

# hipertensión pulmonar

Dirección:

**Dr. Miguel Ángel  
Gómez Sánchez**Unidad de Insuficiencia Cardíaca  
y Trasplante. Servicio de Cardiología.  
Hospital Universitario 12 de Octubre.  
Madrid. España

## SUMARIO

**Resultado exitoso en  
el tratamiento de la  
hipertensión pulmonar  
tromboembólica crónica**Successful outcome in  
the treatment of chronic  
thromboembolic pulmonary  
hypertensionA. Ballaz Quincoces, A. García Loizaga,  
M. Oribe Ibáñez**Objetivos terapéuticos  
y nuevo algoritmo en  
el tratamiento de la  
hipertensión arterial  
pulmonar**Therapeutic goals and new  
treatment algorithm in  
pulmonary hypertension

A. Baloira Villar

**Hipertensión pulmonar  
en un paciente  
con telangiectasia  
hemorrágica hereditaria.  
El impacto de la  
ferropenia en la trombosis**Pulmonary hypertension in  
a patient with hereditary  
hemorrhagic telangiectasia.  
The impact of low serum iron  
levels in the prothrombotic stateG. Juan Samper, M. Ramón Capilla,  
E. Fernández Fabrellas,  
M.L. Botella Cubells

## Resultado exitoso en el tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Successful outcome in the treatment  
of chronic thromboembolic pulmonary  
hypertension**A. Ballaz Quincoces, A. García Loizaga, M. Oribe Ibáñez**  
Servicio de Neumología. Hospital de Galdakao-Usansolo. Galdakao (Bizkaia)

### Resumen

La característica principal de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) es su posible curación mediante la tromboendarterectomía pulmonar, lo que la diferencia de los demás tipos de hipertensión pulmonar. La adecuada selección de los pacientes candidatos a una tromboendarterectomía, así como algunas variables hemodinámicas previas (resistencia vascular pulmonar y presión arterial pulmonar media), permiten predecir un resultado exitoso tras la intervención. Sin embargo, en los pacientes que presentan hipertensión pulmonar residual, un tratamiento vasodilatador específico podría estar justificado. Se están desarrollando otras alternativas terapéuticas, como la angioplastia con balón, para casos seleccionados de HPTEC inoperables.

### Introducción

La HPTEC se define como la persistencia de una presión arterial pulmonar confirmada tras cateterismo cardíaco en aquellos pacientes con un antecedente previo (documentado o no) de episodio tromboembólico venoso, por el cual ha completado un tratamiento anticoagulante correcto durante al menos 6 meses<sup>1</sup>. Las características hemodinámicas son las siguientes: presión arterial pulmonar media (PA-Pm)  $\geq 25$  mmHg, con una presión de enclavamiento pulmonar  $< 15$  mmHg y una

#### Dirección para correspondencia:

Aitor Ballaz Quincoces. Servicio de Neumología. Hospital de Galdakao. Barrio Labeaga, s/n. 48960 Galdakao (Bizkaia). Correo electrónico: aitor.ballazquincoces@osakidetza.net

resistencia vascular pulmonar (RVP) >3 unidades Wood. En la clasificación de Dana Point de 2008<sup>2</sup>, se engloba dentro del grupo IV.

La HPTEC se desarrolla fundamentalmente como consecuencia de la obstrucción de los vasos pulmonares por coágulos organizados, a partir de diferentes mecanismos: por la incompleta resolución de los trombos durante su evolución, por la formación de fibrosis y por la remodelación de los vasos pulmonares, que generan la posterior aparición de la hipertensión pulmonar en el árbol vascular. La evolución natural de la enfermedad se asocia a un mal pronóstico; sin embargo, gracias al desarrollo y evolución de la tromboendarterectomía pulmonar (EAP) en las últimas décadas, hoy en día su curación es posible, principal rasgo que la diferencia de los demás tipos de hipertensión pulmonar.

La tromboembolia pulmonar aguda y la HPTEC se consideran una importante causa de morbimortalidad, en Estados Unidos y en el mundo. Se estima que la incidencia de embolia pulmonar aguda es de unos 630.000 casos al año en Estados Unidos, con una mortalidad anual de 235.000<sup>3</sup>. En nuestros días la incidencia de la HPTEC varía según las series en pacientes sintomáticos y asintomáticos. Se trata de una complicación con una incidencia acumulada del 1-5% en los 2 años siguientes al episodio agudo<sup>3</sup>. Sin embargo, una vez establecida la HPTEC, el pronóstico es malo.

Actualmente, la EAP se ha convertido en el tratamiento curativo más efectivo de esta enfermedad, siendo sus resultados superiores a los del tratamiento médico. En las últimas dos décadas se han sometido a este procedimiento alrededor de 3.500 pacientes<sup>4</sup>, en centros especializados y centros hoy considerados de referencia para esta técnica. Los resultados en mortalidad han ido mejorando con el paso del tiempo debido a diversos factores, entre ellos la me-

yor selección de los pacientes, la curva de aprendizaje de la técnica quirúrgica y las mejores condiciones en que el paciente llega a la intervención, gracias a los tratamientos vasodilatadores específicos.

### Tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

La EAP es una opción curativa en los pacientes con HPTEC. Consiste en la extracción y resección del tejido fibroso incorporado en las arterias pulmonares; para ello, se requiere circulación extracorpórea, inducción de hipotermia y paro circulatorio intermitente con periodos de reperfusión.

El objetivo principal de la EAP es mejorar la hemodinámica pulmonar y la disfunción del ventrículo derecho (gracias a la disminución de las presiones pulmonares) y optimizar la ventilación-perfusión pulmonar y la normofuncionalidad del ventrículo derecho; como consecuencia de ello, se consigue aumentar la capacidad de ejercicio, mejorar la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) y reducir la mortalidad.

Sin embargo, antes de proceder a la intervención quirúrgica deben tenerse en cuenta determinados factores, entre ellos la adecuada selección de los pacientes candidatos a esta técnica. Existen cuatro criterios básicos de selección, derivados de la guía clínica del American College of Chest Physicians (2004)<sup>5</sup>:

- Pacientes en clase funcional III o IV de la NYHA.
- RVP >300 dinas.
- Accesibilidad quirúrgica a los trombos en la arteria pulmonar principal, lobular, segmentaria o subsegmentaria.
- Ausencia de comorbilidades significativas.

Actualmente no existen contraindicaciones absolutas, salvo la presencia de enfermedad pulmonar severa subyacente,

### Tabla 1. Principales indicadores de un resultado satisfactorio en la tromboendarterectomía pulmonar

- Experiencia del cirujano y del equipo
- Concordancia entre las resistencias vasculares pulmonares y el grado de oclusión del lecho de la arteria pulmonar
- Resistencia vascular pulmonar preoperatoria <1.000-1.200 din·s·cm<sup>-5</sup>
- Ausencia de comorbilidades específicas (esplenectomía, derivación peritoneal...)
- Resistencia vascular pulmonar postoperatoria inmediata <500 din·s·cm<sup>-5</sup>

como por ejemplo la alteración ventilatoria severa previa (obstruccion o restrictiva). Asimismo, tampoco existen factores hemodinámicos de exclusión para la EAP, como han demostrado Thistlethwaite et al. en su serie de pacientes, en la que han determinado además los principales indicadores de un resultado satisfactorio para la EAP<sup>6</sup> (tabla 1).

Además de la adecuada evaluación del paciente, han de tenerse en cuenta los tipos quirúrgicos de HPTEC, actualmente bien establecidos, ya que se ha observado una relación lineal entre el tipo quirúrgico y el pronóstico<sup>7</sup> (tabla 2).

Son criterios de operabilidad los siguientes<sup>8</sup>: la presencia de hipertensión pulmonar sintomática con determinación invasiva de PAPm, que debe ser mayor de 25 mmHg; haber recibido tratamiento con anticoagulación de manera efectiva durante al menos 3 meses, y haber observado signos indicativos mediante las pruebas complementarias radiológicas de la presencia de trombos accesibles quirúrgicamente.

En las últimas décadas, la EAP se ha venido considerando el mejor tratamiento para la HPTEC: presenta una mortalidad perioperatoria de tan sólo el 4-10%<sup>9</sup>, se asocia a una excelente calidad de vida y, en los casos más favorables, logra una normalización de la capacidad de ejercicio y de los parámetros hemodinámicos en reposo.

**Tabla 2. Relación entre los tipos quirúrgicos de tromboendarterectomía pulmonar y la mortalidad**

Tipo de tromboendarterectomía pulmonar	Mortalidad quirúrgica (%)
Tipo I: presencia de un trombo central	2,1
Tipo II: engrosamiento de la íntima, red fibrosa y bandas dentro de las arterias lobulares	5,3
Tipo III: oclusiones en las ramas segmentarias y subsegmentarias	5
Tipo IV: trombos muy distales	25

Uno de los parámetros hemodinámicos más relacionados con la mortalidad es una PAPm elevada: si supera los 50 mmHg, la mortalidad a los 5 años se aproxima al 90%<sup>9</sup>. Además, se considera que una RVP preoperatoria superior a 1.000 dinas se asocia a un mayor riesgo operatorio y, por otro lado, una RVP postoperatoria >500 dinas tiene un valor predictivo de mal pronóstico a largo plazo<sup>9</sup>.

La mortalidad global durante la estancia hospitalaria y a los 30 días varía, según las series, desde el 4,7 hasta el 10,9%. En las series más extensas<sup>10</sup> se ha identificado una relación entre la PAP sistólica preoperatoria y la RVP posquirúrgica con la mortalidad: la mortalidad en los pacientes con una PAP sistólica preoperatoria >100 mmHg duplica la de aquellos con una PAP sistólica preoperatoria <100 (4,1%)<sup>9</sup>. Asimismo, los pacientes con RVP postoperatoria >500 dinas presentan una mortalidad del 5,7%, frente al 1,2% de aquellos con una RVP <500 dinas<sup>8</sup>. Todos los estudios y series coinciden en señalar que la PAPm y la RVP son buenos predictores de mortalidad hospitalaria<sup>10-12</sup>.

En el estudio que incluye más casos de cirugía de endarterectomía pulmonar, realizado en la Universidad de California-San Diego con 956 pacientes<sup>10</sup>, se observó que la mortalidad se relacionaba con una presión pulmonar y una RVP residual elevada. El edema de reperfusión fue la complicación más frecuente tras la EAP, afectando hasta al 10,9% de los pacientes<sup>11</sup>. Saouti et al. identificaron como factor de riesgo de mortalidad una RVP

elevada<sup>11</sup>; en cambio, la edad, la PAPm, el test de la marcha y los niveles del NT-proBNP no mostraron una asociación con la mortalidad<sup>12</sup>.

### ¿Qué entendemos por hipertensión pulmonar residual?

Se define como hipertensión pulmonar residual la persistencia de unos valores de resistencia pulmonar elevados (RVP >500 dinas) tras la realización de la tromboendarterectomía pulmonar, y actualmente se considera una causa de morbimortalidad en el curso perioperatorio<sup>13</sup>. Se estima que alrededor de un 10% de los pacientes presentan hipertensión pulmonar residual tras la EAP, debido a la persistencia de depósitos trombóticos distales y/o a la contribución del remodelado arteriolar.

La presencia de hipertensión pulmonar residual podría considerarse como un fracaso del tratamiento quirúrgico, y probablemente se deba a la inadecuada selección del paciente: por la presencia de una hipertensión pulmonar desproporcionada al grado de obstrucción que ejercen los trombos en las arterias distales, y por la aparición de vasculopatía pulmonar.

La HPTEC ha sido reconocida como un trastorno en la vasculatura pulmonar doble, que se sustenta en el proceso de remodelado de la organización del trombo combinado con la enfermedad vascular de pequeño vaso<sup>14</sup>. Los estudios histopatológicos de los cambios vascu-

lares que se producen en la HPTEC han identificado lesiones vasculares similares a las que se observan en la hipertensión arterial pulmonar idiopática; de esta observación ha surgido la idea de iniciar el tratamiento con fármacos específicos vasodilatadores en los pacientes no subsidiarios de tratamiento quirúrgico; sin embargo, la evidencia basada en ensayos clínicos aún es escasa. Se estima que el 10-15% de los pacientes con HPTEC no son candidatos a la cirugía por hipertensión desproporcionada a la obstrucción trombótica accesible, además de la vasculopatía distal; ello genera un incremento de la RVP y, en consecuencia, un aumento de la mortalidad perioperatoria y un peor resultado tras la EAP<sup>15</sup>.

El uso de tratamiento médico actualmente queda restringido a aquellos pacientes no subsidiarios de tratamiento quirúrgico, con enfermedad distal inoperable, comorbilidad de alto riesgo o con persistencia de hipertensión pulmonar o residual tras la intervención quirúrgica, teniendo en cuenta que la evidencia en estos casos es escasa.

En la actualidad se están desarrollando ensayos clínicos con vasodilatadores específicos (últimamente se han publicado los resultados del ensayo BENEFIT) y también se están llevando a cabo estudios con los análogos de las prostaciclina, los antagonistas de los receptores de la endotelina y los inhibidores de la fosfodiesterasa 5. Además del tratamiento específico, el tratamiento convencional con diuréticos, anticoagulantes y oxigenoterapia ha demostrado escasa eficacia.

### Otras alternativas terapéuticas

Se están llevando a cabo nuevas técnicas de tromboendarterectomía pulmonar combinada con embolectomía retrógrada en pacientes con embolia pulmonar masiva y submasiva, con buenos resultados a corto plazo. Re-

cientemente se han publicado los resultados obtenidos con estos pacientes a largo plazo; se ha observado una caída de la PAP inmediatamente posterior a la intervención, y la normalización de la PAP se mantiene incluso durante el seguimiento de estos pacientes<sup>16,17</sup>.

No todos los pacientes con HPTEC pueden ser sometidos a la intervención quirúrgica debido a limitaciones técnicas, como los casos de trombos organizados periféricamente; la angioplastia con balón puede ser un procedimiento para mejorar su hemodinámica y su situación clínica. Así, en un ensayo clínico, Mizoguchi et al.<sup>17</sup> reclutaron a 88 pacientes con HPTEC inoperable y les sometieron a angioplastia pulmonar con balón; demostraron que la angioplastia pulmonar con balón retira satisfactoriamente las estenosis en las arterias distales, consiguiendo una reducción de la presión arterial pulmonar en estos pacientes. Aunque la angioplastia pulmonar con balón podría ser una alternativa terapéutica en los pacientes con HPTEC inoperable, se requieren más estudios y ensayos clínicos que puedan confirmarlo.

Está bien establecido que la intervención más efectiva con fines curativos es la endarterectomía pulmonar. En cambio, son escasos los estudios que han demostrado la eficacia y seguridad de nuevas técnicas como la angioplastia pulmonar percutánea transluminal en pacientes con HPTEC. Recientemente se han publicado los resultados del estudio de Kataoka et al.<sup>18</sup>, que sometieron a 29 pacientes diagnosticados de HPTEC a una angioplastia pulmonar percutánea, indicada en lesiones distales o pacientes con HP residual tras EAP. En este estudio se observó una mejora subjetiva de los síntomas y una mejora de la hemodinámica pulmonar; aunque la muestra era muy pequeña, este procedimiento podría constituir una nueva estrategia terapéutica en algunos casos seleccionados.

Para concluir, podemos afirmar que una adecuada selección de los pacientes y

el desarrollo de la técnica quirúrgica han convertido la tromboendarterectomía pulmonar en el tratamiento curativo de elección para la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Sin embargo, un porcentaje de pacientes puede presentar hipertensión pulmonar residual, lo que justificaría la necesidad de iniciar un tratamiento con vasodiladores específicos. Parece que el valor elevado de las resistencias vasculares pulmonares y la PAPm pueden ser variables predictoras del desarrollo de una hipertensión pulmonar residual. El objetivo de futuros estudios podría centrarse en determinar un punto de corte de RVP para identificar qué pacientes pueden desarrollar en el curso evolutivo una hipertensión pulmonar residual.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Gregory P, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2011; 364: 351-360.
2. Simmonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: S43-S54.
3. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2.257-2.264.
4. Thistlethwaite PA, Madani M, Jamieson SW. Outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 18: 257-264.
5. Doyle RL, McCrory D, Channick RN, Simonneau G, Conte J. Surgical treatments/interventions for pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004; 126: 63S-71S.
6. Thistlethwaite PA, Kaneko K, Madani MM, Jamieson SW. Technique and outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2008; 14: 274-282.
7. Lang IM, Klepetko W. Actualización sobre la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, una enfermedad que a menudo no se detecta. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62(2): 120-125.
8. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*. 1982; 81: 151-158.
9. Sánchez Lorente D, Macchiarini P. Tratamiento quirúrgico en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45 Supl 6: 30-34.
10. Madani M, Auger MD, Pretorius MD, Sakakibara MD, Kerr MD, Kim MD, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2700 patients. *Ann Thorac Surg*. 2012; 94: 97-103.
11. Saouti N, Moprshuis WJ, Heijmen RH, Snijder RJ. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a single institution experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009; 35: 947-952.
12. Auger WR, Kerr KM, Kim NH, Fedullo PF. Evaluation of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension for pulmonary endarterectomy. *Pulm Circ*. 2012; 2: 155-162.
13. Escribano Subías P, Ruiz Cano MJ, Flox A. Tratamiento médico en pacientes con hipertensión tromboembólica crónica. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45(6): 35-39.
14. Favoloro RR, Peradejordi MA, Gómez CB, Santos M, Caneva JO, Klein F, et al. Tromboendarterectomía pulmonar: tratamiento de elección para la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. *Rev Am Med Resp*. 2011; 2: 74-83.
15. Zarrabi K, Zolghadrasli A, Ostovan MA, Azimifar A, Malekmakan L. Residual pulmonary hypertension after retrograde pulmonary embolectomy: long term follow up of 30 patients with massive and submassive pulmonary embolism. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013; 17: 242-246.
16. Zarrabi K, Zolghadrasli A, Ostovan MA, Azimifar A. Short term results of retrograde pulmonary embolectomy in massive and submassive pulmonary embolism: a single center study of 30 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011; 40: 890-893.
17. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012; 5: 748-755.
18. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012; 5: 756-762.

# Objetivos terapéuticos y nuevo algoritmo en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

## Therapeutic goals and new treatment algorithm in pulmonary hypertension

A. Baloira Villar

Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad relativamente joven pero con una evolución natural que, en la mayoría de los pacientes, implica un pronóstico infausto. Probablemente podrían diferenciarse dos etapas en lo que a su tratamiento se refiere: una inicial, marcada por la llegada del epoprostenol, que durante algunos años fue el único fármaco disponible y cuyo uso quedó restringido a un número muy pequeño de hospitales altamente especializados, y otra etapa posterior, a partir aproximadamente del año 2002, en la que aparecieron los fármacos por vía oral; esto facilitó en gran medida el tratamiento de los pacientes, al menos en las fases menos graves, y vino acompañado de un interés inusitado por esta enfermedad, que se tradujo en un incremento exponencial del número de publicaciones y reuniones científicas sobre la HAP, así como de numerosos ensayos clínicos con nuevos fármacos, lo que amplió notablemente el arsenal terapéutico. En estos últimos 10 años se han producido avances muy importantes en el conocimiento de la patogenia de la HAP que han permitido explorar nuevas vías terapéuticas. Como de momento no disponemos de ningún fármaco que cure la enfermedad, se han ido publicando diversas guías de manejo de los pacientes, que en muchos casos se actualizan de forma regular en función

de las evidencias disponibles, pero en otros también con recomendaciones de grupos de expertos, lo que evidencia las dificultades que siguen existiendo a la hora de tomar decisiones en el día a día. Los datos obtenidos de diversos registros, como el realizado en nuestro país, muestran una clara mejora en la supervivencia<sup>1</sup>, aunque la expectativa de vida a los 3 y 5 años (del 75 y el 65%, respectivamente) sigue siendo baja, sobre todo en algunos tipos de HAP, como la asociada a enfermedades del tejido conectivo. Recientemente se ha celebrado en Niza el 5.º Simposio Mundial en Hipertensión Pulmonar, donde se han revisado y puesto al día los puntos más candentes en el manejo de la HAP. En los próximos meses se publicarán los resultados y conclusiones.

### Objetivos del tratamiento de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar

El tratamiento de una enfermedad que no se puede curar, pero que con frecuencia causa el fallecimiento y es sintomática, tiene dos objetivos fundamentales: aumentar la expectativa de vida y disminuir los síntomas. Por tanto, mejorar cualquier parámetro que tenga una repercusión en el pronóstico es de importancia vital. A medida que se ha ido

conociendo la evolución natural de la HAP se han ido incorporando nuevas variables con diverso valor pronóstico. En los primeros momentos, cuando existía una necesidad imperiosa de disponer de fármacos eficaces, se buscaron efectos positivos fácilmente medibles a corto plazo. El test de la marcha de los 6 minutos (T6M) fue el más utilizado, junto con los cambios en la clase funcional (CF). El primero ha mostrado resultados dispares en relación con el pronóstico, sobre todo en el impacto que tiene el tratamiento respecto a los valores basales<sup>2</sup>, lo que hace que en el momento actual sea una prueba discutible como objetivo único en un ensayo clínico. Tanto el valor absoluto inicial como durante el tratamiento se relacionan con la supervivencia, pero no los cambios inducidos por la terapia<sup>3</sup>. Diversos estudios han mostrado que una distancia recorrida de 350 metros es un buen punto de corte. Es preciso tener en cuenta que existen numerosas variables que pueden modificar el test, como el tipo de HAP, el sobrepeso, una baja estatura, un pasillo pequeño, la propia motivación del paciente o problemas musculoesqueléticos. En pacientes con enfermedad leve o moderada, si la distancia recorrida supera los 500 metros su medición seriada no añade información relevante. Por tanto, a pesar de las bondades del test, sigue habiendo du-

---

#### Dirección para correspondencia:

Adolfo Baloira Villar. Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Mourente. 36071 Pontevedra.  
Correo electrónico: adolfo.baloira.villar@sergas.es

## AVANCES EN hipertensión pulmonar

das importantes, entre las cuales quizá la más importante sea cuál es el cambio mínimo clínicamente relevante.

La CF, aunque tiene un impacto pronóstico perfectamente establecido<sup>4</sup>, es una estimación semicuantitativa de la limitación funcional, que puede ser difícil de evaluar en un paciente concreto. Distingue cuatro grados, desde de la CF I (sin ninguna limitación) a la CF IV (incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad sin disnea), lo que hace que en ocasiones incluyamos en el mismo grupo a individuos con una capacidad de esfuerzo bastante diferente. Pese a estos inconvenientes, es una variable imprescindible en el seguimiento del paciente.

Como en cualquier otra enfermedad crónica grave, también en la HAP se han buscado biomarcadores séricos fáciles de medir. Uno de los más fiables es el péptido natriurético cerebral (BNP o pro-BNP). Se ha constatado que una concentración de pro-BNP inferior a 1.400 pg/mL o de BNP inferior a 180 pg/mL implica un significativo mejor pronóstico<sup>5,6</sup>. Otros posibles biomarcadores son el ácido úrico, la troponina T o la osteopontina.

Algunos parámetros ecocardiográficos, como una mayor amplitud del movimiento anular de la válvula tricuspídea (TAPSE), la variación del diámetro de la vena cava inferior durante los movimientos respiratorios más allá del 50%, la ausencia de derrame pericárdico o la ausencia de movimiento paradójico del septo interventricular, indican un pronóstico favorable, aunque no se ha podido establecer cuál de ellos es más importante<sup>7</sup>. Aunque algunos resultados son contradictorios, en la mayor parte de los estudios los valores estimados de presión arterial pulmonar sistólica no parecen relacionarse con la supervivencia. El índice cardiaco y la presión de la aurícula derecha son los principales valores pronóstico obtenidos con el cateterismo derecho<sup>8</sup>.

**Tabla 1. Factores de buen y mal pronóstico**

	Buen pronóstico	Mal pronóstico
Fallo del ventrículo derecho	No	Sí
Síncope	No	Sí
CF	I, II	II, IV
T6M (m)	>500	<300
BNP/pro-BNP	Normal	+++
TAPSE (cm)	>2	<1,5
Derrame pericárdico	No	Sí
Presión de la aurícula derecha (mmHg)	<8	>15
Índice cardiaco (L/m/m <sup>2</sup> )	>2,5	<2

CF: clase funcional; BNP: péptido natriurético cerebral; TAPSE: movimiento anular de la válvula tricuspídea; T6M: test de la marcha de los 6 minutos.

En las últimas guías europeas publicadas se establecen unos criterios de buen y mal pronóstico que incluyen el T6M, la CF, parámetros hemodinámicos y la concentración de péptidos natriuréticos, y que, por tanto, serían objetivos terapéuticos<sup>9</sup>. El problema es que queda una zona gris intermedia muy amplia que impide valorar correctamente a muchos pacientes (tabla 1).

### Objetivos terapéuticos en los ensayos clínicos

Un ensayo clínico con un nuevo fármaco o una asociación de varios fármacos parte de la base de que lo que se prueba tendrá efectos positivos en una parte significativa de pacientes sin ocasionar efectos adversos significativos. En los primeros estudios la mejoría en el T6M fue casi unánimemente seleccionada como el objetivo fundamental. Se trataba de ensayos cortos, de entre 12 y 16 semanas, y era necesario usar variables fácilmente medibles para poder comercializar fármacos cuando apenas existían tratamientos eficaces para la HAP. A pesar de todos los problemas relacionados con el T6M, ya mencionados, y de desconocerse el impacto real de los cambios observados con los fármacos probados, estos ensayos permitieron disponer de tratamientos que a la postre se han mostrado muy útiles. Tras más de una década de experiencia intensa en el manejo de los pacientes y

después de la publicación de multitud de trabajos, las exigencias en el diseño y los objetivos de los ensayos clínicos han cambiado. Ya no existe una urgencia imperiosa de disponer de nuevos fármacos de forma inmediata y, además, no parece ético realizar estudios de varios meses de duración incluyendo a un grupo que no recibe ningún tratamiento efectivo; es decir, lo que se prueba ha de demostrar que es mejor que lo que ya hay. En una enfermedad potencialmente mortal la principal variable de estudio es la supervivencia, y es una exigencia incluirla en cualquier nuevo ensayo terapéutico en HAP. Sin embargo, dada la baja prevalencia de la enfermedad, puede resultar difícil conseguir tanto el número de pacientes como el tiempo de seguimiento necesarios para demostrar diferencias significativas. Por ello, se han diseñado índices compuestos bajo el epígrafe de «tiempo hasta el empeoramiento» que incluyen diversos parámetros, entre ellos la mortalidad. Al igual que sucede con la clínica diaria, definir las variables que integran este índice no es fácil, y menos aún cuantificarlas. Además del fallecimiento, se tienen en cuenta la realización de trasplante pulmonar, la necesidad de asociar otro fármaco específico para HAP, el ingreso hospitalario y, lo que es más difícil, la progresión de la enfermedad. En el estudio EARLY, realizado con bosentán en pacientes en CF II<sup>10</sup>, se definió como deterioro de la CF

y ausencia de mejoría en el T6M. Dado que los pacientes incluidos en él presentaban una afectación clínica moderada, posiblemente este test no fue una buena elección; sólo alcanzaron una diferencia media con el grupo placebo de 19 metros. Además, la duración del ensayo se limitó a 6 meses, un tiempo muy breve. Por tanto, a la hora de definir la progresión de la enfermedad debe hacerse específicamente para el tipo de población incluida en el estudio, con una duración de éste adecuada y con una revisión por parte de un comité independiente, dado que la apreciación de cada investigador a la hora de señalar, por ejemplo, un empeoramiento de los síntomas que conlleve cambiar de CF puede tener sesgos con repercusión en el resultado final del estudio. Pese a estas consideraciones, sigue habiendo importantes desafíos en el diseño de los nuevos ensayos clínicos.

## Estrategia terapéutica en función de objetivos

Como ya se ha comentado, la finalidad del tratamiento de la HAP es mejorar los síntomas, retrasar el empeoramiento de la enfermedad y aumentar la supervivencia. Serán objetivos terapéuticos todos aquellos factores asociados con el pronóstico, tanto clínicos como hemodinámicos. Pese a los tratamientos disponibles, la mayor parte de los pacientes presentarán un curso progresivo con empeoramiento, momento en el cual será necesario replantearse un cambio de tratamiento. A la hora de planificar la estrategia terapéutica, deben tenerse en cuenta una serie de evidencias:

- Cuanto antes se inicie el tratamiento, mejores serán los resultados.
- La monitorización regular del paciente permite anticiparse en parte a la progresión de la enfermedad, mejorando los resultados al permitir intervenir antes.
- Probablemente valga la pena admitir que en la gran mayoría de pacientes no conseguiremos normalizar los parámetros hemodinámicos.

El principal desafío es el diagnóstico precoz de la enfermedad. De acuerdo con los datos del registro español y de Estados Unidos, se tarda más de 2 años en diagnosticar al paciente desde que se inician los síntomas. Es mucho tiempo, y por el momento no hay datos que sugieran que esta situación vaya a cambiar a corto plazo. En enfermedades de elevada prevalencia de HAP, como la esclerosis sistémica, un programa de detección precoz ha mostrado una mejora significativa de la supervivencia<sup>11</sup>; ello se debe a que el 50% de los pacientes fueron diagnosticados en CF I y II, mientras que en el grupo de práctica clínica estándar el 87% lo estaban en CF III y IV. El estudio DELPHI-2 (Clinicaltrials.gov NCT01600898), actualmente en marcha, incluye individuos asintomáticos portadores de mutaciones en *BMPR2* (lo que implica un riesgo de desarrollar HAP del 20%), para conocer qué otros factores favorecen la aparición de la enfermedad y realizar un diagnóstico precoz. Una vez diagnosticado el paciente, debe realizarse una valoración pronóstica y en función de ella plantear el tratamiento y el control posterior. En los últimos años se han ido desarrollando estrategias en las que se establecen unos objetivos a priori en función de los cuales se adapta el tratamiento, también predefinido<sup>12</sup>. Como no existe ninguna variable que de forma aislada permita una evaluación global del paciente, se incluyen parámetros que evalúan síntomas, capacidad de esfuerzo, biomarcadores y parámetros hemodinámicos. Lo idóneo es conseguir situar todos los valores en los límites de lo que se considera buen pronóstico, y para ello se recomiendan mediciones periódicas de estas variables cada 3-6 meses o en caso de deterioro clínico<sup>13</sup>. Si se observan desviaciones, se añaden fármacos de forma progresiva. Aunque esta estrategia parece adecuada, no hay estudios comparativos con la estrategia opuesta, es decir, inicio con tratamiento combinado y, tras un buen control, retirada secuencial de fármacos. Los datos obtenidos de diferentes ensa-

yos clínicos son variables y en muchos casos no se ha constatado una mejoría clara respecto a la monoterapia, sobre todo en la capacidad de esfuerzo. Pocos estudios han valorado de forma adecuada el tiempo hasta el deterioro, y quizás ello tenga que ver con los resultados. Está a punto de concluir el estudio AMBITION, en el que se compara, en pacientes en CF II y III no tratados previamente, una combinación de inicio (ambrisentan y tadalafilo) con monoterapia, siendo el objetivo primario el tiempo hasta la aparición de eventos de morbimortalidad (muerte, hospitalización, trasplante o septoplastia, disminución del T6M más de un 15% con empeoramiento de los síntomas y necesidad de asociar más fármacos). Este estudio posiblemente dé pistas sobre las posibilidades reales del tratamiento combinado de inicio en pacientes con afectación moderada/grave.

## Los nuevos fármacos que vienen

Se han finalizado ensayos clínicos sobre dos nuevos fármacos, macitentan y riociguat, que podrán incorporarse al arsenal terapéutico de la HAP, aunque los resultados todavía están pendientes de ser publicados.

Macitentan es una antagonista tanto del receptor A como del B de la endotelina 1 (ET-1), con una característica que lo diferencia de los que están disponibles actualmente: la lenta disociación de estos receptores<sup>14</sup>; este rasgo incrementa su actividad inhibitoria incluso ante concentraciones elevadas de ET-1 y además permite una dosificación cada 24 horas. El estudio SERAPHIN se diseñó para conocer la eficacia de macitentan en pacientes con HAP, siendo el objetivo primario el retraso en el tiempo hasta la aparición de un evento de morbimortalidad, muy similar al estudio AMBITION. Se incluyeron 742 pacientes con una exposición media al fármaco de 96 semanas; es decir, se trata de un estudio con una muestra muy impor-

tante y con un periodo mucho más prolongado que el de ensayos previos. Se probaron dos dosis (3 y 10 mg); con la dosis más alta, que parece la apropiada, se obtuvo una reducción del riesgo de presentar un evento del 45% y de fallecimiento del 50%, diferencias ambas con una elevada significación estadística. Por otra parte, el perfil de seguridad del fármaco fue muy bueno, sin que aparentemente se observara toxicidad hepática; lo único que empaña un poco los resultados es la aparición de anemia importante en un pequeño número de pacientes.

Riociguat es un potente estimulador de la guanilato-ciclasa soluble, es decir, incrementa la concentración de GMPc, lo que produce relajación de la musculatura lisa de las arterias pulmonares, entre otras. Se administra por vía oral con una dosificación cada 8 horas, siendo la dosis variable en función de la tolerancia. Un estudio preliminar mostró una mejoría significativa en el T6M, de entorno a 55 metros, en pacientes con HAP idiopática y tromboembólica crónica (HPTC)<sup>15</sup>. El principal efecto secundario es la aparición de hipotensión sistémica, que en algunos casos obliga a disminuir la dosis. Se han realizado dos grandes ensayos, el CHEST y el PATENT, en la HPTC y la HAP idiopática. En el primero se incluyeron 261 pacientes con HPTC inoperable o persistente tras endarterectomía, y en el segundo 445 pacientes. El objetivo principal fue la mejoría en el T6M, y en ambos estudios, tras la finalización del periodo de enmascaramiento, se ofreció a los pacientes participar en una extensión ya abierta. Recientemente se han publicado los resultados.

Otro fármaco en fase avanzada de investigación es selexipag, una molécula que estimula el receptor de los prostanoïdes y se puede administrar por vía oral. Está pendiente de concluir el estudio GRIPHON; dependiendo de sus resultados, selexipag podría incorporarse al grupo de fármacos de uso clínico

### Nuevo algoritmo terapéutico

Todavía no se han publicado los cambios introducidos en las recomendaciones terapéuticas en la última reunión de Niza, pero en general cabe afirmar que no ha habido novedades relevantes. En la CF II, la primera opción es la monoterapia con un antagonista de la ET-1 o con un inhibidor de la fosfodiesterasa 5, sin que existan datos para decantarse por uno u otro. También se incluyen macitentan y riociguat, aunque están pendientes de su aprobación por parte de las agencias reguladoras. En la CF III, como primera opción se añaden a los anteriores fármacos iloprost inhalado, treprostinil inhalado o subcutáneo y epoprostenol intravenoso; como segunda opción se incluyen iloprost y treprostinil por vía intravenosa, y con un grado de recomendación todavía muy bajo tratamiento combinado inicial. En la CF IV, la primera recomendación con máximo nivel de evidencia sigue siendo epoprostenol, con el resto de fármacos disponibles como segunda opción. Al igual que en la CF III, la terapia combinada de inicio aparece en último término, con un bajo grado de recomendación, dada la ausencia de ensayos clínicos. Respecto al tratamiento combinado, sigue sin haber recomendaciones específicas, por lo que el tipo de fármacos que combinar queda a criterio del médico responsable. Por último, en caso de enfermedad avanzada y si la edad del paciente lo permite, hay que ponerse en contacto con un centro de trasplante pulmonar para su valoración.

En resumen, salvo la inclusión de los nuevos fármacos y la posibilidad de instaurar un tratamiento combinado de inicio, de momento no existen novedades relevantes, a la espera de los resultados de los ensayos clínicos ahora en marcha.

### Conclusiones

En la última década se ha incrementado de forma muy notable el conocimiento tanto de la patogenia como de la

evolución natural de la HAP. Ello ha permitido ir depurando cada vez mejor las variables implicadas en el pronóstico de la enfermedad, y ha ayudado a establecer mejores estrategias de control y de tratamiento. La llegada de nuevos fármacos ha contribuido a conseguir unos resultados que, sin ser los ideales, suponen un aumento significativo de la expectativa de vida. Todavía quedan muchas dudas, sobre todo en relación con el tratamiento combinado con varios fármacos, pero los resultados de algunos ensayos en marcha o recién finalizados posiblemente contribuyan a despejar algunas de ellas.

### Bibliografía

1. Escribano Subías P, Blanco I, López Meseguer M, López Guarch CJ, Román A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012; 40: 596-603.
2. Farber HW. Validation of the 6-minute walk in patients with pulmonary arterial hypertension: trying to fit a square PEG into a round hole? *Circulation*. 2012; 126: 258-260.
3. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 1.192-1.201.
4. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, García G, Hervé P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 780-788.
5. Fijalkowska A, Kurzyrna M, Torbicka A, Szezwczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2006; 129: 1.313-1.321.
6. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Franz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010; 122: 164-172.
7. Briere G, Blot-Souletie N, Degano B, Tetù L, Bongard V, Acar P. New echocardiographic prognostic factors for mortality in pulmo-



- nary arterial hypertension. *Eur J Echocardiogr.* 2010; 11: 516-522.
8. Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009; 34: 1.219-1.263.
  9. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation.* 2010; 122: 156-163.
  10. Galiè N, Rubin LJ, Hoepfer M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet.* 2008; 371: 2.093-2.100.
  11. Humbert M, Yaici A, de Groote P, Montani D, Sitbon O, Launay D, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 3.522-3.530.
  12. Sitbon O, Galiè N. Treat-to-target strategies in pulmonary arterial hypertension: the importance of using multiple goals. *Eur Respir Rev.* 2010; 19: 272-278.
  13. Sitbon O, Balloira Villar A, Bauer F, Ekmechag B, Gin-Sing W, Jansson K, et al. Treat-to-target approach in pulmonary arterial hypertension: a consensus-based proposal. *Eur Respir Rev.* 2012; 21: 259-262.
  14. Gatfield J, Mueller Grandjean C, Sasse T, Clozel M, Nayler O. Slow receptor dissociation kinetics differentiate macitentan from other endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial smooth muscle cells. *PLoS One.* 2012; 7(10): e47662.
  15. Ghofrani HA, Hoepfer MM, Halank M, Meyer F, Staehler G, Behr I, et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *Eur Respir J.* 2010; 36: 792-799.

# Hipertensión pulmonar en un paciente con telangiectasia hemorrágica hereditaria. El impacto de la ferropenia en la trombosis

Pulmonary hypertension in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. The impact of low serum iron levels in the prothrombotic state

G. Juan Samper<sup>1</sup>, M. Ramón Capilla<sup>1</sup>, E. Fernández Fabrellas<sup>1</sup>, M.L. Botella Cubells<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina. Universidad de Valencia. Hospital General Universitario de Valencia. Servicio de Neumología. <sup>2</sup>Centro de Investigaciones Biológicas, Consejo Superior de Investigaciones Científicas y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid

## Introducción

El síndrome de telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH o síndrome de Rendu-Osler-Weber) es una enfermedad vascular con una prevalencia estimada de 1:5.000 casos, que se hereda con carácter autosómico dominante y tiene una expresión clínica muy variada. Las manifestaciones más frecuentes son epistaxis, telangiectasias mucocutáneas, hemorragia digestiva, anemia ferropénica y malformaciones arteriovenosas (MAV) pulmonares, hepáticas y cerebrales, fundamentalmente. Se han descrito mutaciones en al menos cinco

genes que causan THH, siendo las más frecuentes las mutaciones que afectan a la endoglinina en el cromosoma 9 y al receptor de la *activin like kinase 1* (ALK-1) en el cromosoma 12, que determinan las dos formas de enfermedad: la THH-1, en la que son más comunes las MAV pulmonares y cerebrales, y la THH-2, en la que son más habituales las MAV hepáticas y la hipertensión arterial pulmonar. Sin embargo, se han descrito más de 600 mutaciones diferentes causantes de THH, por lo que, ante la dificultad del diagnóstico genético, los criterios diagnósticos siguen

siendo clínicos<sup>1</sup>. Así, el diagnóstico se establece como seguro cuando se cumplen tres de los criterios de Curaçao: telangiectasias, epistaxis recurrente, fistulas arteriovenosas y un familiar en primer grado con THH<sup>2</sup>. La endoglinina y la ALK-1 son glucoproteínas transmembrana abundantes en las células endoteliales y que modulan la señalización de TGF-beta.

La hipertensión pulmonar (HP) es una complicación menos frecuente, y puede deberse a las MAV que originan un estado hiperdinámico, a hipertensión ar-

## Dirección para correspondencia:

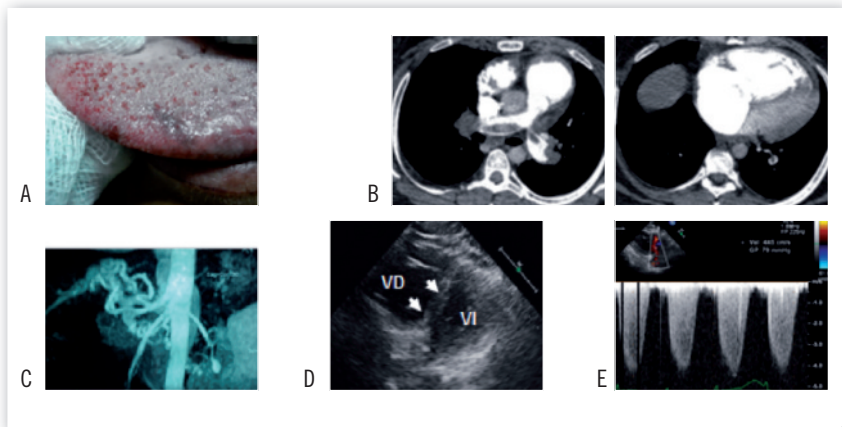
Gustavo Juan Samper. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Blasco Ibañez, 14. 46009 Valencia. Correo electrónico: Gustavo.Juan@uv.es

# AVANCES EN hipertensión pulmonar

terial pulmonar<sup>3</sup> y a tromboembolia pulmonar<sup>4</sup>. Presentamos el caso de un paciente con THH que desarrolló HP durante un episodio de embolia pulmonar, y en el que, en nuestra opinión, la ferropenia debió de ser un factor predisponente.

## Caso clínico

Paciente de 45 años que ingresó en el hospital por disnea progresiva a lo largo de 1 mes, que evolucionó a disnea con mínimos esfuerzos; también presentaba edemas en las piernas. Refería como antecedentes numerosos episodios de epistaxis y estaba diagnosticado de hepatopatía en relación con MAV hepáticas. Tenía una hermana de 25 años diagnosticada de hipertensión portal extrahepática, epistaxis recidivante y telangiectasias. La exploración reveló la presencia de numerosas telangiectasias mucocutáneas y MAV subcutáneas, presión arterial de 130/80 mmHg al ingreso y auscultación de un soplo continuo a nivel hepático y de las fístulas subcutáneas. En las determinaciones analíticas destaca-

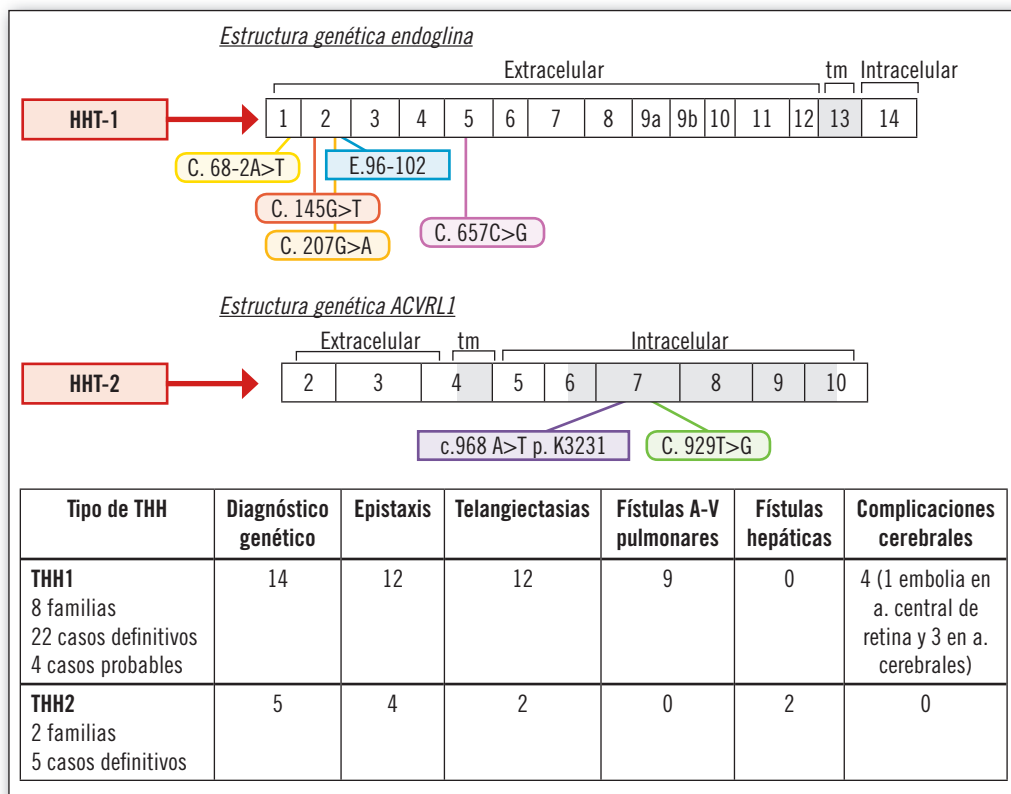


**Figura 1.** A: Telangiectasias en la lengua. B: Angio-TAC que muestra embolia pulmonar en las arterias pulmonares principales y dilatación del ventrículo derecho. C: Malformaciones arteriovenosas en el tronco celiaco. D y E: Ecocardiografía que revela signos de hipertensión pulmonar

ban una anemia ferropénica (hemoglobina 10,3 g/dL, sideremia 12 µg/dL e índice de saturación de transferrina del 8%) y datos de colestasis hepática. Una angiografía por tomografía axial computarizada (angio-TAC) evidenció embolias pulmonares que afectaban a las arterias pulmonares principales, y el ecocardiograma reveló una presión sistólica en la arteria pulmonar de 78 mmHg, con dilatación del ventrículo derecho, disfunción sistólica severa y

paredes del ventrículo derecho engrosadas (figura 1). Con el diagnóstico de THH y embolia pulmonar submasiva, se inició tratamiento con heparina de bajo peso molecular; pese a mostrar inicialmente una mejora, el paciente falleció de forma súbita a los 6 días. No se concedió la necropsia.

Ante los antecedentes familiares del paciente y dado que éste cumplía al menos tres criterios clínicos de Curaçao y



**Figura 2.** Mutaciones genéticas más habituales y características clínicas en nuestra serie de pacientes

tenía un familiar con sospecha de enfermedad hepática secundaria a MAV, se procedió al estudio genético de otro familiar que también sufría telangiectasias, sin que se encontraran mutaciones en las regiones de los genes que con más frecuencia determinan la THH. Este hecho no confirma el diagnóstico de THH, pero tampoco lo descarta, dada la gran cantidad de mutaciones que determinan esta patología.

## Discusión

Con este caso queremos resaltar la relevancia de tratar de forma adecuada la epistaxis recurrente y corregir la anemia ferropénica que suele condicionar, ya que la ferropenia es un factor directamente relacionado con el riesgo protrombótico. Se ha descrito que los pacientes con THH, a pesar de tener hemorragias, presentan un riesgo protrombótico aumentado que puede causar émbolos que ocluyan las MAV pulmonares y émbolos paradójicos y tromboembolia pulmonar con hipertensión pulmonar de difícil tratamiento<sup>5</sup>. La enfermedad tromboembólica venosa afecta al 6-7% de los pacientes con THH, siendo la elevación del factor VIII de la coagulación el factor que más se correlaciona con la recurrencia de la enfermedad tromboembólica y con el desarrollo de hipertensión pulmonar posttrombótica. Los mecanismos por

los que los pacientes con THH tienen unos niveles más altos de factor VIII se relacionan con unos niveles bajos de sideremia en relación con las hemorragias recidivantes que padecen. Parece razonable que, cuando las reservas de hierro disminuyen debido a hemorragia, aumenten los mecanismos de coagulación para frenarla. Aunque se ha postulado que éstos se producen a través de un aumento de las plaquetas, recientemente se ha demostrado que es el aumento del factor VIII inducido por la ferropenia el que ocasiona el estado de hipercoagulabilidad<sup>6</sup>. Así pues, hay que tener en cuenta la adecuada reposición del hierro en los pacientes con THH.

Este caso clínico también evidencia la importancia de conocer esta patología, ya que las MAV que lleva asociadas la THH (hasta en el 50% de los casos) requieren intervenciones para evitar complicaciones graves, fundamentalmente MAV pulmonares, que pueden causar hipoxemia y complicaciones cerebrales y que se diagnostican con facilidad mediante una ecocardiografía con contraste<sup>7</sup>.

En la figura 2 se recogen las mutaciones genéticas más habituales y las características clínicas de nuestra serie de pacientes con THH del Hospital General de Valencia.

## Bibliografía

1. Shovlin CL, Wilmshurst P, Jackson JE. Pulmonary arteriovenous malformations and other pulmonary aspects of HHT. *Eur Respir Mon.* 2011; 54: 218-245.
2. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, et al.; HHT Foundation International-Guidelines Working Group. HHT International guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2011; 48(2): 73-87.
3. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, Morgan NV, Atkinson C, Winship I, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 2001; 345: 325-334.
4. Shovlin CL, Sulaiman NL, Govani FS, Jackson JE, Begbie ME. Elevated factor VIII in hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT): association with venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2007; 98: 1.031-1.039.
5. Wong CL, Szydlo R, Gibbs S, Laffan M. Hereditary and acquired thrombotic risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2010; 21: 201-206.
6. Livesey JA, Manning RA, Meek JH, Jackson JE, Kulinskaya E, Laffan MA, et al. Low serum iron levels are associated with elevated plasma levels of coagulation factor VIII and pulmonary emboli/deep venous thromboses in replicate cohorts of patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax.* 2012; 67: 328-333.
7. Hoepfer MM, Humbert M. A message on the lips. *Eur Respir J.* 2008; 32: 15-16.

Edita:



©2013 EDICIONES MAYO, S.A.  
Aribau, 185-187  
08021 Barcelona

C/ Condado de Treviño nº 9, Local 1  
28033 Madrid

Preimpresión:  
M4 Autoedición Asociados

Depósito legal: B-38.889-2003

Reservados todos los derechos. Queda prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos, aun citando la procedencia, sin la autorización del editor. El contenido de esta revista es responsabilidad exclusiva de los autores.

[www.edicionesmayo.es](http://www.edicionesmayo.es)

**Este número se ha publicado con ayuda de una beca  
sin restricciones de Ferrer**