

Original

Manejo de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Experiencia de un centro de referencia nacional



María Jesús López Gude^{a,*}, Alejandro Santos-Lozano^b, Enrique Pérez de la Sota^a, Jorge Centeno Rodríguez^a, Jose Luís Pérez Vela^c, María Teresa Velázquez^d, Juan Delgado Jiménez^{d,e}, Rafael Morales^f, José María Aguado García^g, Pilar Escribano Subías^{d,e} y José María Cortina Romero^a

^a Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital Universitario «12 de Octubre», Madrid, España

^b i+HeALTH, Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Europea Miguel de Cervantes, Valladolid, España

^c Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario «12 de Octubre», Madrid, España

^d Servicio de Cardiología, Hospital Universitario «12 de Octubre», Madrid, España

^e CIBERCARDIOVASCULAR

^f Servicio de Radiología, Hospital Universitario «12 de Octubre», Madrid, España

^g Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario «12 de Octubre», Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de septiembre de 2017

Aceptado el 6 de noviembre de 2017

On-line el 13 de diciembre de 2017

Palabras clave:

Hipertensión pulmonar

Embolia pulmonar

Tromboendarterectomía pulmonar

R E S U M E N

Introducción: La tromboendarterectomía pulmonar es el tratamiento de elección y potencialmente curativo de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; el tratamiento médico quedaría limitado a los pacientes considerados inoperables. Este estudio evalúa los resultados a largo plazo con ambos tratamientos en una Unidad de Referencia Nacional.

Métodos: Desde febrero de 1996 hasta diciembre del 2015 se ha valorado a 292 pacientes, intervenido 142 (grupo 1) y considerado inoperables 116 (grupo 2). El seguimiento finalizó en diciembre del 2016.

Resultados: La supervivencia a los 3 años fue del 92% en el grupo 1 y del 86% en el grupo 2, a los 5 años el 91 y el 78%, respectivamente ($p = 0,001$). En el análisis multivariante la supervivencia en ambos grupos estuvo relacionada con la tromboendarterectomía (HR 0,37; IC del 95% 0,19-0,72; $p = 0,003$), el antecedente de embolia aguda de pulmón (HR 0,50; IC del 95% 0,27-0,92; $p = 0,026$), el test de la marcha de 6 min (HR 0,79; IC del 95% 0,73-0,85; $p = 0,001$), la historia de cáncer (HR 2,57; IC del 95% 1,22-5,43; $p = 0,013$) y las resistencias vasculares pulmonares (HR 1,19; IC del 95% 1,02-1,39; $p = 0,024$). En el grupo 1 la supervivencia se relacionó con el test de 6 min (HR 0,84; IC del 95% 0,79-0,96; $p = 0,009$) y el gasto cardíaco (HR 0,61; IC del 95% 0,39-0,96; $p = 0,033$); en el grupo 2 únicamente con el test de 6 min (HR 0,81; IC del 95% 0,71-0,92; $p = 0,001$).

Conclusiones: Los pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica intervenidos con tromboendarterectomía tienen una supervivencia excelente y significativamente superior a la de los pacientes tratados médicamente. En la presente serie la tromboendarterectomía es el factor predictor de supervivencia más importante.

© 2017 Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Experience from a national reference centre

A B S T R A C T

Introduction: Although medical treatment can clinically improve inoperable patients, pulmonary endarterectomy surgery is the treatment of choice for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension, and is potentially curative. An evaluation was made of the long-term outcomes in medical and surgical populations at a national Unit of Reference.

Methods: A total of 292 patients were evaluated from February 1996 until December 2015, of whom 142 were had surgery (group 1) and 116 were considered inoperable (group 2). The follow-up ended in December 2016.

Keywords:

Pulmonary hypertension

Pulmonary embolism

Pulmonary thromboendarterectomy

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: mjgude@gmail.com, mariajesus.lopez@salud.madrid.org (M.J. López Gude).

Results: Survival rate after 3 years was 92% in group 1 and 86% in group 2, and after 5 years it was 91% and 78%, respectively ($P=.001$). The multivariate analysis results showed that survival in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension was related to surgery (HR 0.37; 95% CI: 0.19–0.72; $P=.003$), history of acute pulmonary embolism (HR 0.50; 95% CI: 0.27–0.92; $P=.026$), distance walked in the six-minute walk test (HR 0.79; 95% CI: 0.73–0.85; $P=.001$), history of cancer (HR 2.57; 95% CI: 1.22–5.43; $P=.013$), and pulmonary vascular resistance (HR 1.19; 95% CI: 1.02–1.39; $P=.024$). In group 1, the variables associated with survival were the six-minute walk test (HR 0.84; 95% CI: 0.79–0.96; $P=.009$), and the cardiac output (HR 0.61; 95% CI: 0.39–0.96; $P=.033$), and in group 2, the variable associated was the six-minute walk test (HR 0.81; 95% CI: 0.71–0.92; $P=.001$).

Conclusion: Patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension who received pulmonary endarterectomy surgery have an excellent survival rate, and significantly superior to that of patients treated medically. In the present series, pulmonary endarterectomy surgery was the most important predictive survival factor.

© 2017 Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) tromboembólica crónica (HPTEC) es una complicación de la embolia pulmonar aguda, cuya prevalencia oscila entre el 0,57 y el 9,1%. Los episodios de embolias pulmonares que preceden a la HPTEC pueden cursar muchas veces de forma asintomática¹. La cirugía de tromboendarterectomía pulmonar (TEA) es el tratamiento de elección de la HPTEC^{2,3}. La mortalidad hospitalaria, en los centros con mayor experiencia, es inferior al 4%⁴. Tras la TEA, las cifras de presión arterial pulmonar prácticamente se normalizan en un alto porcentaje de pacientes y la gran mayoría mejora funcionalmente. La cirugía cambia el pronóstico de la enfermedad con una supervivencia a los 5 años entre el 74% y el 89%⁴⁻⁷.

La HPTEC es una enfermedad poco frecuente. Según datos del Registro Español de Hipertensión Pulmonar (REHAP) del año 2013, se estima una prevalencia de 8,4 casos/millón de habitantes y una incidencia de 1,26 casos/millón de habitantes/año⁸. Aunque las guías clínicas recomiendan la creación de centros de referencia en esta patología^{2,3}, solo la serie del Registro Internacional contempla la experiencia del equipo como un factor que influye en la supervivencia de los pacientes intervenidos quirúrgicamente⁹.

Aunque se ha comunicado la supervivencia de los pacientes operados en distintas series, unicéntricas y multicéntricas, a lo largo de los últimos 15 años^{4,9-12} no disponemos de información suficiente en la evolución hemodinámica y clínica a largo plazo. No hay una definición universalmente aceptada de qué se considera HP residual tras la TEA y el impacto de esta en la supervivencia es en gran medida desconocido^{11,13-16}. En cuanto a los pacientes sin indicación de cirugía, se conoce poco en cuanto a cuál es su evolución a largo plazo. Únicamente existe información obtenida de registros voluntarios de pacientes con HPTEC^{9,10} y de la experiencia inglesa, con una estructura centralizada para el manejo de pacientes con HPTEC^{6,12}.

La Unidad de Hipertensión Pulmonar de nuestro hospital es Unidad de Referencia Nacional en la asistencia al enfermo con HP. Dentro de ella se atiende a la población de enfermos con HPTEC más amplia de nuestro país y los resultados de la TEA han sido publicados recientemente^{17,18}. El objetivo principal de este trabajo es analizar el manejo terapéutico de los pacientes con HPTEC atendidos en la Unidad estudiando las características al diagnóstico de la enfermedad y determinando los factores predictores de supervivencia a largo plazo.

Material y métodos

Existe un registro de todos los pacientes atendidos en la Unidad donde, de manera prospectiva, se recogen variables demográficas,

clínicas, analíticas, hemodinámicas, de tratamiento y supervivencia. La recogida se realiza en el momento de llegada del paciente a la Unidad y durante su seguimiento con el consentimiento informado y por escrito del mismo.

El protocolo de diagnóstico de HPTEC cumple las guías de práctica clínica^{2,3}. El estudio de trombofilia incluye presencia de anticoagulante lúpico o antifosfolípidos, déficit de proteína C, proteína S y antitrombina III, presencia del factor V de Leiden y mutaciones del gen de la protrombina.

Todos los pacientes con diagnóstico de HPTEC se presentan en la sesión de la Unidad Multidisciplinar. Las indicaciones para la cirugía fueron^{2,3}: a) clase funcional II–IV de la Organización Mundial de la Salud; b) resistencias vasculares pulmonares (RVP) superiores a 300 dinas.s.cm⁻⁵, y c) trombos o lesiones típicas, accesibles quirúrgicamente en las ramas pulmonares principales, lobares o segmentarias proximales. Fueron criterios de exclusión la no accesibilidad quirúrgica y la presencia de enfermedad grave asociada, como enfermedad pulmonar severa, neoplasia activa, etc. (12% de los excluidos). La detección de valores muy elevados de RVP y la insuficiencia cardíaca derecha avanzada no fueron criterios de exclusión^{17,18}. A partir de mayo del 2013 los pacientes sin indicación quirúrgica y con mala evolución clínica se reevalúan para considerar la angioplastia pulmonar.

Desde febrero de 1996 hasta diciembre del 2015 se ha valorado a 292 pacientes (fig. 1). Los grupos a comparar son: grupo 1, los 142 pacientes intervenidos a 31 de diciembre del 2015; grupo 2, los 116 pacientes que se han derivado a tratamiento médico hasta esa fecha, excluyendo a los 23 pacientes en los que se ha considerado angioplastia pulmonar.

La curva de aprendizaje para la TEA se situó en los primeros 46 casos realizados entre 1996 y 2010, cuando se realizaban menos de 10 TEA al año^{9,13}. En el grupo de tratamiento médico se situó en los 41 pacientes atendidos en el mismo periodo.

En los enfermos intervenidos se realizó cateterismo cardíaco derecho a los 6 meses de la TEA; el diagnóstico de HP residual se estableció con RVP superiores a 400 dinas.s.cm⁻⁵^{16,19}.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa Stata versión 13 (Stata Corp, College Station, TX, EE. UU.). Las variables continuas se presentan como media $\pm$ desviación estándar o mediana y rango intercuartil (RIC) y las categóricas como frecuencias. El nivel de significación fue $p < 0,05$. La normalidad de la distribución de cada variable fue evaluada con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Se compararon variables demográficas, clínicas, hemodinámicas y ecocardiográficas entre el grupo 1 y el 2. Se realizó el mismo análisis entre pacientes incluidos o no en la curva de aprendizaje

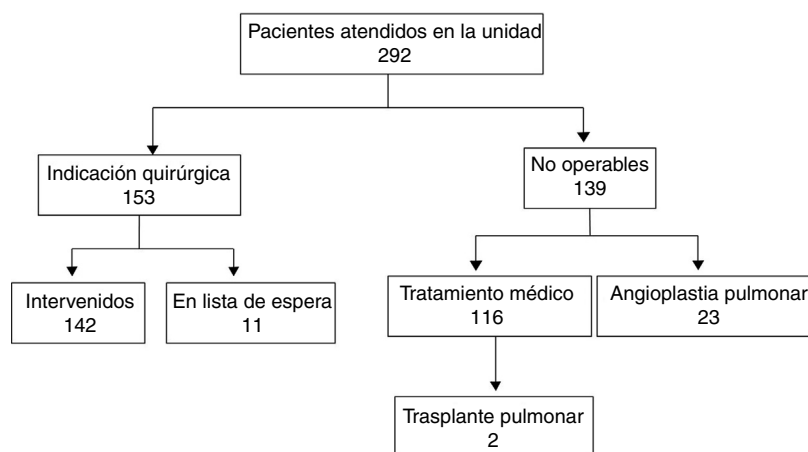


Figura 1. Distribución de los pacientes atendidos en la Unidad según su tratamiento.

Tabla 1
Características de ambos grupos

Variables	Tratamiento quirúrgico Grupo 1 (n = 142)		Tratamiento médico Grupo 2 (n = 116)		Valor de p
	N		n		
<i>Demográficas</i>					
Edad, años	142	54 ± 14	116	64 ± 15	< 0,001
Sexo varón, n (%)	142	80 (56)	116	45 (39)	0,005
IMC, kg/m ²	122	27 ± 4	83	28 ± 5	0,024
Diabetes, n (%)	142	10 (7)	116	10 (9)	0,637
Historia de cáncer, n (%)	142	12 (9)	116	17 (15)	0,117
Historia de fumador, n (%)	142	53 (37)	116	34 (29)	0,176
Cardiopatía isquémica, n (%)	142	6 (4)	116	1 (1)	0,100
Hipercoagulabilidad, n (%)	134	63 (47)	106	34 (32)	0,019
An. antifosfolípido, n (%)	134	26 (19)	106	11 (10)	0,044
Antecedentes de TEP, n (%)	142	107 (75)	116	84 (72)	0,592
<i>Función pulmonar</i>					
FVC, %	106	88 ± 18	98	92 ± 19	0,164
FEV ₁ , %	108	83 ± 18	99	86 ± 19	0,201
<i>Clínicas</i>					
Síncope, n (%)	142	16 (11)	116	15 (13)	0,683
Hemoptisis, n (%)	142	11 (8)	116	5 (4)	0,255
WHO III-IV, n (%)	142	109 (77)	116	80 (69)	0,159
TM6M, m	120	375 ± 122	98	346 ± 126	0,050
NT-proBNP, pg/ml	98	1620 ± 1866	67	1422 ± 2070	0,523
<i>Hemodinámicas</i>					
PAD, mmHg	140	9 ± 5	106	8 ± 5	0,247
PCP, mmHg	141	9 ± 3	108	10 ± 3	0,199
PAPm, mmHg	141	49 ± 12	111	45 ± 12	0,008
RVP, dinas.s.cm ⁻⁵	136	824 ± 400	110	736 ± 412	0,082
GC, l/min	138	4 ± 1	110	4 ± 1	0,554
<i>Ecocardiográficas</i>					
DDVD, mm	112	44 ± 10	96	41 ± 9	0,064
Derrame pericárdico, n (%)	125	23 (18)	105	14 (13)	0,298
Pacientes tratados al diagnóstico, n (%)					
<i>1.º tratamiento al diagnóstico</i>					
ARE, n (%)	86	23 (27)	105	33 (31)	0,479
5-IPDE, n (%)	86	51 (59)	105	55 (52)	0,338
Análogos de la PC, n (%)	86	12 (14)	105	6 (6)	0,052

ARE: antagonistas de la endotelina; DDVD: diámetro diastólico del ventrículo derecho; DE: desviación estándar; FVC: capacidad pulmonar vital forzada; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; GC: gasto cardíaco; IMC: índice de masa corporal; NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal; PAD: presión en aurícula derecha; PAPm: presión media en arteria pulmonar; PC: prostaciclina; PCP: presión capilar pulmonar; RVP: resistencias vasculares pulmonares; TEP: tromboembolia pulmonar aguda; TM6M: test de la marcha de 6 min; 5-IPDE: inhibidores de la 5-fosfodiesterasa; WHO: World Heart Association.

En negrita se resaltan los valores de $p < 0,05$. La variables cuantitativas se expresan como media ± DE.

en cada grupo. Para la comparación se utilizó el test estadístico t de Student en las variables continuas y la prueba de la χ^2 o el test de Fisher en las variables categóricas.

El periodo de observación abarca desde el momento de diagnóstico de HPTEC hasta la muerte, el trasplante pulmonar o el cierre del análisis a 31 de diciembre del 2016, fecha en la que toda la población tenía, al menos, un año de seguimiento. El momento

de diagnóstico es la fecha del primer cateterismo derecho en el que se objetiva una presión media en arteria pulmonar (PAPm) mayor de 25 mmHg. Las curvas de supervivencia desde el diagnóstico se calcularon mediante el método de Kaplan-Meier y la comparación entre las curvas con la prueba de rangos logarítmicos. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Tabla 2

Características de ambos grupos antes y después de la curva de aprendizaje

Variables	Tratamiento quirúrgico (n = 142)			Tratamiento médico (n = 116)		
	< 10 TEA/año(n = 46)	> 10 TEA/año(n = 96)	Valor de p	< 10 TEA/año(n = 41)	> 10 TEA/año(n = 75)	Valor de p
Demográficas						
Edad, años	52 ± 13	55 ± 15	0,279	63 ± 15	65 ± 15	0,573
Sexo varón, n (%)	26 (57)	54 (56)	0,976	18 (44)	27 (36)	0,404
IMC, kg/m ²	27 ± 4	27 ± 4	0,853	27 ± 4	29 ± 5	0,041
Diabetes, n (%)	3 (7)	7 (7)	1,000	2 (5)	8 (11)	0,243
Historia de cáncer, n (%)	7 (16)	5 (5)	0,050	8 (20)	9 (12)	0,274
Historia de fumador, n (%)	23 (50)	30 (31)	0,031	15 (37)	19 (25)	0,203
Cardiopatía isquémica, n (%)	3 (7)	3 (3)	0,299	0 (0)	1 (1)	0,647
Hipercoagulabilidad, n (%)	30 (65)	33 (38)	0,002	16 (43)	18 (26)	0,071
An. antifosfolípido, n (%)	16 (35)	10 (10)	< 0,001	3 (7)	8 (11)	0,409
Antecedentes de TEP, n (%)	32 (70)	75 (78)	0,268	25 (61)	59 (79)	0,042
Función pulmonar						
FVC, %	82 ± 17	92 ± 17	0,004	89 ± 18	94 ± 20	0,233
FEV1, %	79 ± 17	85 ± 18	0,122	83 ± 16	88 ± 20	0,268
Clínicas						
Síncope, n (%)	3 (7)	13 (14)	0,216	7 (17)	8 (11)	0,326
Hemoptisis, n (%)	4 (9)	7 (7)	0,503	0 (0)	5 (7)	0,108
WHO III-IV, n (%)	35 (76)	74 (77)	0,895	33 (81)	47 (63)	0,047
TM6M, m	317 ± 139	403 ± 102	< 0,001	331 ± 120	352 ± 129	0,402
NT-proBNP, pg/ml	1426 ± 1349	1677 ± 1995	0,581	1247 ± 1602	1450 ± 2144	0,787
Hemodinámicas						
PAD, mmHg	8 ± 6	9 ± 5	0,175	8 ± 5	9 ± 5	0,245
PCP, mmHg	9 ± 3	10 ± 4	0,163	8 ± 4	11 ± 3	0,001
PAPm, mmHg	48 ± 12	49 ± 12	0,720	44 ± 11	45 ± 12	0,745
RVP, dinas.s.cm-5	859 ± 426	808 ± 388	0,479	827 ± 401	686 ± 412	0,078
GC, l/min	4 ± 1	4 ± 1	0,519	4 ± 1	4 ± 1	0,136
Ecocardiográficas						
DDVD (mm)	44 ± 10	44 ± 10	0,900	42 ± 10	41 ± 9	0,808
Derrame pericárdico, n (%)	12 (32)	11 (13)	0,009	3 (10)	11 (15)	0,356
Tiempo del diagnóstico al tratamiento, meses	9 ± 13	12 ± 20	0,493	9 ± 20	4 ± 11	0,216
Pacientes tratados al diagnóstico, n (%)	31 (67)	55 (57)	0,249	38 (93)	67 (89)	0,409
1.ª tratamiento al diagnóstico	n = 31	n = 55		n = 38	n = 67	
ARE, n (%)	8 (26)	15 (27)	0,883	14 (37)	19 (28)	0,368
5-IPDE, n (%)	15 (48)	36 (66)	0,122	20 (53)	35 (52)	0,969
Análogos de la PC, n (%)	8 (26)	4 (7)	0,017	4 (11)	2 (3)	0,124

ARE: antagonistas de la endotelina; DDVD: diámetro diastólico del ventrículo derecho; FVC: capacidad pulmonar vital forzada; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; GC: gasto cardíaco; IMC: índice de masa corporal; NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal; PAD: presión en aurícula derecha; PAPm: presión media en arteria pulmonar; PC: prostaciclina; PCP: presión capilar pulmonar; RVP: resistencias vasculares pulmonares; TEA: tromboendarterectomía pulmonar; TEP: tromboembolia pulmonar aguda; TM6M: test de la marcha de 6 min; 5-IPDE: inhibidores de la 5-fosfodiesterasa; WHO: World Heart Association. En negrita se resaltan los valores de $p < 0,05$. Las variables cuantitativas se expresan como media ± DE.

Se realizó modelo de regresión de Cox univariante para determinar los factores de riesgo de mortalidad en el seguimiento. Por último, aquellas variables que en el análisis univariante mostraron un nivel de significación de $p < 0,05$ fueron incluidas en el modelo de regresión de Cox multivariante. El valor del NT-proBNP se obtuvo a partir del año 2009, por esta razón, hay más de un 30% de los casos en los que no está recogido y no se ha incluido en el análisis multivariante.

Resultados

Pacientes operados vs. no operados

Las variables analizadas al diagnóstico figuran en la [tabla 1](#).

Pacientes 1996-2010 (curva de aprendizaje) vs. pacientes de 2011-2015

No se modificó el tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento específico en los pacientes en curva de aprendizaje vs. no curva de aprendizaje.

En el grupo 1 los pacientes de la curva de aprendizaje presentaron más morbilidad y una distancia recorrida en el test de la marcha

de 6 min (TM6M) menor. El estudio hemodinámico fue muy similar ([tabla 2](#)).

Resultados quirúrgicos

En las 143 TEA, realizadas en 142 pacientes, la mortalidad hospitalaria fue del 5,6% (8/143). Las causas fueron: insuficiencia respiratoria (5 pacientes), hemorragia pulmonar (2) y shock cardiogénico (1). La morbilidad específica consistió en: edema pulmonar de reperfusión (19%), insuficiencia cardíaca (8%), hemorragia pulmonar (6%), necesidad de *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) (4%) y daño neurológico transitorio (3%).

Se realizó cateterismo cardíaco a los 6 meses en 112 pacientes: el porcentaje de HP residual fue 21% (23/112).

Durante la curva de aprendizaje se indicó TEA en el 44% de los pacientes diagnosticados, posteriormente en el 58%. En la [tabla 3](#) se observa el cambio en los resultados quirúrgicos comparando ambos periodos.

Supervivencia

La mediana del tiempo de seguimiento fue 55 meses (RIC 44) en el grupo 1 y 47 (RIC 52) en el grupo 2 ($p = 0,095$). Al final del seguimiento, la mortalidad fue del 11% (15/142) en el grupo 1 y

Tabla 3

Resultados quirúrgicos en función de la experiencia del grupo

	< 10 TEA/año n = 46	> 10 TEA/año n = 97	Valor de p
Mortalidad hospitalaria, n (%)	6 (13)	2 (2)	0,014
Edema de reperfusión, n (%)	14 (31)	13 (13)	0,015
Fallo cardíaco, n (%)	4 (9)	7 (7)	0,496
Hemorragia pulmonar, n (%)	3 (7)	5 (5)	0,505
ECMO, n (%)	1 (2)	5 (5)	0,370
ACVA, n (%)	1 (2)	3 (3)	0,171
HP residual, n (%)	n = 31 8 (26)	n = 81 15 (19)	0,393

ACVA: accidente cerebrovascular; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; HP: hipertensión pulmonar; TEA: tromboendarterectomía pulmonar.

En negrita se resaltan los valores de $p < 0,05$.

del 27% (31/116) en el grupo 2 ($p = 0,001$). Dentro del grupo 1, además de la mortalidad hospitalaria, hubo 7 fallecimientos en el seguimiento, 5 (71%) relacionados con la enfermedad. En el grupo 2, 2 pacientes necesitaron trasplante pulmonar y 29 fallecieron; de ellos, 25 (86%) por causas relacionadas con la enfermedad.

La supervivencia de toda la población con HPTEC fue del 89% a los 3 años, el 85% a los 5 años y el 72% a los 10 años. Analizada por grupos, la supervivencia a los 3 años fue del 92% en el grupo 1 y del 86% en el grupo 2; a los 5 años, el 91 y el 78%, respectivamente ($p = 0,001$) (fig. 2).

En el grupo 1, la supervivencia a los 3 años fue del 83% en los pacientes en la curva de aprendizaje y del 97% en el resto; a los 5 años, el 78 y el 97%, respectivamente ($p = 0,001$). En el grupo 2 la

supervivencia a los 3 años fue 80% vs. 89%; a los 5 años, 68% vs. 86% ($p = 0,057$) (fig. 3).

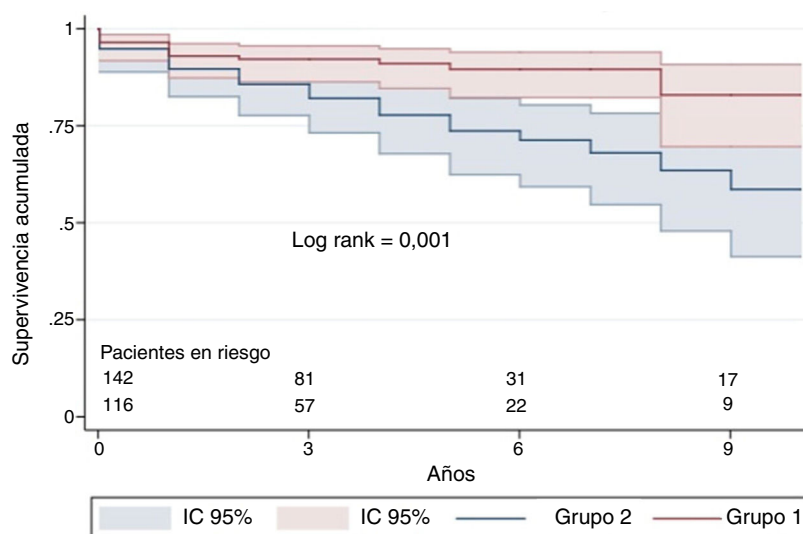
Supervivientes vs. no supervivientes

En la tabla 4 figuran las variables asociadas con la supervivencia en el análisis univariante para toda la población y por grupos.

En el análisis multivariante para todos los pacientes con HPTEC, fueron variables asociadas a la supervivencia: la TEA (HR 0,37; IC del 95% 0,19-0,72; $p = 0,003$), el antecedente de embolia pulmonar (HR 0,5; IC del 95% 0,27-0,92; $p = 0,026$) y el aumento en la distancia recorrida en el TM6M (HR 0,79; IC del 95% 0,73-0,85; $p < 0,001$; por cada 30 m), y con la mortalidad la historia previa de cáncer (HR 2,57; IC del 95% 1,22-5,43; $p = 0,013$) y el aumento en las RVP preoperatorios (HR 1,19; IC del 95% 1,02-1,39; $p = 0,024$; por cada 200 dinas.s.cm⁻⁵) (fig. 4). En la tabla 5 aparece el análisis multivariante por grupos.

Discusión

El presente estudio recoge la población más amplia con HPTEC atendida en una Unidad de Referencia en HP en España. La Unidad presta una asistencia integral a estos pacientes^{2,3}, incluyendo la realización de TEA, angioplastia pulmonar en casos seleccionados no susceptibles de cirugía, tratamiento médico específico para HP y trasplante pulmonar. Dispone de una organización multidisciplinar que se ha ido consolidando a lo largo de 20 años y que ha conseguido, superada la curva de aprendizaje, incrementar el porcentaje

**Figura 2.** Supervivencia de ambos grupos.

IC: intervalo de confianza.

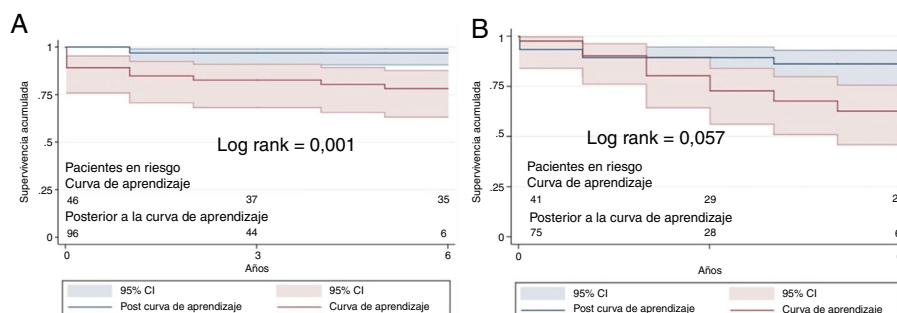
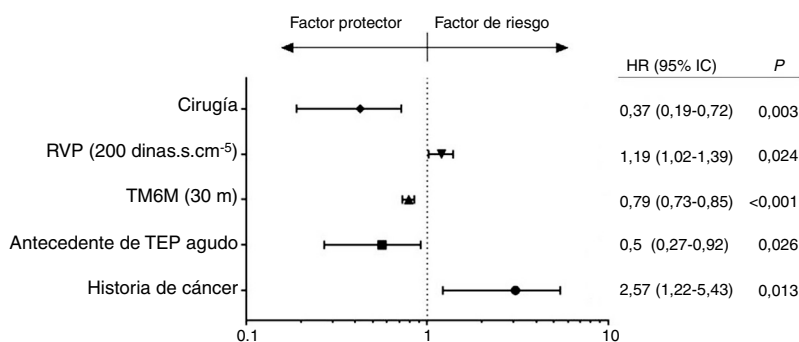
**Figura 3.** A) Supervivencia del grupo 1 en función de la curva de aprendizaje. B) Supervivencia del grupo 2 en función de la curva de aprendizaje. IC: intervalo de confianza.

Tabla 4
Análisis univariante de supervivencia

Variables	Toda la población n = 258		Tratamiento quirúrgico n = 142		Tratamiento médico n = 116	
	HR (IC del 95%)	p	HR (IC del 95%)	p	HR (IC del 95%)	p
Demográficas						
Edad	1,02 (0,99-1,04)	0,079	1,03 (0,99-1,07)	0,154	0,99 (0,98-1,02)	0,672
Sexo (mujer)	2,08 (1,13-3,83)	0,019	4,13 (1,31-13,02)	0,016	1,03 (0,49-2,12)	0,947
IMC	0,96 (0,88-1,04)	0,269	0,95 (0,83-1,08)	0,425	0,95 (0,87-1,05)	0,340
Diabetes	1,38 (0,49-3,86)	0,542	0,04 (0,00-2,91)	0,488	2,25 (0,78-6,52)	0,135
Historia de cáncer	2,47 (1,22-4,99)	0,012	4,65 (1,47-14,68)	0,009	1,40 (0,57-3,41)	0,463
Historia de fumador	1,03 (0,56-1,86)	0,936	1,26 (0,45-3,51)	0,657	1,17 (0,56-2,45)	0,674
Hipercoagulabilidad	1,59 (0,63-2,13)	0,637	1,01 (0,36-2,82)	0,984	1,96 (0,91-4,22)	0,084
An. antifosfolípido	0,56 (0,23-1,46)	0,243	0,53 (0,12-2,38)	0,410	1,30 (0,39-4,39)	0,666
Antecedentes de TEP	0,44 (0,25-0,79)	0,006	0,19 (0,07-0,54)	0,002	0,79 (0,38-1,67)	0,541
Función pulmonar						
FVC, %	0,98 (0,96-1,00)	0,055	0,99 (0,95-1,03)	0,545	0,97 (0,94-0,99)	0,003
FEV ₁ , %	0,98 (0,97-1,00)	0,073	1,00 (0,97-1,03)	0,998	0,97 (0,95-0,99)	0,003
Clínicas						
Síncope	1,18 (0,50-2,79)	0,707	0,04 (0,00-37,76)	0,359	2,05 (0,83-5,06)	0,121
Hemoptisis	0,98 (0,30-3,15)	0,967	0,04 (0,00-125)	0,440	3,34 (0,99-11,19)	0,050
WHO III-IV	4,40 (1,58-12,29)	0,005	2,14 (0,48-9,51)	0,316	7,48 (1,78-31,44)	0,006
TM6M (aumento de 30 m)	0,77 (0,72-0,82)	<0,001	0,75 (0,67-0,83)	<0,001	0,79 (0,72-0,86)	<0,001
NT-proBNP (aumento de 500 pg/ml)	1,19 (1,07-1,32)	0,001	1,028 (1,07-1,53)	0,008	1,18 (1,03-1,36)	0,021
Hemodinámicas						
PAD (aumento de 10 mmHg)	1,90 (1,24-2,90)	0,003	0,98 (0,41-2,37)	0,973	4,25 (2,35-7,68)	< 0,001
PCP (aumento de 10 mmHg)	1,11 (0,61-2,01)	0,733	0,28 (0,06-1,22)	0,090	1,81 (0,89-3,68)	0,100
PAPm (aumento de 10 mmHg)	1,25 (0,99-1,57)	0,053	1,16 (0,77-1,76)	0,475	1,46 (1,13-1,89)	0,004
RVP (aumento 200 dinas.s.cm ⁻⁵)	1,34 (1,19-1,50)	<0,001	1,36 (1,11-1,65)	0,002	1,36 (1,18-1,56)	< 0,001
GC (aumento de 0,5 l/min)	0,68 (0,58-0,80)	<0,001	0,62 (0,48-0,82)	0,001	0,72 (0,58-0,88)	0,001
Ecocardiográficas						
DDVD	1,03 (0,99-1,07)	0,099	1,03 (0,96-1,11)	0,433	1,05 (1,01-1,09)	0,025
Derrame pericárdico	1,89 (0,91-3,94)	0,089	1,77 (0,53-5,93)	0,355	2,98 (1,15-7,68)	0,024
Tiempo del diagnóstico al tratamiento	0,98 (0,94-1,01)	0,143	0,99 (0,95-1,04)	0,744	0,96 (0,91-1,01)	0,108
Tiempo del TEP al tratamiento	0,99 (0,99-1,01)	0,866	1,00 (0,99-1,01)	0,915	0,99 (0,99-1,00)	0,689
Cirugía sí/no	0,35 (0,19-0,65)	0,001	–	–	–	–
Tratamiento puente a la intervención	–	–	0,57 (0,21-1,57)	0,277	–	–
Hipertensión pulmonar residual	–	–	1,28 (0,36-4,60)	0,704	–	–
Curva de aprendizaje	–	–	6,39 (1,75-23,36)	0,005	1,97 (0,88-4,40)	0,099

DDVD: diámetro diastólico del ventrículo derecho; FVC: capacidad pulmonar vital forzada; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; GC: gasto cardiaco; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal; PAD: presión en aurícula derecha; PAPm: presión media en arteria pulmonar; PCP: presión capilar pulmonar; RVP: resistencias vasculares pulmonares; TEP: tromboembolia pulmonar aguda; TM6M: test de la marcha de 6 min; WHO: World Heart Association.

En negrita se resaltan los valores de hazard ratio con significación estadística.

**Figura 4.** Estudio multivariante de supervivencia para toda la población.

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; RVP: resistencias vasculares pulmonares; TEP: tromboembolia pulmonar; TM6M: test de la marcha de 6 min.

de pacientes operados hasta el 58%, disminuir la mortalidad hospitalaria de la TEA al 2% y lograr una supervivencia excelente a largo plazo en los pacientes intervenidos.

En la presente serie, recibir tratamiento quirúrgico es el factor más decisivo en la supervivencia a largo plazo del paciente con HPTEC.

Análisis de toda la población

La supervivencia en los pacientes con HPTEC fue del 89% a los 3 años, del 85% a los 5 años y del 72% a los 10 años. La cirugía pudo indicarse a un 52% de ellos. Los pacientes operados fueron más jóvenes, con mayor frecuencia varones y con índice de masa

Tabla 5

Características asociadas con la mortalidad en el análisis multivariante en cada grupo

Variables	Tratamiento quirúrgico		Tratamiento médico	
	HR (IC del 95%)	p	HR (IC del 95%)	p
Demográficas				
Sexo (mujer)	2,55 (0,65-10,05)	0,182	–	–
Historia de cáncer	1,43 (0,31-6,75)	0,648	–	–
Antecedentes de TEP	0,33 (0,09-1,66)	0,084	–	–
Función pulmonar				
FVC	–	–	0,99 (0,94-1,05)	0,784
FVE ₁	–	–	0,98 (0,93-1,04)	0,552
Clínicas				
Hemoptisis	–	–	0,44 (0,06-2,90)	0,392
WHO III-IV	–	–	1,98 (0,40-9,80)	0,405
TM6M (aumento de 30 m)	0,84 (0,79-0,96)	0,009	0,81 (0,71-0,92)	0,001
Hemodinámicas				
PAD (aumento de 10 mmHg)	–	–	1,99 (0,77-5,15)	0,156
PAPm (aumento 10 mmHg)	–	–	1,28 (0,65-2,52)	0,481
RVP (aumento 200 dinas.s.cm ⁻⁵)	0,87 (0,62-1,20)	0,394	0,96 (0,53-1,75)	0,891
GC (aumento 0,5 l/min)	0,61 (0,39-0,96)	0,033	0,93 (0,68-1,29)	0,675
Ecocardiográficas				
DDVD	–	–	1,00 (0,98-1,08)	0,890
Derrame pericárdico	–	–	0,79 (0,24-2,60)	0,698
Curva de aprendizaje	2,50 (0,55-11,25)	0,234	–	–

GC: gasto cardíaco; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; PAD: presión en aurícula derecha; PCP: presión capilar pulmonar; RVP: resistencias vasculares pulmonares; TEP: tromboembolia pulmonar aguda; TM6M: test de la marcha de 6 min; WHO: World Heart Association.

En negrita se resaltan los valores de hazard ratio con significación estadística.

corporal más bajo; el perfil hemodinámico fue superponible en ambos grupos. El principal criterio para indicar la TEA fue la accesibilidad de las lesiones; solo en un 12% de los pacientes no considerados quirúrgicos la razón fue la comorbilidad asociada.

En el análisis multivariante, la cirugía de TEA es el factor independiente predictor de supervivencia más importante en los pacientes con HPTEC. Este resultado concuerda con lo expuesto en el Registro Internacional⁹ y el REHAP¹⁰, y tiene que ver con el hecho de que los pacientes candidatos a TEA tienen un componente obstructivo predominante, mientras que en los no susceptibles de cirugía puede ser más relevante la vasculopatía pulmonar, indistinguible de la vasculopatía de la HP idiopática^{20,21}. A día de hoy, la cirugía es un excelente recurso para el tratamiento de la obstrucción trombótica; sin embargo, las opciones terapéuticas para la vasculopatía pulmonar son menores. En otros estudios, en los pacientes no operados la presencia de trombos centrales triplica el riesgo de fallecimiento¹⁰, lo que refuerza de nuevo el papel de la TEA cuando existen lesiones accesibles.

La experiencia del equipo quirúrgico es un factor fundamental para mejorar los resultados de la TEA e incrementar el porcentaje de pacientes en el que se indica. En nuestra serie, con la experiencia creciente, la indicación asciende al 58%. En otros grupos, como el de la Universidad de California, San Diego, que posee la serie quirúrgica más amplia de la literatura, el porcentaje de indicación de TEA llega a ser del 75%. En este centro, se ha incrementado la indicación quirúrgica a obstrucciones situadas en ramas segmentarias y subsegmentarias consiguiendo así aumentar el número de pacientes que pueden beneficiarse de la cirugía sin empeorar los resultados^{4,22}. En el Registro Internacional (2007-2009), la TEA se indicó en el 63% de los pacientes¹³.

El TM6M ha sido identificado como factor independiente predictor de morbilidad en pacientes con HP²³ y ha sido la base para estudiar la eficacia de distintos fármacos en HPTEC^{24,25}. En el presente estudio, al igual que en el REHAP¹⁰, el aumento en la distancia recorrida en el TM6M es predictor independiente de supervivencia en la HPTEC.

El antecedente de embolia aguda de pulmón está presente en aproximadamente un 75% de los pacientes con HPTEC, de forma

similar a otras series de la literatura^{26,27}. En el presente estudio, el antecedente de embolia pulmonar aguda fue un factor independiente predictor de supervivencia en los pacientes con HPTEC. Los pacientes con embolia pulmonar previa podrían tener más contenido trombótico obstructivo y menos vasculopatía de pequeño vaso. Adicionalmente, en el Registro Internacional⁹ y en nuestra serie, en el análisis univariante, el antecedente de embolia pulmonar fue un predictor de supervivencia en los pacientes tratados mediante cirugía.

El antecedente de cáncer en la historia clínica es factor predictor de mortalidad a largo plazo en nuestra serie, igual ocurre en el Registro Internacional⁹. El cáncer es una de las condiciones médicas que se asocian al desarrollo de la HPTEC^{28,29} y adicionalmente reduce la supervivencia.

El pronóstico en la HPTEC está directamente relacionado con la gravedad hemodinámica de la HP^{30,31}. En el conjunto de nuestros pacientes, la mortalidad se incrementa un 19% por cada 200 dinas.s.cm⁻⁵ que aumenten las RVP en el diagnóstico de la enfermedad.

Análisis de los pacientes intervenidos

La mortalidad hospitalaria en las 143 TEA fue del 5,6% y se redujo al 2% tras la curva de aprendizaje. Un hecho destacable de nuestra serie fue que la cirugía es igualmente segura y eficaz en los pacientes con mayor gravedad hemodinámica y, teóricamente, con un peor pronóstico. En la serie publicada recientemente por nuestro grupo con 160 TEA, pasada la curva de aprendizaje, la mortalidad fue del 3,8% en los pacientes con RVP ≥ 1.090 dinas.s.cm⁻⁵¹⁸ y no hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia a largo plazo entre estos pacientes y los que tenían RVP < 1.090 dinas.s.cm⁻⁵. Estos resultados son superponibles a los grupos quirúrgicos principales^{4,11,13} y subrayan que el programa de TEA cumple los estándares exigidos en las guías de práctica clínica³.

La HP residual tras la TEA no está bien definida^{4,13-16,29}. Su relevancia está en el hecho de haberse asociado repetidamente con la mortalidad en el seguimiento de los pacientes operados^{13-15,29}. La reciente publicación del grupo del Hospital de Papworth, con

880 pacientes operados y seguidos con cateterismo a los 3, 6 y 12 meses, ha clarificado algunos aspectos de la HP residual¹¹. En este trabajo, las RVP ≥ 425 dinas.s.cm⁻⁵ en el seguimiento se asocian significativamente a la mortalidad relacionada con la HPTEC. En nuestro caso, no encontramos relación entre la HP residual y la mortalidad a largo plazo; esto puede deberse al número reducido de pacientes con HP residual (23 pacientes).

El significado pronóstico del TM6M en los pacientes intervenidos ha sido poco estudiado, casi siempre en relación con la mortalidad hospitalaria y pocas veces en el seguimiento^{9,10,12,32}. En nuestra serie, el TM6M al diagnóstico de la enfermedad fue un factor predictivo independiente de supervivencia a largo plazo, al igual que en la experiencia inglesa¹¹. Estos datos subrayan la utilidad del TM6M para estratificar la gravedad del paciente y priorizar la realización de la cirugía.

Análisis de los pacientes no intervenidos

En este trabajo, la supervivencia en el grupo de pacientes no intervenidos es significativamente inferior a la de los tratados con TEA^{9,10,12}. Por otro lado, aunque no de forma significativa, la supervivencia de estos pacientes ha mejorado a lo largo de los 20 años de experiencia de la Unidad. Solo otro estudio ha comunicado unos resultados similares; se trata del registro de Reino Unido publicado en 2008, en el que la atención a los pacientes con HPTEC está centralizada en unidades de referencia en HP.

En nuestra serie, en el registro internacional de HPTEC⁹ y en la mayoría de los registros de HP³³ la gravedad hemodinámica de la HP, la clase funcional avanzada, la obstrucción en las pruebas de función respiratoria, la dilatación del ventrículo derecho, la presencia de derrame pericárdico y los valores de NT-proBNP fueron factores pronósticos de mortalidad. Sin embargo, la edad y el sexo, al contrario que en los registros de HP, no modifican significativamente el pronóstico en los pacientes inoperables con HPTEC.

El TM6M al diagnóstico fue predictor independiente de supervivencia a largo plazo^{10,12,31}. La importancia de la estratificación pronóstico de los metros recorridos en el TM6M ha sido ya descrita y ha constituido el objetivo primario en los ensayos clínicos farmacológicos realizados en estos pacientes^{24,25}.

El tratamiento específico utilizado en esta serie fueron los antagonistas de la endotelina, los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa y las prostaciclinas. El riociguat no estaba en uso en el momento del diagnóstico de los pacientes, en la actualidad se está administrando según recomendación^{3,25}.

Las guías clínicas consideran el tratamiento con angioplastia pulmonar para pacientes sin indicación quirúrgica y dentro de una unidad experta^{3,34,35}. En nuestro centro, desde al año 2013, los pacientes no candidatos a cirugía de TEA y con mala evolución clínica se han revaluado para ofrecerles la posibilidad de angioplastia pulmonar^{36,37}.

Limitaciones

Los tratamientos médico y quirúrgico no pueden ser comparados de forma estricta puesto que se indican en poblaciones de HPTEC distintas, pacientes con lesiones accesibles a la cirugía y pacientes inoperables.

Se trata de un estudio retrospectivo realizado solo en un centro; sin embargo, todos los datos se recogieron de forma prospectiva y a lo largo de 20 años.

Los pacientes que recibieron angioplastia han sido excluidos del análisis; se trata de los pacientes con peor evolución clínica del grupo no quirúrgico.

Conclusiones

Esta es la población con HPTEC más extensa atendida en un solo centro de nuestro país y seguida durante 20 años. Los pacientes operados tienen una supervivencia mayor que los no intervenidos, con un 63% menos de riesgo de morir en el seguimiento.

La experiencia acumulada a lo largo de 20 años ha mejorado significativamente la supervivencia a largo plazo en los pacientes intervenidos, aumentado el porcentaje de pacientes con indicación de cirugía y beneficiando a los pacientes que reciben tratamiento médico.

Autoría

López Gude MJ: colaboración en los procedimientos quirúrgicos, recogida de datos, análisis estadístico, interpretación de resultados y elaboración del manuscrito.

Santos-Lozano A: análisis estadístico.

Pérez de la Sota E, Centeno Rodríguez J: colaboración en los procedimientos quirúrgicos.

Pérez Vela JL, Velázquez MT, Delgado Jiménez J, Morales R : diagnóstico y manejo clínico de los pacientes.

Aguado García JM: elaboración del manuscrito.

Escribano Subías P: diagnóstico y manejo clínico de los pacientes, interpretación de resultados y elaboración del manuscrito.

Cortina Romero JM: realización de los procedimientos quirúrgicos, recogida de datos, análisis estadístico, interpretación de resultados y elaboración del manuscrito.

Los dos últimos autores han colaborado por igual en la elaboración del manuscrito.

Financiación

Este trabajo fue parcialmente financiado por el Instituto de Salud Carlos III y los Fondos Europeos de Desarrollo Regional (FEDER).

Bibliografía

1. Cannon JE, Pepke-Zaba J. Is distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension treatable with PAH targeted drugs? *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34:620–6.
2. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Dartaville P, Jansa P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *JACC*. 2013;62:D92–9.
3. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, 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). *Eur Heart J*. 2016;37:67–119.
4. 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.
5. Rahnavardi M, Yan TD, Cao C, Vallety MP, Bannon PG, Wilson MK. Pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A systematic review. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;17:435–45.
6. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1122–7.
7. Gan HL, Zhang JQ, Bo P, Zhou QW, Wang SX. The actuarial survival analysis of the surgical and non-surgical therapy regimen for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;29:25–31.
8. Lozano Olivares J, coordinador. Pautas de actuación y seguimiento. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos de España y Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid, 2015.
9. 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.
10. Escribano-Subías P, del Pozo R, Román-Broto A, Domingo Morera JA, Lara-Padrón A, Elías Hernández T, et al. Management and outcomes in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: From expert centers to a nationwide perspective. *Int J Cardiol*. 2016;203:938–44.

11. Cannon JE, Klery DG, Page K, Toshner M, Swietlik E, Treacy C, 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.
12. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JSR, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33:332–7.
13. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, d'Armini A, 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.
14. Skoro-Sajer N, Marta G, Gerges C, Hlavin G, Nierlich P, Taghavi S, et al. Surgical specimens, haemodynamics and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy. *Thorax*. 2014;69:11.
15. Corsico AG, d'Armini AM, Cerveri I, Klersy C, Ansaldo E, Niniano R, et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:419–24.
16. Freed DH, Thomson BM, Berman M, Tsui SS, Dunning JK, Sheares KK, et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: Effect of residual pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:383–7.
17. López Gude MJ, Pérez de la Sota E, Forteza Gil A, Centeno Rogríguez J, Eixerés A, Velázquez MT, et al. Tromboendarterectomía pulmonar en 106 pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:502–8.
18. López Gude MJ, Pérez de la Sota E, Pérez Vela JL, Centeno Rodríguez J, Muñoz Guijosa C, Velázquez MT, et al. Resultados de la tromboendarterectomía pulmonar en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. *Med Clin (Barc)*. 2017;149:1–8.
19. Escribano Subías P, Gómez Sánchez MA. Protocolos de actuación en hipertensión pulmonar. Capítulo 4. Hipertensión pulmonar no arterial. Páginas 123–150. Editores Médicos, S.A. EDIMSA, Madrid, 2014.
20. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26:1–14.
21. Irene Lang. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A distinct disease entity. *Eur Respir Rev*. 2015;24:246–52.
22. Madani M, Mayer E, Fadel E, Jenkins DP. Pulmonary endarterectomy. Patient selection, technical challenges, and outcomes. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13:s240–7.
23. Deboeck G, Scoditi C, Huez S, Vachiéry JL, Lamotte M, Sharples L, et al. Exercise testing to predict outcome in idiopathic versus associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2012;40, 1410–9.
24. Jaïs X, d'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *JACC*. 2008;52:2127–34.
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. Guerin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, Planquette B, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2014;112:598–605.
27. 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.
28. Bonderman D, Skoro SN, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Dunkler D, Taghavi S, et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2007;115:2153–8.
29. Delcroix M, Kerr K, Fedullo P. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension epidemiology and risk factors. *Annals ATS*. 2016;13 Suppl 3: S201–6.
30. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism: Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*. 1982;81:151–8.
31. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Porada A, Wójciak S, Sobkowicz B, et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest*. 2001;119:818–23.
32. Suntharalingam J, Goldsmith K, Toshner MR, Doughty N, Sheares KK, Hughes R, et al. Role of NT-proBNP and 6MWD in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Med*. 2007;101:2254–62.
33. Mc Goon MD, Benza RL, Escribano Subías P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary arterial hypertension. Epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D51–9.
34. 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.
35. 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;43:1394–402.
36. Velázquez Martín M, Albarrán González-Trevilla A, Alonso Charterina S, García Tejada J, Cortina Romero JM, Escribano Subías P. Angioplastia pulmonar con balón en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica no operable. Experiencia inicial en España en una serie de 7 pacientes. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:535–7.
37. Velázquez Martín M, Albarrán González-Trevilla A, Escribano Subías P. Angioplastia pulmonar guiada por reserva de flujo fraccional en hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:863.



BIOMED



unidix

Especialistas en cirugía cardiovascular

desde 1977 al cuidado de tu salud



91 803 28 02



info@biomed.es