conseguir que el paciente mantenga con una capacidad funcional al menos de II según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

1. Tratamiento.

El enfoque actual del tratamiento del paciente con HAP requiere la selección de un tratamiento apropiado y la vigilancia estrecha de sus resultados. Para ello, es necesario seguir una serie de pasos consecutivos:

- Aplicar medidas generales y terapia de apoyo no específica, que se analizarán a continuación.
- Derivación del paciente a un centro especializado y realización de pruebas de vasorreactividad aguda para la indicación de tratamiento crónico con bloqueadores de los canales de calcio (BCC) en el caso de pacientes vasorreactivos. En caso contrario, se procederá a iniciar tratamiento con otros fármacos aprobados para el tratamiento de la HAP de acuerdo con la estratificación del riesgo del paciente, el grado de recomendación y el nivel de evidencia individual y/o de la combinación de las moléculas.
- El último paso sería la valoración de la respuesta al tratamiento, que en caso de no ser adecuado, se plantearía la modificación, la combinación o el trasplante.

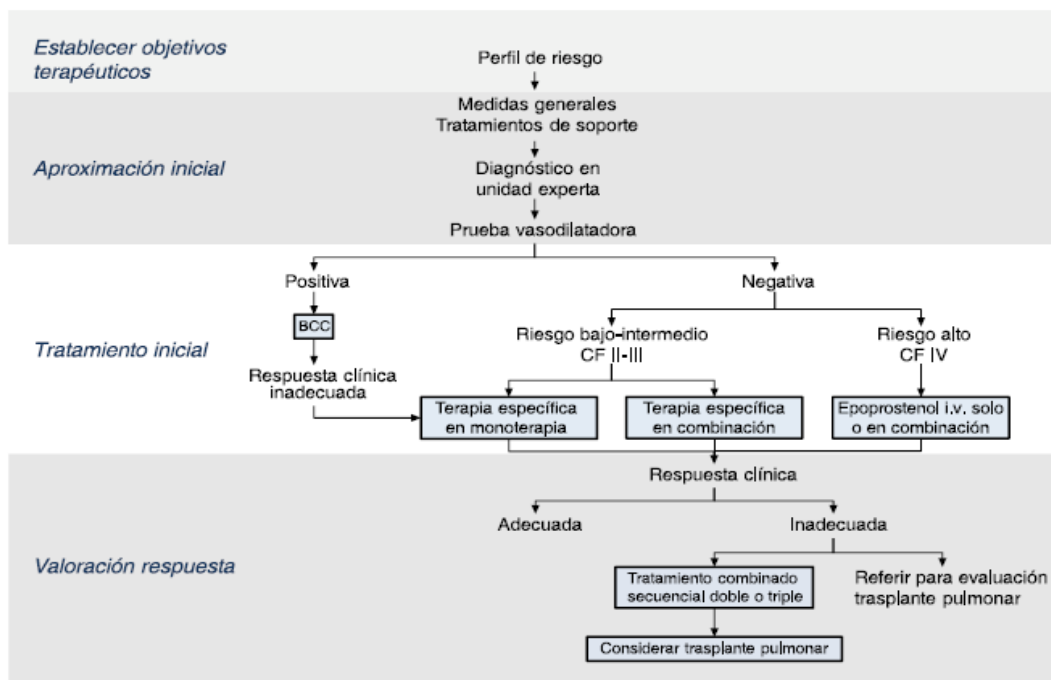


Figura 2. Algoritmo terapéutico de la hipertensión arterial pulmonar.

BCC: bloqueantes de los canales de calcio; CF: clase funcional.

1.1 Medidas generales.

Al tratarse de una enfermedad crónica, los pacientes diagnosticados de HAP, deben llevar a cabo una serie de cambios en sus actividades de la vida diaria y adaptarse a la incertidumbre que conlleva esta situación:

- Apoyo social y emocional.

Se recomienda a los pacientes y familiares, la recepción de ayuda psicológica, incluso la asistencia a grupos de apoyo para adquirir estrategias de afrontamiento y positividad frente a la enfermedad. La HAP es una enfermedad de abordaje multidisciplinar, que requiere la colaboración de profesionales tanto de la esfera psicológica como espiritual. Igualmente es necesaria la planificación con antelación de todas las medidas de atención al paciente, incluida la valoración por la unidad de cuidados paliativos de referencia.

- Actividad física y rehabilitación supervisada.

En el año 2006, se publicó el primer estudio realizado en pacientes con HTP que medía la capacidad de ejercicio de estos pacientes y la mejoría en parámetros físicos y funcionales, así como en la calidad de vida. Desde entonces se han publicado varios más, en los que se reafirman estos resultados, aunque con ciertas limitaciones y debilidades en la potencia estadística de estos, ya que los tamaños muestrales son bastante pequeños, no está claro el método óptimo de rehabilitación, su duración y su intensidad. También se desconocen las características de la supervisión, los mecanismos que generan una mejoría de los síntomas, capacidad funcional y física y sus efectos sobre el pronóstico.

De todas formas, los pacientes deben llevar a cabo un programa de rehabilitación en un centro específico y especializado en HAP y debe recibir tratamiento farmacológico apropiado y estar clínicamente estables (recomendación IIA; evidencia B).

- Embarazo, control de natalidad y terapia hormonal posmenopáusicas.
Hay consenso en las guías actuales sobre la evitación del embarazo. Si bien no existe en cuanto a los métodos de control de la natalidad, siendo los métodos de barrera los más seguros para los pacientes. Los preparados de progesterona y derivados son efectivos y evitan los problemas derivados de la administración de estrógenos. El bosentán puede reducir el efecto de los anticonceptivos. El dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel es efectivo.
En caso de embarazo, se debe ofrecer la posibilidad de interrupción debido al alto riesgo asumido. No obstante en el caso de continuar, se debe monitorizar estrechamente a la paciente, planificar el parto electivo y llevar a cabo un seguimiento multidisciplinar.
Existen dudas sobre las recomendaciones de la terapia hormonal sustitutiva y podría ser necesaria la combinación con anticoagulantes orales.
- Cirugía electiva.
Existe un aumento del riesgo en pacientes con HAP que van a ser sometidos a una intervención quirúrgica. Se podría considerar de elección el uso de la anestesia epidural. En caso de recibir tratamiento, no se recomienda su suspensión, y debe continuar administrándose por vía intravenosa o a través de nebulización. Es aconsejable llevar a cabo la intervención en un centro especializado en HAP y consensado entre un equipo multidisciplinar (Nivel de evidencia IIA).
- Prevención de infecciones.
Existe un riesgo aumentado de neumonía en estos pacientes. Se recomienda la vacunación antigripal y antineumocócica de forma generalizada aunque no se dispone de suficientes estudios. (Nivel I, Recomendación C).
- Adherencia al tratamiento.
Es necesaria la supervisión periódica del cumplimiento terapéutico debido a su complejidad y a la posibilidad de que el paciente decida de forma unilateral reducir o modificar su administración, o esta decisión sea tomada por profesionales ajenos a las unidades de referencia para el tratamiento de esta enfermedad.
- Desplazamientos.
No existen estudios acerca de la necesidad de oxígeno de los pacientes con HAP durante un viaje en avión, pero ante los efectos fisiopatológicos conocidos de la hipoxia suponen que se considere el uso de oxígeno durante un vuelo en pacientes con capacidad funcional III-IV de la OMS o que presenten PaO₂ < 60 mm de Hg de forma habitual. Se recomienda un flujo de 2 l/min para obtener valores similares a los que se registrarían a nivel del mar. Los pacientes deben viajar con información precisa sobre su enfermedad y tener conocimiento de centros de referencia en HAP del lugar al que viaje.
- Consejo genético.
Se recomienda realizar el cribado de determinados genes asociados a la HAP en pacientes seleccionados, como aquellos con HAP idiopática esporádica o familiar, en los que se determinará la mutación en el gen BMPR2, y de forma secundaria en caso de ser negativa, la de los genes ACVRL1 y ENG, sobre todo en menores de 40 años o con historia familiar de telangiectasia hemorrágica hereditaria. Pueden ser valorados otros genes en caso de falta de resultado positivo, como los genes KCNK3 o caveolina-1. En los casos de pacientes con Enfermedad Venooclusiva Pulmonar (EVOP) o Hemangiomas Capilares Pulmonares (HCP) esporádica o familiar se debe evaluar la mutación en el gen EIF2AK4.
El consejo genético se debe llevar a cabo por personal especializado en unidades específicas. Las opciones reproductivas para parejas con un portador de la mutación del gen BMPR2 son no

tener descendencia, no realizar pruebas genéticas prenatales, someterse a pruebas prenatales o preimplante, emplear la donación de gametos o la adopción.

1.2 Tratamiento no específico.

- Anticoagulantes orales.

En general, se recomienda la anticoagulación oral con antagonistas de vitamina K en pacientes con HAPH, HAPI y asociada a anorexígenos, ya que se ha observado un aumento en la prevalencia de eventos tromboticos en estos pacientes respecto a la población general. También se ha observado en estos pacientes alteraciones en la vía de la coagulación y la fibrinólisis. Todo ello unido al descenso de la actividad física y la aparición de insuficiencia cardíaca elevan considerablemente el riesgo.

No obstante, los estudios realizados al respecto tienen importantes limitaciones. Se desconoce el papel que tienen los nuevos anticoagulantes en esta enfermedad.

- Diuréticos.

Existe indicación de tratamiento con diuréticos en pacientes con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca derecha. Aunque no existen ensayos clínicos en pacientes con HAP, la experiencia avala el uso de diuréticos del asa a los que se puede añadir antagonistas de la aldosterona para conseguir un control óptimo de los síntomas. Es necesario el control periódico de la función renal e iones a lo largo del tratamiento.

- Oxígeno.

No existen ensayos clínicos aleatorizados sobre el uso de oxígeno a largo plazo, aunque se ha demostrado que su administración reduce la resistencia vascular pulmonar. La mayoría de los pacientes presentan algún grado de hipoxemia en reposo a excepción de aquellos con cardiopatías congénitas y cortocircuitos sistémicopulmonares. Las indicaciones de oxígeno son similares a la de los pacientes con EPOC, considerando como objetivo mantener una $PaO_2 > 60$ mm de Hg.

- Fármacos cardiovasculares.

No existen datos suficientes ni seguros para recomendar los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los antagonistas del receptor de angiotensina II, los betabloqueantes ni la ivabradina.

La digoxina ha demostrado mejorar el gasto cardíaco durante la descompensación aguda de estos pacientes pero se desconoce la eficacia en el tratamiento crónico. Parece útil en aquellos pacientes en los que sea necesario el control de la frecuencia cardíaca por la presencia de taquiarritmias auriculares.

- Anemia y ferropenia.

El déficit de hierro es frecuente en aproximadamente la mitad de los casos de pacientes con HAP idiopática o asociada a otros trastornos. Algunos datos sugieren que esta situación podría relacionarse con una menor tolerancia al ejercicio y un aumento de la mortalidad. Por ello sería necesaria la monitorización de los niveles de hierro en estos pacientes y el tratamiento sustitutivo en caso de ser necesario. Algunos estudios sugieren que es preferible la administración por vía intravenosa.

1.3 Tratamiento específico.

El tratamiento específico de la HAP, sea cual sea su etiología, adquiere el fundamento en la acción sobre varias dianas moleculares, que ponen en marcha vías fisiopatológicas distintas, que se encuentran involucradas en los cambios que se generan en la circulación pulmonar de estos pacientes. Estos son la contractilidad aumentada de la arteriola pulmonar, la disfunción endotelial y la proliferación de células endoteliales y de músculo liso y la aparición local de trombos.

Contrarrestar estos efectos progresivos es la base fundamental del tratamiento, que actúa sobre tres vías de señalización:

- Óxido nítrico (NO)-Fosfodiesterasa 5
- Prostaciclina- Tromboxano A2.
- Endotelina-1.

En el siguiente esquema se resume la fisiopatología de las vías señaladas, dianas terapéuticas y los principales fármacos indicados en HAP.

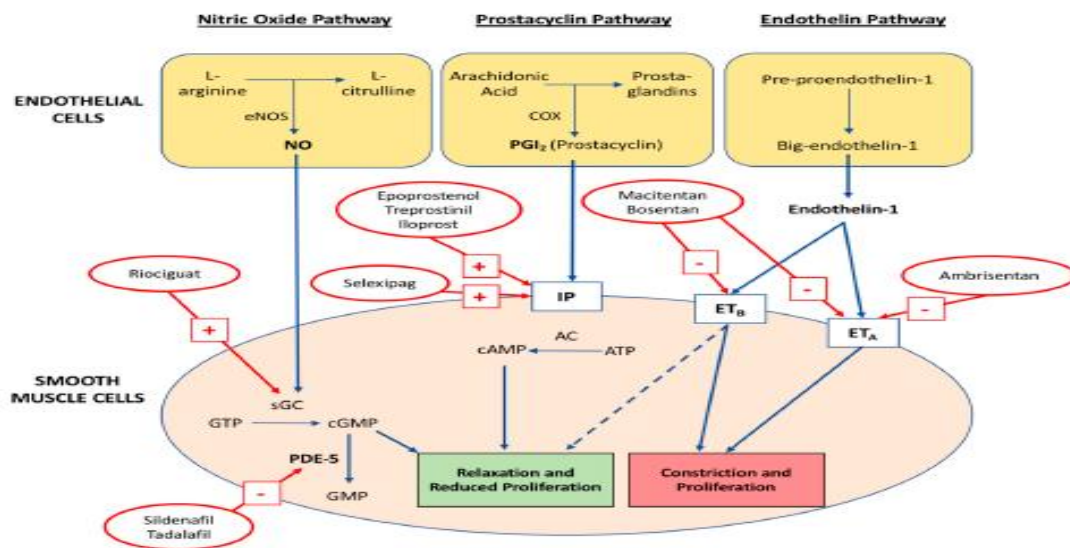


Figure 1. The key abnormal pathways targeted in the pharmacological treatment of pulmonary arterial hypertension and the mechanism of action for contemporary drugs. The dashed line from ET_B denotes action of endothelial ET_B activation via NO and PGI₂ production. Adapted from Prior et al. MJA 2016 [28].

Los bloqueantes de los canales de calcio o antagonistas del calcio (BCC), actúan por inhibición de los canales de calcio dependientes de voltaje de tipo L del músculo liso y del corazón (receptores encargados de la dilatación). Cada vez es más reconocido, que solo un pequeño número de pacientes con HAP, se benefician del tratamiento con BCC. La respuesta a largo plazo de estos fármacos se observan con más frecuencia en la HAP idiopática. El tratamiento con altas dosis de BCC se recomienda en pacientes con HAP idiopática, heredable e inducida por tóxicos con prueba de vasorreactividad positiva. En el resto, a pesar de ser positiva, no han demostrado ser efectivos. Los más usados son el amlodipino en dosis de hasta 20 mg, el diltiazem a dosis entre 240 mg-720 mg y nifedipino entre 120-140 mg. Se recomienda iniciar dosis bajas e ir aumentando según la tolerabilidad. Los pacientes tratados con BCC deben tener un seguimiento estrecho con reevaluación completa (incluido cateterismo cardíaco derecho) a los 3-4 meses. El objetivo del tratamiento, como ya se ha mencionado, es conseguir una clasificación funcional I-II de la OMS, y en el caso de no conseguirlo, es recomendable el tratamiento adicional con otros fármacos en algunos casos, ya que la suspensión de BCC puede producir un mayor deterioro clínico. Estos fármacos,

no deben usarse en caso de prueba de vasorreactividad negativa o si no se ha realizado, por el alto riesgo de efectos adversos.

Con respecto a la vía del óxido nítrico, se fundamenta en la estimulación directa de la guanilato ciclasa (GC) o bien mediante la inhibición de la fosfodiesterasa-5 (IPDE-5) con lo que se evita la degradación del monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) produciendo vasodilatación que se mantiene incluso sin la presencia de óxido nítrico. También tienen efecto antiproliferativo. Los IPDE-5 disponibles en España son sildenafil y tadalafil y el único estimulador directo de la GC es el riociguat. Está contraindicada la administración conjunta. Sildenafil se usa en dosis de 20 mg 3 veces al día por vía oral, aunque existe una formulación intravenosa para el caso en el que no sea posible. Varios ensayos clínicos han reflejado la mejora en la capacidad de ejercicio, síntomas y parámetros hemodinámicos. Los principales efectos secundarios son la cefalea, epistaxis o rubor facial. El Tadalafil presenta un perfil de efectos secundarios similar al del Sildenafil pero como ventaja se administra una vez al día. También ha demostrado eficacia en los mismos ítems, añadiendo la mejora hasta el empeoramiento clínico. El Riociguat, como ya se ha comentado, es un estimulante directo de la GC que pudiera tener efectos antiproliferativos y antirremodelado. Se administra por vía oral y se presenta en dosis de 0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg y 2,5 mg que se administra 3 veces al día comenzando con dosis bajas y ascendiendo a ritmo de 0,5 mg cada 2 semanas hasta la dosis máxima de 7,5 mg al día y/o mejora de la prueba de marcha de 6 minutos siempre que no aparezca hipotensión (tensión arterial sistólica TAS <95 mm de Hg). Los principales efectos adversos son el mareo, la cefalea, la intolerancia gastrointestinal y la hipotensión.

Los antagonistas de los receptores de la endotelina, actúan bloqueando los receptores de la endotelina A y B donde actúa la endotelina-1, que es un potente vasoconstrictor, además de promover la hipertrofia de la pared vascular, la proliferación, la migración celular y la fibrosis. No está claro si el aumento de la endotelina-1 es causa o consecuencia de la HAP. El Ambrisentan se une preferentemente al receptor de la endotelina A y ha demostrado en varios ensayos clínicos la mejoría en síntomas, parámetros hemodinámicos, capacidad del ejercicio y tiempo de empeoramiento clínico en pacientes con HTPI, asociada a enfermedades del tejido conectivo y a VIH. Su administración es a través de la vía oral en dosis de 5 mg, con una dosis máxima de 10 mg. Se puede administrar en combinación con Tadalafil. Los efectos secundarios son similares a los previamente citados junto con el frecuente aumento de las transaminasas. El Bosentan actúa sobre los receptores A y B. También ha demostrado la efectividad en todos los parámetros citados, añadiendo la mejora en los parámetros ecocardiográficos. Su administración es por vía oral con una presentación en comprimidos de 125 mg, iniciándose con dosis de 62,5 mg dos veces al día y una dosis máxima de 250 mg al día. Su perfil de efectos secundarios es similar al de Ambrisentan. El Macitentan es la última molécula comercializada de este grupo y ha demostrado reducir la morbimortalidad y aumentar la capacidad al ejercicio. Se comercializa en comprimidos de 10 mg que se administrará una vez al día. Las reacciones adversas son similares al resto de la misma familia, siendo más resaltable la aparición de anemia.

Los análogos de la prostaciclina-tromboxano A2 y agonistas de los receptores de la prostaciclina actúan de forma similar a la prostaciclina que es un potente vasodilatador endógeno, tiene efectos antiproliferativos y citoprotectores, así como antiagregante plaquetario. El Epoprostenol es una molécula con una vida media corta y es estable a temperatura ambiente durante 8 horas. Se administra en bomba continua y catéter permanente con una dosis inicial de 2-4 ng/Kg/minuto hasta una dosis óptima entre los 20-40 ng/Kg/min según el perfil de efectos secundarios (rubor, cefalea, diarrea, dolor de piernas...). Ha demostrado la disminución de la mortalidad hasta en un 70% y la persistencia de su eficacia con el paso del tiempo. El Iloprost puede administrarse por vía oral, intravenosa e inhalatoria. El Iloprost inhalado ha demostrado mejoría de síntomas, capacidad de ejercicio, eventos clínicos. El Treprostinil es un análogo del Epoprostenol estable a temperatura ambiente que se puede administrar por vía intravenosa o subcutánea. En infusión subcutánea ha demostrado una mejoría similar a los del mismo grupo. La dosis inicial es de 1-2 ng/Kg/min hasta una dosis media de 20-80 ng/kg/min, teniendo en cuenta el perfil de

efectos secundarios. El Selexipag es un agonista no prostanoide disponible por vía oral. Puede ser administrado en monoterapia o asociado a los grupos anteriores demostrando una mejora en la morbimortalidad de hasta un 40%. Está disponible en comprimidos de entre 200 y 1600 microgramos . Se administra 2 veces al día hasta una dosis máxima de 3200 microgramos en 24h. Los principales efectos adversos son las artromialgias, dolor mandibular, intolerancia digestiva, cefalea y rubefacción. Es necesaria la vigilancia de la hemoglobina y de las hormonas tiroideas. En la siguiente tabla se refleja las recomendaciones de la monoterapia.

Medida/tratamiento	Clase- Nivel ^b						Ref		
	CF-OMS II		CF-OMS III		CF-OMS IV				
Bloqueadores de los canales de calcio	I	C ^d	I	C ^d	—	—	84,85		
Antagonistas del receptor de la endotelina	Ambrisentán	I	A	I	A	IIb	C	194	
	Bosentán	I	A	I	A	IIb	C	196-200	
	Macitentan ^e	I	B	I	B	IIb	C	201	
Inhibidores de la fosfodiesterasa-5	Sildenafil	I	A	I	A	IIb	C	205-208	
	Tadalafilo	I	B	I	B	IIb	C	211	
	Vardenafilo ^f	IIb	B	IIb	B	IIb	C	212	
Estimuladores de la guanilato ciclasa	Riociguat	I	B	I	B	IIb	C	214	
Análogos de prostaciclina	Epoprostenol	Intravenoso ^g	—	—	I	A	I	A	220-222
		Inhalado	—	—	I	B	IIb	C	229-231
	Treprostinil	Intravenoso ^g	—	—	IIa	C	IIb	C	232
		Subcutáneo	—	—	I	B	IIb	C	233
		Inhalado ^h	—	—	I	B	IIb	C	237
	Beraprost ⁱ	Intravenoso ^g	—	—	IIa	C	IIb	C	234
		Oral ^j	—	—	IIb	B	—	—	238-240
Agonistas del receptor IP	Selexipag (oral) ^k	I	B	I	B	—	—	241,248	

CF-OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud; ECA: ensayo clínico aleatorizado; EMEA: Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos; HAP: hipertensión arterial pulmonar.

La secuencia se presenta por clase de fármaco en orden alfabético y por clase funcional.

^aGrado de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cReferencias que respaldan las recomendaciones.

^dSolo para respondedores a la prueba de vasorreactividad aguda: clase I para HAP idiopática, HAP heredable y HAP secundaria a drogas o tóxicos; clase IIa para condiciones asociadas con HAP.

^eTiempo hasta empeoramiento clínico como objetivo primario en ECA o fármacos con demostrada reducción de la mortalidad por todas las causas.

^fPara pacientes que no toleran la vía subcutánea.

^gEste fármaco no estaba aprobado por la EMEA en el momento de publicarse el presente documento.

En cuanto al esquema de tratamiento de los pacientes, como tratamiento inicial en pacientes con respuesta vasodilatadora positiva, se iniciará tratamiento con BCC a dosis elevadas, evaluándose la respuesta a los tres meses. En caso de respuesta inadecuada, se procederá de forma similar a los pacientes con respuesta negativa. En éstos se iniciará monoterapia o terapia combinada en función de la vía de administración, perfil de seguridad, interacciones farmacológicas, comorbilidades, la cantidad y calidad de la evidencia, las preferencias del paciente y médico y el coste.

Con respecto a la estrategia combinada, supone el uso de 2 o más fármacos combinados a través de la misma vía o distintas de administración. Se puede instaurar de entrada o de forma secuencial . Esta última es la más utilizada. Además, es importante en los últimos años la terapia orientada por objetivos que supone el empleo de determinados parámetros (CF OMS clase I-II, normalización del índice cardíaco en reposo, títulos plasmáticos del NT-proBNP) que indican un mejor pronóstico si se alcanzan. La única combinación que ha demostrado ser superior a la monoterapia es Ambrisentán y Tadalafilo. En los pacientes con CF IV está indicado el tratamiento intravenoso con Epoprostenol junto con uno o dos fármacos. La respuesta a los fármacos se analizará cada 3-4 meses.

En la siguiente tabla se resumen las indicaciones y recomendaciones de la terapia combinada.

Medida/tratamiento	Clase-nivel ^a						Ref ^b
	CF-OMS II		CF-OMS III		CF-OMS IV		
Macitentan añadido a sildenafil ^d	I	B	I	B	IIa	C	201
Riociguat añadido a bosentan	I	B	I	B	IIa	C	214
Selexipag ^e añadido a ARE y/o PDE-5i ^d	I	B	I	B	IIa	C	241, 248
Sildenafil añadido a epoprostenol	–	–	I	B	IIa	B	209
Treprostinil inhalado añadido a sildenafil o bosentan	IIa	B	IIa	B	IIa	C	237
Iloprost inhalado añadido a bosentan	IIb	B	IIb	B	IIb	C	230, 231
Tadalafil añadido a bosentan	IIa	C	IIa	C	IIa	C	211
Ambrisentan añadido a sildenafil	IIb	C	IIb	C	IIb	C	249
Bosentan añadido a epoprostenol i.v.	–	–	IIa	C	IIa	C	246
Bosentan+epoprostenol i.v.	–	–	IIa	C	IIa	C	198, 245
Otro ARE o PDE-5i+treprostinil s.c.			IIb	C	IIb	C	–
Otro ARE o PDE-5i+otros análogos de prostaciclina i.v.			IIb	C	IIb	C	–
Bosentan añadido a sildenafil	IIb	C	IIb	C	IIb	C	251, 252
Sildenafil añadido a bosentan	IIb	C	IIb	C	IIb	C	252
Otras combinaciones dobles	IIb	C	IIb	C	IIb	C	–
Otras combinaciones triples	IIb	C	IIb	C	IIb	C	–
Riociguat añadido a sildenafil u otro PDE-5i	III	B	III	B	III	B	215

Como interacciones farmacológicas destacadas, el bosentan y el sildenafil interactúan con fármacos que se metabolizan por la vía del citocromo P450.

BIBLIOGRAFÍA

Galié N et al. Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Rev Esp Cardiol. 2016;**69**(2):177

Barberá JA, Román A, Gómez-Sánchez MA, Blanco I, Otero R, López-Reyes R, Otero I, Pérez-Peñate G, Sala E, Escribano P. Guía de diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Arch. Bronconeumol. 2018;**54**(4).

Norris S, Benjamin D, Sandeep S, Chim C. Pulmonary Arterial Hypertension: Pathophysiology and treatment. Diseases 2018;**6**,38.

Gainé S, McLaughlin V. Pulmonary arterial hypertension: tailoring treatment to risk in the current era. Eur Respir Rev 2017;**26**

Ficha técnica de Riociguat, Ambrisentan, Bosentan, Macitentan, Selexipag.

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA QUIRÚRGICA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR.

Dra. Cristina Villalba Moral. Neumología. Hospital Reina Sofía. Córdoba

La hipertensión pulmonar (HP) es un concepto hemodinámico definido por la presencia de una presión media de arteria pulmonar (PmAP) por encima de 25 mmHg. Las diferentes patologías causales de la misma se aglutinan en grupos clínicos, con una expresión hemodinámica diferencial y con distintas alternativas terapéuticas según la etiología de la HP. Más del 90% de las causas de HP son secundarias a enfermedades cardíacas (grupo 2) o respiratorias asociadas a la hipoxemia (grupo 3), siendo raras las HP agrupadas bajo el nombre de hipertensión arterial pulmonar (HAP, grupo 1) o las asociadas a tromboembolia crónica (grupo 4). En la fase final de todas ellas prácticamente existen las mismas manifestaciones fisiopatológicas y anatomopatológicas, independientemente de la noxa inicial. La disfunción endotelial genera un remodelado vascular con arteriopatía plexiforme y trombosis *in situ* que provoca un incremento de las resistencias vasculares pulmonares y una sobrecarga de presión de ventrículo derecho. Una vez superados los mecanismos de compensación, desencadena un fallo cardíaco que conduce a la muerte del paciente.

El tratamiento médico de la HP en los grupos 2 y 3 se debe realizar con las terapias habituales para estas patologías, no teniendo cabida los fármacos específicos fuera de los ensayos clínicos o ensayos de tratamiento por parte de grupos expertos cuando los valores de HP se consideren desproporcionados para la patología de base. En el grupo 1, los tratamientos farmacológicos específicos han mejorado las expectativas de supervivencia de los pacientes, quedando el tratamiento quirúrgico o invasivo relegado a las fases finales de la enfermedad, cuando existe una respuesta clínica inadecuada al tratamiento máximo implementado. Por el contrario, en la HP de grupo 4, cuando la obstrucción vascular pulmonar es secundaria a la oclusión trombótica, conocida como hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, la tromboendarterectomía es el tratamiento de elección.

En adelante, se describen los procedimientos quirúrgicos o invasivos como tratamientos de la HP, con sus indicaciones, la morbimortalidad y los resultados de los mismos.

TROMBOENDARTERECTOMÍA

La tromboendarterectomía (TET) es el tratamiento de elección en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC), potencialmente curativo y debe ofrecerse, al menos en principio, a todos los pacientes correctamente diagnosticados. Por ello, en los algoritmos diagnósticos de la HP el despistaje de la HPTC es clave. Su incidencia es desconocida; se identifica en el 3-5% de todos los pacientes con un episodio agudo de embolia pulmonar sintomática pero, en algunos casos, este episodio puede ser silente o no identificado clínicamente.

No toda obstrucción trombótica del lecho vascular, sintomática o no, genera HP. De ahí nace el concepto de enfermedad tromboembólica crónica, que difiere de la HPTC en que esta última presenta, además de la obstrucción trombótica del lecho vascular y sus síntomas comunes, criterios hemodinámicos de HP.

Cuando se diagnostica de HPTC el historial clínico debe ser derivado a un centro experimentado donde, tras una valoración multidisciplinar, se valorarán las opciones de tratamiento. El objetivo debe ser evaluar la indicación de TET como la terapia con mayor expectativa de supervivencia a largo plazo, siendo la única terapia potencialmente curativa en HP.

La sistemática de una evaluación multidisciplinar integrada por neumólogos, cardiólogos, radiólogos, intensivistas y cirujanos cardiovasculares entre otros, debe implicar los siguientes pasos:

1. Confirmación diagnóstica, incluyendo valoración morfológica de la obstrucción vascular pulmonar y la hemodinámica.
2. Evaluación de candidatos, con valoración de comorbilidades y evaluación del riesgo-beneficio de la TET.
3. Planificación del tratamiento.
4. Evaluación de resultados esperables en el postoperatorio inmediato y a largo plazo.

Confirmación diagnóstica

Tras la realización de la gammagrafía de ventilación/perfusión como procedimiento diagnóstico inicial, es obligado realizar un cateterismo derecho para confirmar la HP, constituyéndose éste como un predictor pronóstico. Aunque el patrón oro para valorar la morfología de la vasculatura pulmonar y conocer si la obstrucción es removible con la TET es la angiografía, en centros especializados puede ser sustituida por angiorresonancia o angiotomografía multicorte.

Evaluación de candidatos

Esta evaluación es multidimensional e incluye valoración sintomática y de comorbilidades del paciente así como gravedad de la afectación hemodinámica y extensión de la obstrucción, central *versus* periférica.

Dado el riesgo de mortalidad del procedimiento quirúrgico, todos los pacientes deben estar sintomáticos y con un grado variable de limitación en la tolerancia al ejercicio. La edad nunca debe suponer una contraindicación absoluta para la TET. Por otro lado, la suma de comorbilidades supone un riesgo incremental sobre el estándar del procedimiento.

Cifras elevadas de PmAP, de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) o signos de disfunción ventricular derecha son criterios que ensombrecen el pronóstico perioperatorio de la TET.

Como el objetivo de la TET es remover el material trombótico organizado y adherido a la pared vascular, es fundamental definir la localización del mismo y su accesibilidad a la cirugía. Para ello se sigue la clasificación propuesta por el grupo de San Diego en la Universidad de California, el de mayor experiencia mundial. La obstrucción se gradúa desde el nivel I al IV según donde se inicie la obstrucción vascular. El nivel I implica inicio de la obstrucción en arterias principales y el nivel IV en ramas subsegmentarias. Los dos primeros niveles son relativamente sencillos para la TET en la mayoría de los centros quirúrgicos. El nivel III supone un desafío mayor ya que el plano de endarterectomía debe ser

cuidadoso y en el nivel 4 la endarterectomía suele ser más difícil y se requiere una buena experiencia para lograr resultados clínicos y hemodinámicos adecuados.

Las indicaciones aceptadas para TET son: PmAP mayor de 30 mmHg, RVP mayores de 300 dinas.s.cm⁵ y clase funcional NYHA III-IV. A mayor gravedad hemodinámica y enfermedad más distal peor pronóstico.

Planificación del tratamiento

Una vez establecido el diagnóstico, sentada la indicación quirúrgica y la operabilidad tras la evaluación multidimensional y multidisciplinar, el tratamiento quirúrgico no debe retrasarse. Por otro lado, experiencias clínicas publicadas de tratamiento médico como puente a la TET en pacientes de alto riesgo evidencian una mejoría hemodinámica preoperatoria que podría suponer, *a priori*, un impacto pronóstico positivo. Esta posibilidad se está explorando en un ensayo clínico controlado.

La TET es un procedimiento complejo, cuya mortalidad está relacionada con la correcta selección del candidato y con la experiencia del centro quirúrgico. Es por ello que debería realizarse sólo en centros de referencia, aquellos con más de 20 procedimientos al año. La técnica quirúrgica se rige por unos principios básicos: 1) ser bilateral a través de un abordaje por esternotomía media, 2) la necesidad de bypass cardiopulmonar secuencial con períodos de paro circulatorio limitados a 20 minutos con enfriamiento gradual a 20°C, 3) identificación del plano de disección y 4) realización de una verdadera tromboendarterectomía completa y sistemática. Una embolectomía sin endarterectomía es ineficaz.

Evaluación de resultados

La experiencia quirúrgica y los cuidados postoperatorios han minimizado la morbimortalidad de este procedimiento. En centros expertos, las tasas de mortalidad hospitalaria son menores al 5% y la supervivencia al año y los diez años por encima del 90% y 70% respectivamente. El grupo de San Diego ha publicado cifras de mortalidad intrahospitalaria del 2.2% y supervivencia a los 5 y 10 años del 82 y 75% respectivamente.

Las complicaciones inmediatas más relevantes son el empeoramiento de la hipoxemia por el síndrome del robo arterial (redistribución vascular a segmentos crónicamente hipoventilados) y el edema pulmonar, infecciones, complicaciones neurológicas y hemorrágicas, el derrame pericárdico y la HP persistente o residual.

Los beneficios hemodinámicos son evidentes desde el postoperatorio inmediato, con normalización o casi normalización de la hemodinámica pulmonar. A corto y medio plazo, además de la mejoría en la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio, existe una reversibilidad del remodelado del ventrículo derecho con un aumento de la fracción de eyección de ambos ventrículos. Sin embargo, un porcentaje de pacientes que oscila entre 15 o 35% pueden tener HP persistente o residual tras la TET y de forma más excepcional presentar una HP recurrente tras una TET exitosa. La HP persistente puede ocurrir por la no eliminación de trombos distales o por enfermedad concomitante de pequeño vaso en pacientes con enfermedad proximal operable. Por el contrario, la HP recurrente suele ocurrir por una trombosis postoperatoria

asociada a una anticoagulación mal controlada. En estas dos circunstancias, la terapia farmacológica o la angioplastia con balón son alternativas válidas. Un ensayo clínico controlado está en curso para determinar cuál de estas dos alternativas es más eficaz.

ANGIOPLASTIA PULMONAR CON BALÓN

La angioplastia pulmonar con balón (APB) se describió por primera vez en 1988 como tratamiento alternativo en pacientes con HPTC inoperables pero se abandonó por la frecuencia de complicaciones mayores. Gracias a los avances técnicos ha cobrado nuevo auge recientemente.

De una forma similar a la TET, la terapia con APB debe ser fruto de una evaluación multidisciplinar en centros experimentados.

Selección de candidatos

Son indicaciones de APB: 1) HPTC inoperables por afectación distal, 2) la HP persistente o recurrente tras TET, 3) la obstrucción trombótica técnicamente operable pero con criterio de riesgo-beneficio desfavorables por comorbilidades significativas, 4) como parte del tratamiento multimodal combinado con TET, por ejemplo enfermedad accesible a TET en un pulmón e inoperable en el contralateral y 5) en el fallo del tratamiento médico específico de la HP.

Planificación del tratamiento

Previo a su realización es necesario disponer de técnicas de imagen que nos permitan identificar las zonas susceptibles de tratamiento, definiendo el número de lesiones, tamaño y su localización. Estas pruebas incluyen la angiografía pulmonar como patrón oro, el TAC de haz cónico y la ecografía intravascular. Las lesiones fueron clasificadas en 5 tipos, según la anatomía, la eficacia de la APB y el riesgo de complicaciones: tipo A como lesiones estenóticas en anillo (de mejor pronóstico y menor riesgo), tipo B redes fibrosas, tipo C y D como oclusión subtotal o total respectivamente y tipo E como lesiones tortuosas, las de peor resultado y mayor riesgo.

Técnicamente es similar a la angioplastia coronaria. El abordaje es a través de un catéter venoso percutáneo, por vía yugular interna, tradicionalmente más adecuado para el tratamiento de las lesiones de la arteria pulmonar derecha o acceso femoral para el contralateral. Se avanza y hepariniza el catéter, pasando una guía a través de las lesiones a tratar y posteriormente dilatando con balón. Cada intervención se limita a un número variable de segmentos pulmonares, de 2 a 5, evaluando la respuesta al tratamiento y minimizando así el riesgo de edema de reperfusión. Para conseguir el resultado funcional y hemodinámico deseado se programan sesiones repetidas de APB, a intervalos de una semana aproximadamente, en virtud de la extensión de la enfermedad, localización y tipo de lesiones y habilidad del personal de intervencionismo.

Resultados

El objetivo del tratamiento será reducir la PmAP por debajo de 30 mmHg para aliviar los síntomas de disfunción cardíaca derecha, disminuir las RVP y minimizar la postcarga del corazón derecho. El beneficio hemodinámico y de biomarcadores de estrés miocárdico es inmediato y los resultados clínicos, evaluados como tolerancia o capacidad de ejercicio, son prometedores a corto plazo.

La mortalidad peri procedimiento suele ser baja, inferior al 1% pero la morbilidad frecuente. Entre el 53-60% de los procedimientos desencadenan un edema pulmonar de reperfusión (53-60%) y en un 6-7% se produce una lesión vascular por perforación o ruptura. Para minimizarlos se tratan pocos segmentos en cada sesión, con sesiones repetidas y con balones con tamaños y presiones ajustadas al diámetro del vaso y tamaño de la lesión. La reestenosis es considerada poco frecuente.

Una pregunta que aún no tiene una respuesta contundente es qué abordaje terapéutico, el tratamiento médico de la HP o la APB, tiene mayor eficacia. Un gran estudio retrospectivo publica supervivencias por encima del 97% a los dos años en pacientes que recibieron un tratamiento intervencionista, TET o APB, en comparación con el 82% de los que recibieron tratamiento médico exclusivamente. Hay un ensayo clínico en marcha para poder responder a esta cuestión.

TRASPLANTE PULMONAR

En este apartado no vamos a tratar aspectos que relacionen el trasplante pulmonar (TP) con las enfermedades respiratorias con HP secundaria. Sólo un inciso para comentar que, aunque la HP secundaria es una potencial indicación de TP, puede suponer un incremento del riesgo perioperatorio por la mayor necesidad de soporte cardiovascular exógeno durante el procedimiento, con las complicaciones hemorrágicas y sépticas inherentes al mismo.

Dado la comparación de resultados en términos de supervivencia entre el TP y la terapia médica específica de la HP, sobre todo epoprostenol, se ha discutido mucho los beneficios del trasplante, el momento de su indicación y el procedimiento técnico más adecuado. Ante la ausencia de ensayos clínicos que nos diriman esta cuestión, son los documentos de consenso de expertos en la selección de candidatos los que justifican la toma de decisiones.

Selección de candidatos

En este proceso hay tres momentos fundamentales: la derivación a un centro de TP, la valoración por el comité multidisciplinar y la inclusión en lista de espera.

El momento de la derivación para el trasplante en la enfermedad vascular pulmonar es difícil debido a múltiples condicionantes. Todas las unidades de TP prefieren una remisión temprana aunque eso no tiene porqué llevar implícito su inclusión en lista de espera. Las guías de práctica clínica en HP deberían definir mejor algunos conceptos fundamentales como el perfil de alto riesgo y la respuesta clínica inadecuada. Aunque ya existen criterios definidos de alto riesgo y scores que lo perfilan, aún hay circunstancias clínicas no bien ponderadas, como la edad, el tiempo desde el diagnóstico, la enfermedad causal, la respuesta terapéutica y las comorbilidades, entre otras. De forma esquemática, todo paciente con HP y

criterios de alto riesgo a pesar del tratamiento optimizado debería ser evaluado en las Unidades de Trasplante. Una excepción a esta regla es la presencia de hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP) o enfermedad venoclusiva (EVOP), donde el tratamiento de elección es el TP ante la contraindicación del tratamiento farmacológico.

La valoración multidisciplinar es la mejor garantía asistencial en procedimientos excepcionales y de alto riesgo. El TP es el arquetipo de ello. En dicho comité, el equipo asistencial evaluará los antecedentes personales del paciente, la historia de la enfermedad y su situación funcional, los tratamientos implementados y su respuesta, las comorbilidades con impacto pronóstico y los riesgos intrínsecos al procedimiento. Con todo ello, apoyado en los consensos de expertos (contraindicaciones absolutas y relativas), tamizado por la situación del paciente y aquellos aspectos locales del propio equipo de TP (número de donantes, lista de espera, experiencia en situaciones complejas...) tomará la decisión más adecuada.

La inclusión en lista de espera dependerá del mantenimiento del paciente en el perfil de alto riesgo a pesar de tratamiento máximo, incluyendo prostanoides parenterales o ante el diagnóstico de HCP o EVOP. Son criterios de inclusión en lista activa los pacientes con HP en clase funcional III o IV de la NYHA y deterioro hemodinámico grave definido como índice cardíaco menor de 2 L/min/m², presión auricular derecha mayor de 15 mmHg, distancia recorrida en el test de caminar durante 6 minutos menor de 350 metros, signos de insuficiencia cardíaca derecha progresiva (insuficiencia renal, aumento de bilirrubina, elevación de biomarcadores miocárdicos o ascitis recurrente) y desarrollo de hemoptisis significativa. Además de reunir criterios de indicación, no debe tener ningún criterio de contraindicación absoluta (VIH, disfunción multiorgánica, sepsis, neoplasia reciente, etc.) y la suma de comorbilidades, valorado como relación riesgo-beneficio, sea favorable al procedimiento en términos de supervivencia y capacidad funcional postrasplante. Deben ser evitados escenarios de extrema gravedad, los cuales suelen reflejar un fracaso de la vigilancia. En estas circunstancias, la mortalidad en lista de espera o en el perioperatorio precoz puede ser prohibitiva.

Planificación del tratamiento

La posibilidad de TP y la priorización en la lista de espera es muy variable entre centros. Algunos grupos aquilatan el estado clínico del receptor con los datos físicos, la edad y la presencia o no de criterios expandidos del donante, estableciendo un sistema propio de priorización interna. Un paciente con HP es *per sé* un receptor de alto riesgo y en ellos un donante subóptimo puede implicar peor pronóstico. En otros centros, incluyendo los centros de EEUU, se utilizan un sistema de asignación de donantes según una puntuación preestablecida (Lung Allocation Score-LAS-). Con ello se predice la mortalidad en lista de espera y, a más alta puntuación, mayor probabilidad de recibir un órgano. Aunque este sistema disminuye la mortalidad en lista, puede conllevar una mayor mortalidad perioperatoria y penaliza otros potenciales receptores con menor puntuación LAS como los afectados de EPOC o fibrosis quística (FQ).

El tratamiento estándar de la HP es el trasplante bipulmonar. Es aconsejable que, tanto durante el procedimiento como después del mismo, se realice con soporte cardiovascular exógeno, preferentemente con oxigenador de membrana extracorpórea (ECMO), para garantizar la hemodinámica y el intercambio

gaseoso minimizando riesgos. El trasplante unipulmonar es excepcional y se desaconseja por la alta incidencia de edema pulmonar del injerto con disfunción secundaria y la necesidad prolongada de soporte ventilatorio mecánico y/o hemodinámico. En pacientes con HP y enfermedades cardíacas intrínsecas como enfermedad de la arteria coronaria, enfermedad cardíaca valvular o defectos septales, se prefiere realizar TP y cirugía cardíaca correctiva simultánea. En el escenario actual, el trasplante cardiopulmonar es excepcional y reservado a aquellos casos de HP con enfermedades cardíacas congénitas complejas o disfunción miocárdica muy grave.

Resultados

El postoperatorio inmediato del TP en HP puede ser complejo debido a la rapidez de los cambios hemodinámicos, normalización de la resistencia vascular pulmonar y aumento inmediato en el gasto cardíaco, en el seno de un injerto pulmonar revascularizado y un corazón derecho crónicamente remodelado y disfuncionante. Por todo ello, la mortalidad precoz, sobre todo a expensas de complicaciones quirúrgicas, en la esfera cardiovascular o de disfunción del injerto, es mayor (23% en HAP *versus* 9% en EPOC o FQ) y la supervivencia global es menor cuando se compara con otras indicaciones de TP en el registro de la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT). Sin embargo, la supervivencia condicional tras el primer año de vida es similar o mejor a largo plazo que la mayoría de las indicaciones del TP. Por tanto, el objetivo es minimizar la mortalidad precoz y ahí toma mucha relevancia realizar el TP con ECMO peri y postoperatoria. En grupos con alta experiencia también se ha utilizado la ECMO como puente al trasplante.

OTROS PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

Además de los procedimientos ya expuestos, existen otros con intención paliativa como la septostomía auricular con balón o la derivación de Potts. En situación terminal, donde se hayan agotado todas las opciones de tratamiento disponibles, hay que considerar los cuidados paliativos.

Septostomía auricular con balón

Es un procedimiento percutáneo que conlleva una disrupción del septo interauricular y posterior dilatación con balón para la creación de un shunt o cortocircuito interauricular derecha-izquierda. El objetivo es la descompresión de las cámaras derechas del corazón pudiendo aumentar la precarga del ventrículo izquierdo y el gasto cardíaco además de mejorar el transporte sistémico de oxígeno y disminuir la hiperactividad simpática. Puede considerarse en pacientes en clase funcional III o IV tras el fracaso de la terapia médica máxima o con síntomas sincopales graves, siempre y cuando no tengan una gran hipoxemia de base. Debe evitarse su realización en pacientes terminales, con una presión media de aurícula derecha mayor de 20 mmHg y cuando la saturación basal de oxígeno en reposo sea menor de 85%. Aunque se ha visto una mejora a corto plazo en la tolerancia al ejercicio, el impacto en la supervivencia a largo plazo no se ha establecido.

Derivación o shunt de Potts

Es un procedimiento quirúrgico experimental que consiste en la creación de una anastomosis entre la arteria pulmonar izquierda y la aorta descendente con la intención de descomprimir el corazón derecho. Aunque los resultados en edad pediátrica parecen prometedores, es de muy alto riesgo en adultos. La ventaja teórica de este procedimiento en relación a la septostomía es la evitación de la circulación de sangre poco oxigenada en el cerebro y el miocardio.

BIBLIOGRAFÍA

- 1-. Lang I, Meyer BC, Ogo T, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 160119
- 2-. Mahmud E, Behnamfar O, et al. Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Intervent Cardiol Clin* 7 (2018) 103–117
- 3-. Bouvaist H. L'angioplastie pulmonaire : un outil supplémentaire pour aider à traiter les patients atteints d'une hypertension pulmonaire post-embolique. *Rev Pneumol Clin* (2017).
- 4-. Weill D, Benden C, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Vol 34, No 1, January 2015
- 5-. Jenkins D, Madani M, Fadel E, et al. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 160111
- 6-. Mahmud E, Madani M, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Evolving Therapeutic Approaches for Operable and Inoperable Disease. *Journal of the american college of cardiology*. Vol. 71, No 21, 2018
- 7-. Barberà JA, et al. Guía de diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar: resumen de recomendaciones. *Arch Bronconeumol*. 2017.
- 8-. Jenkins D. New interventions to treat chronic thromboembolic pulmonary hypertension *Heart* 2018;0:1-4
- 9-. Sultan S, Tseng S, et al. Pulmonary Hypertension. The Role of Lung Transplantation. *Heart Failure Clin* 14 (2018) 327–331
- 10-. Menon K, Sutphin P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: emerging endovascular therapy. *Cardiovasc Diagn Ther* 2018;8(3):272-278
- 11-. Mandani M. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pulmonary thromboendarterectomy. University of California. *Journal Houstonmethodist MDCVJ XII* (4) 2016
- 12-. Galie N, Humbert M, et al. Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(2):177.e1-e62

VASCULITIS

Dr. Nicolás Andrés Barba Gyengo. Neumología. Hospital San Cecilio de Granada.

Introducción:

Las vasculitis son un grupo de enfermedades heterogéneas que tienen múltiples clasificaciones. Su característica definitoria es la presencia de leucocitos en la pared de los vasos sanguíneos. Pueden ser tanto primarias como secundarias a otros procesos. Son un grupo de enfermedades de difícil diagnóstico ya que su clínica puede variar mucho entre pacientes y, en algunos casos, el diagnóstico puede tardar hasta años en llegar. Por ello se han hecho múltiples esfuerzos para llegar a consensos sobre su clasificación, su historia clínica y sobre su tratamiento. En el siguiente texto trataremos de resumir estas enfermedades de la manera más práctica para un correcto diagnóstico y tratamiento en la práctica clínica.

Hay varias formas de clasificar las vasculitis, pero la mayoría derivan del tamaño de la arteria o la vena que afectan. Esta clasificación surgió como un consenso en Chapel Hill en 1994, y se han actualizado por última vez en el 2012. Esta clasificación comprende vasculitis de pequeño, mediano, gran vaso así como las de tamaño variable, las de afectación de un solo órgano, las asociadas a enfermedad sistémica y las que tienen una etiología probable. Este tipo de clasificación se ha utilizado de manera mucho más generalizada que la clasificación del Colegio Americano de Reumatólogos y de la EMA.

Dentro del abordaje del paciente, no se puede seguir un algoritmo preestablecido por la dificultad que suponen en el diagnóstico las vasculitis. Si bien son enfermedades muy heterogéneas en su afectación a cada paciente, hay ciertos datos en la historia clínica, el examen físico y en las pruebas de laboratorio, que pueden acelerar el diagnóstico y evitar daños severos a los pacientes. Síntomas sugerentes de inflamación crónica, al igual que afectaciones específicas de un órgano. Las pruebas de laboratorio son cruciales en el diagnóstico de este grupo de enfermedades, necesitando siempre una analítica completa y añadiendo ANA, complemento y ANCA. A continuación se hablará en específico de los distintos tipos de vasculitis y cómo afectan al pulmón.

Vasculitis de pequeño vaso:

- Granulomatosis con poliangeítis (Wegener)

Es la primera y la más común de las vasculitis ANCA positivo. Puede ocurrir a cualquier edad, pero hay un pico de incidencia entre los 40 y los 60 años. Los criterios del colegio americano de Reumatología incluyen:

1. Inflamación nasal u oral
2. Cambios patológicos en la radiografía de tórax mostrando nódulos, cavidades o infiltrados fijos
3. Sedimento urinario patológico
4. Inflamación granulomatosa en la biopsia de una arteria o área peri-vascular.

Estos criterios no se los puede utilizar como criterios diagnósticos, ya que tienen una baja sensibilidad y especificidad.

Los criterios de la Agencia Europea de Medicina incluyen el ANCA como reemplazo de la biopsia, si este es positivo en títulos altos. La presentación clínica es muy variable, pero incluye todos los síntomas variados de una inflamación de la vía aérea superior, inferior y afectación renal. Los síntomas pueden estar larvados en el tiempo, u ocurrir de forma explosiva produciendo un deterioro del estado general del paciente de forma muy acelerada. En la mayoría de pacientes con sospecha de tener granulomatosis con poliangeitis, se debe realizar una biopsia para confirmar el diagnóstico, siendo solo prescindible si la sospecha es muy alta y no hay ningún otro tipo de diagnóstico que pueda explicar el cuadro del paciente, y la realización de la biopsia sea perjudicial para el paciente. La biopsia suele ser renal, ya que la biopsia de tejido nasal, o la biopsia de tejido pulmonar no suele ser útil en el diagnóstico. Generalmente la prueba de ANCA es positivo con patrón citoplasmático (PR3-ANCA). La batería de pruebas se debe completar con una radiografía de tórax y con un TCAR en donde se pueden encontrar nódulos o cavidades muy pequeñas, que no se veían previamente en la Rx. La afectación intersticial es más común en la poliangeitis microscópica. Se puede también realizar estas pruebas antes de iniciar tratamiento, para tener una idea general del paciente. La broncoscopia tiene utilidad limitada en el diagnóstico de la enfermedad. Se debe realizar una broncoscopia con lavado bronco-alveolar (BAL) en pacientes que se sospeche hemorragia alveolar.

La afectación de la vía aérea incluye la presencia de estenosis subglótica, traqueal y bronquial. La presencia de múltiples nódulos es bastante frecuente en esta patología, variando sus tamaños entre 0.3 a 12 cm. Usualmente tienen un centro necrótico, que puede cavitarse. Los hallazgos microscópicos pueden variar desde vasos con células inflamatorias e inflamación granulomatosa del tejido circundante, hasta necrosis. Uno de los hallazgos que nos permite diferenciar este proceso de uno infeccioso es la necrosis de la capa media vascular. La hemorragia alveolar secundaria a una capilaritis es un hallazgo frecuente, que puede poner en riesgo la vida del paciente. Este hallazgo puede ser la presentación inicial de la enfermedad. En las pruebas de función respiratoria el hallazgo más habitual es una obstrucción de la vía aérea. Si hay afectación intersticial difusa las PFR tienen un patrón frecuentemente mixto, con predominio en el proceso restrictivo. Se ha visto que tras el tratamiento mejoran de forma considerable los volúmenes pulmonares pero no la capacidad de DLCO.

Para el tratamiento de esta enfermedad primero de debe evaluar la actividad de la misma. En estas enfermedades usualmente se utilizan varias tablas como el score de actividad de vasculitis de Birmingham u otras parecidas. El tratamiento tiene dos componentes principales: la inducción de la remisión y el mantenimiento de la remisión. El tratamiento inicial suele consistir en corticoides sistémicos y ciclofosfamida o rituximab. En pacientes que no presentan alto riesgo de daño multiorgánico o riesgo a la vida se puede reemplazar el rituximab por metotrexato. Los índices de remisión en este tratamiento son en torno a 85-90% y suele ocurrir entre 2-6 meses. En el tratamiento con corticoides se sugiere inicialmente pulsos de metilprednisolona, seguido por tratamiento oral en dosis prednisona de 1 mg/kg de

peso. Esta- dosis se debe reducir paulatinamente con un objetivo de 20 mg al segundo mes, y el tratamiento con corticoides no debería durar más de 6-9 meses.

- **Granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (Churg-Strauss)**

Es una vasculitis granulomatosa con afectación sistémica, que incluye rinitis alérgica, asma y eosinofilia en sangre periférica. Usualmente afecta los vasos de pequeño y mediano calibre. La edad media de diagnóstico es a los 40 años. Tiene una baja incidencia sobre los 65 años y por debajo de los 38 años. La fisiopatología es incierta, se ha visto que es ANCA positivo entre el 40 y el 60%. No se sabe muy bien si estos autoanticuerpos cumplen un papel en la fisiopatología de la enfermedad o simplemente reflejan parte del espectro de la misma. Se caracteriza por tener rasgos alérgicos muy prominentes sugerentes de un aumento de la inmunidad tipo Th2. Los hallazgos patológicos de la GEP son la infiltración eosinofílica, áreas prominentes de necrosis, vasculitis de células gigantes con infiltración eosinofílica y granulomas intersticiales y perivasculares con áreas de necrosis. Los hallazgos patológicos específicos en el pulmón consisten de granulomas con una corona de histiocitos en palizada con un área central de necrosis, en donde se pueden encontrar eosinófilos. Los infiltrados en los vasos sanguíneos consisten en infiltrados de células inflamatorias que incluyen eosinófilos.

Las características clínicas de este tipo de vasculitis se desarrollan en fases secuenciales. La primera es la fase de pródromo, el cual ocurre en individuos en la segunda y tercera década de la vida, y se caracteriza por rinitis alérgica, clínica de atopia y asma. La segunda fase es la fase eosinofílica, en donde hay una eosinofilia en sangre periférica, infiltrados eosinofílicos en múltiples órganos. La tercera es la fase de vasculitis, en la cual ya se encuentran síntomas constitucionales como fiebre, pérdida de peso, malestar y lasitud.

El asma es el síntoma cardinal de esta enfermedad. Se presenta unos 8-10 años antes de la fase de vasculitis. Se trata de un asma de difícil control que requiere en muchas ocasiones de dosis altas de corticoides inhalados. Entrando en la fase de vasculitis el asma se vuelve más difícil de tratar, con exacerbaciones más frecuentes. La afectación de la vía aérea superior se encuentra en aproximadamente 85% de los pacientes, presentando una variedad muy amplia de sintomatología como sinusitis alérgica, otitis de repetición, y poliposis nasal. Las afectaciones dermatológicas son también frecuentes, siendo la forma de presentación más frecuentes los nódulos subcutáneos, particularmente en las superficies extensoras de los brazos como en los codos, las manos y las piernas. La afectación cardíaca es poco frecuente pero se da en afectaciones más severas de la enfermedad, presentando con arritmias, derrames pericardíacos y signos de fallo cardíaco. En al menos 75% de los pacientes se presenta afectación neurológica en forma de una mononeuritis múltiple. El diagnóstico es clínico, aunque en muchas ocasiones se complica por la falta de afectación sistémica, sin tener pruebas de laboratorio fidedignas para el diagnóstico. Si bien solo el 30-60% de los pacientes presentan ANCA positivo, el patrón que con mayor frecuencia se presenta es el de P-ANCA (MPO). Las PFR usualmente muestran un patrón obstructivo lo que concuerda con el asma subyacente del paciente. Los hallazgos broncoscópicas

usualmente muestran un BAL con eosinofilia (>33%). El “gold estándar” para el diagnóstico de esta enfermedad es la biopsia quirúrgica. La biopsia transbronquial no suele servir de mucho en el diagnóstico.

Debido a la dificultad diagnóstica se han creado una serie de criterios para lograr un diagnóstico certero. Esto incluye:

- Asma
- Más de 10% de eosinófilos en sangre periférica
- Mononeuropatía o polineuropatía
- Opacidades pulmonares migratorias detectadas en Rx de Tórax
- Anormalidades en senos paranasales
- Biopsia que contenga vasos sanguíneos mostrando acumulación de eosinófilos en los espacios perivasculares

Tener al menos 4 de estos 6 criterios tiene una sensibilidad de 85% y una especificidad de 99.7%.

Para iniciar el tratamiento se utiliza el mismo sistema de severidad que en otras vasculitis, la escala de actividad de las vasculitis de Birmingham (ver sección de tratamiento de granulomatosis con poliangeítis). El tratamiento inicial en esta patología son los glucocorticoides sistémicos. Se utiliza algún tratamiento inmunosupresor adicional en pacientes que presentan enfermedad más avanzada o que se quiera ahorrar corticoides. La dosis inicial de CE es de 0.5 a 1 mg/kg por día. Si hay evidencia de fallo orgánico se puede comenzar tratamiento con prednisona a dosis de 1 g/día por 3 días. El tratamiento inmunosupresor de elección es la ciclofosfamida. En la fase de mantenimiento, una vez que se ha alcanzado la remisión con corticoides +/- ciclofosfamida, que dura aproximadamente 6-12 meses, se puede cambiar por una terapia inmunosupresora menos nociva con azatioprina o con metotrexato.

- **Poliangeítis Microscópica (PAM)**

Clínicamente es muy parecida a la granulomatosis con poliangeítis. La diferencia se puede ver en que usualmente la granulomatosis con poliangeítis se asocia a ANCA-PR3 y la PAM a ANCA-MPO, aunque en al menos 20% de los pacientes se puede tener el otro patrón. La afectación renal de la PAM suele ser más rápidamente progresiva que en la granulomatosis. Presenta afectación pulmonar en solo 10-30% de los casos. Si llegara a afectar al pulmón, es más frecuente una capilaritis con hemorragia alveolar difusa posterior.

Vasculitis de vaso de mediano calibre:

- Enfermedad de Kawasaki:

La vasculitis más común en la edad pediátrica. Ocurre en muy raras ocasiones en adultos. Es una afectación usualmente autolimitada de duración aproximada de 12 días. El cuadro clínico constituye en síntomas sistémicos, como fiebre, con afectación conjuntival, mucositis, cambios en las extremidades y linfadenopatía. La mayor afectación es la cardiovascular, con arritmias, aneurismas en arterias coronarias, y depresión en la contractibilidad miocárdica.

- Poliarteritis nodosa:

La poliarteritis nodosa es una vasculitis sistémica necrotizante. Afecta típicamente a vasos de mediano calibre. No se asocia a anticuerpos antineutrófilo (ANCA). Típicamente presentan síntomas sistémicos, involucrando afectación de los riñones, la piel, las articulaciones, los músculos, los nervios y el tracto gastrointestinal. Tiene una tendencia a no afectar los pulmones.

Vasculitis de grandes vasos:

- Arteritis de células gigantes:

La arteritis de células gigantes también conocida como enfermedad de Horton, es una vasculitis con especial afectación a los vasos craneales. Puede involucrar la aorta y los grandes vasos. Los síntomas sistémicos son frecuentes, y puede haber afectación de otros vasos en el cuerpo. La complicación más temida es la pérdida de la visión. La afectación pulmonar es poco frecuente.

- Takayasu:

Otra vasculitis que afecta grandes vasos, principalmente la aorta y sus ramas principales. Comparte algunos datos histológicos de la arteritis de células gigantes. La sintomatología es muy larvada por lo que en ocasiones toma muchos años en diagnosticar. Tiene síntomas constitucionales, siendo los más importantes la angina, los pulsos periféricos débiles, artralgias, y claudicación de los miembros. Las arterias pulmonares están comúnmente afectadas, pero presentan poca sintomatología respiratoria. Dentro de ella está el dolor torácico, disnea, hemoptisis e hipertensión pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

- Mason, R. Broaddus, C. Martin, T. King, T. Schraufnagel, D. Murray, J. Nadel, J. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicina. 5ta Edición. Saunders/Elsevier. Philadelphia, 2010
- Yates, M. Watts, R. ANCA-associated vasculitis, Journal of the Royal College of Physicians, 1-Feb-2017, en <http://www.clinmed.rcpjournal.org/content/17/1/60.full.pdf+html>
- King, T. Respiratory tract involvement in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis, 30-Ago-2016, en <https://ws003.juntadeandalucia.es:2250/contents/respiratory-tract->

involvement-in-granulomatosis-with-polyangiitis-and-microscopic-polyangiitis?source=search_result&search=vasculitis%20pulmonar&selectedTitle=1~86

- Merkel, P. Overview of and approach to the vasculitis in adults. Uptodate, 2018. en https://www.uptodate.com/contents/overview-of-and-approach-to-the-vasculitides-in-adults?search=pulmonary%20vasculitis&source=search_result&selectedTitle=2~88&usage_type=default&display_rank=2
- Talmadge, E. Clinical features and diagnosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). Uptodate. En https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-eosinophilic-granulomatosis-with-polyangiitis-churg-strauss?search=churg%20strauss&source=search_result&selectedTitle=1~93&usage_type=default&display_rank=1, consultado el 20/11/2018

PATOLOGÍA ESOFÁGICA.

Dr. Julio Ricardo Torres Bermúdez. Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

A) MANEJO DE LA PERFORACIÓN ESOFÁGICA (PE).

Las causas de PE son variadas. Pueden ser de origen intraluminal o extraluminal.

. Perforaciones iatrogénicas: Las producidas por endoscopia digestiva alta (EDA) representan actualmente el 60% y ocurren durante la dilatación esofágica por Acalasia, escleroterapia y EDA diagnósticas asociadas a divertículos esofágicos. Las PE durante otras cirugías se pueden producir a nivel cervical por material de osteosíntesis en reconstrucciones vertebrales cervicales. En el tórax ocurren tras neumonectomías, linfadenectomías, embolizaciones arteriales bronquiales por hemoptisis y durante el trasplante pulmonar. A nivel abdominal suceden durante la cirugía antirreflujo y el tratamiento de la acalasia.

. Perforaciones traumáticas: Trauma penetrante con herida por arma blanca o de fuego, más frecuentes a nivel cervical y que pueden asociarse con lesiones traqueales y vasculares. Trauma cerrado en barotraumas durante accidentes de tráfico o maniobra de Heimlich y las quemaduras causticas. Los cuerpos extraños representan el 80% de las PE cervicales y el 6% del total siendo las prótesis dentales y los huesos en los alimentos las causas más frecuentes.

. Perforaciones espontáneas: El síndrome de Boerhave constituye aproximadamente el 21 % de los casos. Este engloba a todas las PE espontáneas en el tercio inferior asociadas o no al vómito y que se localizan en el lado posterolateral izquierdo en el 80% de los casos.

. Perforaciones asociadas a patologías esofágicas como divertículos esofágicos, esófago de Barrett, esofagitis infecciosas y carcinoma esofágico.

DIAGNÓSTICO.

Los signos y síntomas dependen de la localización y del tiempo transcurrido hasta el diagnóstico. (60% >24h).

. La PE cervical cuando ocurre durante exploraciones endoscópicas el diagnóstico suele ser inmediato por visión directa. Enfisema subcutáneo (95%), dolor cervical (90%), disfagia, disfonía y fiebre.

. La PE torácica tiene una clínica más difusa y el diagnóstico es más tardío. Vómitos (84 %), disnea (53%), dolor epigástrico (47%), disfagia (21%). Dolor centrotorácico irradiado al hemitórax izquierdo (79%). Mediastinitis que evolucione hacia el shock séptico. Tríada de Mackler en el S. de Boerhave (dolor torácico, enfisema subcutáneo y antecedentes de vómitos). Hidroneumotórax y empiema.

. La PE abdominal puede presentar dorsalgia y dolor epigástrico irradiado a la escapula debido a la irritación diafragmática. Signos de peritonitis y sepsis.

EXAMENES COMPLEMENTARIOS

. RX PA y Lateral de tórax y cuello: En las PE cervicales (aire a nivel prevertebral en la vista lateral). En las PE torácicas (neumotórax, derrame, hidroneumotórax, neumoperitoneo y retroneumoperitoneo). El neumomediastino y enfisema subcutáneo requieren de 1 hora de evolución para su aparición.

. TAC cérico-toraco-abdominal con contraste hidrosoluble oral es el estudio de elección. (Perforación, localización, extensión, orienta el tratamiento en función del lugar y extravasación del contraste o no, en caso de perforaciones contenidas intramurales).

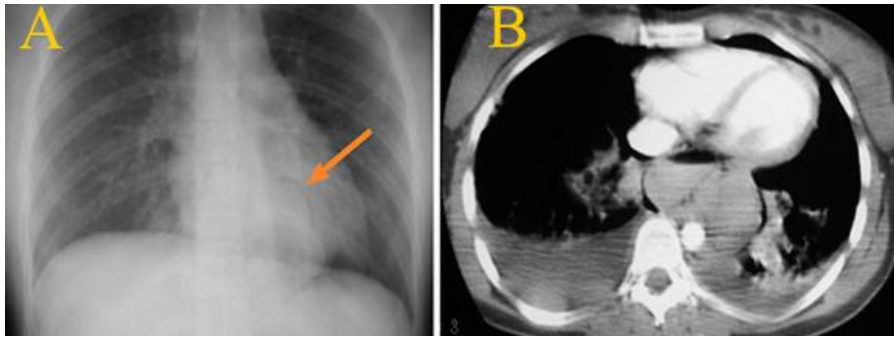


Fig. 1. PE espontánea con signo de la W de Maclerio en el Rx y derrame pleural bilateral en el TAC.

. Transito baritado esófago-gastroduodenal: Mayor sensibilidad que el hidrosoluble, de preferencia en caso de sospecha de lesión de vía aérea asociada, por tener menor toxicidad pulmonar.

. Esofagoscopia: Su única indicación diagnóstica es el traumatismo penetrante cuando no ha sido posible por otras pruebas. Riesgo de aumentar el tamaño de la PE o de transformar una rotura contenida a una extramural.

TRATAMIENTO

Depende de la causa, localización, la presencia de enfermedad esofágica de base, el intervalo entre la lesión y el diagnóstico/tratamiento, así como de la extensión del daño a órganos adyacentes, edad y estado clínico del paciente. El objetivo es controlar la infección, prevenir su aparición y extensión, tratándola cuando exista. Además, se debe proporcionar un soporte nutricional al paciente y reparar el tracto digestivo.

. Tratamiento Médico. Obligado en todos y puede ser el único si: (PE intramurales, no extravasación de contraste, < 24 h, no sepsis, no tumoral y sin obstrucción distal). PES instrumentales en esófago cervical, pequeñas lesiones tras dilataciones de estenosis pépticas o acalasia y PE tras esclerosis de varices esofágicas: Dieta absoluta con nutrición parenteral total y monitorización de signos vitales. Antibióticos de amplio espectro durante 14 -21 días y tratamiento antirreflujo con IBP.

. Tratamiento intervencionista conservador. En PE instrumentales iatrogénicas, diagnosticadas in situ sin signos de sepsis y en las PE residuales postquirúrgicas: (Tratamiento endoscópico con endoprótesis recubiertas y extraíbles entre las 4-6 semanas y el uso de clips hemostáticos en PE pequeñas sin contaminación). Se pueden asociar a colocación de drenajes guiados o no por TAC, drenajes transesofágicos y sondas de nutrición enteral.

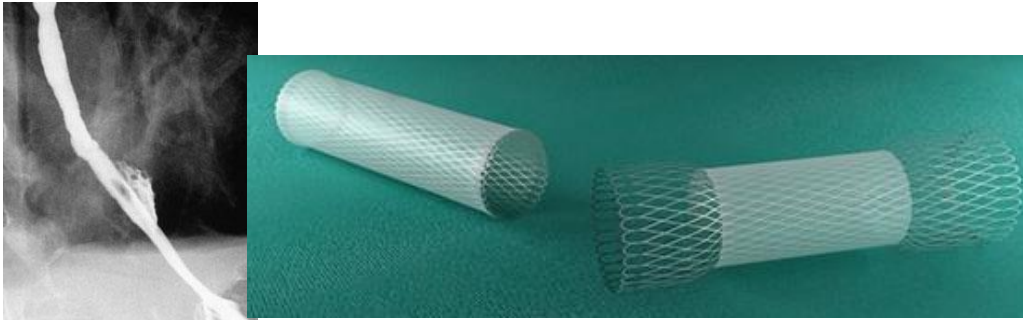


Fig. 2. PE distal intramural y prótesis esofágicas recubiertas para su tratamiento.

. Tratamiento quirúrgico. Depende de la localización, tamaño, viabilidad del esófago, grado de infección y de la presencia de patología esofágica asociada:

. Cierre primario: Es de elección independientemente del tiempo de evolución + correcto desbridamiento de los tejidos. Sutura reabsorbible en dos planos mucosa y muscular + colgajo de músculo esternocleidomastoideo si es en el cuello (obligado si está perforada la tráquea), pleura parietal o mediastínica y músculos intercostales si es en el tórax. En el abdomen con el fundus gástrico y el epiplón. A veces una miotomía para visualizar el defecto completo de la mucosa. Lavado exhaustivo y drenajes próximos a la perforación. Control radiológico al 7º-10º día postoperatorio.

. Exclusión esofágica + desbridamiento y drenaje (esofagostomía proximal o grapado a nivel cervical y distalmente a través de una sutura en el cardias y una gastrostomía).

. Esofagectomía: Si los tratamientos conservadores no son efectivos, en enfermedades esofágicas como úlceras perforadas, tumores malignos resecales, quemaduras cáusticas y necrosis esofágicas masivas. El abordaje puede ser torácico donde se puede desbridar y decorticar si es posible o puede ser transhiatal. Reconstrucción con estómago o colon en un segundo tiempo.

. Drenaje simple y tubo en T: En las PE cervicales cuando no es posible la sutura o estas no sean visibles, junto a la perforación. En grandes perforaciones cuando la reconstrucción no sea posible (tubo en T dentro de la perforación para provocar una fistula dirigida).

Esófago torácico- toracotomía lateral en 5º EIC derecho (superior y medio) o - toracotomía lateral en 7º EIC izquierdo (distal). Toracosopia + endoscopia intraoperatoria o azul de metileno.

La mortalidad de la PE 20% de media. Los factores de mal pronóstico incluyen el tratamientodiferido > 24 h, las perforaciones espontáneas, la localización torácica o abdominal y la presencia de enfermedad esofágica subyacente.

1. Abbas G et al. Contemporaneusmanagementofesophagealperforation. Surgery. 2009; 146(4):749-55.
2. CarrottrJr PW, Low DE. Advances in the Managementofesophagealperforation. ThoracSurg Clin. 2011;21(4):541-55.
3. Moreno Merino S.B. et al. Perforación esofágica. Manual de Urgencias en Cirugía torácica. Sociedad Española de Cirugía Torácica(SECT); 2015, p 246-55.

B) CANCER DE ESÓFAGO I: Estadificación e indicaciones quirúrgicas.

Los dos tipos histológicos + frecuentes son el adenocarcinoma y carcinoma epidermoide. El adenocarcinoma en la parte inferior y el epidermoide en todo el esófago aunque más en el tercio medio. Esófago cervical (~15 a 20 cm desde los incisivos).

1. Esófago torácico superior (~20 a 25 cm desde los incisivos).
2. Esófago torácico medio (~25 a 30 cm desde los incisivos).
3. Esófago torácico inferior y unión gastroesofágica (~30 a 40 cm desde los incisivos).

El American Joint Committee on Cancer (AJCC) publicó la 8.ª edición del AJCC Cancer Staging Manual, que incluye una revisión de la estadificación de esta enfermedad.

Las modalidades de estadificación no intervencionista estándar son las siguientes: Esofagogastroscofia. Ecografía endoscópica con PAAF. Exploración por tomografía computarizada (TC) del tórax y el abdomen. Exploración con tomografía con emisión de positrones (PET-TC). Broncoscopia si el tumor está localizado cerca de la vía aérea. Toracoscopia y laparoscopia diagnósticas.

Los grados de diferenciación, junto con el tipo histológico del tumor primario (epidermoide o adenocarcinoma) y la clasificación TNM determinan el estadio de la enfermedad.

Estadio 0: Displasia de alto grado. No sobrepasa la lámina propia.

Estadio I: Tumores bien diferenciados, no ganglios, que alcanzan como máximo la capa adventicia.

Estadio II: No alcanza la capa adventicia < 2 ganglios linfáticos; ó alcanza sin sobrepasarla sin GL.

Estadio III: Afecta a la capa adventicia + máximo de 2 GL; ó > 2 GL.

Estadio IV: Metástasis.

En los estadios I a III pueden existir diferencias según histología, el grado de diferenciación, y la localización del tumor primario.

Sistema de Estadificación del cáncer de esófago (sintetizado) 8.ª edición del AJCC: (Tis- displasia de alto grado, T1- infiltra hasta la submucosa, T2- infiltra la muscular propia, T3- infiltra la adventicia, T4a- resecable infiltra pleura, pericardio o diafragma, T4b- irresecable aorta, vertebra, tráquea. N1- uno o 2 ganglios regionales, N2- 3-6 ganglios, N3 ≥ 7. M1 – metástasis a distancia).

OPCIONES DE TRATAMIENTO

-Estadio 0: Cirugía, Resección endoscópica.

-Estadio I: Qt + Rt seguida de cirugía, Cirugía sola

-Estadio II: Qt + Rt seguida de cirugía, Cirugía sola, Qt seguida de cirugía, Qt + Rt definitiva.

-Estadio III: Qt + Rt seguida de cirugía, Qt seguida de cirugía, Qt + Rt definitiva.

-Estadio IV: Qt + Rt seguida de cirugía (estadio IVA), Destrucción con láser Nd:YAG o electrocoagulación. Endoprótesis. Radioterapia con intubación y dilatación intraluminal o sin estas. Braquiterapia intraluminal.

La resección quirúrgica sola ofrece la posibilidad de cura para pacientes de cáncer de esófago resecable con invasión mínima. En el cáncer resecable con progresión, debido al riesgo de metástasis a distancia y recaída local, el tratamiento multimodal con integración de quimioterapia, radioterapia y resección quirúrgica es el Gold estándar.

Estadios iniciales(0,I,II,III) CURATIVO. El tipo de cirugía varía en función del tamaño, localización y extensión de la enfermedad. La esofagectomía es la extirpación quirúrgica de parte o la totalidad del esófago, conectando la parte sana restante al estómago, para así permitir la alimentación del paciente.

Salvo en la displasia de alto grado donde se puede realizar una esofagectomíatranshiatal, se debe realizar una esofagectomía radical en bloque con linfadenectomía en dos campos (torácico y abdominal). Los autores japoneses recomiendan en tres campos incluyendo a los ganglios cervicotorácicos si infiltran a partir de la submucosa, registrando mayores tasas de supervivencia y menor recurrencia local/regional. En estadios II y III, quimioterapia o con la combinación de la quimioterapia y radioterapia previamente al tratamiento quirúrgico.

En estadio IV o avanzado el tratamiento es PALIATIVO. Fundamental -quimioterapia + paliación.

C) CÁNCER DE ESÓFAGO II: Técnicas quirúrgicas y reconstructivas. Cirugía abierta y mínimamente invasiva.

La esofagectomía transhiatal tiene morbilidad más baja que la esofagectomía transtorácica con linfadenectomía ampliada en bloque y la mediana de supervivencia general sin enfermedad no difieren significativamente. Más recientemente, se han presentado abordajes mínimamente invasivos que ofrecen posibles ventajas de incisiones más pequeñas, menor pérdida intraoperatoria de sangre, menos complicaciones posoperatorias y menor tiempo de hospitalización. Sin embargo, no hay evidencia de que estos sean superior en cuanto a márgenes quirúrgicos negativos, linfadenectomía y supervivencia a largo plazo.

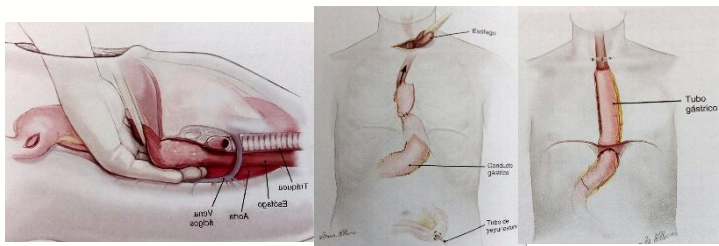


Fig. 3. Esophagectomy transhiatal.

Técnica	Incisiones	Ventajas	Desventajas	Lesiones
Transhiatal (Orringer)	LMS Cervicotomía izquierda	Ausencia de toracotomía	LDN incompleta. Disección torácica a ciegas.	DAG
Ivor Lewis	Toracotomía derecha +LMS	Disección con visión directa. LDN adecuada	Toracotomía. Margen proximal limitado. Fuga anastomótica intratorácica. Mayor riesgo de RB	1/3 medio e inferior
Mc Keown (Modificada)	Toracotomía derecha + LMS y Cervicotomía izquierda simultáneas	Margen proximal adecuado. Disección con visión directa. LDN adecuada. Anastomosis cervical. Menor riesgo de RB	Toracotomía. Tres incisiones	Todo, incluyendo superior si se administra neoadyuvancia
MI 3T	Toroscopia +laparoscopia + cervicotomía	No toracotomía. Menos dolor PO. Recuperación más rápida	Operación y anestesia más larga.	Todo, incluyendo superior si se administra neoadyuvancia

Tabla 1. Técnicas quirúrgicas más utilizadas en el tratamiento del cáncer de esófago. (LMS- Laparotomía media supraumbilical, MI 3T- Mínimamente invasiva en 3 tiempos, LDN- Linfadenectomía, DAG- Displasia de alto grado, RB- Reflujo biliar).

OPCIONES PARA EL REEMPLAZO ESOFÁGICO

La cirugía reconstructiva esofágica es una de las que más exige versatilidad de abordajes y de técnicas. La selección del órgano incluye dos objetivos. El primero restablecer la función deglutoria normal, conservar la capacidad de eructar o vomitar cuando sea necesario y minimizar la posibilidad de reflujo y aspiración. El segundo objetivo es que el órgano de reemplazo cause la menor morbimortalidad operatoria.

. Estómago: Es la elección más frecuente después de resección por cáncer. Es la opción más simple y más segura. Con una sola anastomosis queda restablecida la continuidad gastrointestinal. Se puede realizar con el estómago completo donde se extirpan partes variables de la porción proximal de curvatura menor junto con el esófago. Se seccionan los vasos gástricos izquierdos y los gástricos izquierdo junto con la gastroepiploica izquierda. Se preserva la gástrica derecha y la gastroepiploica derecha. El fracaso viene por una irrigación inadecuada del extremo superior del estómago. Es importante evitar la compresión a nivel del hiato esofágico y en el orificio torácico superior en el cuello. Para evitar trastornos de vaciamiento gástrico se puede utilizar una pilorotomía o piloroplastia. El reflujo biliar puede ser grave y existe menos riesgo mientras más alta es la anastomosis.

Se puede reconstruir con tubos gástricos invertidos o no invertidos a partir de la curvatura mayor del estómago con la irrigación proveniente de la arcada gastroepiploica. Estos tubos confeccionados con el diámetro del esófago normal, son los menos voluminosos y pueden elevarse a cualquier parte del cuello.

. Yeyuno: Es un sustituto más difícil de tratar por la preparación de la irrigación debido a la complejidad de la arcada mesentérica especialmente en obesos. Se utiliza en muy pocos casos. Puede ser una interposición yeyunal entre el esófago y el estómago en resecciones pequeñas del esófago distal proporcionando una buena barrera antirreflujo. Una segunda opción es una Esofagoyeyunostomía en Y de Roux tras la resección de esófago distal y todo el estómago. Puede llegar en pacientes delgados hasta la región infracarinal. La tercera opción es la interposición de un segmento libre en la región cervical y requiere cirugía microvascular. Puede producir disfagia al no conservar un peristaltismo coordinado con el esófago.

. Colon: Se utiliza en circunstancias en las que no se dispone de estómago como después de una resección gástrica previa, cáncer esofagogástrico que exige gastrectomía amplia o cuando haya fallado inicialmente el sustituto gástrico. Asimismo, se prefiere el colon en lactantes y niños con malformaciones congénitas o en las quemaduras causticas.

El colon es un sustituto muy versátil con irrigación abundante y puede moverse fácilmente. Puede realizarse con colon derecho, transverso o izquierdo conservando la arcada marginal y los vasos cólicos derechos, medios e izquierdos según el reemplazo requerido y la anatomía vascular hallada durante la operación. La más fiable es la reconstrucción con colon izquierdo y parte del transverso por ser más largo y el diámetro del colon más parecido al del esófago con una luz más estrecha y las paredes más gruesas que el derecho. El colon derecho tiene un mesenterio más ancho, un diámetro luminal más ancho y las paredes más finas y además debe incluir la válvula ileocecal y parte distal del íleon.

El trasplante de colon requiere tres anastomosis, su contenido está contaminado con bacterias patógenas y se suele recomendar alguna forma de preparación preoperatoria. El trasplante debe colocarse en posición

isoperistaltica y aun así puede que funcione ineficazmente porque las contracciones se producen en intervalos de minutos pudiendo aparecer dolor, obstrucción e incluso regurgitación durante las comidas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oppedijk V, van derGaast A, van Lanschot JJ, et al.: Patternsofrecurrence after surgeryalone versus preoperativechemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials. *J Clin Oncol* 32 (5): 385-91, 2014.
2. Mariette C, Dahan L, Mornex F, et al.: Surgeryalone versus chemoradiotherapyfollowedbysurgeryforstage I and II esophagealcancer: final analysisofrandomizedcontrolledphase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol* 32 (23): 2416-22, 2014.
3. Shapiro J, van Lanschot JJ, Hulshof MC, et al.: Neoadjuvantchemoradiotherapy plus surgery versus surgeryaloneforoesophagealorjunctionalcancer (CROSS): long-termresultsof a randomisedcontrolled trial. *Lancet Oncol* 16 (9): 1090-8, 2015.
4. Krasna M, et al. Tumores malignos del esófago y de la región proximal del estómago. *Cirugía del tórax*. 2009:98-108.
5. Tsurumaru M et al. Esofaguectomía en tres tiempos. *Cirugía del Tórax*. 2009: 171-82.

CASO CLÍNICO 2 – NEUMOLOGÍA:

HTP SEVERA TROMBOEMBOLICA CRÓNICA (GRUPO IV)

Dra. Kaoutar El Boutaibi Faiz. Neumología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz

* **Motivo de Consulta** Mujer de 75 años remitida desde atención primaria a las CCEE de Neumología por disnea .

*** Antecedentes Personales:**

- No alergias medicamentosas conocidas. HTA, DM tipo II, DLP. No cardiopatía, ni otros antecedentes personales de interés. Intervenciones quirúrgicas: rodilla. Catarata ojo izquierdo, Osteosíntesis en antebrazo.
- Hª Respiratoria: Nunca fumadora. Criterios de bronquitis crónica. Catarros frecuentes. Disnea basal grado 3 según la escala de la mMRC. No ortopnea, crisis de DPN. Niega ingresos previos por patología respiratoria. Niega antecedente de TBC, hemoptisis ni patología pleural. No contacto con animales. No clínica sugestiva de SAHS. Profesión: ama de casa.
- Tratamiento: Ramipril 2,5mg, Emconcor 5mg, Omeprazol 20 mg, Sutril 10 mg, Serc, Metformina 850 mg, Nolotil, Obalix y Lexatin 3.

*** Enfermedad Actual:**

- La paciente fue valorada en consultas externas de Neumología (Enero/15) por disnea de moderados esfuerzos desde hace más de un mes y cuadro catarral con tos y expectoración amarillenta, realizando varios ciclos antibióticos. Sensación de mareo a diario cuando realiza esfuerzos. Pérdida de apetito y astenia. No pérdida de peso. No fiebre, palpitaciones ni dolor torácico. No semiología de ICC. No otra sintomatología.
- Dada la persistencia de disnea se decide completar estudio con TC de tórax donde se objetivó datos de TEP bilateral por lo que se decide ingreso en la planta de Neumología.

*** Exploración Física:**

- Afebril, TA 120/80 mmHg, FC 75 lpm, SpO2 (Gn 3 L/min): 94%. Vigil, orientada y colaboradora.

Normohidratada, normoperfundida y normocoloreada. Eupneica en reposo. Tolera el decúbito. Acropaquias. AC: rítmica, sin soplos. AP: mv conservado, sin ruidos patológicos sobreañadidos. Abdomen : blando, depresible no doloroso a la palpación, sin signos de irritación peritoneal. EEII: no edemas, ni signos de TVP.

*** Pruebas Complementarias:**

- Hemograma: 3 series normales.
- Coagulación: fibrinógeno 212mg. El resto normal.
- Bioquímica: glucosa 116, urea 52, TFG 52, GGT: 118, FA: 149. El resto de los parámetros normales.
- Gasometría arterial basal al ingreso : pH 7,43; pCO₂: 34,8; pO₂: 40; HCO₃: 25; SpO₂ 70%.
- Gasometría arterial basal al alta: pH 7,52; pCO₂: 37; paO₂ : 53, HCO₃: 30,6; SpO₂ 83%.
- Orina: normal.
- Marcadores tumorales: Ca 125: 245, Ca 19.9, Ca 15.3, AFP, CEA y BHCG negativos.
- EKG: Rs a 60lpm. Eje normal. PR alargado. BRDHH. No alteraciones agudas de repolarización.
- Espirometria forzada (12-03-2015) : FVC: 59% (920cc), FEV 1: 64% (770cc); IT 84%; MMEF 35,7% (730cc). Sugestivo de trastorno restrictivo moderado.
- Rx de tórax (23-01-2015, Figura 1): Cardiomegalia, Senos costofrenicos libres. Ensanchamiento mediastínico. No condensaciones ni derrames.
- TC de tórax (07-04-2015, Figura 2): se identifican defectos de repleción excéntricos en las arterias pulmonares principales localizadas en el aspecto superior y posteroinferior del lado izquierdo y derecho respectivamente, que origina moderada estenosis de su lumen, así como ausencia de visualización de permeabilidad de la arteria interlobar derecha. Aumento del calibre del tronco pulmonar y arterias pulmonares principales derecha e izquierda, de 37 mm, 34 mm y 31mm respectivamente. Compatibles con hipertensión pulmonar. Como hallazgos asociados se identifica moderada cardiomegalia a expensas de cavidades derechas (AD de 58 mm y VD de 29 mm de eje máximo), con leve rectificación del tabique interventricular. Circulación colateral bronquial. No se identifica derrame pleural ni pericardico. En el parénquima pulmonar se observan áreas parchaeadas de aumento de atenuación, de predominio en lóbulos superiores, compatibles con patrón mosaico. No se identifican consolidaciones alveolares ni masas intrapulmonares. En los cortes de abdomen superior realizados se aprecia discreta cantidad de

líquido libre intrabdominal, en espacio peri hepático y peri esplénico, sin otras alteraciones reseñables.

Diagnostico: Hallazgos sugestivos de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

- Ecocardiograma (Figura, 3): VI no dilatado, moderadamente hipertrófico. Función sistólica global y segmentaria conservadas. Patrón diastólico tipo I. Dilatación biauricular moderada. VD ligeramente dilatado, con deterioro de parámetros de función sistólica deteriorados (TAPSE: 13; TDI: 7cm/s). Raíz de aorta no dilatada. Válvula aórtica trivalva marcadamente esclerocalcificada, sin gradientes significativos e insuficiencia ligera. Insuficiencia mitral ligera. IT moderada grado III, que permite estimar PSAP de 100mmHg. VCI ligeramente dilatada, con cambios respirofásicos < 50%.

- Ecografía doppler MMII: lado derecho: signos de trombosis venosa recanalizada parcialmente en femoral común y poplítea, con tamaño vascular disminuido en relación con hallazgos US de TVP crónica. Lado izquierdo: Signos de trombosis venosa recanalizada manifestado más como engrosamiento parietal en relación con TVP crónica.

- Ecografía de abdomen: Pequeño aneurisma aorta abdominal infrarrenal de 25 mm de diámetro transversal y extensión cráneo caudal de también apenas 25 mm. El resto sin hallazgos reseñables.

* **Evolución :**

- En la planta de Neumología, la paciente permanece estable clínica y hemodinamicamente tras iniciar tratamiento con anticoagulación, antibioterapia y oxigenoterapia en GN a 3L/min, pero persiste en situación de insuficiencia respiratoria parcial motivo por el cual se inicia Oxigenoterapia Continua Domiciliaria.
- Dada la elevación de marcador tumoral Ca 125 se deriva a las CCEE de Medicina Interna para continuar estudio.

* **Diagnostico:** TEP bilateral, HTP severa e insuficiencia respiratoria parcial aguda. Inicio de OCD.

* **Al alta hospitalaria:** se deriva a las CCEE de MI , C. Vascular, Hematología.

Seguimiento evolutivo tras el alta hospitalaria

* Agosto /2016:

- Fue valorada por M. Interna por elevación de Ca 125 con PPCC normales (TC abdomen).

* Enero/2016:

- Ingres a cargo de S. Cardiología para completar estudio de HTP severa. Se realiza Gammagrafia V/Q: grandes hipoperfusiones subsegmentarias en ambos campos pulmonares (LID, LM, LSD y LII), compatibles con TEP bilateral masivo. TCAR con hiperdensidad parcheada (sospecha perfusión en mosaico) y signos de TEP crónico en rama pulmonar derecha; BNP 461pg/ml. Coronariografía con lesión significativa en DP y no significativa en el resto de las arterias. Cateterismo derecho: PAP 88/32/56mmHg, PVD 86/7mmHg, PTDVD 8mmHg, PAD 3mmHg, PCP 10mmHg, GTP 46mmHg, GC 4,54l/min, IC 3,13/min/m2, RVP 10UW, Sat O2 76% y Sat O2 vmix 50%. Ecocardiograma: VI no dilatado, con hipertrofia concéntrica moderada, FEVI normal, disfunción diastólica tipo I . Índice de excentricidad: 1 e índice cardiaco aproximado de 3l/min. Válvulas de aspecto normal. Insuficiencia tricuspídea ligera que permite estimar una PSAP de 86 mmHg+presion AD. Cavidades derechas ligeramente dilatadas con datos de disfunción VD moderada (TAPSE 13mm, TDIs 7cm/s, índice de Tei 0,86). Cava inferior no dilatada con colapso >50%.

- Se contacta con el H. 12 Octubre recomendando inicio tratamiento con Riociguat 0,5 mg cada 8 horas y remitir a las CCEE para valoración de tromboendarterectomía.

*Febrero/2016:

- Ingres a cargo de Cardiología para supervisión hospitalaria de inicio de tratamiento con Riociguat. Se encuentra estable, clase funcional III. Sin complicaciones iniciales. Se da de alta y se remite a las CCEE de Cardiología de HTP para revisión en plazo de un mes .
- Valorada en Hospital.12 Octubre, se ajusta tratamiento con Adempas recomendando dosis 2,5 mg cada 8 horas de forma indefinida.

*Abril /16.

- H.12 Octubre: se realiza Arteriografía pulmonar: Pulmón derecho: oclusión de rama interlobar derecha, rama lobar superior permeable. Pulmón izquierdo: material trombótico organizado que ocluye alguno de los troncos de la base. En el lóbulo superior imagen sugerente de trombo organizado hacia rama anterior.
- Pendiente de decisión por equipo multidisciplinar de tromboendarterectomía.

* **Diciembre /16:**

- H.12 octubre: desestimada endarterectomía pulmonar (edad, I. resp crónica, debilidad muscular)

* **Revisiones sucesivas en las CCEE HTP de Cardiología** (Marzo, Abril, Mayo, Noviembre/16, Mayo 2017, Nov /17, Marzo , Abril/18).

***Diagnostico final:** Enfermedad Tromboembólica Crónica. Hipertensión pulmonar severa grupo IV. Clase funcional III-IV. Insuficiencia respiratoria crónica. OCD. Terapia con Riociguat.

* **Situación actual:** la paciente hace una vida sedentaria por la gran limitación funcional.

Patrocinado por



Organizado por



C/Virgen de la Cinta, 21
Edificio Presidente B2, 11ºC
41011 Sevilla
T. 954 28 27 37
neumosur@neumosur.net
www.neumosur.net