

Editorial

El tratamiento de elección en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica: la tromboendarterectomía pulmonar



The treatment of choice in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Pulmonary thromboendarterectomy

Manuel Pérez Guillén

Servicio Cirugía Cardíaca, Hospital Universitario y Politécnico de La Fe, Valencia, España

La hipertensión tromboembólica crónica (HPTEC) es una de las mayores causas de hipertensión pulmonar (HP), y aunque es tal vez la más desconocida e infradiagnosticada en nuestro medio, su gran importancia radica en que, a diferencia de otras formas de HP, es potencialmente curable con un tratamiento quirúrgico, la tromboendarterectomía pulmonar (TEA). Actualmente la HPTEC se incluye dentro del grupo 4 de la clasificación de HP según se estableció en la última actualización en Niza en 2013¹. Esta clasificación fue recientemente modificada en la última versión de la guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la HP publicada por la *European Society of Cardiology* y la *European Respiratory Society* en 2015².

La HPTEC aparece hasta en un 75% de los casos según el registro europeo³, como complicación tras un episodio de embolismo pulmonar (EP) agudo no resuelto completamente, pero en un 20-30% de los casos de HPTEC no se encuentra este antecedente de EP, ni tampoco episodios sintomáticos de trombosis venosa profunda. Se especula que en estos casos se podría producir una trombosis de la arteria pulmonar *in situ* relacionado con fenómenos inmunológicos e inflamatorios de la propia pared vascular⁴⁻⁶. Un factor que también parece desempeñar un papel crucial en la fisiopatología de esta enfermedad son las alteraciones de la hemostasia. En el estudio de Bonderman et al.⁷, con 687 pacientes estudiados, se encontró en un 28% de los casos algún tipo de coagulopatía protrombótica que incluía, entre otros, déficit de proteína C y S, síndrome antifosfolipídico y mutaciones del factor V de Leiden. De un modo u otro la existencia de este material trombótico organizado intraluminalmente va a provocar una obstrucción del lecho vascular pulmonar que, progresivamente, genera un incremento de las resistencias vasculares pulmonares (RVP). Este aumento de las RVP es el responsable de que se produzca una HP que va a condicionar, en los grados más evolucionados, una insuficiencia cardíaca derecha.

Para catalogar a una HP como HPTEC se requiere, en primer lugar, haber mantenido al paciente durante 3 meses con un tratamiento anticoagulante eficaz y, tras este periodo, objetivar mediante un cateterismo derecho una HP precapilar (presión pulmonar media ≥ 25 mm Hg con una presión capilar pulmonar ≤ 15 mm Hg). En segundo lugar debe presentar en las pruebas de imagen (angioTAC, resonancia magnética y/o angiografía pulmonar) lesiones compatibles con la enfermedad tromboembólica pulmonar⁸ (irregularidades intimaes, estenosis u oclusiones

completas de arterias pulmonares principales, lobares y/o segmentarias, membranas...).

Historia de la tromboendarterectomía pulmonar

En 1931 John Gibbon, tras ser testigo de la muerte de un paciente a su cargo por un embolismo pulmonar agudo, tuvo la idea de desarrollar algún dispositivo capaz de poder extraer la sangre desoxigenada para oxigenarla y retornarla al paciente dentro del sistema arterial, y así poder realizar una embolectomía pulmonar con éxito. Por tanto, como curiosidad histórica, podríamos decir que la necesidad de una tromboendarterectomía pulmonar fue el impulso del desarrollo de la máquina de circulación extracorpórea por parte del Dr. Gibbon⁹. Muchos años antes, en 1908, el Dr. Trendelenburg¹⁰, en Leipzig, publicó una pequeña serie de 3 pacientes en los que realizó una embolectomía pulmonar por un EP agudo a través de una toracotomía izquierda. Sin el soporte de una circulación extracorpórea es evidente que se trataba de un procedimiento extremadamente complejo y con una mortalidad extrema (de hecho, los 3 pacientes fallecieron) y justamente por esto solo se realizó en pacientes críticos. No fue hasta 1924 cuando el Dr. Martin Kirschner¹¹ (un antiguo discípulo de Trendelenburg) describe el primer caso exitoso usando este procedimiento.

En 1961 Cooley et al.¹² publican el primer caso de embolectomía pulmonar en un EP agudo bajo circulación extracorpórea, pero durante las 2 décadas siguientes el procedimiento se realiza de forma esporádica dado sus malos resultados. De hecho, Chitwood et al.¹³ revisan en un artículo de 1984 la experiencia global hasta ese momento, hallando solo 85 casos publicados en la literatura con una mortalidad del 22%. La técnica se fue perfeccionando a lo largo de la década de los 80 gracias, en parte, a la centralización de la enfermedad en centros de referencia, pudiendo así acumular un gran número de pacientes que permitió adquirir la experiencia necesaria para mejorar los resultados iniciales y estandarizar tanto la técnica quirúrgica como el manejo postoperatorio. La estandarización del procedimiento de TEA, tal y como lo conocemos hoy en día, fue desarrollado sobre todo por el grupo del Dr. Jamieson en San Diego (California) que es actualmente el centro de referencia para este tipo de enfermedad y el que más experiencia acumulada presenta mundialmente¹⁴.

Epidemiología de la hipertensión tromboembólica crónica

El EP presenta una incidencia variable según los distintos estudios realizados. En nuestro país, en una revisión publicada por

Correo electrónico: manupegui@yahoo.es

De Miguel et al.¹⁵, se estima una incidencia de unos 33 casos por 100.000 habitantes en 2011. En Estados Unidos¹⁶ esta cifra es mucho mayor, llegando a alcanzar los 112 casos por 100.000 habitantes. En todo caso esta diferencia de cifras depende en gran medida de cuáles son los criterios de diagnóstico y de la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, así que debemos tomarlas con cautela. Como hemos visto anteriormente la HPTEC se desarrolla, aunque no siempre, tras un episodio de EP sintomático, pero también pueden darse casos tras EP asintomáticos y que progresan hacia una HPTEC, lo que hace aún más complejo establecer claramente una incidencia de HPTEC tras una EP. Se estima, de forma aproximada y con importantes variaciones entre estudios^{6,17}, que entre un 0,5% y un 9% de los pacientes que sufren un episodio de EP van a desarrollar finalmente una HPTEC.

Independientemente de la incidencia real tras un EP, la HPTEC sigue siendo una enfermedad infradiagnosticada, lo que supone un importante problema de salud pública, dado que, como hemos señalado antes, aunque es una causa potencialmente curable de HP, si estos pacientes no se tratan adecuadamente presentan un pronóstico sombrío y con una reducción importante de su calidad de vida. En el estudio REHAP¹⁸ se encontró que la supervivencia a 3 años de los pacientes con HPTEC era del 90% para los sometidos a una TEA, mientras que esta cifra bajaba hasta el 83% para aquellos que recibían tratamiento médico. Es importante también recordar que la mortalidad de los pacientes sin tratamiento es proporcional a la severidad de la HP en el momento del diagnóstico. Riedel et al.¹⁹, en un estudio donde siguieron la evolución de 147 pacientes con HP, encontraron que la supervivencia de los pacientes con PAPm > 30 mm Hg era de un 30% a los 5 años y de aquellos con PAPm > 50 mm Hg tan solo de un 10%.

Tromboendarterectomía pulmonar: técnica quirúrgica y selección de los pacientes

Según la última versión de la guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar, publicada por la *European Society of Cardiology* y la *European Respiratory Society* en 2015², la tromboendarterectomía pulmonar es el procedimiento de elección (recomendación clase I) en los pacientes con HPTEC, ya que es el único tratamiento que ha demostrado aumentar significativamente la supervivencia. A pesar de estas recomendaciones, la TEA sigue siendo un procedimiento poco frecuente en la gran mayoría de los centros con cirugía cardíaca principalmente por varios motivos: por ser una técnica agresiva que requiere de periodos intermitentes de parada circulatoria con hipotermia profunda, por presentar un manejo postoperatorio complejo y, por último, por la dificultad en muchos casos de establecer correctamente la operabilidad de los pacientes con HPTEC.

Aunque la técnica quirúrgica puede variar de un centro a otro, la mayoría de grupos siguen realizando la TEA según como se describió por el grupo de San Diego^{20,21}. Tras una esternotomía media se establece una circulación extracorpórea con canulación arterial en la aorta ascendente y canulación venosa bicava, y se inicia el descenso de la temperatura sistémica hasta alcanzar unos 18-20 °C, temperatura que permite periodos de aproximadamente 20 minutos de parada circulatoria con hipotermia profunda (PCHP) sin perfusión cerebral con bastante seguridad. Tras la arteriotomía pulmonar derecha se inicia la endarterectomía a través de la capa media de la arteria, y es crucial en este momento identificar el plano correctamente para evitar la perforación de la arteria pulmonar. Se realiza la PCHP cuando empezamos a tener dificultades de visión por el retorno venoso proveniente de las arterias bronquiales. La PCHP se limita a intervalos de 20 minutos, que es generalmente suficiente para realizar la tromboendarterectomía de cada arteria pulmonar. Entre ambos periodos de PCHP se reinicia

la circulación extracorpórea durante unos 10 minutos, tiempo que se suele aprovechar para cerrar la arteriotomía. Lo más frecuente es que la TEA sea un procedimiento bilateral, iniciándose generalmente en el árbol pulmonar derecho para finalizar en el lado izquierdo. Si hubiera algún otro procedimiento concomitante a realizar (revascularización coronaria, sustitución valvular...), este se suele completar durante el proceso de recalentamiento.

La mortalidad quirúrgica de este procedimiento suele ser alta, pero disminuye conforme aumenta la experiencia del grupo quirúrgico y del manejo postoperatorio. En Europa la mortalidad hospitalaria es inferior al 4,7%, e incluso menor en centros con experiencia^{2,4}. En el registro internacional²² la mortalidad fue disminuyendo según el volumen de TEA realizadas por centro: los grupos con más de 50 TEA/año presentaban una mortalidad del 3,4%, aquellos con 11-50 TEA/año una mortalidad del 4,5% y los grupos que realizaban entre uno y 10 casos por año presentaban una mortalidad cercana al 9%. El propio grupo de San Diego¹⁴, revisando la mortalidad de su serie, presentó una mortalidad del 2,2% en sus últimos 500 casos, que contrasta con el 5,2% en los 1.000 casos precedentes.

Además de la experiencia quirúrgica del grupo, otro factor importante para reducir la morbilidad es la adecuada elección de los pacientes con HPTEC. No todos los casos son candidatos a una TEA, y en muchas ocasiones determinar la operabilidad de estos pacientes es una decisión compleja. En las últimas guías de HP se establecen unos criterios para la elección adecuada de los pacientes que van a ser sometidos a una TEA. Por un lado, deben cumplir unos criterios generales, como son la presencia de síntomas (clase funcional II-IV de la Organización Mundial de la Salud) y la ausencia de comorbilidades importantes (disfunción ventricular izquierda severa, EPOC avanzada, fragilidad...). Por otro lado, para considerarlo un candidato óptimo para una TEA, el paciente debe tener suficiente material trombótico accesible quirúrgicamente, esto es, en las arterias principales, lobares o segmentarias. Jamieson y su grupo describieron un sistema de clasificación²³ según la localización anatómica de la enfermedad tromboembólica que presentan estos pacientes, y que catalogaba a los pacientes según este criterio en 4 tipos. Esta clasificación tiene implicaciones importantes, dado que el tipo 1 (enfermedad predominantemente proximal) es quirúrgicamente muy accesible, y por tanto de menor dificultad quirúrgica y con mejores resultados que en el grupo 4, que sería el extremo opuesto (enfermedad distal), con ausencia prácticamente total de material accesible intraluminalmente, y por tanto deberían ser catalogados como inoperables.

La edad no es un criterio para contraindicar la cirugía por sí misma, pero es evidente que el riesgo quirúrgico aumenta conforme lo hace la edad y, por tanto, debemos sopesar este dato teniendo en cuenta, por ejemplo, que en pacientes octogenarios se triplica la mortalidad, con una supervivencia a largo plazo del 50%. Tampoco hay un umbral absoluto para las RVP ni un dato de disfunción del ventrículo derecho que determine la exclusión de un paciente para someterse a una TEA. Sin embargo, debemos saber que a mayor RVP evidentemente va a existir mayor riesgo quirúrgico; de hecho el grupo de San Diego¹⁴ presenta una mortalidad del 4,1% en pacientes con RVP > 1.000 dyn s·cm⁻⁵ mientras que cuando estas RVP son < 1.000 dyn s·cm⁻⁵ la mortalidad desciende hasta el 1,6%. En el registro internacional²⁴ los pacientes con RVP > 1.200 dyn s·cm⁻⁵ presentaron 3 veces más mortalidad hospitalaria que aquellos con RVP entre 400 y 800 dyn s·cm⁻⁵. Independientemente del valor absoluto de las RVP preoperatorias, que como hemos visto es un factor de riesgo independiente para mortalidad quirúrgica, es casi más importante que exista una adecuada proporcionalidad entre la cantidad de material trombótico accesible quirúrgicamente y la repercusión hemodinámica en RVP que presenta el paciente (descartando así la existencia de una vasculopatía distal que predomine en el cuadro de HP). Siguiendo las

últimas guías de HP², en los casos que se considere un paciente con HPTEC como técnicamente inoperable, deberíamos contemplar el uso del tratamiento con riociguat y/o la angioplastia pulmonar con balón.

En el estudio CHEST²⁵ se evaluó la eficacia y seguridad del riociguat (un estimulador de la guanilato ciclasa soluble) durante 16 semanas de tratamiento en 261 pacientes con HPTEC inoperables o intervenidos con HP persistente. Se comprobó, respecto a los pacientes que recibieron placebo, una mejoría significativa ($p < 0,0001$) en la prueba de marcha de 6 minutos con un aumento medio de 39 m con respecto al valor basal y una diferencia media calculada de $246 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ en la RVP ($p < 0,001$). El estudio CHEST demuestra por primera vez la eficacia de un tratamiento médico en el tratamiento de la HPTEC, y por tanto es el único fármaco autorizado para el tratamiento específico en estos pacientes. Por esto, en las actuales guías² de HP se recomienda el uso del riociguat, con un grado de indicación clase I, para el tratamiento de pacientes sintomáticos clasificados como HPTEC persistente tras una TEA o HPTEC considerados inoperables.

La primera serie de pacientes tratados con angioplastia pulmonar con balón fue publicada por Feinstein²⁶ en 2001. Se sometió a dilatación de las arterias pulmonares a 18 pacientes con HPTEC inoperables, y aunque los resultados hemodinámicos fueron prometedores, con un descenso significativo de la PAPm de $43,0 \pm 12,1$ a $33,7 \pm 10,2 \text{ mm Hg}$ ($p = 0,007$), las complicaciones observadas en 11 pacientes con edema pulmonar de reperfusión limitaron la generalización de su uso. En los últimos años este procedimiento se ha ido perfeccionando y desarrollando, sobre todo en varios centros japoneses^{27,28}, que gracias al uso de balones más pequeños, y con sesiones donde únicamente se dilatan uno o 2 segmentos vasculares por acto, consiguen disminuir la incidencia del edema pulmonar de reperfusión. Esto hace de la angioplastia pulmonar con balón un procedimiento meticuloso, y que requiere de casi 5 sesiones por paciente, pero que supone una opción a tener en cuenta en algunos casos con HPTEC inoperables. Según las guías actuales, la angioplastia con balón se debería llevar a cabo solo en centros con experiencia en el manejo de estos pacientes, en casos inoperables o con un cociente riesgo/beneficio desfavorable para la TEA (indicación IIb).

La experiencia del 12 de Octubre

En el presente número de CIRUGÍA CARDIOVASCULAR la Dra. López Gude²⁹ y sus compañeros del Hospital 12 de Octubre nos presentan su experiencia, a lo largo de los últimos 20 años, en el manejo de la HPTEC. Centro de referencia a nivel nacional para este tipo de enfermedad, el interés del presente trabajo de los compañeros del 12 de Octubre radica, entre otros muchos motivos, por ser la serie española publicada más extensa hasta el momento y, además, con unos resultados excelentes, fruto de la experiencia acumulada en estas 2 últimas décadas y totalmente equiparables a las grandes series publicadas internacionalmente^{14,24,30}.

En este artículo no solo nos describen sus resultados quirúrgicos, mostrando cómo la experiencia del grupo ha hecho disminuir la mortalidad de un 13% (6/46) durante la curva de aprendizaje, hasta un 2% (2/97) en los últimos años, sino que además comparan la evolución de los pacientes intervenidos con respecto a aquellos que se consideraron inoperables y, aunque salvando las limitaciones que conlleva comparar 2 grupos de poblaciones con HPTEC distintas, nos sirve para afianzarnos en la idea de que el tratamiento de elección en los enfermos con HPTEC es la TEA, tal y como lo refrenda la experiencia global de los grupos que realizan esta técnica. La mortalidad del grupo quirúrgico fue significativamente mejor (11%) que en el grupo bajo tratamiento médico exclusivamente (27%), y en análisis multivariable la TEA fue el factor independiente predictor de supervivencia más importante en la serie. Es por tanto

de máxima importancia seleccionar correctamente qué pacientes pueden someterse a una TEA y cuáles vamos a clasificar como inoperables. La TEA, como ya hemos comentado antes, está establecida como una recomendación de clase I para la HPTEC en la actual guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la HP, y no deberíamos rechazar a ningún paciente en función de grados severos de disfunción del ventrículo derecho o resistencias pulmonares. Está claro que la valoración de estos pacientes, tal y como recomiendan las guías actuales, debe llevarse a cabo por un grupo multidisciplinar y de expertos en HPTEC. La mayoría de los pacientes se rechazan en función de la accesibilidad quirúrgica y de comorbilidades graves asociadas, pero este último supuesto es infrecuente (supone solo un 12% de los pacientes rechazados para cirugía por el grupo del 12 de Octubre), así que es importante que el paciente sea valorado por un equipo con experiencia en HPTEC. En el estudio CHEST-1, un estudio multicéntrico y aleatorizado que evaluaba, como comentamos antes, la eficacia del riociguat frente a placebo en pacientes clasificados como inoperables, un 22% de los pacientes inicialmente inoperables fueron recategorizados como quirúrgicos tras ser reevaluados por un centro de referencia en HPTEC. Conforme la experiencia del grupo aumenta, el porcentaje de pacientes clasificados como inoperables va disminuyendo, dado que lesiones inicialmente inaccesibles o complejas se van considerando más plausibles según aumenta el volumen de casos y mejoran los resultados quirúrgicos y el manejo postoperatorio; así ocurre también en la experiencia del 12 de Octubre, donde se pasó de indicar TEA en el 44% de los pacientes con HPTEC remitidos para valoración durante la curva de aprendizaje a un 58% en los últimos años. También es importante señalar del artículo de López Gude, que además de la realización de una TEA, se encontraron otros factores independientes de supervivencia, como son la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos, el antecedente de EP previa, las RVP prequirúrgicas y la ausencia de antecedente de cáncer en la historia clínica.

Entre los hallazgos interesantes de este artículo respecto al grupo no quirúrgico es importante señalar que, a pesar de no existir una diferencia estadísticamente significativa, la supervivencia de los pacientes no quirúrgicos ha ido aumentando desde los primeros años de la serie, reflejo de la mejoría en el manejo y tratamiento médico de estos pacientes por un grupo multidisciplinar que va adquiriendo experiencia. Por último, señalar que en el análisis comparativo no se han tenido en cuenta los pacientes sometidos a angioplastia pulmonar con balón (23 pacientes del grupo no quirúrgico) y que durante el periodo de estudio no se encontraba disponible el riociguat. Es esperable que la evolución de los pacientes no quirúrgicos mejore en un futuro próximo, conforme se adquiera experiencia y se perfeccione aún más la técnica de la angioplastia pulmonar con balón y gracias al uso del riociguat.

Así pues, los excelentes resultados que se presentan en el trabajo de López Gude et al. resaltan el beneficio de la cirugía con respecto al tratamiento médico en la HPTEC, y remarcan la TEA como el procedimiento de elección en el tratamiento de estos pacientes con HPTEC.

Por último, felicitar a los compañeros del 12 de Octubre por su excelente trabajo y animar a todos a leer con detenimiento este interesante artículo que se nos presenta en este número de nuestra revista.

Bibliografía

1. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D34–41.
2. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis, treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2015;37:67–119.

3. 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;124:1973–81.
4. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Darteville P, Jansa P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D92–99.
5. Hoeper MM, Madani MM, Nakanishi N, Meyer B, Cebotari S, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2014;2:573–82.
6. Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2014;130:508–18.
7. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers HJ, Jansa P, Lindner J., et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33:325–31.
8. Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:1605–13.
9. Gibbon JH, Hill JD. Part I. The development of the first successful heart-lung machine. *Ann Thorac Surg*. 1982;34:337–41.
10. Trendelenburg F. Ueber die operative Behandlung der Embolie der Lungenarterie. *Archiv für Klinische Chirurgie*. 1908;86:686–700.
11. Kirschner M. Ein durch die Trendelenburgsche operation geheilter fall von embolie der artien pulmonalis. *Arch Klin Chir*. 1924:312.
12. Cooley DA, Beall ACAJ, Alexander JK. Acute massive pulmonary embolism: Successful surgical treatment using temporary cardiopulmonary bypass. *JAMA*. 1961;177:283–6.
13. Chitwood WR, Sabiston DCWA. Surgical management of chronic pulmonary embolism. *Clin Chest Med*. 1984;5:507–36.
14. 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;94:97–103.
15. De Miguel-Diez J, Jiménez-García R, Jiménez D, Monreal M, Guijarro R, Otero R, et al. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *Eur Respir J*. 2014;44:942–50.
16. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: Evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med*. 2011;171:831–6.
17. Marshall PS, Kerr KM, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med*. 2013;34:779–97.
18. Del Pozo-Rivas R, Barberá-Mir JA. Results in chronic thromboembolic pulmonary hypertension from the Spanish prospective registry. III International CTEPH conference, Paris 2014. Disponible en: www.cteph-association.org
19. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Long term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*. 1982;81:151–8.
20. Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg*. 2000;37:165–252.
21. Madani MM, Jamieson SW. Pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic disease. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;11:264–74.
22. 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;133:859–71.
23. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, et al. Pulmonary endarterectomy: Experience, lessons learned in 1, 500 cases. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:1457–64.
24. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, et al. Surgical management, outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:702–9.
25. 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;369:319–29.
26. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Ferndandes SM, Landzberg MJ. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;103:10–3.
27. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T, et al. Percutaneous transluminal pulmonaryangioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5:756–62.
28. 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;5:748–55.
29. López Gude MJ, Santos Lozano A., Pérez de la Sota E., Centeno Rodríguez J., Pérez Vela JL, Velázquez MT, et al. Manejo de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Experiencia de un centro de referencia nacional. *Cir Cardiov*. 2018.
30. 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;133:1761–71.