

## Hipertensión pulmonar por tromboembolia crónica

### Documento de consenso

Nayeli Zayas,<sup>a</sup> Guadalupe Espitia,<sup>b</sup> Alicia Ramírez,<sup>c</sup> Julio Sandoval,<sup>d</sup> Tomás Pulido,<sup>a,\*</sup> Miguel Beltrán,<sup>e</sup> Guillermo Cueto,<sup>f</sup> Erick Domínguez,<sup>g</sup> Bernardo J. Fernández,<sup>h</sup> Héctor Glenn-Valdés,<sup>c</sup> Pedro Gutiérrez-Fajardo,<sup>i</sup> José Luis Hernández,<sup>j</sup> Carlos Jerjes-Sánchez Díaz,<sup>k</sup> Erick Kimura,<sup>l</sup> Mónica López,<sup>m</sup> Luis Meza,<sup>n</sup> Miguel Ángel Millán,<sup>o</sup> Andrés Palomar,<sup>p</sup> Ángel Ramos,<sup>q</sup> José Luis Sandoval<sup>r</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Cardioneumología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México.

<sup>b</sup>Servicio de Neumología, Hospital Primero de Octubre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México.

<sup>c</sup>Departamento de Fisiología Pulmonar, Unidad Médica de Alta Especialidad No. 34, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional del Norte, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>d</sup>Subdirección de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México.

<sup>e</sup>Servicio de Ecocardiografía, ISSSTECAli, Hospital Ángeles Tijuana, Tijuana Baja California, México.

<sup>f</sup>Departamento de Neumología, Hospital General de México, Ciudad de México, México.

<sup>g</sup>Hospital de Beneficencia Española, Puebla, Puebla, México.

<sup>h</sup>Departamento de Anestesiología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México.

<sup>i</sup>Laboratorio de Ecocardiografía, Hospital Bernardette, Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>j</sup>Servicio de Cardioneumología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México.

<sup>k</sup>Unidad de Investigación Clínica en Medicina, Hospital Zambrano-Helión, Tecnológico de Monterrey, Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>l</sup>Director, Centro CT Scanner Lomas Altas, Ciudad de México, México.

<sup>m</sup>Servicio de Neumología, Hospital de Alta Especialidad Bicentenario de la Independencia, Estado de México, México.

<sup>n</sup>Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospital Regional de Alta Especialidad Bicentenario de la Independencia, ISSSTE Tultitlán, Estado de México, México.

<sup>o</sup>Departamento de Cardiología, Hospital Naval, Secretaría de Marina, Ciudad de México, México.

<sup>p</sup>Clinica Lomas Altas, Hospital ABC, Ciudad de México, México.

<sup>q</sup>Terapia Intensiva Postquirúrgica, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México.

<sup>r</sup>Departamento de Urgencias, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, México.

#### PALABRAS CLAVE

Hipertensión pulmonar;  
Tromboembolia pulmonar crónica;  
Endarterectomía pulmonar;  
Angioplastia pulmonar percutánea con balón;  
México.

**Resumen.** La hipertensión pulmonar por tromboembolia crónica es una enfermedad de fisiopatología compleja y cuadro clínico inespecífico; por esta razón, muchas veces se establecen diagnósticos erróneos, entre ellos asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o hipertensión pulmonar idiopática, motivo por el cual el proceso diagnóstico debe considerar la presencia de la enfermedad, buscar los factores de riesgo y solicitar las pruebas diagnósticas confirmatorias. Por lo tanto, la atención de los pacientes debe ser multidisciplinaria e incluir herramientas diagnósticas de gran precisión y tratamientos médicos y quirúrgicos especiales para restablecer la función pulmonar. Aunque el tratamiento de esta enfermedad ofrece buenos resultados, es importante señalar que también implica un riesgo inherente de complicaciones que exige mayor destreza clínica y quirúrgica. En esta revisión de consenso se analizan los aspectos más relevantes de la patogenia, los métodos diagnósticos y los criterios de selección de los pacientes para determinar si son elegibles para cirugía (endarterectomía pulmonar), tratamiento médico o intervenciones como la angioplastia pulmonar percutánea con balón.

#### KEYWORDS

Pulmonary hypertension; Chronic pulmonary thromboembolism;  
Pulmonary endarterectomy;  
Balloon pulmonary angioplasty; Mexico.

#### Chronic thromboembolic pulmonary hypertension

#### Consensus document

**Abstract.** Chronic thromboembolic pulmonary hypertension is a disease with complex pathophysiology and a nonspecific clinical picture often leading to misdiagnosis of conditions such as asthma, chronic obstructive pulmonary disease or idiopathic pulmonary hypertension. The diagnosis of the disease requires a high level of suspicion, a thorough search for risk factors and the use of confirmatory diagnostic tests. Patients need therefore a multidisciplinary approach in a reference center with high precision diagnostic tools and medical and surgical treatments availability. Although the current treatment of this disease offers good outcomes in terms of quality of life and survival, it is important to know that also shows an inherent risk of complications that requires greater clinical and surgical skills. In this review, the most important issues about pathophysiology, diagnostic criteria, and patient selection criteria are analyzed to establish whether they are candidates or not to surgery (endarterectomy) or medical treatment and interventions such as pulmonary percutaneous transluminal pulmonary angioplasty.

## Introducción

La hipertensión pulmonar por tromboembolia crónica (HPTEC) es una forma de hipertensión pulmonar secundaria a un episodio no resuelto tromboembólico en las arterias pulmonares.<sup>1</sup> Mediante cateterismo cardíaco, la HPTEC se define como una presión arterial pulmonar media (PAPM)  $\geq 25$  mmHg, presión capilar pulmonar (PCP)  $\leq 15$  mmHg,<sup>2</sup> aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar  $> 3$  unidades Wood, defectos gammagráficos persistentes de la perfusión pulmonar y signos indirectos de tromboembolismo pulmonar observados por tomografía computarizada multidetector (TCMD), resonancia magnética (RM) o angiografía convencional después de tres meses de anticoagulación eficaz.<sup>2,3</sup>

**Punto de consenso:** la HPTEC se define por la presencia de datos clínicos, electrocardiográficos y hemodinámicos de hipertensión pulmonar con signos indirectos de tromboembolia pulmonar crónica por tomografía axial computarizada o angiografía pulmonar y defectos perfusorios persistentes en el gammagrama V/Q después de al menos tres meses de anticoagulación efectiva y luego de un episodio de tromboembolia pulmonar aguda.

La incidencia de la HPTEC varía de 0.5 a 3.8% en pacientes con un episodio tromboembólico agudo<sup>4</sup> y se incrementa hasta 9.5% en enfermos con tromboembolia pulmonar (TEP) de repetición.<sup>2,3,5</sup> Se calcula que la prevalencia es de 11 a 109 casos por millón y que 25 a 63% de los individuos tienen el antecedente TEP aguda.<sup>3</sup>

La HPTEC es una complicación poco frecuente del tromboembolismo pulmonar y una de las pocas formas curables de la hipertensión pulmonar mediante endarterectomía pulmonar en pacientes aptos para este procedimiento, aunque en aquéllos no elegibles la enfermedad es susceptible de tratamiento médico o intervencionista con resultados favorables.

La HPTEC no se conoce todavía por completo y su diagnóstico implica un retraso de varios años a partir del inicio de los síntomas. Por consiguiente, es necesario sistematizar tanto el abordaje diagnóstico como la referencia temprana a un centro experto para instituir un tratamiento óptimo. Ante esta necesidad, el Primer Consenso Mexicano sobre Hipertensión Pulmonar por Tromboembolia Crónica creó este documento con los objetivos de establecer los criterios diagnósticos de la HPTEC, determinar los lineamientos y criterios de selección para los enfermos sometidos a endarterectomía pulmonar, identificar a los individuos no elegibles para tratamiento quirúrgico y delinean los criterios para el tratamiento alternativo, como el farmacológico y el intervencionista.

## Fisiopatología y evolución natural de la enfermedad

En la mayor parte de los casos de TEP aguda, la resolución del coágulo es total. Sin embargo, puede ocurrir una resolución parcial con residuos mínimos y restauración del estado hemodinámico.<sup>6</sup> La HPTEC sobreviene cuando el lecho vascular pulmonar queda obstruido más de 40%.<sup>1</sup> Aunque no se conocen por completo los mecanismos que impiden la resolución

del coágulo, el estudio de muestras de endarterectomía ha demostrado ausencia o escasez de nuevos vasos en el trombo. La recanalización observada en la resolución normal de un coágulo es un proceso basado en la angiogénesis.<sup>7</sup> Lo anterior sustenta la hipótesis de la inhibición de la angiogénesis normal o una angiogénesis defectuosa como causa de la HPTEC.

Otra teoría interesante sugiere la presencia de un fibrinógeno resistente a la lisis, probablemente causado por alteraciones fibrinolíticas o mutaciones en el gen del fibrinógeno.<sup>7</sup> El estudio de la vía fibrinolítica demuestra un aumento del inhibidor del activador del plasminógeno y una disminución del activador del plasminógeno tisular, lo cual indica que la interacción del endotelio con el trombo podría estar alterada en términos fenotípicos. Una característica del trombo establecido es la presencia de miofibroblastos, si bien se desconoce si tienen un efecto positivo en la reparación fibrotica. En los pacientes con HPTEC se han identificado cinco variantes de fibrinógeno, con la correspondiente mutación genética heterocigota y dos polimorfismos en el gen *HLA-B\*5001* positivo; pese a que estas mutaciones tienen una posible intervención causal, no se ha establecido el efecto en la génesis de la HPTEC.<sup>1,3</sup>

La inflamación también juega un papel importante. Estudios *in vitro* demuestran un incremento de la concentración de proteína C reactiva y del factor de von Willebrand (FvW).<sup>6,7</sup> En realidad, este aumento de la proteína C reactiva se correlaciona con la gravedad de la enfermedad determinada clínicamente con la clase funcional propuesta por la *New York Heart Association* (NYHA) y la prueba de caminata de seis minutos.<sup>3</sup> Existe también una correlación entre las concentraciones de la proteína quimiotáctica de monocitos 1 y las resistencias vasculares pulmonares<sup>7</sup> y otros cambios hemodinámicos observados en los individuos con HPTEC.<sup>3,8</sup> En las muestras de endarterectomía también se ha identificado una cifra elevada del factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) y la interleucina 6.<sup>3</sup>

Otra vía fisiopatológica la constituye el daño microvascular localizado en el lecho vascular no obstruido y en los vasos distales a la obstrucción crónica.<sup>6,7</sup> Este daño microvascular se caracteriza por lesiones vasculares muy similares a las encontradas en otras formas de HP, como la hipertensión arterial pulmonar (HAP) idiopática.<sup>3</sup>

Los pacientes con HPTEC no tienen los factores de riesgo hereditarios habituales para trombosis aguda, como la deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteínas C y S, o mutaciones de la protrombina y del factor V de Leiden. Por otro lado, sí muestran una mayor concentración del factor VIII, anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina. Asimismo, existen alteraciones clínicas relacionadas con la persistencia del trombo, entre ellas tromboembolia aguda extensa y anticoagulación inadecuada, tumores malignos, enfermedad inflamatoria sistémica, síndrome anticardiolipinas, tratamiento de reemplazo tiroideo, derivación ventriculoauricular para hidrocefalia y esplenectomía previa.<sup>3,9</sup>

## Diagnóstico

Al igual que otras formas de hipertensión pulmonar, los pacientes refieren síntomas inespecíficos después de un periodo

llamado “luna de miel”, que consiste en la relativa ausencia de síntomas durante los tres a seis meses posteriores a un episodio agudo de embolia pulmonar mientras reciben anticoagulación eficaz.<sup>7</sup> La existencia de disnea de esfuerzo, dolor torácico, síncope o presíncope durante esfuerzo en un individuo con antecedente de trombosis venosa o TEP aguda sugiere con solidez el diagnóstico de HPTEC.<sup>6,10-12</sup>

Debido a la naturaleza inespecífica de los síntomas de HPTEC, muchos pacientes, sin antecedentes de trombosis venosa o TEP aguda, han recibido el diagnóstico inicial de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión arterial pulmonar idiopática u otras enfermedades pulmonares. En promedio, transcurren 14 meses entre el inicio de los síntomas y el establecimiento del diagnóstico. Por lo tanto, para determinar el diagnóstico de HPTEC el primer paso consiste considerar la enfermedad, identificar factores de riesgo adjuntos y un proceso escalonado de estudios que permitan delinear el estado anatomofuncional de la circulación pulmonar y el ventrículo derecho, y el gammagrama ventilatorio-perfusion (VQ). La segunda etapa es confirmatoria y requiere un angiograma pulmonar de alta calidad para localizar los trombos y cateterismo cardiaco derecho simultáneo para estadificar la gravedad de la enfermedad. En la tercera etapa se determina la posibilidad de indicar tratamiento quirúrgico según sea la evaluación global y multidisciplinaria del riesgo, incluidos el estado funcional y hemodinámico del paciente, las comorbilidades y la experiencia del equipo quirúrgico.<sup>7</sup>

## Presentación clínica

Como se señaló con anterioridad, en las etapas tempranas de la enfermedad el diagnóstico es difícil debido a que los signos y síntomas son inespecíficos o no se han presentado aún. El síntoma característico es la disnea durante el ejercicio y, en etapas más avanzadas, puede haber fatiga, síncope e insuficiencia cardiaca derecha.<sup>5,13</sup> Con excepción de la posible presencia de signos de insuficiencia venosa o síndrome posflebitico en miembros inferiores o de la potencial auscultación de soplos vasculares en campos pulmonares, la exploración física es indistinguible respecto de otras formas de HP, como la HAP idiopática. Es preciso efectuar el diagnóstico diferencial entre HPTEC, hipertensión arterial pulmonar y tromboembolia pulmonar aguda.<sup>5,7,13</sup> La sospecha diagnóstica de HPTEC aumenta en la medida en que el individuo posee un mayor número de factores de riesgo (Tabla 1).<sup>10-14</sup>

## Estudios de gabinete

La radiografía simple de tórax, al igual que el electrocardiograma (ECG), puede revelar anomalías que sugieren hipertensión pulmonar<sup>5,13</sup> y en ocasiones son el primer indicio para sospechar el diagnóstico; sin embargo, en muchos casos puede ser normal. La radiografía de tórax muestra, además de cardiomegalia de grado variable, la prominencia del tronco de la arteria pulmonar y sus ramas; en algunos casos pueden observarse áreas de hipovascularización e infiltrados triangulares periféricos indicativos de infartos pulmonares. Al igual que en otras formas de HP, el ECG muestra en

**Tabla 1. Factores de riesgo para tromboembolismo pulmonar**

### 1. Enfermedades crónicas

- Infección de electrodos de marcapasos o desfibriladores
- Esplenectomía
- Cáncer
- Tratamiento de reemplazo hormonal tiroideo
- Trastornos inflamatorios (p. ej., enfermedad inflamatoria intestinal)

### 2. Factores específicos de tromboembolismo pulmonar

- TEP recurrente o no provocado
- TEP con grandes defectos de perfusión
- Jóvenes o adultos mayores al momento del diagnóstico de TEP
- PSAP > 50 mmHg al momento del diagnóstico de TEP
- HP persistente detectada por ecografía seis meses después del episodio agudo de TEP

### 3. Factores genéticos

- Grupo sanguíneo diferente del O
- Polimorfismos HLA
- Fibrinólisis endógena anormal

### 4. Factores protrombóticos

- Anticoagulante lúpico o anticuerpos antifosfolípidos
- Elevación del FVIII
- Disfibrinogenemia

Abreviaturas: FVIII, factor VIII; HLA, antígeno leucocitario humano; PSAP, presión sistólica arterial pulmonar; TEP, tromboembolismo pulmonar.

la HPTEC grados variables de hipertrofia ventricular derecha y presenta onda T negativa en V<sub>1</sub>-V<sub>4</sub> en 62% de los pacientes y desviación del eje a la derecha en 50% de los enfermos.<sup>5,10,13</sup> Los hallazgos más comunes son desviación del eje QRS hacia la derecha, signos de hipertrofia del VD con ondas R monofásicas en V<sub>1</sub> y ondas S persistentes en V<sub>5</sub>-V<sub>6</sub>, datos de sobrecarga de VD con inversión de ondas T en precordiales derechas o bloqueo de rama derecha, y crecimiento auricular derecho.

El ecocardiograma es fundamental en el proceso diagnóstico de todas las formas de HP. Es un método simple no invasivo que calcula la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) y valora la estructura y función cardíacas. Se sospecha hipertensión pulmonar cuando se demuestra una velocidad de regurgitación tricúspide > 2.8 m/s y otros hallazgos ecocardiográficos (Tabla 2).<sup>5,11,13</sup> La ecocardiografía Doppler puede mostrar de forma inicial la existencia de enfermedad cardíaca izquierda (valvular o miocárdica) como causa de la HP. Asimismo, puede delinear la existencia de defectos septales congénitos y su repercusión como causa de HAP adjunta y, por último, establece el grado de repercusión de la HP sobre el hemicardio derecho al mostrar hipertrofia o dilatación de las cavidades derechas y parámetros funcionales importantes, como el desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo, conocido internacionalmente como TAPSE (*tricuspid annular plane systolic excursion*) y que representa el grado de disfunción del ventrículo derecho y el desplazamiento del anillo tricuspídeo, el cual es casi siempre > 20 mm. Los pacientes

**Tabla 2.** Hallazgos ecocardiográficos de hipertensión pulmonar con regurgitación tricuspídea

Ventrículos	Arteria pulmonar	Vena cava inferior y aurícula derecha
Radio VD/VI > 1.0	Tiempo de aceleración de gasto de VD < 105 ms	Diámetro de VCI > 21 mm con disminución del colapso inspiratorio (< 50%) a la inspiración
Abombamiento del tabique interventricular (índice de excentricidad VI > 1.1 en sístole o diástole)	Velocidad de regurgitación de la válvula pulmonar > 2.2 m/s Diámetro > 25 cm	Área de AD (final de sístole) > 18 cm <sup>2</sup>

Abreviaturas: AD, aurícula derecha; VCI, vena cava inferior; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo. Adaptado de Galiè N, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J and Eur Resp J 2015.

con cifras de 16 a 19 mm deben vigilarse y, ante la presencia de signos clínicos de HPTEC, se deben solicitar los estudios regulares, en particular el gammagrama de ventilación-perfusión. Cuando el TAPSE es < 16 mm se considera la disfunción ventricular derecha. El ventrículo derecho puede tener menor volumen con ligero aumento del grosor del tabique interventricular, que puede estar aplano y mostrar movimiento paradójico. En una proporción significativa de pacientes hay derrame pericárdico que a menudo se relaciona con insuficiencia del VD, por lo que su presencia se considera un factor de mal pronóstico.

La radiografía de tórax, el ECG y el ecocardiograma inicial pueden establecer la existencia de las formas más comunes de HP, como la secundaria a cardiopatía izquierda (grupo 2) o la debida a neuropatías (grupo 3), que pueden confirmarse con los estudios específicos. De acuerdo con el proceso diagnóstico actual, una vez descartadas las causas anteriores, éste es el momento para recurrir a los métodos de imagen en la búsqueda de HPTEC.<sup>5</sup>

Pueden emplearse pruebas hematológicas, inmunológicas y ecografía abdominal para el diagnóstico de HPTEC; cuando se sospechan enfermedades de riesgo, la bioquímica clínica y los análisis hematológicos sistemáticos no revelan cambios que sugieran por sí mismos la presencia de HPTEC. Es necesaria la determinación del anticoagulante lúpico, anticardiolipinas y FVIII debido a que en una gran proporción de pacientes con HPTEC se han descrito valores anormalmente altos.<sup>5,10</sup>

El péptido natriurético cerebral (BNP, *B-type natriuretic peptide*) es un biomarcador de disfunción ventricular en individuos con HPTEC y su aumento se correlaciona con el remodelado ventricular derecho e identifica la disfunción ventricular derecha.<sup>6,10,13</sup>

## Estudios de imagen

El gammagrama V/Q planar es la principal modalidad de imagen para la detección de HPTEC y posee una sensibilidad de 96 a 97% y especificidad de 90 a 95%, aunque puede llegar al 100% de acuerdo con la experiencia del centro.<sup>4</sup> El gammagrama V/Q en la HPTEC se caracteriza por alteraciones cuneiformes en la perfusión mayores de 15% con un patrón de ventilación normal.<sup>2,5,7,10,13</sup> Esta prueba tiene un valor predictivo negativo ≥ 98%, si bien puede subestimar la extensión de la obstrucción vascular e incluso ser negativa en casos de

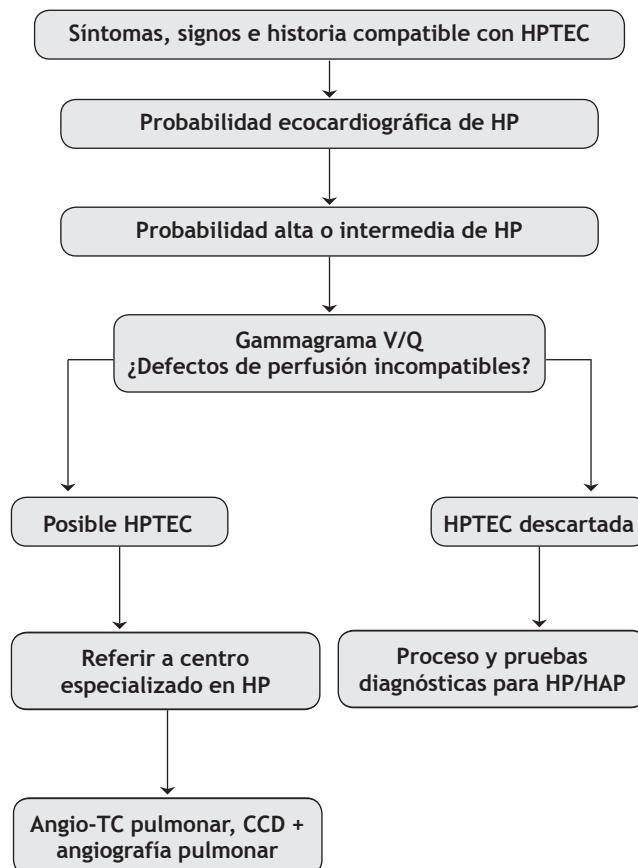
tromboembolismo pulmonar relacionado con circulación colateral y confundirse con mediastinitis fibrosante, tumores intravasculares y enfermedad venooclusiva.<sup>13</sup>

La angiotomografía computarizada de tórax es una herramienta muy útil en el diagnóstico diferencial de HPTEC y es una prueba sistemática en la evaluación para la cirugía; complementa al gammagrama V/Q cuando sus resultados son indeterminados. Además, tiene la ventaja de obtener imágenes multiplanares y reconstruir de forma tridimensional el lecho vascular. La angiografía pulmonar por TCMD posee una sensibilidad de 76% y especificidad de 96% para el diagnóstico de enfermedad tromboembólica<sup>15</sup> y provee información adicional del parénquima pulmonar, nódulos linfáticos del mediastino y arterias bronquiales.<sup>13</sup>

La imagen por resonancia magnética (RM) también puede emplearse para el diagnóstico de HPTEC en enfermos con defectos de llenado central y ser útil para distinguir entre HPTEC y tumores. Sin embargo, no es tan eficaz como la TCMD para valorar las arterias pulmonares periféricas.<sup>1,2,5,13</sup> La RM se considera la norma de referencia para determinar la función ventricular derecha en pacientes con hipertensión pulmonar, incluida la HPTEC.<sup>1,2</sup>

La angiografía pulmonar convencional durante el cateterismo cardiaco derecho representa una herramienta diagnóstica esencial y se considera el patrón de referencia para el diagnóstico de HPTEC debido a que la sensibilidad y especificidad se aproximan al 100%. La angiografía pulmonar define la extensión y distribución de la enfermedad y contribuye a precisar si el paciente es elegible para endarterectomía pulmonar (EP). Por otro lado, con el cateterismo cardiaco se establece la hemodinamia pulmonar de manera completa, lo cual puede influir en la decisión quirúrgica (véase más adelante).<sup>2,4,5,9,13</sup>

**Punto de consenso:** el diagnóstico de HPTEC se establece en tres etapas; la primera consiste en considerar la enfermedad, identificar los factores de riesgo y determinar el estado anatomicofuncional de la circulación pulmonar y del ventrículo derecho; la segunda etapa es confirmatoria y requiere un angiograma pulmonar de alta calidad para localizar los trombos y cateterismo cardiaco derecho simultáneo para estadificar la enfermedad; en la tercera etapa se determina la posibilidad de instituir tratamiento quirúrgico (Figura 1).



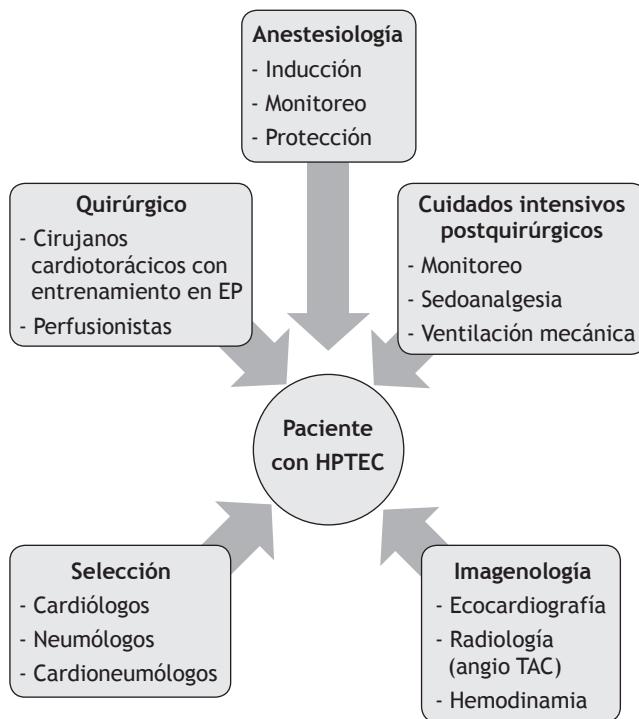
**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico de la hipertensión pulmonar por tromboembolia crónica (HPTEC). CCD, cateterismo cardíaco derecho; HAP, hipertensión arterial pulmonar; HP, hipertensión pulmonar; TC, tomografía computarizada. Adaptado de Galiè N et al. Eur Heart J 2015;46:903-75.

### Endarterectomía pulmonar: estado actual del tratamiento quirúrgico

#### Criterios de selección del paciente y abordaje preoperatorio

El éxito del tratamiento de la HPTEC depende del esfuerzo conjunto de un equipo multidisciplinario (cirugía, neumología, cardiología, imagenología, anestesiología y terapia intensiva) que participa en la selección y establece el plan terapéutico de los pacientes en un centro con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la HPTEC (Figura 2). Se define como “centro experto” aquel que realiza más de 20 endarterectomías pulmonares al año con una mortalidad menor de 10%.<sup>16</sup>

Para seleccionar al paciente apto para cirugía se requiere, a través de los estudios de imagen y hemodinámica, determinar la localización del trombo (accesibilidad), la extensión de la obstrucción de los vasos y la correlación de esta obstrucción con los parámetros hemodinámicos. La obstrucción tromboembólica crónica de la circulación pulmonar incluye cinco grupos y en cada uno difiere el éxito del tratamiento quirúrgico<sup>17</sup> (Tabla 3).



**Figura 2.** Equipo multidisciplinario para el tratamiento de la hipertensión pulmonar por tromboembolia crónica (HPTEC). Angio-Tac, angiotomografía axial computarizada; EP, tromboendarterectomía pulmonar.

**Tabla 3.** Clasificación de Jamieson modificada

Tipo de lesión	Descripción
0	Sin evidencia de tromboembolia pulmonar crónica
I	Tromboembolia pulmonar crónica en arterias centrales
Ic	Obstrucción completa y sin perfusión de un pulmón
II	Tromboembolia pulmonar crónica en arterias lobares o intermedias
III	Obstrucción segmentaria
IV	Obstrucción subsegmentaria

La valoración preoperatoria de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) es el reflejo no sólo de la obstrucción central o proximal, sino también de las lesiones obstructivas de los pequeños vasos distales consecutivas a la arteriopatía distal existente, que en muchos casos contraindica la operación. Estos pacientes, en especial aquéllos con  $RVP > 1\ 100$  dinas·s·cm<sup>-5</sup>, no se benefician del procedimiento quirúrgico porque el descenso de la RVP no es significativo después de la EP y el pronóstico a corto y largo plazos es malo.<sup>18</sup> Cuando la RVP es  $> 500$  dinas·s·cm<sup>-5</sup> tiene una mortalidad perioperatoria de 30%, mientras que si es  $< 500$  dinas·s·cm<sup>-5</sup> la mortalidad es de 1%.<sup>19</sup> Diferentes series de casos han demostrado que, en la mayoría de los pacientes sometidos a EP, las RVP son superiores a 300 dinas·s·cm<sup>-5</sup> (intervalo, 700 a 1 100

dinas·s·cm<sup>-5</sup>).<sup>20</sup> Los criterios de selección para EP se han definido con claridad (**Tabla 4**).<sup>21</sup> El daño grave en el parénquima pulmonar contraíndica la EP.

**Tabla 4.** Criterios de selección de pacientes para endarterectomía pulmonar

1. Presencia de obstrucción vascular, RVP > 300 dinas·s·cm<sup>-5</sup>
2. Lesiones proximales accesibles
3. Clase funcional de la NYHA III o IV
4. Ausencia de enfermedades concomitantes graves (enfermedad grave del parénquima pulmonar)
5. Correlación de imágenes angiográficas con la RVP
6. Consentimiento informado del paciente, tomando en cuenta el pronóstico
7. Considerar la mortalidad del procedimiento
8. Presión media de la arteria pulmonar > 25 mmHg
9. RVP ≤ 1 100 dinas·s·cm<sup>-5</sup>
10. Presión diastólica del ventrículo derecho < 15 mmHg
11. El SAF no se considera contraindicación ni requiere tratamiento preoperatorio

Abreviaturas: NYHA, New York Heart Association; RVP, resistencias vasculares periféricas; SAF, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

**Punto de consenso:** los criterios de selección de pacientes para endarterectomía pulmonar son la presencia de obstrucción vascular; RVP > 300 dinas·s·cm<sup>-5</sup>; lesiones proximales accesibles; clase funcional de la NYHA III o IV; ausencia de enfermedades concomitantes graves (alteración grave del parénquima pulmonar); correlación de imágenes angiográficas con la RVP; consentimiento informado del paciente, tras considerar el pronóstico; ponderación de la mortalidad del procedimiento; presión media de la arteria pulmonar > 25 mmHg; RVP ≤ 1 100 dinas·s·cm<sup>-5</sup>; y presión diastólica del ventrículo derecho < 15 mmHg. El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF) no se considera contraindicación ni requiere tratamiento preoperatorio.

**Punto de consenso:** centro experto en EP es aquel que cuenta con equipo multidisciplinario de cardiólogos, cardioneumólogos, neumólogos, reumatólogos, intensivistas y cirujanos cardiovasculares en el que se realizan por lo menos 20 cirugías al año con una mortalidad menor de 10%.

### Preparación perioperatoria

El abordaje anestésico requiere un conocimiento profundo de la fisiopatología de la enfermedad tromboembólica crónica en un paciente con hipertensión pulmonar y falla ventricular derecha parcialmente compensada. La inducción de la anestesia es un paso crítico: el gasto cardiaco es fijo y bajo, los fármacos anestésicos influyen en las resistencias vasculares sistémicas, la mecánica ventilatoria cambia de una presión negativa a una positiva, puede disminuir la

presión arterial y la perfusión coronaria y, en pacientes con hipertensión pulmonar, puede sobrevenir un colapso cardiovascular. Por consiguiente, la titulación de los fármacos y el periodo de inducción deben ser procesos lentos que exigen en ocasiones apoyo inotrópico desde el inicio.<sup>22</sup>

Se deben evitar los factores que pueden acentuar las RVP (hipoxia, acidosis, sobredistensión pulmonar), considerar la extubación después de las primeras 24 h y evitar cualquier intervención (inodilatadores y hemoderivados) que lesione al endotelio después de la EP, el cual es propenso a la trombosis recurrente. La corrección de las alteraciones de la coagulación se realiza cuando existe hemorragia excesiva transoperatoria y posoperatoria, de preferencia con factores específicos como el complejo de protrombina y fibrinógeno.

### Procedimiento quirúrgico

La EP es un procedimiento complejo y, dado que la mayoría de los pacientes tiene enfermedad bilateral, la exploración debe también efectuarse en ambos lados de la arteria pulmonar. La esternotomía media ofrece un buen acceso y visibilidad adecuada, además de que evita entrar a la cavidad pleural y causar mayor hemorragia.<sup>23</sup>

El empleo de la circulación extracorpórea es otro principio fundamental. Antes de la EP se lleva a cabo la canulación de la vena cava superior e inferior y la aurícula izquierda. La incisión longitudinal del pericardio hace posible visualizar una aurícula tensa y un ventrículo derecho dilatado. Tras mantener la temperatura a 20 °C, se pinza la aorta y se administra 1 L de solución cardiopléjica fría en dosis única (en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez se emplea 1 L de solución de Bretschneider para preservación de órganos). Después se establece el paro circulatorio en hipotermia para visualizar el interior de la arteria pulmonar y practicar una endarterectomía eficaz.<sup>24</sup>

Las disecciones preliminares durante este periodo de hipotermia separan a la arteria pulmonar derecha de la aorta ascendente. La vena cava superior se moviliza por completo y, medial a ésta, se aborda la arteria pulmonar derecha, cuyas disecciones son intrapericárdicas sin ingresar a la cavidad pleural. La incisión de la arteria pulmonar derecha se traza cerca de la aorta ascendente y debajo de la vena cava superior para entrar a la arteria lobar justo después de la arteria lobar media.<sup>25</sup>

La parte más importante del proceso es la visualización del trombo debido a que, si se practica sólo embolectomía sin endarterectomía subsiguiente, el procedimiento es ineficaz.<sup>25</sup> La verdadera endarterectomía es un procedimiento de alto riesgo porque la arteria pulmonar puede perforarse cuando se aborda en un plano muy profundo; por el contrario, si el plano es muy superficial es seguro que el material tromboembólico no se retire y los resultados del procedimiento son subóptimos.<sup>26</sup> El color blanco aperlado identifica la capa ideal para disecar mediante la técnica de eversión con el disector de Jamieson y pinza de disección doblemente articulada hasta extraer la porción terminal del trombo, la cual no debe cortarse porque al ejercer tracción sobre ella se desprende con facilidad.<sup>27</sup>

Una vez concluida la revisión de la arteria pulmonar derecha se restablece la circulación y se efectúa la arteriorrafia.

Después de un periodo corto de recirculación se lleva a cabo la EP en la arteria pulmonar izquierda siguiendo los mismos principios y se realiza el cierre quirúrgico.<sup>24</sup>

La separación de la circulación extracorpórea es otro momento importante en el cual se refleja el éxito de la cirugía en su primera etapa, puesto que la circulación no debe ser tórpida una vez eliminada la obstrucción; empero, después del restablecimiento de la circulación extracorpórea pueden ocurrir complicaciones perioperatorias mayores. La hemorragia de vías aéreas obliga al anestesiólogo a realizar broncoscopia durante la circulación extracorpórea y antes de retirarla.<sup>21</sup> La visualización de la hemorragia puede ayudar a reconocer el sitio de la lesión, es decir, si es sangre venosa quizás se deba a la rotura transoperatoria de la barrera entre las ramas de la arteria pulmonar y la vía aérea; una hemorragia de tono asalmonado sugiere una lesión grave por reperfusión de la permeabilidad aumentada o la presencia de daño pulmonar temprano causado por el restablecimiento de la circulación pulmonar. Este daño pulmonar es más frecuente en las primeras 48 h del posoperatorio y sus manifestaciones clínicas abarcan desde hipoxia-hipercarbia hasta el edema pulmonar.

De manera sistemática se solicita un ecocardiograma transesofágico transoperatorio, luego de tomar en cuenta que la disfunción ventricular derecha es un suceso persistente que mejora con el tiempo. Los parámetros más importantes a considerar en el posoperatorio temprano son el descenso de la presión arterial media pulmonar, el gasto cardíaco, el índice cardíaco y las RVP, más que otros parámetros de función ventricular derecha como la fracción de acortamiento del ventrículo derecho.

Desde el posoperatorio inmediato, el paciente debe mantenerse anticoagulado. Para hacerlo se recomienda el uso de heparina no fraccionada (10 a 12 UI/kg/h) en perfusión continua a fin de mantener el tiempo de tromboplastina parcial activada 1.5 veces el tiempo control o en 60 a 70 s.

Con frecuencia, la ventilación mecánica prolongada complica el tratamiento posoperatorio y los pacientes pueden referir muy poca mejoría después del procedimiento quirúrgico. Para una adecuada ventilación, una de las conductas consiste en mantener volúmenes corrientes elevados (8 a 10 mL/kg de peso real). La dilatación del ventrículo derecho comprime al pulmón ipsilateral, en mayor medida a los lóbulos inferiores, por lo que después de la EP el flujo sanguíneo se restablece directamente de ese lado. Es importante asegurar una ventilación adecuada para evitar un intercambio gaseoso deficiente en áreas de baja ventilación/perfusión o cortocircuitos. Esto facilita la extubación después del primer día, dado que los principales efectos deletéreos son tos y una PEEP que puede reducir la precarga de la aurícula y ventrículo derechos, por lo que se recomienda mantener la presión entre 5 y 8 cmH<sub>2</sub>O. La fracción inspirada de oxígeno se debe mantener entre 40 y 50%, con una PaO<sub>2</sub> > 60%, SaO<sub>2</sub> > 90% y ventilación mecánica al menos durante 24 h. Se recomienda controlar el dolor y sedar al paciente de acuerdo con los esquemas de práctica clínica en terapia intensiva y mantener como prioridad ofrecer una sedación de corta duración.<sup>28</sup>

En este momento, las principales complicaciones son la lesión pulmonar por reperfusión y la hipertensión pulmonar

persistente.<sup>29,30</sup> La mayor parte de las EP puede mostrar algún grado de lesión pulmonar o una respuesta por “reperfusión”,<sup>31</sup> definida por la presencia de infiltrados radiográficos en áreas con obstrucción previa hasta hemorragia alveolar e hipoxemia grave. Este fenómeno se debe al restablecimiento del flujo y se presenta hasta en 60% de los casos durante el posoperatorio inmediato, en 30% en las primeras 48 h y en 10% durante la hospitalización tardía (> 48 h).<sup>27</sup>

Las funciones renal y hepática pueden complicar la evolución del paciente, aunque también puede haber mejoría al corregir la hipertensión pulmonar y la falla ventricular derecha. En consecuencia, un buen control hemodinámico posoperatorio es esencial para el éxito del procedimiento. En individuos que ingresan a la unidad de cuidados intensivos se debe seguir el protocolo habitual de atención posoperatoria de cirugía cardiaca.

El control hemodinámico se puede guiar con base en protocolos para la atención de personas con gasto cardíaco bajo y repercusión hemodinámica y de pacientes con hipertensión pulmonar no resuelta o residual (**Figuras 3 y 4**).

Las más de las veces, la hipertensión pulmonar persistente aparece cuando la endarterectomía fue inadecuada o la enfermedad imposibilitó el acceso quirúrgico debido a la vasculopatía de pequeños vasos.

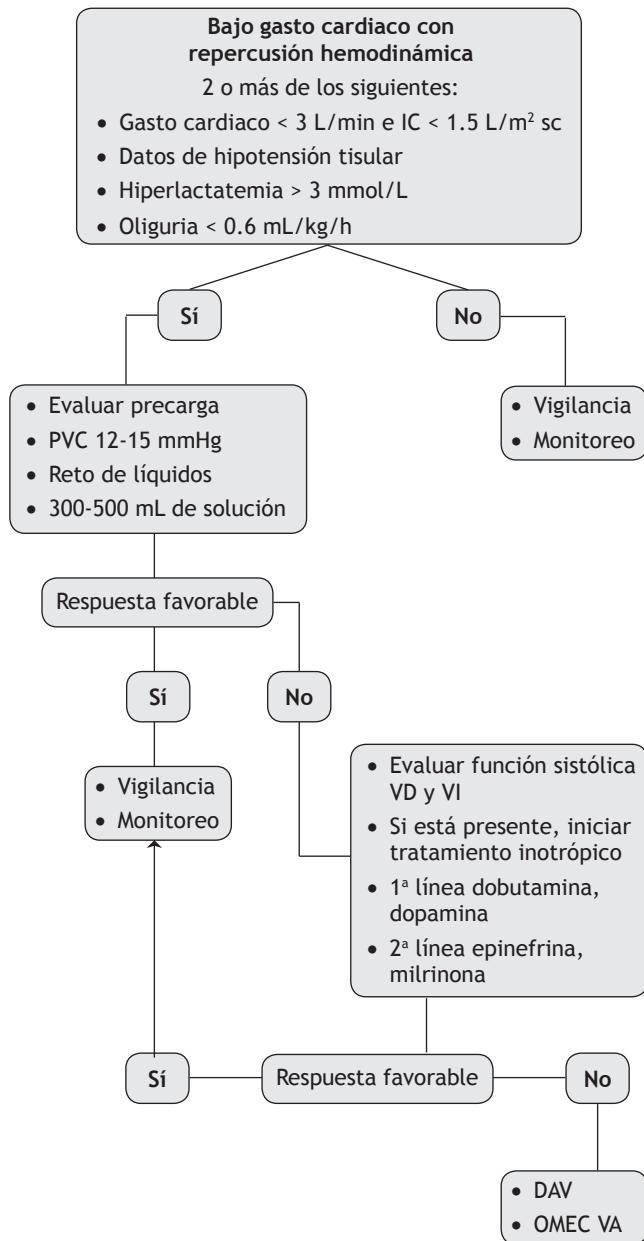
**Punto de consenso:** se recomienda disminuir la administración de inotrópicos en caso de mantener el índice cardíaco posoperatorio > 1.5 L/min/m<sup>2</sup>; no deben considerarse los datos ecocardiográficos de disfunción ventricular derecha como indicadores de la evolución del paciente, ya que se espera que el ventrículo derecho no se recupere de manera inmediata.

**Punto de consenso:** en los pacientes en quienes se decidió practicar endarterectomía pulmonar con RVP > 1 100 dinas·s·cm<sup>-5</sup>, obstrucción total de una rama pulmonar y más de un año del diagnóstico establecido está indicada la institución de la oxigenación venovenosa mediante membrana extracorpórea (ECMO-VV) debido a que el edema de reperfusión es más grave y la presencia del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (índice de oxigenación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 100) incrementa la mortalidad hasta un 80%. Debe considerarse la colocación en un quirófano al momento del recalentamiento, lo cual hace posible un mejor control de la ventilación mecánica y da tiempo para que la lesión aguda por hiperflujo se recupere. Los objetivos se basan en el algoritmo de reciente publicación.<sup>32</sup>

En promedio se requieren no más de siete días para reducir el edema de reperfusión y el empleo de ECMO, momento en que se considera la desconexión de ésta para continuar con los parámetros de protección pulmonar recomendados por NetworkARDS.<sup>27</sup>

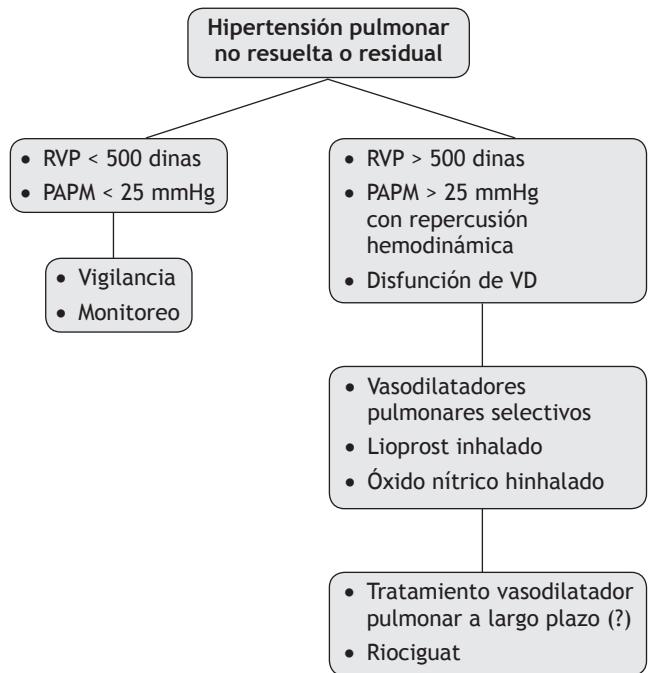
## Tratamiento médico de la hipertensión pulmonar por tromboembolia crónica

El sustento del tratamiento farmacológico de la HPTEC con fármacos específicos se basa en la siguiente evidencia:<sup>10,18,33,34</sup>



**Figura 3.** Algoritmo terapéutico del paciente con gasto cardíaco bajo y repercusión hemodinámica. IC, índice cardíaco; PVC, presión venosa central; SC, superficie corporal; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

1. La fisiopatología de la enfermedad incluye un componente de arteriopatía distal precapilar similar a la de la HAP.
2. Entre 30 y 50% de los individuos con HPTEC son inoperables debido a la inaccesibilidad de los trombos o por discrepancia entre la gravedad de la HP, HAP y la extensión de las lesiones morfológicas, RVP > 1 500 dinas·s·cm<sup>-5</sup> o presencia de comorbilidades.
3. Persistencia o recurrencia de la HP después de la EP.
4. Evidencia clínica del tratamiento con antagonistas de los receptores de endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa 5.



**Figura 4.** Algoritmo terapéutico del paciente con hipertensión pulmonar no resuelta o residual. PAPM, presión arterial pulmonar media; RVP, resistencias vasculares periféricas; VD, ventrículo derecho.

5. Evidencia clínica de estudios controlados aleatorios con el estimulador de la guanilato ciclasa soluble (riociguat), el cual ha demostrado ser eficaz y seguro a corto plazo con un potencial efecto en la supervivencia.

En la siguiente sección se mencionan algunos criterios para la selección de los pacientes elegibles para recibir tratamiento médico.

**Pacientes inoperables.** Como se señaló con anterioridad, los criterios para contraindicar la intervención quirúrgica son a) la inaccesibilidad y la obstrucción vascular distal a las arterias segmentarias y b) la discrepancia entre las RVP y la magnitud de la obstrucción vascular, lo cual sugiere arteriopatía extensa de pequeños vasos. Se recomienda un abordaje cuidadoso en los pacientes con RVP muy altas (> 1 200 dinas·s·cm<sup>-5</sup>) y en aquéllos con antecedente de esplenectomía o derivación ventriculoauricular porque se relacionan con arteriopatía distal más extensa y persistencia de la HAP después de la EP.<sup>33-35</sup>

**Hipertensión pulmonar persistente o recurrente.** No existe una definición precisa de la HP persistente posoperatoria, si bien se puede caracterizar según sea el momento posoperatorio en que se identifique, ya sea en la unidad de terapia intensiva o inmediatamente después de la circulación extracorpórea. Se define como una RVP de 500 dinas·s·cm<sup>-5</sup> con base en su peor supervivencia,<sup>33,36</sup> o bien a los tres a seis meses de la EP por el valor de corte habitual de la presión arterial media pulmonar de 25 mmHg. Los estudios con fármacos específicos para HAP han incluido a pacientes con HPTEC posoperatoria persistente y RVP de 300 dinas·s·cm<sup>-5</sup> seis meses después de la EP.<sup>37,38</sup>

**Tratamiento farmacológico como puente anterior a la cirugía.** En los pacientes con RVP elevada resulta controvertida la administración de fármacos específicos para HAP como puente antes de la intervención. De los pacientes derivados a centros quirúrgicos para EP, 28 a 37% ya han recibido tratamiento con fármacos específicos.<sup>10,33,39,40</sup> Se cree que esta práctica puede dificultar técnicamente el procedimiento quirúrgico debido a que el material resecado se torna más friable<sup>2</sup> y, en general, se considera que el tratamiento médico antes de la cirugía retraza el tiempo quirúrgico sin ofrecer beneficio, o incluso produce un efecto nocivo durante la EP.<sup>39,40</sup> No obstante, el primer estudio aleatorio diseñado para evaluar el tratamiento médico con bosentán como transición para EP en pacientes con HPTEC operable mostró mejoría clínica y hemodinámica y en la capacidad de ejercicio comparado con el placebo, así como una disminución de la mortalidad posterior a la endarterectomía sin aparición de episodios adversos.<sup>41</sup>

**Punto de consenso: no se recomienda la administración de fármacos específicos para HPTEC antes de la cirugía**

Los pacientes con PAPM de 30 mmHg merecen consideración especial, ya que dos series pequeñas indican que la administración exclusiva de anticoagulantes ofrece una supervivencia de al menos 90% a cinco años.<sup>33,42,43</sup> Por lo tanto, se aconseja el control de estos pacientes con anticoagulantes, sobre todo si se encuentran en el grupo funcional I a II de la NYHA.<sup>33</sup>

## Fármacos

Todos los pacientes con HPTEC deben anticoagularse con antagonistas de la vitamina K (AVK) hasta mantener el cociente internacional estandarizado (INR) entre 2 y 3 por tiempo indefinido<sup>44</sup> y mantener este intervalo terapéutico durante al menos 60% de las mediciones. No se han estudiado los anticoagulantes orales distintos de los AVK en el ámbito de la HPTEC.

**Punto de consenso: se recomienda la administración de enoxaparina en etapas tempranas y antagonistas de la vitamina K para la anticoagulación a largo plazo. No existe evidencia suficiente para recomendar los nuevos anticoagulantes orales como apixabán, rivaroxabán o dabigatránn.**

Se dispone de evidencia creciente acerca de que los fármacos específicos para HAP pueden tener una función en el tratamiento de algunos pacientes con HPTEC. La duración de los primeros tres estudios controlados aleatorios con fármacos específicos para HAP fue de tres a seis meses y sugirieron que estos fármacos ofrecen beneficio clínico, aunque no satisficieron por completo los criterios finales de eficacia.<sup>37,45,46</sup>

Aunque los antagonistas de los receptores de endotelina, los prostanoïdes y los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 no han recibido aprobación para el tratamiento de la HPTEC, existe experiencia clínica que sugiere una mejoría de la supervivencia con estos fármacos.<sup>18,33,43,47-62</sup> En un estudio reciente de fase II, aún no publicado, macitentán comparado con placebo mejoró la caminata de seis minutos, la clase

funcional y la hemodinamia de los pacientes con HTPEC (estudio MERIT); sin embargo, todavía no se aprueba para su administración clínica en esta indicación.<sup>62,63</sup>

Riociguat es el único fármaco aprobado para el tratamiento de la HPTEC en pacientes no elegibles para EP o aquellos posoperados con hipertensión pulmonar residual; las instituciones sanitarias de Estados Unidos, Europa y Japón también lo han aprobado para el tratamiento de la HAP. En un primer estudio abierto de fase II, de 12 semanas de duración,<sup>64</sup> se alcanzaron los objetivos de eficacia en pacientes con HAP y HPTEC (mejoría en la prueba de caminata de seis minutos: 57 m en pacientes con HAP y 55 m con HPTEC;  $p < 0.0001$ ) con un adecuado perfil de seguridad.

Con posterioridad, el estudio CHEST-1 fue el primero en demostrar objetivos finales con significancia clínica en 261 pacientes con HPTEC inoperable.<sup>65</sup> A las 16 semanas se observó un aumento significativo ( $p < 0.001$ ) de 46 m en la prueba de caminata de seis minutos (variable primaria de eficacia). También se cumplieron las variables secundarias de eficacia, incluida una disminución significativa ( $p < 0.001$ ) de 31% de las RVP. De los individuos incluidos en este estudio, 28% tenía HAP persistente después de la EP y en el análisis por subgrupos los efectos del tratamiento fueron de menor magnitud.

El protocolo abierto CHEST-2 incluyó sólo a los pacientes que participaron en el estudio CHEST-1 y confirmó el adecuado perfil de seguridad de riociguat,<sup>66</sup> si bien los individuos que recibieron este fármaco presentaron una tasa más alta de hemoptisis. Es de particular importancia alertar que la administración simultánea de riociguat con inhibidores específicos de la fosfodiesterasa 5 produce hipotensión arterial sistémica que puede ser grave, acompañarse de síntesis e incluso ser letal,<sup>65,66</sup> por lo que se contraindica esta combinación. Riociguat tampoco debe administrarse con nitratos, donadores de óxido nítrico ni inhibidores inespecíficos de las fosfodiesterasas, como dipiridamol o teofilina. Debido a los efectos teratogénicos que produce en animales, riociguat no debe administrarse a mujeres embarazadas.

Una revisión de estudios retrospectivos, prospectivos y prospectivos controlados considera que, una vez aprobado riociguat para el tratamiento de la HPTEC, surge la pregunta de si en un futuro serán válidos los estudios comparativos con placebo o si se requerirán estudios de no inferioridad que comparen riociguat.

**Punto de consenso: el único fármaco aprobado para el tratamiento de la HPTEC no resuelta es riociguat.**

## Angioplastia pulmonar percutánea con balón

El tratamiento con angioplastia pulmonar percutánea (APP) con balón se fundamenta en la siguiente evidencia: entre 25 y 50% de los pacientes se consideran inoperables por la inaccesibilidad de los trombos o por la presencia de comorbilidades; 10 a 15% de los enfermos desarrollan HAP persistente o recurrente después de la EP.<sup>10,18,50,67</sup> Los individuos con HPTEC no sometidos a EP o que desarrollan HP posoperatoria cursan con mala evolución por disfunción ventricular derecha y menor supervivencia.

Estudios de seguimiento de la progresión hacia HP han demostrado que los pacientes con HPTEC y PAPM  $\geq 30$  mmHg tienen una mortalidad de 90% a tres años y aquéllos con PAPM  $> 50$  mmHg muestran una supervivencia < 20% a dos años.<sup>42,43,68</sup>

La APP ha evolucionado de forma notable desde las primeras series informadas,<sup>69,70</sup> las cuales demostraron mejoría significativa de la clase funcional, hemodinamia y capacidad al ejercicio, si bien con una tasa elevada de complicaciones, como edema pulmonar de reperfusión (EPR) hasta en 61% de los pacientes. Las técnicas depuradas de APP pueden evitar estas complicaciones o limitar su extensión y, en realidad, las series más recientes registran tasas más bajas de complicaciones.

Estudios recientes han demostrado que este procedimiento mejora la caminata de seis minutos, parámetros de resonancia magnética nuclear, biomarcadores de disfunción del ventrículo derecho y daño celular, y saturación de oxígeno, además de reducir el requerimiento de oxígeno.<sup>18,71</sup> También se ha notificado que algunas alteraciones sistémicas identificadas con regularidad en personas con HPTEC, como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, dislipidemia o enfermedad renal avanzada, experimentan mejoría similar a la observada en la HAP y que se correlacionan con la mejoría hemodinámica posterior a la APP.<sup>72,73</sup>

El procedimiento requiere cateterismo selectivo y supraselectivo de las arterias lobares, segmentarias y, de ser necesario, suprasegmentarias para la determinación angiográfica de las lesiones: oclusiones totales, defectos en fondo de saco, bandas y dobleces intravasculares, y disminución de la opacificación del parénquima al inyectar el medio de contraste.

La técnica se ha depurado en cinco aspectos:

1. Limitar la intervención a dos a tres segmentos pulmonares por sesión; realizar un mayor número de sesiones (promedio, cuatro; intervalo, dos a nueve sesiones) por paciente; sesiones de corta duración (1.5 a 2 h); intervenir un total de 18 arterias segmentarias y subsegmentarias por paciente; intervenir de modo inicial las arterias de los lóbulos inferiores, dada su factibilidad técnica.<sup>74</sup>
2. Seleccionar el material y emplear balones de diámetros menores, con base en las mediciones del vaso por angiografía y de manera opcional por ultrasonografía intravascular (USIV) y tomografía de coherencia óptica (TCO).
3. Confirmar el resultado y descartar estenosis residual o daño vascular.<sup>68,71</sup>
4. Utilizar de manera opcional TCO para determinar las lesiones vasculares y los efectos de la APP.<sup>75</sup>
5. Utilizar de manera opcional mediciones fisiológicas con registro de presiones para identificar la obstrucción al flujo.
6. Considerar que la mayor parte de los sitios que realizan ABP solo incluyen de manera opcional IVUS, TCO, y mediciones fisiológicas con registro de presiones dado que estas técnicas más sofisticadas elevan considerablemente el costo del procedimiento.

Es necesario realizar varias dilataciones sobre la misma guía hasta lograr que el tamaño del vaso se normalice casi por completo mediante dilataciones a 10 ATM durante no

más de 30 s. En varias series se ha demostrado que este enfoque ofrece mejor distribución del flujo sanguíneo pulmonar, mejoría en los parámetros de función ventricular derecha y menos complicaciones.<sup>68,71,75</sup>

En fecha reciente se desarrolló un índice predictivo de riesgo de edema pulmonar posterior a la APP (*PEPSI, Pulmonary edema predictive scoring index*) que considera el cambio en el flujo angiográfico pulmonar y la gravedad basal de la HAP medida por RVP en unidades Wood<sup>76</sup> y se obtiene del producto del cambio de calificación de flujo pulmonar por las RVP. Este índice demuestra superioridad ante diversos parámetros clínicos, hemodinámicos y biomarcadores de disfunción ventricular derecha, y hace posible predecir la aparición de EPR después de la APP, reducir en grado significativo las complicaciones y abatir la mortalidad a cero.

Pueden transcurrir varias horas antes de que se observe mejoría hemodinámica, la cual es proporcional al número de procedimientos efectuados y vasos tratados; aunque no se conoce por completo el mecanismo por el cual se establece semanas o meses después,<sup>77,78</sup> puede explicarse por un proceso de remodelación inversa de las arteriolas pulmonares.<sup>74,79</sup>

Una revisión de informes recientes sobre APP<sup>77</sup> revela resultados consistentemente favorables en la hemodinamia, con disminución de 33 a 65% de las RVP.<sup>68,71,75,80,81</sup>

La función ventricular derecha es uno de los factores más importantes para predecir el pronóstico en personas con hipertensión pulmonar y los estudios por RMN y ecocardiografía demuestran que mejora después de la APP.<sup>78,81</sup> Una técnica compleja para valorar el ventrículo derecho en pacientes con HAP es el *speckle-tracking* con ecocardiografía tridimensional;<sup>78,82</sup> no obstante, aunque todavía está en desarrollo, es una opción interesante y promisoria.

Se sugiere la valoración de los pacientes seis a ocho semanas después para tratar las lesiones de otros segmentos pulmonares.<sup>68</sup> No todas las lesiones deben tratarse, sobre todo las de pacientes ancianos frágiles en quienes un resultado regular puede ser suficientemente satisfactorio.

### **Complicaciones y control de las complicaciones**

En los primeros informes de APP se observaron complicaciones con mayor frecuencia, en tanto que las publicaciones más recientes señalan que disminuyeron en grado considerable.<sup>78</sup>

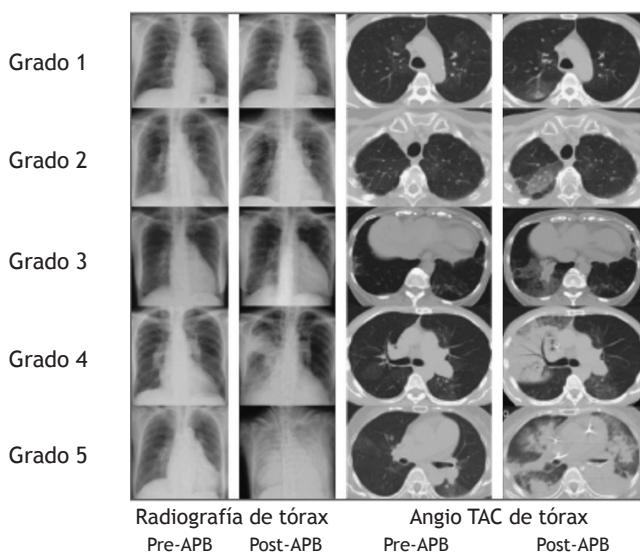
Se ha notificado muerte transoperatoria en 10% de los casos de la series iniciales;<sup>69,70</sup> sin embargo, con el empleo de técnicas más sofisticadas se registran muy pocos casos de muerte o ninguno.<sup>74,78,81,83</sup>

El EPR provoca la mayor parte de los casos de muerte transoperatoria, se caracteriza por la presencia de opacidades de segmentos pulmonares irrigados por una arteria dilatada en la radiografía o tomografía de tórax y se acompaña de hipoxemia progresiva. Es el resultado del aumento súbito de la perfusión del parénquima pulmonar afectado, aunque también se ha observado en el pulmón contralateral,<sup>76</sup> lo cual revela que quizás también es efecto de procesos inflamatorios mediados por citocinas. Este mismo fenómeno se ha informado en el edema pulmonar unilateral de causa diversa<sup>84</sup>. El EPR es más común después de APP

respecto de EP, lo cual se explica probablemente porque la endarterectomía es capaz de remover la mayor parte de las lesiones en un solo procedimiento, a diferencia de la APP en la cual cada lesión dilatada aún está expuesta a presión arterial pulmonar elevada.<sup>76</sup> Asimismo, se ha correlacionado la presentación de EPR con cifras más altas de presión arterial pulmonar<sup>30</sup> y, de manera particular, con la diferencia de presión a través de la lesión obstructiva de la arteria pulmonar, identificada mediante el índice PEPSI.<sup>85</sup>

El EPR grave (grado > 3) posterior a angioplastia pulmonar con balón es una complicación que se presenta en menos del 5% de los casos; el índice PEPSI identifica a los individuos con mayor riesgo para su aparición. Por medio de análisis multivariado, este índice es el principal predictor independiente para EPR y, mediante la curva ROC, se ha establecido como punto de corte un valor > 35, el cual ofrece un valor predictivo negativo de 92%.<sup>76</sup>

Las formas leves de EPR (grados 1 y 2) se pueden tratar de manera conservadora con oxígeno mediante puntas nasales y vigilancia en terapia intermedia, en tanto que las formas graves requieren tratamiento nasal de alto flujo o ventilación no invasiva; los casos graves con hipoperfusión tisular e hipoxemia refractaria requieren intubación y tratamiento de apoyo, como la oxigenación con membrana extracorpórea. Se ha demostrado que existe una correlación radiográfica y tomográfica de los cinco grados de EPR (**Figura 5**).



**Figura 5.** Imágenes por radiografía de tórax y angiotomografía axial computarizada representativas de edema pulmonar por reperfusión antes y después de la angioplastia pulmonar percutánea con balón (APP). Reproducido con autorización de © Elsevier Inc. 2013.<sup>75</sup>

Series recientes han señalado que hasta 5% de los pacientes presenta lesión de la arteria pulmonar, la cual se atiende de manera conservadora sin intervención alguna, aunque algunos casos necesitan presión de bajo grado con balón e incluso colocación de prótesis endovascular (*stent*).<sup>76,78,83</sup> Otras complicaciones notificadas con menor frecuencia son

tromboembolia pulmonar aguda, fenómeno de secuestro pulmonar, infecciones y arritmias.

**Punto de consenso:** los casos graves de edema pulmonar de reperfusión que presentan hipoperfusión tisular e hipoxemia refractaria requieren intubación y tratamiento de apoyo como la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).

### *Indicaciones, selección de pacientes y contraindicaciones*

La APP está indicada en pacientes con diagnóstico establecido de HPTEC mediante cateterismo cardíaco derecho y angiografía pulmonar. La mayor parte de las series publicadas considera indicaciones una PAPM  $\geq 30$  mmHg, presión capilar pulmonar  $\leq 15$  mmHg, RVP  $\geq 300$  dinas·s·cm<sup>-5</sup>, clase funcional de la NYHA II o mayor y causa tromboembólica crónica. Además, se deben cubrir los siguientes criterios: a) lesiones obstructivas arteriales consideradas inoperables por ser distales; b) individuos con lesiones anatómicamente operables y contraindicación para EP por comorbilidades; y c) pacientes posoperados de EP con hipertensión pulmonar residual o recurrente significativa.

Entre las contraindicaciones figuran la alergia al yodo, la insuficiencia renal (según sea el grado de insuficiencia renal, se valora la relación riesgo:beneficio de la APP), la enfermedad hepática, los trastornos hemorragíparos y las enfermedades sistémicas mal controladas, como diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica.

No se considera contraindicación la presencia de HAP grave ni la edad avanzada, ya que series recientes registran resultados comparables a los de poblaciones de menor edad.<sup>86</sup> Se asume como un factor de riesgo la realización de múltiples procedimientos para lograr resultados satisfactorios.<sup>18,71</sup> En la medida en que se adquiere mayor destreza y se mejora la técnica hasta lograr el resultado adecuado, se notifican resultados favorables sin que aumenten las complicaciones ni la mortalidad.<sup>30,74,76,81</sup> Debe determinarse el riesgo de reestenosis posterior a la angioplastia, el cual no es al parecer significativo, o cuando menos es mucho menor que el observado después de la angioplastia en otros territorios vasculares como el coronario, el femoral o el carotídeo.

Aún falta definir su función en el algoritmo de tratamiento de la HPTEC y compararse con el tratamiento quirúrgico, que es potencialmente curativo, y con el riociguat, único fármaco aprobado en la actualidad, así como definir los objetivos terapéuticos.<sup>87</sup>

**Punto de consenso:** la APB es una opción de tratamiento en aquellos pacientes con lesiones distales fuera del alcance del tratamiento quirúrgico, siempre y cuando se cuente con personal entrenado en este procedimiento. No se recomienda practicar este método si no se tiene experiencia. No existe evidencia suficiente para recomendar la APB como primera opción en lugar del tratamiento médico o como terapéutica de combinación (tratamiento médico + APB).

En México es evidente la necesidad de aplicar programas para el tratamiento intervencionista de la HPTEC que

incluyan la cooperación nacional e internacional entre instituciones para el entrenamiento de médicos intervencionistas en esta técnica, y la implementación de protocolos para el diagnóstico, estadificación, tratamiento integral médico, quirúrgico e intervencionista de los pacientes con HPTEC.

## Financiamiento

Bayer de México suministró apoyo económico para la realización de este consenso y no tuvo influencia de ningún tipo en su conducción y redacción. Los autores tuvieron acceso completo a los datos y se responsabilizan por la redacción y sometimiento del manuscrito para su publicación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Tanabe N, Segiura T, Tatsumi K. Recent progress in the diagnosis and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Investig* 2013; 51:134-46.
2. Wirth G, Bröggeman K, Bostel T, Mayer E, Düber C, Kreitner K. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) - Potential role of multidetector-row CT (MD-CT) and MR imaging in the diagnosis and differential diagnosis of the disease. *Röfo* 2014; 186:751-61.
3. Toshner M, Pepke-Zaba J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: time for research in pathophysiology to catch up with developments in treatment. *F1000 Prime Rep* 2014; 6:38.
4. Guérin L, Couturaud F, Parent F, Revel M, Gillaizeau , Planquette B et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014; 112:598-05.
5. Galie N, Humbert M, Vachiery J, Gibbs S, Lang I, Simonneau G et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorse by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation. *Eur Heart J* 2015; 46: 903-75.
6. Madani MM, Jamieson SW. Pulmonary endarterectomy. In: Yuan JX-J, García J, Hales C, Rich S, Archer S, West J (editors). *Textbook of pulmonary vascular disease*. New York: Springer Science+Business Media LLC; 2011; 1575-90.
7. LeVarge BL, Channick RN. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Evolution in management. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20:400-08.
8. Hassoun PM. Inflammation in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: accomplice or bystander in altered angiogenesis? *Eur Respir J* 2015; 46:303-06.
9. Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2014; 130:508-18.
10. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer I, Jansa P, Ambroz D et al. Thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international pre-registry. *Circulation* 2011; 124:1973-81.
11. Tiede H, Hooper MM, Richter M, Cacheris W, Hinzmann Mayer E. Global burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): an epidemiological analysis. Presentado en el European Respiratory Society International Congress. Munich, Alemania, Septiembre de 2014.
12. Al-Naamani N, Espitia HG, Velázquez-Moreno H, Macull-Cháza-ro B, Serrano-López A, Vega-Barrientos A et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Experience from a single center in Mexico. *Lung* 2016; 194:315-23.
13. D'Armini A. Diagnostic advances and opportunities in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2015; 253-62.
14. Piazza G, Goldhaber S. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2011; 364:351-60.
15. Dong C, Zhou M, Liu D, Long X, Guo T, Kong X. Diagnostic accuracy of computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review and meta- Analysis. *PLoS ONE* 2015; 10:e0126985.
16. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J, Barbera JA et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34:1219-63.
17. Madani M, Jamieson S, Pretorius V, Kim N, Kerr K, Poch D et al. Subsegmental pulmonary endarterectomy: time for a new surgical classification. Conferencia 2014. ICA (International CTEPH Association). Conference Program & Abstracts Book 2014:21-2. Consultado el 20 de febrero de 2016. Disponible en: [https://www.cteph-association.org/wp-content/uploads/2014/06/ICA-2014-programme-2014\\_05\\_16.pdf](https://www.cteph-association.org/wp-content/uploads/2014/06/ICA-2014-programme-2014_05_16.pdf)
18. Kim N, Delcroix M, Jenkins D, Channick R, Darteville P, Jansa P et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(Suppl. 25):D92-D99.
19. Kim N, Fesler P, Channick R, Knowlton K, Ben-Yehuda O, Lee S et al. Preoperative partitioning of pulmonary vascular resistance correlates with early outcome after thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2004; 109:18-22.
20. Thistlethwaite P, Kemp A, Du L, Madani M, Jamieson S. Outcomes of pulmonary endarterectomy for treatment of extreme thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 2006; 131:307-13.
21. Banks DA, Pretorius GV, Kerr KM, Manecke GR. Pulmonary endarterectomy: part I. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 18:319-30.
22. Demeyere R, Delcroix M, Daenen W. Anaesthesia management for pulmonary endarterectomy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005; 18: 63-76.
23. Daily PO, Auger WR. Historical perspective: surgery for chronic thromboembolic disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 11:143-51.
24. Madani MM, Jamieson SW. Technical advances of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 18:243-49.
25. Jenkins D. Pulmonary endarterectomy: the potentially curative treatment for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2015; 24:263-71.
26. Hagl C, Khaladj N, Peters T, Hoeper MM, Logemann F, Haverich A et al. Technical advances of pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23:776-81.
27. Banks DA, Pretorius GVD, Kerr KM, Manecke GR. Pulmonary endarterectomy: part II. Operation, anesthetic management, and postoperative care. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 18:331-40.
28. Barr J, Fraser G, Puntillo K, Wesley E, Gélinas C, Dasta J et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013; 41:263-06.

29. Madani MM, Jamieson SW. Pulmonary embolism and thromboendarterectomy. In: Cohn LH (editor). *Cardiac surgery in the adult*. Vol. 3. New York: McGraw-Hill; 2007:1309-31.
30. Jamieson SW. Pulmonary thromboendarterectomy. In: Franco KL, Putnam JB (Editores). *Advanced therapy in thoracic surgery*. Hamilton: Decker; 1998:310-18.
31. Barragán R, Palomar A, Gómez A, Martínez ML, Salas J, Cueto G et al. Pulmonary thromboendarterectomy as a treatment of chronic pulmonary arterial hypertension secondary to unresolved pulmonary thromboembolism. A preliminary report. *Arch Inst Cardiol Mex* 1991; 61:313-23.
32. Messai E, Bouguerra A, Guerracino F, Bonacchi M. Low blood arterial oxygenation during venovenous extracorporeal membrane oxygenation: proposal for a rational algorithm-based management. *J Intens Care Med* 2016; 31(8):553-60.
33. Delcroix M. Chronic post-embolic pulmonary hypertension: a new target for medical therapies? *Eur Respir Rev* 2013; 22:258-64.
34. Darteville P, Fadel E, Mussot S, Chapelier S, Harvé P, de Perrot M et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23:637-48.
35. Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adelbrecht C, Dunkler D, Taghavi S et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2007; 115:2153-58.
36. Jamieson S, Kapelanski D, Sakakibara N, Manecke G, Thistlethwaite P, Kerr K et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:1457-64.
37. Jaïs X, D'Armini A, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani H et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNopEralble Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2127-34.
38. Ghofrani H, Grimminger F, Hoeper M, Kim N, Mayer E, Neuser D et al. Riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (CHEST-1). *Chest* 2012; 142:1023A.
39. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini, Kloek J, Meyns B et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141:702-10.
40. Jensen K, Kerr K, Fedullo P, Kim N, Test V, Ben-Yehuda O et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation* 2009; 120:1248-54.
41. Reesink H, Surie S, Kloek J, Tan H, Tepaske R, Fedullo P et al. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139:85-91.
42. 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; 81:151-58.
43. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Porada A, Wójciak S, Sobkowitz B et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001; 119:818-23.
44. Witkin AS, Channick RN. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the end result of pulmonary embolism. *Curr Cardiol Rep* 2015; 17:63.
45. Suntharalingham J, Treacy C, Doughty N, Goldsmith K, Soon E, Toshner M et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2008; 134:229-36.
46. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin L et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347:322-29.
47. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, Harja E, Jakowitsch, Klepetko W et al. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost* 2007; 5:483-89.
48. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Rutsch M, El Fechtali E, Scmehl T et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30:922-27.
49. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs J, Corris P, Peacock A, Jenkins D et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1122-27.
50. Simonneau G, Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Mayer E. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of an international prospective registry comparing operated versus non operated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:A5365.
51. Ghofrani H, Schermuly R, Rose F, Wiedemann R, Kohstall M, Olschewski H et al. Sildenafil for long-term treatment of non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1139-41.
52. Ono F, Nagaya N, Okumura H, Shimizu Y, Kyotani S, Nakanishi N et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension without major vessel obstruction. *Chest* 2003; 123:1583-1588.
53. Scelsi L, Ghio S, Campana C, D'Armini A, Serio A, Klersy C et al. Epoprostenol in chronic thromboembolic pulmonary hypertension with distal lesions.  *Ital Heart J* 2004; 5:618-23.
54. Cabrol S, Souza R, Jaïs X, Fadel E, Ali R, Humbert M et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26:357-62.
55. Lang I, Gómez-Sánchez M, Kneussl M, Naeije R, Escribano P, Skoro-Sajer N et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129:1636-43.
56. Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H, Schulze C, Schäfers H, Welte T et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128:2363-67.
57. Hughes RJ, Jaïs X, Bonderman D, Suntharalingam J, Humbert M, Lang I et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J* 2006; 28:138-43.
58. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adelbrecht C, Klepetko W et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128:2599-03.
59. Seyfarth HJ, Hammerschmidt S, Pankau H, Winkler J, Wirtz H. Long-term bosentan in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiration* 2007; 74:287-92.
60. Post M, Plokker H, Kelder J, Snijder R. Long-term efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Neth Heart J* 2009; 17:329-33.
61. Nishikawa-Takahashi M, Ueno S, Kario K. Long-term advanced therapy with bosentan improves symptoms and prevents deterioration of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Life Sci* 2014; 118:410-13.
62. Hoeper M. Pharmacological therapy for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2015; 24:272-82.
63. Nasdaq GlobeNewswire. Actelion announces positive results of the MERIT study with macitentan in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Consultado el 3 de diciembre de 2016. Disponible en: <https://globenewswire.com>.

- com/news-release/2016/11/07/887057/0/en/Actelion-announces-positive-results-of-the-MERIT-study-with-macitentan-in-patients-with-chronic-thromboembolic-pulmonary-hypertension.html
64. Ghofrani H, Hoeper M, Halank M, Meyer F, Staehler G, Behr J et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *Eur Respir J* 2010; 36:792-99.
  65. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Kansa P, Kim NH et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369:319-29.
  66. Simonneau G, D'Armini A, Ghofrani H, Grimminger F, Hoeper M, Jansa P et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J* 2015; 45:1293-02.
  67. Corsico AG, D'Armini AM, Cerveri I, Klerys C, Anslado E, Niniano R et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:419-24.
  68. Andreassen A, Ragnarsson A, Gude A, Geiran O, Andersen R. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2013; 99:1415-20.
  69. Voorburg J, Cats V, Buis B, Bruschke A. Balloon angioplasty in the treatment of pulmonary hypertension caused by pulmonary embolism. *Chest* 1988; 94:1249-53.
  70. Feinstein J, Goldhaber S, Lock J, Ferndandes S, Landzberg M. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 103:10-13.
  71. 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.
  72. Zamanian RT, Hansmann G, Snook S, Lilienfeld D, Rappaport KM, Reaven GM et al. Insulin Resistance in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33:318-24.
  73. Tatebe S, Sugimura K, Aoki T, Miura M, Nohioka K, Yaoita N et al. Multiple beneficial effects of balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2016; 80:980-88.
  74. Roik M, Wretowski D, Labyk A, Kostrubiec M, Irzyk K, Dzikowska-Diduch O et al. Refined balloon pulmonary angioplasty driven by combined assessment of intra-arterial anatomy and physiology - Multimodal approach to treated lesions in patients with non-operable distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension - Technique, safety and efficacy of 50 consecutive angioplasties. *Int J Cardiol* 2016; 203:228-35.
  75. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nohioka K, Miura Y, Aoki T et al. Percutaneous transluminal angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2012; 76:485-88.
  76. Inami T, Kataoka M, Shimura N, Ishiguro H, Yanagisawa R, Taguchi H et al. Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary oedema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6:725-36.
  77. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5:756-62.
  78. Ogo T. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21:425-31.
  79. Hosokawa K, Abe K, Oi K, Mukai Y, Hirooka Y, Sunagawa K. Negative acute hemodynamic response to balloon pulmonary angioplasty does not predetermine the long-term outcome in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2015; 188:81-83.
  80. Taniguchi Y, Miyagawa K, Nakayama K, Kinutani H, Shinke T, Okada K et al. Balloon pulmonary angioplasty: an additional treatment opinion to improve the prognosis of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eurointervention* 2014; 10:518-25.
  81. Fukui S, Ogo T, Morita Y, Tsuji A, Tateishi E, Ozaki K et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J* 2014; 43:1394-02.
  82. Tsugu T, Murata M, Kawakami T, Yasuda R, Tokuda H, Minakata Y et al. Significance of echocardiographic assessment for right ventricular function after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic induced pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2015; 115:256-61.
  83. Inami T, Kataoka M, Shimura N, Ishiguro H, Yanagisawa R, Kawakami T et al. Incidence, avoidance, and management of pulmonary artery injuries in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *Int J Cardiol* 2015; 201:35-37.
  84. Jerjes-Sánchez C, Ramírez A, Ibarra C. Report of twenty two cases of unilateral pulmonary edema. *Intercontinental Cardiology* 1994; 3:115-17.
  85. Inami T, Kataoka M, Shimura N, Ishiguro H, Yanagisawa R, Fukukawa K et al. Pressure-wire-guided percutaneous transluminal pulmonary angioplasty: a breakthrough in catheter-interventional therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7:1297-06.
  86. Ogawa A, Matsubara H. Balloon pulmonary angioplasty. A treatment option for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Front Cardiovasc* 2015; 2:1-7.
  87. Kim N, Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the evolving treatment landscape. *Eur Respir Rev* 2015; 24:173-77.