

THROMBOSIS

M E D I C I N E

Número 20 - 2023

Revisión

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Dr. Jesús Ribas Sola

Dr. Antoni Riera-Mestre

sanofi



Dr. Jesús Ribas Sola

Especialista en Neumología, doctor en Medicina y Cirugía por la Universitat Autònoma de Barcelona y Máster en Hipertensión Pulmonar por la Universidad Complutense de Madrid. Dentro de la Neumología, su área específica de conocimiento es la circulación pulmonar, siendo en la actualidad Jefe de la Sección de Enfermedades Vasculares Pulmonares del Hospital Universitari de Bellvitge (Barcelona). Dentro de esta área, su trabajo asistencial y de investigación se desarrolla en tres líneas: Primera, sobre la enfermedad tromboembólica venosa; como miembro del Comité de Tromboembolismo del Hospital Universitari de Bellvitge, lidera un proyecto a nivel territorial financiado con fondos NEXT GENERATION EU para el manejo integral de la enfermedad tromboembólica compleja. Segunda, sobre hipertensión pulmonar; como coordinador del grupo de hipertensión pulmonar del Hospital Universitari de Bellvitge. Tercera, sobre manifestaciones pulmonares de la telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH); como miembro de la Unidad Funcional de THH del Hospital Universitari de Bellvitge. El Hospital Universitari de Bellvitge ha sido designado, por el Servei Català de la Salut, Unidad de Especialización Clínica (UEC) de adultos en enfermedades minoritarias respiratorias en el ámbito de Cataluña (área de Malformaciones Respiratorias).



Dr. Antoni Riera-Mestre

Especialista en Medicina Interna, doctor en Medicina por la Universitat de Barcelona y Máster en Gestión Sanitaria por la UIC-Barcelona. Ejerce su actividad asistencial como Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitari de Bellvitge (Barcelona) y forma parte de la Unidad de ETV y de la Unidad de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria. Es miembro del Grupo de Tromboembolismo y del Grupo de Enfermedades Minoritarias de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), y del Registro RIETE. Ha participado como investigador principal de dos Fondos de Investigación Sanitaria (FIS) 2018-2020 y 2021-2023 y en varios ensayos clínicos. Ha publicado más de 100 artículos indexados en PubMed, capítulos de libros, monografías, comunicaciones y ponencias invitadas a congresos. Es profesor en la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universitat de Barcelona y ha dirigido diversas tesis doctorales.

©Sanofi y los autores

Edita: Esmon Publicidad, S.A.

Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona

esmon@esmon.es

ISBN

DL B 10508-2017

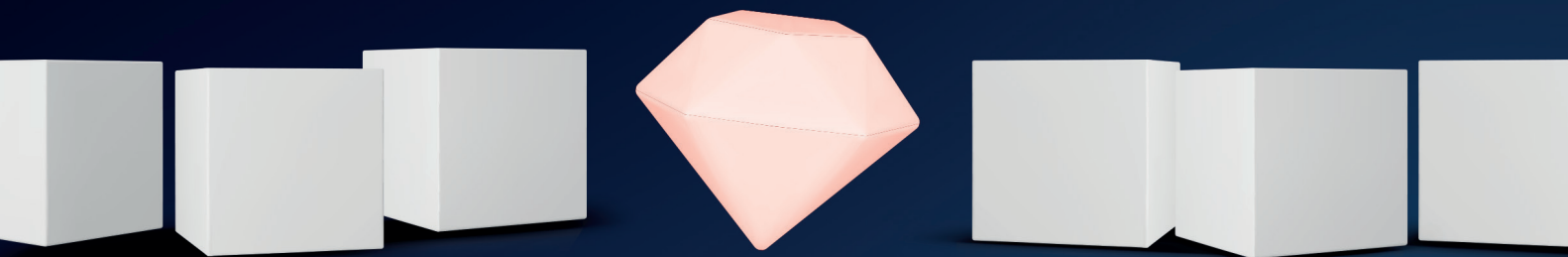
Ninguna parte de esta obra, incluido el diseño de la cubierta, puede reproducirse, almacenarse o transmitirse de ninguna forma, ni por ningún medio, sea este electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación o de fotocopia, sin la previa autorización escrita por parte del titular del copyright.

Thrombosis Medicine no es responsable de las opiniones o juicios de valor expresados por los autores en esta monografía.

Solo Clexane® es Clexane®

+ Evidencia + Experiencia + Confianza

Solo Clexane® es tu aliado original con
mayor evidencia y al mejor precio^{1,2}



1. PubMed.gov [Base de datos en línea]: NIH National Library of Medicine. Disponible en [última consulta octubre 2023]: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> 2. Ministerio de Sanidad. Información sobre los productos incluidos en la prestación farmacéutica del SNS (dispensable a través de oficinas de farmacia) 2023. [Último acceso noviembre 2023]: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/nomenclator.do?metodo=buscarProductos>

*Comparado con otras HBPM marcas originales

PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN: CLEXANE® 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml solución inyectable en jeringa precargada, 2 jeringas (CN 671993.0): PVP: 3,68 €, PVP IVA: 3,82 €; 10 jeringas (CN 671972.5): PVP: 18,42 €, PVP IVA: 19,15 €; 50 jeringas con dispositivo PREVENTIS (CN 639484.7): PVP: 60,77 €, PVP IVA: 63,20 €. CLEXANE 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada, 2 jeringas (CN 671996.1): PVP: 7,37 €, PVP IVA: 7,66 €; 10 jeringas (CN 671975.6): PVP: 36,82 €, PVP IVA: 38,29 €; 30 jeringas (CN 671995.4): PVP: 110,48 €, PVP IVA: 114,90 €; 50 jeringas con dispositivo PREVENTIS (CN 639492.2): PVP: 121,53 €, PVP IVA: 126,39 €. CLEXANE 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml solución inyectable en jeringa precargada, 2 jeringas (CN 671976.3): PVP: 10,55 €, PVP IVA: 10,97 €; 10 jeringas sin o con dispositivo PREVENTIS (CN 671997.8): PVP: 52,75 €, PVP IVA: 54,86 €; 30 jeringas (CN 672593.1): PVP: 151,33 €, PVP IVA: 157,38 €. CLEXANE 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada, 2 jeringas (CN 671977.0): PVP: 11,03 €, PVP IVA: 11,47 €; 10 jeringas sin o con dispositivo PREVENTIS (CN 671998.5): PVP: 55,16 €, PVP IVA: 57,37 €; 30 jeringas (CN 675294.4): PVP: 156,15 €, PVP IVA: 162,40 €. CLEXANE 10.000 UI (100 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada, 2 jeringas (CN 671978.7): PVP: 13,79 €, PVP IVA: 14,35 €; 10 jeringas sin o con dispositivo PREVENTIS (CN 671999.2): PVP: 68,94 €, PVP IVA: 71,70 €; 30 jeringas (CN 675195.4): PVP: 183,71 €, PVP IVA: 191,06 €. CLEXANE 12.000 UI (120 mg)/0,8 ml solución inyectable en jeringa precargada, 10 jeringas sin o con dispositivo PREVENTIS (CN 671979.4): PVP: 82,74 €, PVP IVA: 86,05 €; 30 jeringas (CN 675296.8): PVP: 211,27 €, PVP IVA 219,72 €. CLEXANE 15.000 UI (150 mg)/1 ml solución inyectable en jeringa precargada, 10 sin o con dispositivo PREVENTIS (CN 671980.0): PVP: 103,42 €, PVP IVA: 107,56 €; 30 jeringas (CN 675297.5): PVP: 257,61 €, PVP IVA: 267,91 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el SNS. Aportación reducida. En el caso de la indicación tratamiento extendido de la trombosis venosa profunda (TVP) y del embolismo pulmonar (EP) y la prevención de su recurrencia en pacientes con cáncer activo, financiado para CLEXANE® 10.000 UI (100 mg)/1 ml, CLEXANE® 12.000 UI (120 mg)/0,8 ml y CLEXANE® 15.000 UI (150 mg)/1 ml.
Fecha de revisión del texto: Febrero 2022

Consulte la ficha técnica completa antes de prescribir este medicamento:

CLEXANE® 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml ; CLEXANE® 4.000 UI (40 mg)/0,4 ml ; CLEXANE® 6.000 UI (60 mg)/0,6 ml ; CLEXANE® 8.000 UI (80 mg)/0,8 ml ; CLEXANE® 10.000 UI (100 mg)/1 ml ; CLEXANE® 12.000 UI (120 mg)/0,8 ml ; CLEXANE® 15.000 UI (150 mg)/1 ml

sanofi

CLEXANE®
enoxaparina

THROMBOSIS

M E D I C I N E

Número 20 - 2023

Monografías coordinadas por:

Dr. Antoni Riera-Mestre

*Unidad Funcional de ETV. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge -IDIBELL.
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universitat de Barcelona.*

Dr. A. Javier Trujillo Santos

Unidad de Tromboembolismo. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Santa Lucía. Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena (Región de Murcia). Universidad Católica San Antonio de Murcia.

Revisión

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Dr. Jesús Ribas Sola, Dr. Antoni Riera-Mestre

Índice

Resumen.....	5
Introducción.....	6
Epidemiología.....	7
Fisiopatología.....	7
Factores de riesgo.....	8
Presentación clínica y sospecha diagnóstica.....	10
Proceso diagnóstico.....	11
Tratamiento.....	17
Puntos clave.....	23
Bibliografía.....	24

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Dr. Jesús Ribas Sola

Servicio de Neumología. Hospital Universitari de Bellvitge-Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL). Bellvitge. Barcelona.

Dr. Antoni Riera-Mestre

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. Bellvitge. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universitat de Barcelona. Barcelona.

Correspondencia:

Jesús Ribas Sola

E-mail: jribass@bellvitgehospital.cat

Resumen

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) es la complicación más grave a largo plazo en los pacientes que sobreviven a una embolia pulmonar (EP) aguda. Se considera una forma potencialmente curable de hipertensión pulmonar (HP) que aparece hasta en un 3% de los pacientes después de un episodio de EP aguda. En estos pacientes, por razones no bien conocidas, la EP no se resuelve, dando paso a coágulos fibróticos organizados, con el desarrollo de HP precapilar como resultado de la obstrucción proximal de las arterias pulmonares. Además, en algunos pacientes, se puede desarrollar una arteriopatía distal que contribuye, en un grado variable en cada paciente, al aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP). Después de un periodo de tiempo variable, el ventrículo derecho (VD) no puede hacer frente al aumento sostenido de la RVP, desarrollándose insuficiencia cardiaca derecha.

La ecocardiografía transtorácica es la exploración que permite establecer la sospecha de HP. La gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión (V/Q) es la herramienta fundamental en el estudio de los pacientes con sospecha de HPTEC; si es normal, prácticamente descarta el diagnóstico. El cateterismo cardiaco derecho es mandatorio para el diagnóstico de estos pacientes.

La HPTEC se define como la existencia de síntomas (fundamentalmente disnea de esfuerzo), defectos de perfusión residuales e HP precapilar después de un periodo mínimo de tres meses de anticoagulación. La angiografía pulmonar ayuda a determinar la extensión y la accesibilidad quirúrgica de las lesiones tromboembólicas. Los pacientes con HPTEC son candidatos a anticoagulación indefinida. La endarterectomía pulmonar es el tratamiento de elección en pacientes sintomáticos con HPTEC accesible quirúrgicamente, resultando en una mejoría clínica y hemodinámica significativa. Aproximadamente un 25% de los pacientes presentan HP residual después de la endarterectomía. Estos pacientes y aquellos que no son candidatos a endarterectomía por predominio de lesiones distales o comorbilidades pueden beneficiarse de terapias farmacológicas para la HP. En los últimos años, se han desarrollado técnicas endovasculares (angioplastia pulmonar con balón [BPA]) que han ampliado el abanico de opciones terapéuticas para esta enfermedad, permitiendo el diseño de tratamientos multimodales.

Introducción

La HPTEC es una forma de HP causada por la obstrucción y el remodelado de las arterias pulmonares tras un episodio de EP. Estas alteraciones ocasionan un aumento sostenido de la RVP, con el consiguiente desarrollo de HP y evolución a fallo del VD en las fases finales de la enfermedad. La HPTEC se engloba dentro del grupo 4 de la última clasificación clínica de la HP (Tabla 1)', desarrollándose tras un episodio de EP aguda que no se resuelve de manera adecuada. Aunque la HPTEC suele considerarse una complicación de la EP aguda sintomá-

tica, únicamente entre el 50 y el 75% de los pacientes con HPTEC tienen antecedentes documentados de EP aguda²³.

Aunque los defectos de perfusión persistentes después de una EP aguda son comunes⁴, su relevancia clínica es muy variable, pudiendo ir desde la ausencia total de síntomas hasta formas floridas de HPTEC con insuficiencia cardíaca derecha. En las guías de 2022 sobre diagnóstico y tratamiento de la HP, se introduce el concepto de enfermedad pulmonar tromboembólica crónica (EPTEC), que describe pacientes sintomáticos con defectos de perfusión con ventilación preservada en la gammagrafía de V/Q y coágulos fibróticos organizados en

Tabla 1. Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar¹.

Grupo 1: HAP
1.1 Idiopática: <ul style="list-style-type: none"> 1.1.1 No respondedores al test de reactividad vascular. 1.1.2 Respondedores agudos al test de reactividad vascular. 1.2 Hereditaria. 1.3 Asociada con fármacos o tóxicos (anorexígenos, dasatinib, metanfetamina). 1.4 Asociada con: <ul style="list-style-type: none"> 1.4.1 Enfermedades del tejido conectivo. 1.4.2 Infección por VIH. 1.4.3 Hipertensión portal. 1.4.4 Cardiopatías congénitas. 1.4.5 Esquistosomiasis. 1.5 HAP con afectación predominante venosa/capilar (EVOP/HCP). 1.6 HP persistente del recién nacido.
Grupo 2: HP asociada con cardiopatía izquierda
2.1 Insuficiencia cardíaca: <ul style="list-style-type: none"> 2.1.1 Con FE preservada (FE ≥50%). 2.1.2 Con FE reducida (FE ≤40%) o ligeramente reducida (FE: 41-49%). 2.2 Enfermedad valvular. 2.3 Enfermedades cardiovasculares congénitas/adquiridas que conducen a HP postcapilar.
Grupo 3: HP asociada con enfermedades respiratorias y/o hipoxia
3.1 Enfermedades pulmonares obstructivas o enfisema. 3.2 Enfermedades pulmonares restrictivas. 3.3 Enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo/obstructivo. 3.4 Síndromes de hipoventilación. 3.5 Hipoxia sin enfermedad respiratoria (grandes alturas). 3.6 Enfermedades del desarrollo pulmonar.
Grupo 4: HP asociada con obstrucciones de las arterias pulmonares
4.1 HP tromboembólica crónica. 4.2 Otras obstrucciones de las arterias pulmonares.
Grupo 5: HP de mecanismo desconocido y/o multifactorial
5.1 Trastornos hematológicos (anemias hemolíticas, síndromes mieloproliferativos crónicos). 5.2 Trastornos sistémicos (sarcoidosis, HCL, neurofibromatosis). 5.3 Trastornos metabólicos (enfermedad de Gaucher; EDG). 5.4 Insuficiencia renal crónica con o sin hemodiálisis. 5.5 Microangiopatía trombótica tumoral. 5.6 Mediastinitis fibrosante.

EDG: enfermedades por depósito de glucógeno; EVOP: enfermedad venooclusiva pulmonar; FE: fracción de eyección; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HCL: histiocitosis de células de Langerhans; HCP: hemangiomas capilares pulmonares; HP: hipertensión pulmonar; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

la angiografía por tomografía computarizada (angio-TC) con contraste o en la angiografía pulmonar, después de un mínimo de tres meses de anticoagulación terapéutica¹.

Los pacientes con EPTEC pueden tener o no HP en reposo. El término HPTEC sigue siendo el más adecuado para definir a aquellos pacientes con EPTEC que presentan HP en reposo¹.

Por consiguiente, el diagnóstico de HPTEC se establece en base a tres criterios fundamentales: la existencia de manifestaciones clínicas (disnea de esfuerzo, fatiga o síncope), la detección y caracterización de lesiones trombóticas residuales mediante técnicas de imagen y la demostración de HP precapilar mediante cateterismo cardiaco derecho.

Epidemiología

La incidencia acumulada de HPTEC después de una EP aguda no se conoce con exactitud. Las estimaciones publicadas varían ampliamente, debido a diferencias en los patrones de derivación y en las estrategias de detección de HP después de una EP aguda, además de las dificultades inherentes a la confirmación diagnóstica de la enfermedad. Un problema añadido para conocer la incidencia real de la HPTEC es que con frecuencia se presenta sin que exista un antecedente clínico documentado de EP sintomática, lo que puede llegar a ocurrir hasta en un 25-50% de los casos^{2,3}. Se estima que la incidencia acumulada de HPTEC oscila entre 0,1 y 11,8% en los primeros dos años después de una EP sintomática⁵.

Un metaanálisis reciente que incluye 16 estudios, con un total de 4.047 pacientes con EP que fueron seguidos durante >2 años, sugeriría que la incidencia de HPTEC en pacientes que sobreviven a una EP aguda sería aproximadamente del 3%⁶. Respecto al intervalo de tiempo que pasa entre la EP aguda y el desarrollo de HPTEC, diversos estudios apuntarían a que los casos incidentes de HPTEC suelen aparecer dentro de los dos primeros años después del episodio de EP^{7,8}.

La prevalencia de HPTEC en la población general es difícil de evaluar, ya que la enfermedad es rara y puede estar infradiagnosticada. Las estimaciones actuales se basan en la prevalencia de pacientes con HPTEC referidos a centros especializados en HP y a datos procedentes de registros. Un análisis epidemiológico de la carga de HPTEC en diferentes países ha estimado su prevalencia

en un rango que oscila desde 19 por millón en Japón hasta 30-50 por millón en los Estados Unidos y Europa⁹.

Aunque resulta una hipótesis atractiva, debido a la falta de datos sobre la historia natural de la enfermedad, no disponemos de evidencias que sugieran que la EPTEC sin HP sea una etapa precoz de la HPTEC⁵.

Fisiopatología

La resolución del material trombótico tras una EP aguda está mediada por la fragmentación mecánica, la invasión del trombo por células mononucleares, células endoteliales y fibroblastos, lo que da como resultado la recanalización del vaso obstruido. Sin embargo, en una minoría de pacientes, el material trombótico no se resuelve y provoca la formación de obstrucciones fibróticas que conducen a oclusiones vasculares permanentes. Los estudios de seguimiento con pruebas de imagen tras una EP aguda sugieren que la resolución del material tromboembólico tarda, por lo menos, tres meses, y permanece incompleta en una proporción importante de pacientes pasado este periodo. Estudios de seguimiento a 3-12 meses, realizados fundamentalmente con gammagrafía de V/Q, ponen de manifiesto que entre un 23-50% de los pacientes siguen presentando defectos de perfusión¹⁰⁻¹³.

A pesar de la persistencia de estos defectos de perfusión, en la mayoría de los casos, el grado de resolución suele ser suficiente para recuperar la normalidad de la hemodinámica pulmonar en reposo.

El sello distintivo de la HPTEC es la resolución incompleta y la transformación fibrótica del trombo arterial pulmonar, con una endotelización y organización del mismo, lo que lleva a la obstrucción mecánica de las arterias pulmonares de mayor calibre. Sin embargo, el conocimiento actual indica que además de esta obstrucción fibrótica proximal en grandes arterias pulmonares elásticas, existe una microvasculopatía en pequeños vasos pulmonares (arterias pulmonares de tipo muscular de diámetro entre 50-500 μm)⁵.

Esta microvasculopatía distal presenta lesiones histológicas similares a otras formas de HP (hipertrofia de la media, proliferación de la íntima, fenómenos trombóticos y lesiones plexiformes)¹⁴, afectando tanto a zonas dependientes de vasos con obstrucción trombótica como a zonas dependientes de vasos sanos. Por lo tanto, en la HPTEC, se combinan dos mecanismos fisiopatológicos



El diagnóstico de HPTEC se establece en base a tres criterios fundamentales: la existencia de manifestaciones clínicas (disnea de esfuerzo, fatiga o síncope), la detección y caracterización de lesiones trombóticas residuales mediante técnicas de imagen y la demostración de HP precapilar mediante cateterismo cardiaco derecho.



que explicarían el incremento de la RVP: la obstrucción macrovascular por trombos organizados y la vasculopatía distal que afecta a pequeñas arterias musculares. La combinación de la obstrucción macrovascular persistente y de la microvasculopatía, junto a fenómenos de vasoconstricción, da como resultado el desarrollo de HP y una sobrecarga de presión del VD, que con frecuencia excede a la esperable si consideramos únicamente el grado de obstrucción macrovascular¹⁴.

La contribución relativa de cada mecanismo al incremento de la RVP es diferente en cada paciente y, como veremos más adelante, tiene una importancia capital a la hora de planificar el tratamiento. En los pacientes con HPTEC, el aumento mantenido de la RVP da como resultado presiones arteriales pulmonares (PAP) muy elevadas, que son habitualmente superiores a las que podemos observar en la EP aguda.

Factores de riesgo

En la literatura, se han descrito diversos factores que se asocian a un mayor riesgo de desarrollar HPTEC¹⁵⁻¹⁸. Pueden agruparse en tres categorías: factores asociados al episodio índice de EP, estados protrombóticos/factores hematológicos y ciertos antecedentes y condiciones médicas asociadas.

Factores asociados al episodio de embolia pulmonar

Algunas características del episodio inicial de EP aguda se han identificado como factores de riesgo para el desarrollo posterior de HPTEC. Sin embargo, debemos tener en cuenta que muchos pacientes que experimentan una resolución del material trombótico y no desarrollan HPTEC pueden tener una presentación clínica inicial similar a aquellos en los que se desarrolla la enfermedad. En la Tabla 2, se describen los factores que de forma más consistente se han asociado al desarrollo de HPTEC. En nuestra experiencia, la duración de los síntomas >2 semanas en el momento del diagnóstico y una PAP sistólica ≥ 60 mmHg estimada por ecocardiografía (sin que el paciente presente inestabilidad hemodinámica) deben hacer sospechar la posibilidad de una EP aguda sobre una HPTEC preexistente. Un punto que merece destacarse es la posible presencia de signos radiológicos sugestivos de HPTEC en la angio-TC de tórax que se realiza para el diagnóstico de la EP aguda¹⁹.

La presencia de uno o más de estos signos puede hacer sospechar, ya durante el episodio agudo, la existencia de una HPTEC de base. Estas anomalías vasculares características de la HPTEC que pueden observarse en la angio-TC de tórax son:

- Trombos excéntricos adheridos a la pared vascular, que pueden estar calcificados (muy diferentes de los defectos de repleción centrales que son característicos de la EP aguda).
- Hipertrofia de la circulación bronquial.

Tabla 2. Factores asociados al desarrollo de HPTEC en el momento del diagnóstico de embolia pulmonar*.

- EP sin factor de riesgo identificable.
- Gran carga trombótica en la angio-TC de tórax.
- Signos ecocardiográficos de disfunción del VD.
- PAPs ≥ 60 mmHg en ecocardiografía.
- Signos sugestivos de HPTEC en la angio-TC.
- Duración de los síntomas >2 semanas en el momento del diagnóstico.

*Tabla creada por los autores.

EP: embolia pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; TC: tomografía computarizada; VD: ventrículo derecho.

- Patrón pulmonar de perfusión “en mosaico” (variación geográfica de la perfusión caracterizada por regiones claramente delimitadas de hipoatenuación).
- Estenosis finas en banda con dilatación postestenótica.
- Membranas o “webs” intravasculares.
- Obstrucciones completas de vasos con terminación en fondo de saco.
- Bandas atelectásicas, infartos antiguos, lesiones cavitadas y opacidades lineales periféricas (indicativas de cicatrices parenquimatosas).

En otro estudio más reciente, la presencia de tres o más de los siguientes signos en la angio-TC diagnóstica de EP aguda se asoció al diagnóstico posterior de HPTEC, con una sensibilidad del 70% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 55-82%) y una especificidad del 96% (IC del 95%, 86-100%): retracción o dilatación de arterias pulmonares; hipertrofia de la circulación bronquial; hipertrofia del VD; y aplanamiento del tabique interventricular²⁰.

Por lo que respecta al tratamiento indicado en la fase aguda de la EP, el empleo de terapia fibrinolítica sistémica no parece reducir la probabilidad de desarrollar HPTEC tras un episodio de EP aguda²¹.

Estados protrombóticos/factores hematológicos

Las trombofilias hereditarias (déficits de antitrombina III, proteína C, proteína S; mutaciones del gen de la protrombina; mutaciones del factor V Leiden) son un factor de riesgo para la enfermedad tromboembólica, pero su prevalencia es similar en pacientes con HPTEC, HP idiopática o controles²².

Una elevación de los niveles de factor VIII se ha identificado como un factor de riesgo para HPTEC en un estudio de 122 pacientes con la enfermedad, 82 controles sanos y 88 pacientes con formas arteriales de HP²³.

Este hallazgo ha sido confirmado en otro estudio que compara 45 pacientes con HPTEC con 200 controles con otras formas de HP, hallándose además niveles más elevados del factor de Von Willebrand en los pacientes con HPTEC²⁴.

Varios estudios han descrito una frecuencia elevada de anticuerpos antifosfolípido en pacientes con HPTEC, que en algunas series alcanzaría hasta el 20%, llegando a postularse que podrían tener un papel patogénico en la enfermedad^{22,25}. Más recientemente se ha descrito que el eje de ADAMTS-13-factor de Von Willebrand está desre-

gulado en pacientes con HPTEC²⁶. Aunque la evidencia no es sólida, los datos disponibles indicarían que los niveles elevados de factor VIII y la presencia de anticuerpos antifosfolípido podrían ser factores que aumentarían el riesgo de presentar HPTEC.

También se han descrito anomalías en la estructura y la función del fibrinógeno en pacientes con HPTEC que podrían contribuir a su desarrollo. Se ha reportado una elevada prevalencia de disfibrinogenemia en pacientes con HPTEC y una mayor resistencia del fibrinógeno de pacientes con HPTEC a la lisis que en controles sanos²⁷⁻²⁸. También se ha documentado la existencia de disfunción del endotelio de las arterias pulmonares en pacientes con HPTEC, que podría estar involucrada en la patogénesis y progresión de la enfermedad²⁹. En pacientes con HPTEC, no se han identificado mutaciones del gen *BMPR2*, específicas de hipertensión arterial pulmonar³⁰.

Antecedentes y condiciones médicas asociadas

Se han identificado diversas situaciones clínicas que incrementarían el riesgo de presentar HPTEC^{14-18,31} (Tabla 3). El antecedente de esplenectomía se ha asociado de forma consistente al desarrollo de HPTEC⁵. En un registro internacional, un 3,4% de los pacientes tenían este antecedente².

Tabla 3. Antecedentes y condiciones médicas que se asocian al desarrollo de HPTEC*.

- Enfermedad tromboembólica recurrente.
- Edad >60 años.
- Derivación ventriculoauricular.
- Dispositivos de acceso venoso central totalmente implantables.
- Esplenectomía.
- Infección de marcapasos o de catéteres venosos permanentes.
- Antecedente de cáncer.
- Osteomielitis crónica.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Síndromes mieloproliferativos.
- Grupos sanguíneos no O.

*Tabla creada por los autores.

HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

La asociación entre esplenectomía y HPTEC podría deberse a la presencia de eritrocitos anormales que, en condiciones normales, son filtrados de la sangre por el bazo. La expresión anormal de fosfatidilserina en la superficie de los eritrocitos podría desencadenar el proceso de la coagulación, resultando en la formación de material tromboembólico. La existencia de una trombocitosis reactiva también podría ser responsable del aumento del riesgo de HPTEC tras una esplenectomía. La trombocitosis ocurre en un 75% de los pacientes después de una esplenectomía, y puede llevar a un estado de hipercoagulabilidad y trombosis³¹.

Los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, como la osteomielitis y la enfermedad inflamatoria intestinal, podrían también tener un mayor riesgo de presentar HPTEC, aunque únicamente un 0,7% de los casos del citado registro internacional presentaban este último antecedente².

En este sentido, se han descrito niveles de proteína-C reactiva significativamente más altos en pacientes con HPTEC que en controles sanos³². El ser portador de un catéter ventrículo-atrial para derivación de hidrocefalia o de un marcapasos infectado se han descrito como factores de riesgo para el desarrollo de HPTEC, aunque los resultados del registro internacional no avalarían esta asociación^{2,25}.

En un estudio más reciente, el ser portador de un dispositivo de acceso venoso central totalmente implantable podría incrementar el riesgo de desarrollar HPTEC, siendo esta una complicación tardía que aparecería a los $5,3 \pm 3,4$ años después de la implantación del dispositivo³³.

Merece destacarse que tanto el tratamiento sustitutivo con levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo como el antecedente de cáncer se asocian de forma significativa a un mayor riesgo de HPTEC^{25,31}.

En el registro internacional, el 12,7 y el 8,4% de los pacientes tenían el antecedente de cáncer o de hipotiroidismo en tratamiento sustitutivo, respectivamente². Por último, existen indicios de que la HPTEC podría ser más frecuente en personas con grupos sanguíneos distintos de O, constituyendo un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad²⁵. Los datos del registro internacional irían a favor de esta posibilidad, ya que el 76% de los pacientes incluidos presentan grupos sanguíneos distintos de O².

De todas ellas, las condiciones médicas que de forma más consistente se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar HPTEC son: la enfermedad tromboembólica

venosa recurrente (*odds ratio* [OR] o razón de posibilidades: 15), la esplenectomía (OR: 18), la infección de marcapasos o de catéteres venosos permanentes (OR: 76), el antecedente de cáncer (OR: 3,8) y el hipotiroidismo en tratamiento sustitutivo (OR: 6,1)⁵.

Presentación clínica y sospecha diagnóstica

No existen signos o síntomas específicos de la HPTEC. Los síntomas están relacionados principalmente con la disfunción del VD, y típicamente se asocian con el esfuerzo en la fase inicial de la enfermedad. Al igual que en otras formas de HP, los pacientes suelen referir disnea de esfuerzo progresiva, fatiga, dolor torácico y palpitaciones³⁴. En fases más avanzadas, pueden presentar síncope, hemoptisis y signos francos de insuficiencia cardiaca derecha. Los síntomas son el resultado de la combinación de alteraciones hemodinámicas (imposibilidad de incrementar de forma adecuada el gasto cardiaco durante el esfuerzo) y ventilatorias (incremento de la ventilación del espacio muerto)³⁵.

Los signos físicos más frecuentes son los mismos que en otras formas de HP: refuerzo y desdoblamiento del segundo ruido cardiaco en el foco pulmonar y soplo de insuficiencia tricuspídea. En fases más avanzadas de la enfermedad, cuando ya existe disfunción del VD, podemos hallar: aumento de la onda "v" del pulso yugular, ingurgitación yugular, reflujo hepatoyugular, edemas y ascitis.

La inespecificidad de los síntomas suele conducir a errores y demoras en el diagnóstico. Según datos del registro internacional, el tiempo medio transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de HPTEC es de 14 meses². El hecho de que una proporción importante de pacientes carezca del antecedente de EP sintomática y que con frecuencia exista en estos pacientes un periodo paucisintomático tras el episodio de EP complica todavía más las cosas⁴. La enfermedad tromboembólica recurrente y la obesidad se asocian a un retraso diagnóstico de la enfermedad, con un impacto negativo sobre el pronóstico de estos pacientes³⁶.

En general, debería sospecharse el diagnóstico de HPTEC ante todo paciente con disnea de esfuerzo no aclarada con datos sugestivos de HP en el ecocardiograma, especialmente si existe el antecedente de EP o de trombosis venosa.

Proceso diagnóstico

Además de la clínica, para el diagnóstico de la HPTEC, son imprescindibles los estudios de imagen que demuestren la existencia de alteraciones de la perfusión pulmonar y el estudio hemodinámico pulmonar en reposo (cateterismo cardiaco derecho). El diagnóstico de HPTEC se establece en pacientes sintomáticos que, después de un mínimo de tres meses de anticoagulación terapéutica, presenten: defectos de perfusión con ventilación preservada en la gammagrafía V/Q y/o coágulos fibróticos organizados en la angio-TC torácica o en la angiografía pulmonar, e HP precapilar en reposo determinada mediante cateterismo derecho⁵.

La definición de HP ha sido modificada recientemente, definiéndose como HP precapilar la combinación de: PAP media >20 mmHg + presión capilar pulmonar ≤ 15 mmHg + RVP >2 unidades Wood¹. Como se ha mencionado anteriormente, el término más adecuado para definir a los pacientes sintomáticos con defectos de perfusión, pero que no presentan HP en reposo, es el de EPTEC¹.

Como en otras formas de HP, es importante definir en qué medida la disnea limita las actividades de la vida diaria de los pacientes con HPTEC. La escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es muy útil para este fin y tiene implicaciones pronósticas (Tabla 4). La medición objetiva de la tolerancia al esfuerzo puede realizarse con pruebas sencillas (prueba de marcha de 6 minutos) o complejas (prueba de esfuerzo cardiopulmonar). La más utilizada en la prueba de marcha de 6 minutos,

cuyos resultados se correlacionan con el pronóstico, el estado hemodinámico y la clase funcional. En la prueba de esfuerzo cardiopulmonar, se observa una reducción de la carga tolerada, del consumo pico de oxígeno, del umbral láctico, del pulso de oxígeno y de la eficiencia ventilatoria (elevación del equivalente ventilatorio de dióxido de carbono)¹.

En el diagnóstico de la HPTEC, nos podemos encontrar dos escenarios. El primer escenario, más habitual, será el de un paciente con antecedente bien documentado de EP en el que, durante el seguimiento, se plantee la sospecha diagnóstica de HPTEC por disnea persistente. El segundo escenario, menos frecuente y más complejo, es el de un paciente sin antecedente conocido o bien documentado de EP, en el que se establezca la sospecha de HP por ecocardiografía al estudiar un cuadro de disnea de causa no aclarada. En este segundo escenario, uno de los diagnósticos diferenciales que debe plantearse es el de HPTEC.

En ambos escenarios, para establecer la sospecha diagnóstica de HP, es fundamental el papel que juega la ecocardiografía transtorácica (ETT) como herramienta de cribado, ya que permite estratificar la probabilidad ecocardiográfica de HP.

Probabilidad ecocardiográfica de hipertensión pulmonar

La información que puede obtenerse de la ETT en el estudio de los pacientes con sospecha de HP es variada,

Tabla 4. Escala de clase funcional de la OMS¹.

Clase I	Pacientes con HP en los que no se produce limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa disnea, fatiga, dolor torácico ni episodios presincoales.
Clase II	Pacientes con HP en los que se produce una ligera limitación de la actividad física. Los pacientes están confortables en reposo. La actividad física ordinaria causa disnea, fatiga, dolor torácico o episodios presincoales.
Clase III	Pacientes con HP en los que se produce una marcada limitación de la actividad física. Los pacientes están confortables en reposo. La actividad física, incluso menor de la ordinaria, causa disnea, fatiga, dolor torácico o episodios presincoales.
Clase IV	Pacientes con HP con incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin síntomas. Los pacientes manifiestan signos de insuficiencia cardiaca derecha. Puede presentarse disnea y/o fatiga incluso en reposo. La sensación de malestar aumenta con cualquier actividad física.

HP: hipertensión pulmonar; OMS: Organización Mundial de la Salud.



En la HPTEC, se combinan dos mecanismos fisiopatológicos que explicarían el incremento de la RVP: la obstrucción macrovascular por trombos organizados y la vasculopatía distal que afecta a pequeñas arterias musculares.



y va mucho más allá de la simple estimación de la PAP sistólica. Para determinar la probabilidad ecocardiográfica de HP, el parámetro básico es la velocidad de regurgitación tricuspídea (VRT), menos dependiente de la precarga que la estimación de la PAP sistólica¹.

Para poder medir la VRT, es necesario que exista insuficiencia tricuspídea, lo que ocurre en un 80-90% de los individuos normales. Una VRT >2,8 m/s sugiere la existencia de HP. La existencia de insuficiencia tricuspídea severa puede ser causa de una infraestimación de la PAP sistólica, dado que el gradiente entre el VD y la aurícula derecha puede estar disminuido por la igualación de

presiones. El valor de la VRT se combina con otros signos ecocardiográficos para estratificar la probabilidad de HP¹ (Tabla 5).

Exploraciones de imagen en el paciente con sospecha de HPTEC

A diferencia de la EP aguda, donde la exploración diagnóstica de primera elección es la angio-TC torácica, la técnica de elección para descartar HPTEC es la gammagrafía pulmonar de V/Q. Una gammagrafía pulmonar de V/Q normal o de baja probabilidad en un paciente con HP tiene una alta especificidad para descartar HPTEC. Según datos del registro internacional, el 98,7% de los pacientes tienen una gammagrafía de V/Q alterada².

Los hallazgos más característicos son defectos de perfusión segmentarios o de mayor tamaño con ventilación preservada. La gammagrafía de V/Q no determina la extensión anatómica de la enfermedad y no es útil para establecer la accesibilidad quirúrgica de las lesiones⁴.

Hay una tendencia creciente en la práctica clínica a sustituir las imágenes planares clásicas de la gammagrafía de V/Q por las imágenes tridimensionales obtenidas mediante TC por emisión de fotón único (SPECT, *single photon emission computed tomography*) de V/Q pulmonar. La adición de la TC de baja radiación al SPECT (SPECT-TC) de V/Q permite cuantificar la severidad de la HPTEC y mejora la especificidad de la exploración, ya que permite identificar enfermedades concomitantes del parénquima

Tabla 5. Estimación de la probabilidad ecocardiográfica de HP¹.

VRT (m/s)		Probabilidad
≤2,8		Baja.
2,9-3,4		Intermedia.
>3,4		Alta.
Otros signos ecocardiográficos de HP*		
Ventrículos	Arteria pulmonar	VCI y AD
VD/VI >1.	TAP < 105 ms y/o muesca mesosistólica.	Diámetro de la VCI >21 mm con colapso inspiratorio reducido.
Aplanamiento del TIV.	VRP protodiastólica >2,2 m/s	Área de la AD >18 cm ² .
TAPSE/PAPs <0,55 mm/mmHg.	Diámetro de la AP >diámetro de la RA. Diámetro de la AP >25 mm	

*En pacientes con probabilidad baja o intermedia determinada por la VRT, la presencia adicional de signos de ≥2 categorías incrementa en un nivel la probabilidad ecocardiográfica de HP.

AD: aurícula derecha; AP: arteria pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; RA: raíz aórtica; TAP: tiempo de aceleración pulmonar; TAPSE: excursión sistólica del anillo tricuspídeo; TIV: tabique interventricular; VCI: vena cava inferior; VD: diámetro del ventrículo derecho; VI: diámetro del ventrículo izquierdo; VRP: velocidad de regurgitación pulmonar; VRT: velocidad de regurgitación tricuspídea.

pulmonar. En consecuencia, en los centros con disponibilidad, la exploración de elección para el cribado de la HPTEC será el SPECT de V/Q pulmonar⁵.

La angio-TC torácica es una técnica complementaria a la gammagrafía de V/Q en el estudio de estos pacientes. Permite evaluar el grado de obstrucción de las arterias pulmonares principales, lobares y segmentarias, así como la localización de dichas lesiones. La angio-TC torácica es adecuada para el diagnóstico de la HPTEC proximal, pero una exploración negativa, incluso si es de alta calidad, no excluye la HPTEC, ya que se puede pasar por alto la enfermedad distal⁵.

La TC de energía dual permite disponer de un mapa de la perfusión pulmonar basado en la distribución parenquimatosa del yodo, proporcionando imágenes similares a las obtenidas con la gammagrafía, aunque su complejidad técnica, el coste elevado y la no disponibilidad en muchos centros hacen que no pueda sustituir a la gammagrafía de V/Q como herramienta de cribado⁵.

La resonancia magnética (RM) tiene la ventaja potencial de poder proporcionar información tanto anatómica sobre la obstrucción vascular (angiografía por RM [angio-RM]) como hemodinámica (tamaño y funcionalidad del VD). Aunque la angio-RM tiene numerosas ventajas teóricas sobre la gammagrafía de V/Q, es técnicamente más desafiante y costosa, con disponibilidad limitada y sin validación multicéntrica, por lo que actualmente no puede reemplazar a la gammagrafía en la práctica clínica habitual⁵.

Proceso diagnóstico en el paciente con antecedente de embolia pulmonar

Este es el escenario más habitual al que nos podemos enfrentar en la práctica clínica. En las últimas guías europeas sobre el diagnóstico y tratamiento de la EP, se propone una estrategia estructurada de seguimiento para los pacientes que sobreviven a un episodio de EP aguda¹⁶.

Debe realizarse una visita de seguimiento a los 3-6 meses después del inicio del tratamiento anticoagulante, durante la cual se valorarán la indicación de prolongar dicho tratamiento y las complicaciones hemorrágicas del mismo. Además, durante esta visita, en función de la existencia de disnea o la limitación funcional y de la presencia de factores de riesgo para el desarrollo de HPTEC, se deberá valorar la indicación de realizar una ETT para determinar la probabilidad ecocardiográfica de

HP. En los pacientes con probabilidad ecocardiográfica alta y en los pacientes con probabilidad intermedia que presenten niveles elevados de péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) y/o factores de riesgo para el desarrollo de HPTEC, se solicitará una gammagrafía pulmonar de V/Q. Los pacientes que presenten defectos de perfusión con ventilación preservada deberán remitirse a un centro experto en HPTEC para completar su evaluación con cateterismo cardiaco derecho + arteriografía pulmonar¹⁶ (Figura 1).

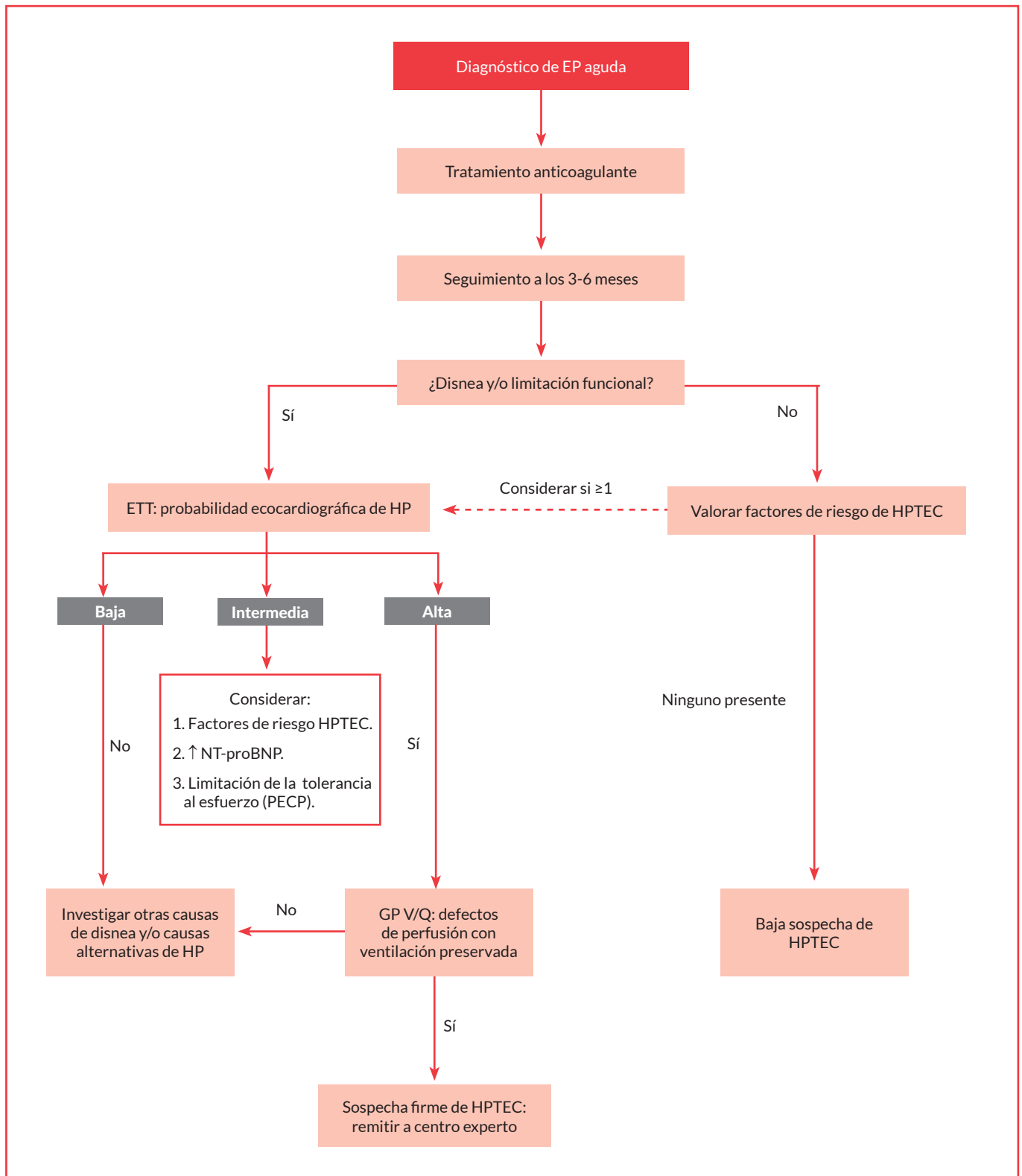
Proceso diagnóstico en el paciente con disnea (sin antecedente de embolia pulmonar)

En este escenario, nos enfrentamos a un paciente sintomático (disnea de esfuerzo otros síntomas) al que, durante el proceso diagnóstico, se le realiza una ETT que nos hace sospechar la existencia de HP según los criterios mencionados con anterioridad (Tabla 5). Además de la disnea de esfuerzo, existen síntomas y signos que, en caso de presentarse, nos han de alertar de la posibilidad de una forma severa de HP y hacen muy aconsejable un estudio preferente del paciente: rápida progresión de los síntomas, reducción severa de la tolerancia al esfuerzo, síncope o presíncope y la existencia de signos de insuficiencia cardiaca derecha¹.

Después de la valoración clínica inicial del paciente con unas exploraciones complementarias básicas (electrocardiograma + radiografía de tórax + NT-proBNP + saturación de oxígeno), se hará una primera orientación diagnóstica del paciente, determinando si la causa de la disnea es respiratoria o de origen cardiovascular. En los pacientes con sospecha de enfermedad respiratoria, se solicitarán pruebas funcionales respiratorias, una TC de tórax para el estudio del parénquima pulmonar y una gasometría arterial cuando sea necesaria una evaluación detallada del intercambio de gases. En los pacientes con sospecha de cardiopatía/HP, se realizará una ETT. Estas vías diagnósticas no son excluyentes, siendo necesario en algunos casos la realización de pruebas respiratorias y ETT (Figura 2).

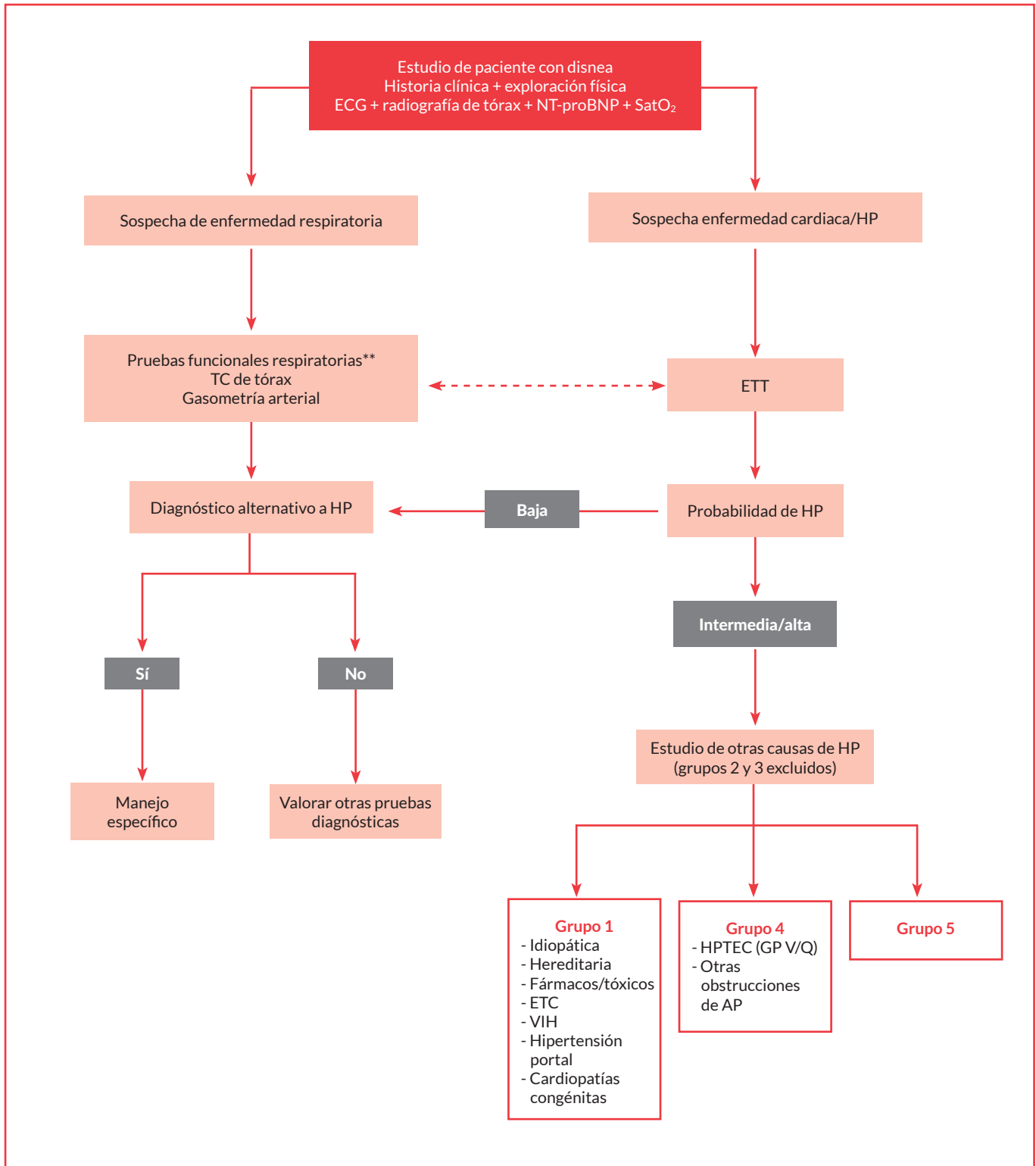
Una vez establecida la sospecha diagnóstica de HP en base a criterios ecocardiográficos y, tras la exclusión de HP de los grupos 2 (cardiopatía izquierda) y 3 (enfermedades respiratorias y/o hipoxia), se procederá a un estudio protocolizado del paciente para determinar la causa de la

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la HPTEC en pacientes con antecedente de embolia pulmonar¹⁶.



EP: embolia pulmonar; ETT: ecocardiografía transtorácica; GP V/Q: gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal; PECP: prueba de esfuerzo cardiopulmonar.

Figura 2. Algoritmo diagnóstico en pacientes con disnea, sin antecedente de embolia pulmonar*



*Algoritmo creado por los autores.

**Espirometría ± capacidad de transferencia de monóxido de carbono.

AP: arteria pulmonar; ECG: electrocardiograma; ETC: enfermedad del tejido conectivo; ETT: ecocardiografía transtorácica; GP V/Q: gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; NT-proBNP: pro péptido natriurético cerebral N-terminal; SatO₂: saturación de oxígeno; TC: tomografía computarizada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



La HPTEC es una forma potencialmente curable de HP cuyo tratamiento se plantea desde una perspectiva multimodal, mediante la combinación de las diversas opciones terapéuticas disponibles dirigidas a tratar las diferentes lesiones anatómicas que puede presentar esta enfermedad.



HP. Es en este momento del proceso diagnóstico cuando está indicada la realización de una gammagrafía de V/Q (SPECT de V/Q en los centros con disponibilidad) para descartar la existencia de HPTEC.

Fase final del proceso diagnóstico de HPTEC

Una vez que, en base a los datos clínicos, una ETT con probabilidad intermedia o alta de HP y una gammagrafía pulmonar de V/Q alterada, establezcamos la sospecha diagnóstica formal de HPTEC, el paciente debe remitirse a un centro especializado en HP para completar el proceso diagnóstico. En esta última fase, se confirmará mediante cateterismo derecho la existencia de HP precapilar y, con la realización de una arteriografía pulmonar, se determinará la accesibilidad quirúrgica de las lesiones trombóticas.

Al igual que en otras formas de HP, el estudio hemodinámico pulmonar mediante cateterismo cardiaco derecho es una parte esencial en el proceso diagnóstico de estos pacientes. La existencia de HP precapilar se define por la existencia de una PAP media (PAPm) >20 mmHg + presión capilar pulmonar 15 mmHg + RVP >2 unidades Wood¹.

En los pacientes con sospecha de HPTEC, no se recomienda la realización sistemática de un test de reactividad vascular pulmonar con agentes vasodilatadores de acción rápida (óxido nítrico [NO] inhalado, iloprost inhalado o epoprostenol endovenoso)¹.

Idealmente, en el mismo procedimiento del cateterismo y aprovechando el acceso vascular, se deberá realizar una arteriografía pulmonar para determinar la accesibilidad quirúrgica de los trombos pulmonares. Se han descrito cinco patrones angiográficos característicos de la HPTEC³⁷:

- Terminaciones en forma sacular de ramas arteriales pulmonares por trombos parcial o totalmente obstructivos.
- Existencia de membranas o bandas.
- Irregularidades de la íntima con apariencia dentada de la pared vascular.
- Estrechamiento abrupto de los vasos pulmonares de mayor calibre.
- Obstrucción vascular completa de las arterias pulmonares principales, lobares o segmentarias en su punto de origen.

En la mayoría de los pacientes con HPTEC, existen dos o más de estos patrones, y de forma típica la afectación es bilateral³⁵. En todos los pacientes con HPTEC, se aconseja descartar la existencia de síndrome antifosfolípido (10% de los pacientes con HPTEC)¹.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la HPTEC se establece con otras entidades que pueden ser causa de obstrucción del lecho arterial pulmonar. Estas entidades se incluyen dentro del grupo 4 de la clasificación clínica de la HP y, entre ellas, destacan los sarcomas de la arteria pulmonar. La tomografía por emisión de positrones (PET/TC) puede ser útil para diferenciar las lesiones trombóticas características de la HPTEC (sin captación de contraste) de los sarcomas de la arteria pulmonar (lesiones hipermetabólicas)³⁸.

Además de los sarcomas, deben considerarse en el diagnóstico diferencial de la HPTEC: otros tumores malignos (carcinoma renal, carcinoma uterino y tumores de células germinales testiculares), tumores no malignos (leiomioma uterino), la arteritis, las estenosis de la arteria pulmonar y la EP por cuerpo extraño¹. La mediastinitis fibrosante, incluida en el grupo 5 de la clasificación clínica de la HP, es una rara enfermedad que se caracteriza por

una reacción fibrótica excesiva en el mediastino como respuesta a una infección o noxa previa, provocando clínica por compresión de estructuras vecinas. En los casos en los que predomine la afectación del árbol arterial pulmonar, su presentación puede ser similar a la de la HPTEC³⁹.

Tratamiento

La HPTEC es una forma potencialmente curable de HP cuyo tratamiento se plantea desde una perspectiva multimodal, mediante la combinación de las diversas opciones terapéuticas disponibles dirigidas a tratar las diferentes lesiones anatómicas que puede presentar esta enfermedad¹. Disponemos de tres tratamientos para la HPTEC:

- La endarterectomía pulmonar es una técnica quirúrgica compleja que permite la extracción del material tromboembólico obstructivo más proximal (hasta el nivel de vasos subsegmentarios). Requiere de esternotomía media, circulación extracorpórea y periodos de paro circulatorio con hipotermia profunda⁴⁰.
- La BPA se ha convertido en los últimos años en una técnica útil para el tratamiento de pacientes seleccionados con HPTEC no operables o en pacientes que presentan HP residual tras la endarterectomía, dirigiéndose a lesiones más distales que la endarterectomía (vasos subsegmentarios de diámetro 0,5-5 mm)¹.
- La terapia farmacológica con fármacos vasodilatadores, que se dirige a la microvasculopatía (vasos de diámetro <0,5 mm) que pueden presentar estos pacientes.

La selección de los pacientes que pueden beneficiarse de cada uno de estos tratamientos es un proceso complejo en el que un punto crucial es establecer una buena correlación entre la anatomía de las lesiones trombóticas y el grado de alteración hemodinámica³⁵.

Para optimizar los resultados, los pacientes con HPTEC deben ser evaluados en centros de referencia de HP por equipos multidisciplinares con experiencia en el manejo de esta enfermedad. Estos equipos deben estar formados al menos por: un médico especialista en HP, un cirujano cardiovascular, un radiólogo intervencionista experto en BPA, un radiólogo torácico y un anestesiólogo con experiencia en el manejo perioperatorio de estos pacientes¹.

Medidas generales

Los pacientes con HPTEC deben recibir tratamiento anticoagulante a largo plazo para prevenir la trombosis *in situ* de la circulación pulmonar y la recurrencia de la EP¹⁵. Los antagonistas de la vitamina K (AVK) son los anticoagulantes que se han usado tradicionalmente para su tratamiento, aunque no hay ensayos clínicos específicos con ningún tipo de anticoagulante en la HPTEC. Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) se usan con frecuencia creciente para el tratamiento de estos pacientes⁵.

Sin embargo, al igual que en el resto de los pacientes sin HPTEC, los ACOD no estarían recomendados en aquellos con síndrome antifosfolípido y determinación de anticuerpos triple positivos⁴¹.

No hay ensayos clínicos que comparen los AVK con los ACOD en pacientes con HPTEC. A pesar de ello, un registro multicéntrico internacional prospectivo, en el que se incluyeron pacientes con HPTEC tratados con AVK (n = 683) y ACOD (n = 198), mostró tasas de sangrado similares en ambos grupos de pacientes, aunque la tasa de recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa en los pacientes tratados con ACOD fue más alta que en los tratados con AVK⁴².

El entrenamiento físico supervisado es eficaz y seguro en pacientes con HPTEC inoperables y con HP residual postendarterectomía pulmonar⁴³. También se han demostrado la seguridad y la viabilidad del entrenamiento físico supervisado postendarterectomía, con un programa iniciado en el hospital y continuado ambulatoriamente tras el alta hospitalaria⁴⁴. Actualmente se considera como estándar de atención, después de la endarterectomía pulmonar, la realización de un programa supervisado de rehabilitación de baja intensidad⁵.

Endarterectomía pulmonar

En pacientes sintomáticos, siempre que el paciente sea operable y las lesiones trombóticas sean accesibles, la endarterectomía pulmonar es el tratamiento de elección de la HPTEC¹⁵. La posibilidad de que los pacientes con HPTEC puedan beneficiarse de una endarterectomía vienen determinadas por: la accesibilidad anatómica de las lesiones trombóticas, la experiencia del equipo, la correlación entre la severidad hemodinámica de la HP y el grado de obstrucción de las arterias pulmonares, y por las comorbilidades del paciente⁴⁰.

La endarterectomía pulmonar consiste en la extracción quirúrgica del material trombótico intravascular organizado, la capa íntima engrosada, a la cual este material está firmemente adherido, y parte de la capa muscular. Para realizar el procedimiento, es necesario identificar un plano de disección en las arterias pulmonares principales que permita la separación completa de la capa íntima, la cual se prosigue en los vasos lobares, segmentarios y subsegmentarios, hasta las regiones más distales posibles, extirpando un verdadero “molde” del árbol arterial pulmonar. La endarterectomía debe ser bilateral y completa.

Según datos de registros internacionales, entre el 57-59% de pacientes con HPTEC son tratados mediante endarterectomía pulmonar^{2,45}. En España, según datos del Registro Español de Pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar (REHAP), la proporción de pacientes tratados con endarterectomía es menor (34%), existiendo diferencias entre los pacientes evaluados en centros expertos en HPTEC (48%) y los evaluados únicamente en centros locales (11%)⁴⁶.

Las razones más frecuentes de no operabilidad son: inaccesibilidad de las oclusiones trombóticas, poca correlación entre la severidad hemodinámica y la cantidad de oclusiones vasculares accesibles (este dato sugiere el predominio del componente microvascular), perfil hemodinámico de riesgo elevado (RVP >15 unidades Wood), existencia de comorbilidades y rechazo del paciente^{2,45}.

La edad, como único criterio, no excluye que un paciente pueda beneficiarse de este tipo de cirugía. En centros con experiencia, se han reportado resultados similares en pacientes menores y mayores de 80 años sometidos a endarterectomía, aunque los mayores de 80 años precisaban hospitalizaciones más prolongadas⁴⁷. La mortalidad perioperatoria reportada en los registros sobre HPTEC oscila entre el 3,5 y el 4,7%^{2,45,46}. En los centros con un volumen elevado de procedimientos, los resultados de mortalidad mejoran a lo largo del tiempo, pasando de cifras ≈5% a valores <2,5%⁴⁰.

Algunos estudios sugieren que la existencia de una RVP preoperatoria >12,5 unidades Wood incrementaría la mortalidad postoperatoria⁴⁸. En consecuencia, la indicación de tratamiento farmacológico para mejorar la hemodinámica pulmonar antes de la cirugía en pacientes con RVP preoperatoria elevada es una práctica común, aunque no disponemos de evidencias sólidas que la avalen¹. En ningún caso, la indicación de tratamiento

farmacológico debería impedir o retardar un tratamiento quirúrgico potencialmente curativo.

La supervivencia de los pacientes que sobreviven tras la realización de una endarterectomía pulmonar es excelente y es claramente superior a la de los pacientes que reciben únicamente tratamiento farmacológico. Las cifras de supervivencia reportadas postendarterectomía son del 91-93% al año del procedimiento y del 89-90% a los tres años⁴⁹⁻⁵⁰.

Los factores asociados a una mayor mortalidad postendarterectomía son: clase funcional IV, presión de la aurícula derecha elevada, historia de cáncer, terapia “puente” con fármacos para HP antes de la cirugía, HP postoperatoria, complicaciones quirúrgicas y necesidad de procedimientos cardiacos adicionales⁴⁹.

Una PAPm ≥38 mmHg y una RVP ≥5,3 unidades Wood durante el seguimiento postcirugía se asocian a una supervivencia más baja a largo plazo⁵⁰.

No existe una definición concreta de éxito después de la cirugía de endarterectomía pulmonar. Lo esperable es sobrevivir a la cirugía (mortalidad perioperatoria <5%) sin disfunción cognitiva ni morbilidad importante, con una mejoría hemodinámica (descenso de la PAPm y de la RVP), obteniendo una mejoría funcional y de la calidad de vida de forma sostenida y dando como resultado un incremento de la esperanza de vida⁵.

Aunque el objetivo de la endarterectomía pulmonar es la normalización hemodinámica y funcional, con remodelado inverso del VD y un retorno hacia la normalidad de la función sistólica y diastólica del VD, no es infrecuente la existencia de HP residual postcirugía¹⁴.

No existe una definición universalmente aceptada de HP residual postendarterectomía, habiéndose utilizado criterios diferentes en diversas publicaciones. Un metaanálisis que incluye 4.868 pacientes con HPTEC tratados con endarterectomía describe la presencia de HP residual en un 25% de los casos⁴⁸. En este estudio, la endarterectomía consigue un descenso de 21 mmHg de las cifras de PAPm y del 65% de la RVP, con un incremento significativo en la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos⁴⁸.

A pesar de esta importante mejoría hemodinámica, la limitación de la tolerancia al esfuerzo puede persistir en algunos pacientes después de la endarterectomía. Un estudio que incluye 68 pacientes postendarterectomía describe la existencia de una capacidad de esfuerzo disminuida en un 66% de pacientes a los 6 meses de la

cirugía, siendo la limitación de tipo cardiovascular en un 44% de los mismos⁵¹. Merece destacarse que un 60% de los pacientes (27/45) con limitación de la tolerancia al esfuerzo no tenían HP residual postcirugía⁵¹.

Aunque la indicación universalmente aceptada para la realización de una endarterectomía pulmonar es la HPTEC, algunos pacientes muy seleccionados con EPTEC (sin HP en reposo), pero sintomáticos, con evidencia objetiva de limitación de la tolerancia al esfuerzo, pueden ser tratados con éxito mediante endarterectomía pulmonar. En una serie de 42 pacientes con EPTEC (PAPm de 21 mmHg, RVP de 2 unidades Wood) tratados con endarterectomía, la mortalidad intrahospitalaria fue del 0%, con mejoría significativa de la clase funcional (95% de los pacientes en clases funcionales I-II a los 6 meses) y de la calidad de vida⁵².

Angioplastia pulmonar con balón

Durante la última década, la BPA se ha convertido en una opción de tratamiento endovascular adicional para pacientes seleccionados con HPTEC inoperable o HP persistente/recurrente postendarterectomía, mejorando la hemodinámica, la función del VD y la capacidad de esfuerzo¹.

La BPA no reemplaza a la endarterectomía ni al tratamiento farmacológico dirigido para la HPTEC, pudiendo ser considerada en conjunto con cualquiera de las dos terapias mencionadas como modalidad de tratamiento complementario, ya que se dirige a un segmento vascular no tratable con cirugía ni con fármacos vasodilatadores⁵.

La BPA se realiza por radiólogos intervencionistas con formación específica, planificándose un procedimiento por etapas en el que, en cada sesión, se dilata un número limitado de segmentos pulmonares¹. El número de sesiones que se necesita para obtener un buen resultado hemodinámico es variable, siendo lo más habitual que a cada paciente se le realicen entre 4-5 sesiones^{45,46}. Según datos de un registro internacional, el 19% de los pacientes con HPTEC se consideraron candidatos a BPA, tratándose finalmente con dicha técnica el 17%⁴⁵. En España, según datos del REHAP, el 9,6% de los pacientes se consideraron para BPA⁴⁶.

En una serie prospectiva que reporta la experiencia inicial en dos centros alemanes, se trataron con BPA a 56 pacientes con HPTEC inoperables. Se realizaron cinco procedimientos por paciente, observándose una mejoría



A diferencia de la EP aguda, donde la exploración diagnóstica de primera elección es la angio-TC torácica, la técnica de elección para descartar HPTEC es la gammagrafía pulmonar de V/Q



hemodinámica (descensos de la PAPm del 18% y de la RVP del 26%), de la clase funcional y de la distancia recorrida en la prueba de marcha (+33 m). La mayoría de los pacientes (93%) recibieron tratamiento farmacológico para HP antes del procedimiento, que se mantuvo durante el estudio. Se produjeron eventos adversos relacionados con el procedimiento en el 32% de los pacientes, la mayoría de los cuales estuvieron relacionados con lesión vascular pulmonar por perforación. La mayoría de los eventos adversos fueron leves y no requirieron intervención, aunque un paciente (1,8%) falleció por una hemorragia pulmonar fatal⁵³.

En una serie del grupo de París, 184 pacientes con HPTEC inoperables se trataron con BPA (5,2 sesiones por paciente). Se observó una mejoría hemodinámica (descensos de la PAPm del 26% y de la RVP del 43%), de la clase funcional y de la distancia recorrida en la prueba de marcha (+45 m). Se produjeron eventos adversos relacionados con el procedimiento en el 46% de los pacientes, siendo los más frecuentes: daño pulmonar (9% de las sesiones), hemoptisis (7% de las sesiones) y perforación de la arteria pulmonar (3% de las sesiones). La tasa de complicaciones se redujo de forma significativa en el periodo más reciente (7,7% de las sesiones) en comparación con el periodo inicial (15,8% de las sesiones). La supervivencia a los tres años fue excelente (95,1%)⁵⁴.

Por lo tanto, se recomienda la BPA en pacientes que son técnicamente inoperables o con HP residual postendarterectomía, que tengan obstrucciones distales susceptibles de BPA¹. La BPA puede considerarse también para pacientes técnicamente operables con una alta proporción de enfermedad distal y una relación de riesgo-beneficio desfavorable para la endarterectomía¹.

Tratamiento farmacológico

No es un tratamiento curativo, y su efecto, en el mejor de los casos, es modesto, dirigiéndose al componente de microvasculopatía que pueden presentar los pacientes con HPTEC. Su indicación no debería impedir en ningún caso que los pacientes sean evaluados para endarterectomía pulmonar en un centro experto. Las indicaciones de tratamiento farmacológico en la HPTEC son: pacientes inoperables o pacientes con HP residual o recurrente postendarterectomía. Se ha sugerido un umbral de PAPm ≥ 30 mmHg postendarterectomía para plantear la indicación de terapia con fármacos para HP⁵⁰.

También pueden indicarse en pacientes que rechazan la cirugía y como tratamiento de acondicionamiento previo a la cirugía en pacientes con perfil hemodinámico de riesgo (RVP $>12,5$ unidades Wood). En los registros, la proporción de pacientes no candidatos a endarterectomía tratados con fármacos para HP oscila entre el 54-61%^{45,46,49}. La proporción de pacientes candidatos a endarterectomía tratados con estos fármacos es claramente más baja (26-29%)^{45,49}. La retirada de estos fármacos generalmente se considera después de BPA y/o endarterectomía exitosas⁵.

Existe poca evidencia derivada de ensayos clínicos sobre el tratamiento farmacológico para HPTEC. En las guías de 2022 sobre diagnóstico y tratamiento de la HP, se recomienda el tratamiento con riociguat en pacientes con HPTEC sintomáticos no operables o con HP persistente o residual postendarterectomía (recomendación de clase I, nivel de evidencia B)¹.

Riociguat es un fármaco que actúa sobre la vía del NO y que se administra por vía oral. Su modo de acción es dual: estimula directamente la guanilato ciclasa soluble de forma independiente del NO y aumenta la sensibilidad de la guanilato ciclasa soluble al NO. Su indicación se sustenta en un ensayo clínico en fase I de 16 semanas de duración, realizado en 261 pacientes con HPTEC inoperable o con HP residual postendarterectomía. Riociguat, respecto al placebo, demostró un aumento significativo en la distancia recorrida en la prueba de marcha (*endpoint* primario). También se consiguió: una mejoría de la clase funcional y descensos significativos de la RVP y del NT-proBNP⁵⁵. Estos efectos beneficiosos se mantuvieron en el estudio de extensión de un año de duración⁵⁶.

En pacientes más graves (clase funcional III-IV) con HPTEC inoperable o HP persistente postendarterectomía, puede considerarse la indicación de treprostínulo sub-

cutáneo (recomendación de clase IIb, nivel de evidencia B)^{1,57}. Con un nivel menor de evidencia (recomendación de clase IIb, nivel de evidencia C), en pacientes con HPTEC inoperable, se pueden considerar combinaciones de fármacos: estimulador de la guanilato ciclasa soluble/inhibidor de fosfodiesterasa 5, antagonista de los receptores de la endotelina (macitentan) o análogos de prostaciclina parenterales^{57,58}. La terapia combinada oral es una práctica común en pacientes con HPTEC y compromiso hemodinámico severo⁵.

Un ensayo clínico reciente (*Riociguat versus balloon pulmonary angioplasty in non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension* [RACE]) ha comparado la eficacia y seguridad de la BPA frente a riociguat en pacientes con HPTEC inoperable que no habían recibido ningún tratamiento previo. Se incluyeron 105 pacientes (53 tratados con riociguat; 52 tratados con BPA). El *endpoint* primario fue el cambio en la RVP a las 26 semanas de tratamiento. Los pacientes sintomáticos que a las 26 semanas tenían una RVP >4 unidades Wood se beneficiaron de un periodo adicional de 26 semanas durante el cual los pacientes tratados inicialmente con BPA recibieron riociguat, y los pacientes tratados en primera instancia con riociguat fueron tratados con BPA⁵⁹.

Después de las primeras 26 semanas de tratamiento, el descenso de la RVP fue significativamente más pronunciado en los pacientes tratados con BPA (39,9% de la RVP basal) que en los pacientes que recibieron riociguat (66,7% de la RVP basal). El 42% de los pacientes tratados con BPA presentaron eventos adversos severos relacionados con el tratamiento, mientras que en los tratados con riociguat, esta cifra fue únicamente del 9%. Merece destacarse que la incidencia de eventos adversos relacionados con la BPA fue más baja en los pacientes pretratados con riociguat (14%) que en los tratados en primera instancia con BPA (42%), lo que podría sugerir un efecto beneficioso de esta modalidad de abordaje multimodal⁵⁹.

Tratamientos multimodales

Muchos pacientes con HPTEC tienen lesiones anatómicas mixtas con afectación de arterias pulmonares principales y lobares, arterias segmentarias y subsegmentarias y microvasculopatía. La disponibilidad de tres tratamientos efectivos que se dirigen a cada una de estas lesiones anatómicas ha hecho variar el paradigma de tratamiento de esta enfermedad, que ha evolucionado

hacia un enfoque multimodal³. Este enfoque implica el empleo de combinaciones de endarterectomía, BPA y terapia farmacológica para atacar lesiones proximales, lesiones más distales y microvasculopatía, respectivamente. Actualmente, no existe una guía clara que establezca unos criterios para indicar un tratamiento multimodal, realizándose la selección de pacientes caso por caso en centros expertos mediante un enfoque multidisciplinar.

Las diferentes situaciones en las que se puede plantear el tratamiento multimodal son las siguientes¹:

- Tratamiento farmacológico de acondicionamiento prearterectomía en pacientes con perfil hemodinámico de riesgo: algunos estudios sugieren que una RVP preoperatoria $>12,5$ unidades Wood incrementaría la mortalidad postoperatoria⁴⁷. En este perfil de paciente, se puede indicar tratamiento con riociguat macitentan para disminuir la RVP y mejorar el pronóstico de la cirugía.
- Pacientes sintomáticos con HP persistente/recurrente postarterectomía: en estos casos, se puede plantear la indicación de tratamiento farmacológico y/o BPA.
- Pacientes con lesiones anatómicas mixtas (lesiones accesibles a la cirugía en un pulmón y lesiones inoperables en el pulmón contralateral): en estos casos, se pueden planificar procedimientos híbridos: BPA de las lesiones no quirúrgicas en un primer

tiempo y endarterectomía del pulmón operable en un segundo tiempo.

- Tratamiento farmacológico previo a BPA: considerando los resultados del ensayo clínico RACE³⁹, en pacientes con HPTEC candidatos a BPA, se debe considerar el tratamiento con riociguat antes del procedimiento (recomendación condicional, muy baja calidad de evidencia)¹.

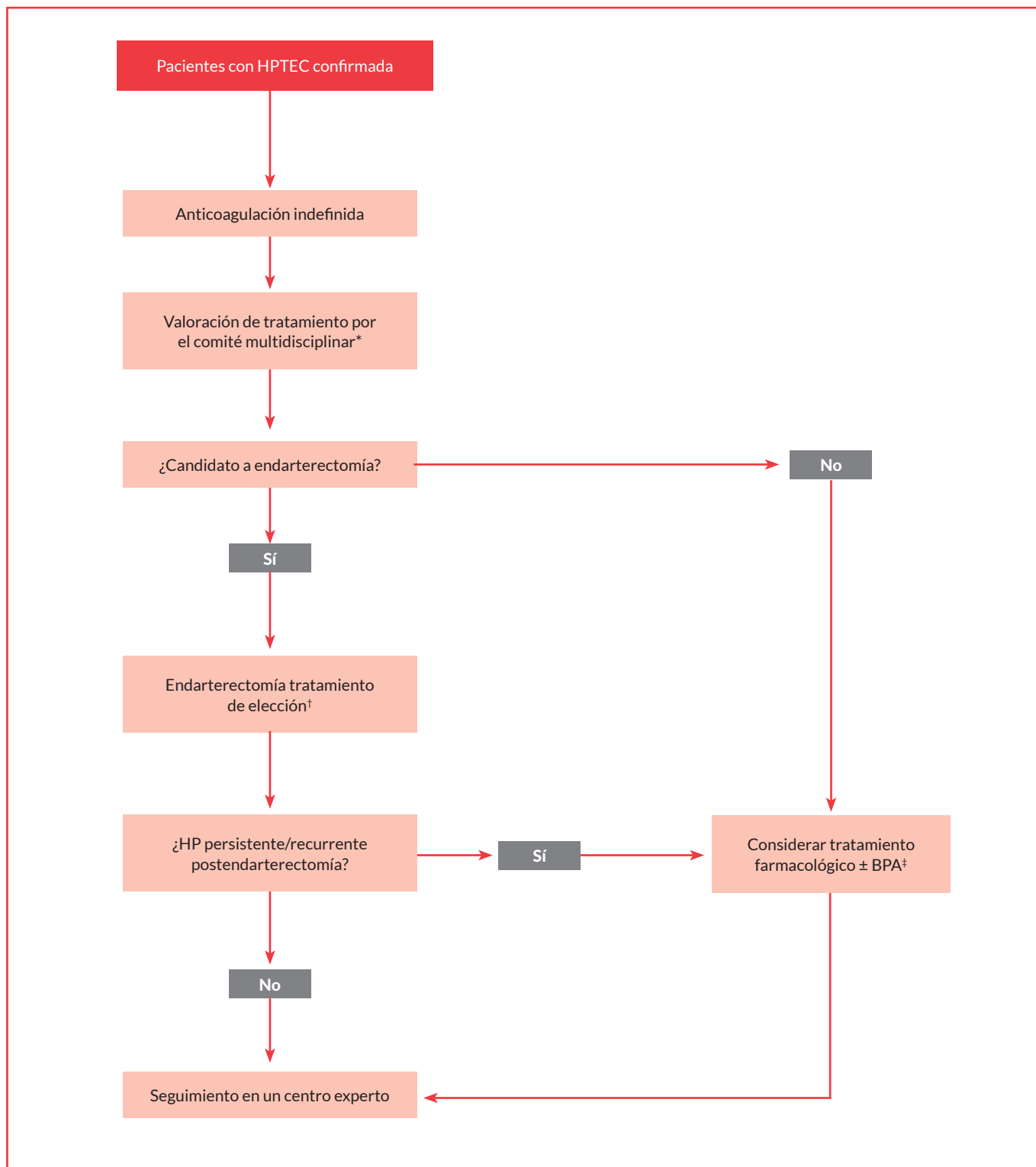
En la Figura 3, se detalla la estrategia de tratamiento aconsejada para los pacientes con HPTEC¹.

Trasplante pulmonar

Debido a la disponibilidad de diversas opciones terapéuticas para la HPTEC, la indicación de trasplante pulmonar en estos pacientes es anecdótica. En los registros sobre HPTEC en los que se ha facilitado información sobre los pacientes sometidos a trasplante pulmonar, la proporción oscila entre el 0,15-0,7%^{2,46}.

El trasplante bipulmonar para pacientes con HPTEC podría considerarse como una opción de rescate, solo en casos muy seleccionados, como alternativa a una endarterectomía pulmonar fallida o como tratamiento potencialmente curativo en pacientes con un marcado predominio de enfermedad distal no susceptible de tratamiento quirúrgico o con BPA y sin respuesta al tratamiento farmacológico^{35,60}.

Figura 3. Estrategia terapéutica en pacientes con HPTEC¹.



*Formado por: cirujano cardiovascular, radiólogo intervencionista experto en BPA, especialista en HP, radiólogo torácico y anestesiólogo con experiencia en HPTEC. †En pacientes candidatos a endarterectomía con resistencia vascular pulmonar > 12,5 unidades Wood, considerar tratamiento farmacológico de acondicionamiento antes del procedimiento (riociguat ± macitentan). ‡En pacientes candidatos a BPA con resistencia vascular pulmonar > 4 unidades Wood, considerar tratamiento con riociguat antes del procedimiento.

BPA: angioplastia pulmonar con balón; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

Puntos clave

- La HPTEC es la complicación más grave a largo plazo de la embolia pulmonar aguda, con una incidencia aproximada del 3%. En una proporción importante (25-50%), no existe el antecedente clínico de embolia pulmonar.
- En los pacientes con HPTEC, la EP aguda da paso a coágulos fibróticos organizados, con el desarrollo de HP como resultado de la obstrucción proximal de las arterias pulmonares. Además, puede desarrollarse una microvasculopatía distal que contribuye al aumento de la RVP.
- Su diagnóstico se establece en pacientes sintomáticos que, después de un mínimo de tres meses de anticoagulación, presenten defectos de perfusión residuales (gammagrafía pulmonar de V/Q) e HP precapilar (cateterismo derecho).
- La HPTEC es una forma potencialmente curable de HP cuyo tratamiento se plantea desde una perspectiva multimodal, mediante la combinación de: endarterectomía pulmonar, BPA y tratamiento farmacológico.
- Para optimizar el tratamiento y obtener los mejores resultados, la evaluación terapéutica de los pacientes con HPTEC debe realizarse en centros expertos.

Bibliografía

- Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2023;61(1):2200879.
- Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124(18):1973-81.
- Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2014;130(6):508-18.
- Becattini C, Giustozzi M, Cerdà P, Cimini LA, Riera-Mestre A, Agnelli G. Risk of recurrent venous thromboembolism after acute pulmonary embolism: Role of residual pulmonary obstruction and persistent right ventricular dysfunction. A meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2019;17(8):1217-28.
- Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, Sitbon O, Klok FA, Lang I, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2021;57(6):2002828.
- Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu AT, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J*. 2017;49(2):1601792.
- Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2257-64.
- Klok FA, Van Kralingen KW, Van Dijk APJ, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica*. 2010;95(6):970-5.
- Gall H, Hoepfer MM, Richter MJ, Cacheris W, Hinzmann B, Mayer E. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160121.
- Nijkeuter M, Hovens MMC, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest*. 2006;129(1):192-7.
- Sánchez O, Helley D, Couchon S, Roux A, Delaval A, Trinquart L, et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *J Thromb Haemost*. 2010;8(6):1248-55.
- Pesavento R, Filippi L, Palla A, Visonà A, Bova C, Marzolo M, et al. Impact of residual pulmonary obstruction on the long-term outcome of patients with pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1601980.
- Lim MS, Nandurkar D, Jong I, Cummins A, Tran H, Chunilal S. Incidence of residual perfusion defects by lung scintigraphy in patients treated with rivaroxaban compared with warfarin for acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49(2):220-7.
- Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2011;364(4):351-60.
- Delcroix M, Kerr K, Fedullo P. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Epidemiology and Risk Factors. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13 Suppl 3:S201-6.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603.
- Fernandes T, Auger W, Fedullo P. Epidemiology and risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Res*. 2018;164:145-9.
- Klok FA, Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M, Vliegen HW, Pruszczyk P, Hasenfuß G, et al. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2016;14(1):121-8.
- Gopalan D, Delcroix M, Held M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160108.
- Ende-Verhaar YM, Meijboom LJ, Kroft LJM, Beenen LFM, Boon GJAM, Middeldorp S, et al. Usefulness of standard computed tomography pulmonary angiography performed for acute pulmonary embolism for identification of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the InShape III study. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(7):731-8.
- Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T, Becattini C, Bertoletti L, Beyer-Westendorf J, et al. Impact of Thrombolytic Therapy on the Long-Term Outcome of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(12):1536-44.
- Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, Eschwege V, Jaillet H, Meyer D, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2000;15(2):395-9.
- Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J, Weltermann A, Adlbrecht C, Schneider B, et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost*. 2003;90(3):372-6.
- Wong CL, Szyldo R, Gibbs S, Laffan M. Hereditary and acquired thrombotic risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010;21(3):201-6.
- Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers H-J, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33(2):325-31.
- Newnham M, South K, Bleda M, Auger WR, Barberà JA, Bogaard H, et al. The ADAMTS13-VWF axis is dysregulated in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(3):1801805.
- Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, Magaña MM, Liang NC, Soler X, et al. High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood*. 2009;114(9):1929-36.
- Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, Auger WR, Fedullo PF, Woods VL. Fibrin derived from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension is resistant to lysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(11):1270-75.
- Chibana H, Tahara N, Itaya N, Ishimatsu T, Sasaki M, Sasaki M, et al. Pulmonary artery dysfunction in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2017;17:30-2.
- Suntharalingam J, Machado RD, Sharples LD, Toshner MR, Sheares KK, Hughes RJ, et al. Demographic features, BMPR2 status and outcomes in distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax*. 2007;62(7):617-22.
- Kim NH, Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2012;21(123):27-31.

32. Quarck R, Nawrot T, Meyns B, Delcroix M. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(14):1211-8.
33. Jevnikar M, Montani D, Savale L, Seferian A, Jutant EM, Boucly A, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and totally implantable central venous access systems. *Eur Respir J*. 2021;57(1):2002208.
34. Auger WR, Kim NH, Trow TK. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med*. 2010;31(4):741-58.
35. Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(12):1605-13.
36. Klok FA, Barco S, Konstantinides SV, Darteville P, Fadel E, Jenkins D, et al. Determinants of diagnostic delay in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the European CTEPH Registry. *Eur Respir J*. 2018;52(6):1801687.
37. Auger WR, Fedullo PF, Moser KM, Buchbinder M, Peterson KL. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology*. 1992;182(2):393-8.
38. Xi XY, Gao W, Gong JN, Guo XJ, Wu JY, Yang YH, et al. Value of 18F-FDG PET/CT in differentiating malignancy of pulmonary artery from pulmonary thromboembolism: a cohort study and literature review. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35(7):1395-403.
39. Ortiz-Bautista C, Alonso-Charterina S, Escribano-Subías P. Mediastinitis fibrosante, una entidad clínica poco frecuente que recuerda a una hipertensión pulmonar tromboembólica. *Med Clin*. 2016;147(3):130-1.
40. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(1):97-103.
41. Cerdà P, Becattini C, Iriarte A, Hernández JC, Corbella X, Riera-Mestre A. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in antiphospholipid syndrome: a meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2020;79:43-50.
42. Humbert M, Simonneau G, Pittrow D, Delcroix M, Pepke-Zaba J, Langleben D, et al. Oral anticoagulants (NOAC and VKA) in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2022;41(6):716-21.
43. Nagel C, Prange F, Guth S, Herb J, Ehlken N, Fischer C, et al. Exercise training improves exercise capacity and quality of life in patients with inoperable or residual chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PLoS One*. 2012;7(7):e41603.
44. Nagel C, Nasereddin M, Benjamin N, Egenlauf B, Harutyunova S, Eichstaedt CA, et al. Supervised Exercise Training in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension as Early Follow-Up Treatment after Pulmonary Endarterectomy: A Prospective Cohort Study. *Respiration*. 2020;99(7):577-88.
45. Guth S, D'Armini AM, Delcroix M, Nakayama K, Fadel E, Hoole SP, et al. Current strategies for managing chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the worldwide prospective CTEPH Registry. *ERJ Open Res*. 2021;7(3):00850-2020.
46. Martínez-Santos P, Velázquez-Martín MT, Barberà JA, Fernández Pérez C, López-Meseguer M, López-Reyes R, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Spain: a decade of change. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(5):384-92.
47. Newnham M, Hernández-Sánchez J, Dunning J, Ng C, Tsui S, Bunclark K, et al. Age should not be a barrier for pulmonary endarterectomy in carefully selected patients. *Eur Respir J*. 2017;50(6):1701804.
48. Hsieh WC, Jansa P, Huang WC, Nižnanský M, Omara M, Lindner J. Residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy: A meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;156(3):1275-87.
49. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D'Armini AM, Snijder R, et al. Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. *Circulation*. 2016;133(9):859-71.
50. Cannon JE, Su L, Kiely DG, Page K, Toshner M, Swietlik E, et al. Dynamic Risk Stratification of Patient Long-Term Outcome After Pulmonary Endarterectomy: Results From the United Kingdom National Cohort. *Circulation*. 2016;133(18):1761-71.
51. Ruijgrok D, Meijboom LJ, Nossent EJ, Boonstra A, Braams NJ, Van Wezenbeek J, et al. Persistent exercise intolerance after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2020;55(6):2000109.
52. Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, Berman M, Treacy CM, Cannon JE, et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1635-45.
53. Olsson KM, Wiedenroth CB, Kamp JC, Breihecker A, Fuge J, Krombach GA, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience. *Eur Respir J*. 2017;49(6):1602409.
54. Brenot P, Jaïs X, Taniguchi Y, García Alonso C, Gerardin B, Mussot S, et al. French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(5):1802095.
55. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):319-29.
56. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J*. 2015;45(5):1293-302.
57. Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G, Torbicki A, Skoro-Sajer N, Campean IA, et al. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(3):239-48.
58. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, Fedullo P, Howard LS, Jaïs X, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(10):785-94.
59. Jaïs X, Brenot P, Bouvaist H, Jevnikar M, Canuet M, Chabanne C, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(10):961-71.
60. Faccioli E, Dell'Amore A. End-stage chronic thromboembolic pulmonary hypertension: is there still room for lung transplantation? -the past, the present and the future. *Ann Cardiothorac Surg*. 2022;11(2):161-2.

