



## Etiopatogenia y fisiopatología de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Remedios Otero Candelera\* y Teresa Elías Hernández

Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Hospital Universitario Virgen de Rocío, Sevilla, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Hipertensión pulmonar posttrombótica  
Embolia pulmonar crónica  
Fisiopatología  
Enfermedad tromboembólica venosa  
Etiopathogenesis and physiopathology

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica se caracteriza por la organización de material trombótico dentro de las arterias pulmonares. La falta de correlación entre la proporción de arterias pulmonares obliteradas y las cifras de hipertensión pulmonar sugiere que una teoría exclusivamente mecánica podría ser demasiado simplista. El embolismo pulmonar agudo podría ser el evento inicial, pero la progresión de la enfermedad resultaría del remodelado vascular progresivo de los pequeños vasos. Es posible que la trombosis arterial pulmonar no resuelta sea un factor decisivo para que células endoteliales vasculares inicien su transición mesenquimal. Se analizan los aspectos genéticos, mecanismos inflamatorios y condicionantes clínicos que influyen en el mosaico fisiopatológico de esta compleja entidad.

© 2009 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Etiopathogenesis and physiopathology in chronic thromboembolic pulmonary hypertension

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Postthrombotic pulmonary hypertension  
Chronic pulmonary embolism  
Physiopathology  
Venous thromboembolic disease

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is characterized by the organization of thrombotic material within the pulmonary arteries. The lack of correlation between the proportion of obliterated pulmonary arteries and pulmonary hypertension values suggest that an exclusively mechanical theory could be too simplistic. Acute pulmonary embolism could be the initial event, but disease progression probably results from progressive vascular remodelling of the small vessels. Unresolved pulmonary arterial thrombosis may be a decisive factor in initiating endothelial-to-mesenchymal transition. The present article analyzes the genetic features, inflammatory mechanisms and clinical factors influencing the physiopathological mosaic of this complex entity.

© 2009 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

La patogenia de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) no está claramente definida<sup>1-3</sup>. Aunque se considera un trastorno secundario a la enfermedad tromboembólica venosa (ETV), no se han encontrado los factores de riesgo plasmáticos clásicos de esta enfermedad. En cambio, están presentes algunos factores de riesgo para la ETV recurrente<sup>4,5</sup>.

La HPTEC es un trastorno complejo que incluye un proceso de remodelado vascular de los grandes vasos, poco conocido, consecuencia de un embolismo pulmonar sintomático o asintomático y una arteriopatía pulmonar clásica que afecta a las arteriolas y los vasos precapi-

lares menores de 200  $\mu\text{m}$ <sup>1-3,6</sup>. La contribución relativa del tromboembolismo pulmonar (TEP) proximal y de la enfermedad de pequeño vaso distal en la HPTEC es motivo de debate y de investigación<sup>7</sup>.

Una cuestión fundamental en cuanto a la patogénesis de esta enfermedad está relacionada con la patología trombótica: ¿dónde se inicia el episodio trombótico?<sup>8</sup>. En la hipótesis clásica, la HPTEC se desarrolla a partir de un único episodio o embolias pulmonares recurrentes procedentes del territorio venoso<sup>9,10</sup>, pudiendo afectar al 0,1-0,5% de los pacientes que sobreviven al TEP<sup>11-13</sup>. Pengo et al<sup>14</sup> demostraron que el 3,8% de los pacientes desarrollan HPTEC tras un TEP agudo.

Como hipótesis alternativa se ha sugerido que una arteriopatía primaria con disfunción endotelial puede dar lugar a trombosis in situ en el pulmón, y que esto podría contribuir a un fallo en los mecanismos de resolución trombótica: es la hipótesis trombótica. Más aún, en muchos casos, la arteriopatía podría ser el fenómeno patológico inicial y el episodio trombótico puede aparecer como una se-

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rotero@separ.es (R. Otero Candelera).

cuela más que como factor desencadenante. La mayoría de los expertos apoya la hipótesis trombótica<sup>15</sup> en la patogénesis de la HPTEC, con un posible papel de la trombosis in situ como factor influyente en la progresión de la enfermedad, más que en su inicio.

### **Obliteración de las arterias pulmonares centrales: mecanismo simplista de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica**

La HPTEC se caracteriza por la organización del trombo dentro de las arterias pulmonares. La consecuencia del impacto y la falta de resolución de las trombosis arteriales del pulmón acaban produciendo una situación de hipertensión pulmonar (HP) crónica que conlleva a la insuficiencia cardíaca y a la muerte si los pacientes no reciben tratamiento<sup>16</sup>.

Se han identificado variables hemodinámicas con valor predictivo pronóstico. Riedel et al<sup>17</sup> realizaron un seguimiento en 76 pacientes diagnosticados de distintas formas de enfermedad pulmonar tromboembólica durante un período comprendido entre 1 y 15 años. Se les realizó cateterismo cardíaco derecho en el examen inicial y se les repitió a todos los supervivientes a los 4.8 años del episodio tromboembólico inicial. No se encontró HP crónica severa (presión arterial pulmonar media [PAPm] > 30 mmHg) tras un único episodio de embolismo pulmonar; fue infrecuente tras un episodio subagudo o de embolismos pulmonares recurrentes y fue más frecuente tras un embolismo asintomático. La mortalidad en todos los grupos se correlacionó con la PAPm y con la presencia de insuficiencia cardíaca derecha. La progresión de la HP fue mayor en pacientes con una PAPm inicial > 30 mmHg. Por el contrario, ninguno de los pacientes con PAPm inicial normal o *borderline* en el examen inicial desarrolló HP durante el seguimiento. Los autores concluyen que el curso de la enfermedad se puede prever con el examen hemodinámico inicial y que la realización de una nueva valoración hemodinámica durante el seguimiento tiene menor valor pronóstico. Lewczuk et al<sup>18</sup> evaluaron los factores de riesgo en pacientes con embolismo pulmonar crónico, no candidatos a tratamiento quirúrgico o con contraindicaciones para la cirugía, que seguían tratamiento anticoagulante médico convencional. De los 49 pacientes incluidos en este estudio, 16 fallecieron durante el seguimiento (6-72 meses) a pesar de una adecuada anticoagulación, como consecuencia de un fallo del ventrículo derecho. Los factores relacionados con un peor pronóstico fueron PAPm > 30 mmHg, coexistencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica e intolerancia severa al ejercicio.

En la mayoría de los casos, está ocluido más de un 40% del lecho vascular pulmonar, pero la observación clínica de que no hay correlación entre la proporción de arterias pulmonares ocluidas o amputadas con las cifras de HP sugiere que una teoría exclusivamente mecánica podría ser demasiado simplista<sup>19</sup>.

### **Remodelado vascular de pequeño vaso**

La vasculopatía distal que aparece en el lecho vascular pulmonar ocluido también puede ser un importante componente de la HP persistente. La elevada presión de las arterias pulmonares ocluidas podría estar sometiendo a un gran estrés a áreas de vascularización distales a la oclusión trombótica. En este escenario, el embolismo pulmonar agudo podría ser el episodio inicial, pero la progresión de la enfermedad resultaría del remodelado vascular progresivo de los pequeños vasos<sup>19,20</sup>.

El concepto de remodelado vascular de pequeño vaso fue propuesto por los Drs. Moser y Braunwald<sup>21</sup> tras las primeras tromboendarterectomías realizadas en la Universidad de San Diego en 1971. Observaron la presencia de 2 compartimientos en el lecho vascular pulmonar de los pacientes con HPTEC, describiendo pequeñas arterias musculares distales a las arterias elásticas intervenidas que mostraban marcados cambios estructurales de HP crónica y vasos distales con morfología normal que no habían sido sometidos a altas

presiones ni a estrés. Estas alteraciones en el lecho vascular distal a la obstrucción se han podido reproducir en animales de laboratorio tras la ligadura de una de las arterias pulmonares<sup>22</sup>. En esta vasculopatía distal a la obstrucción se observa la aparición de anastomosis vasculares precapilares entre la circulación bronquial y pulmonar, remodelado arterial pulmonar y alteraciones de la reactividad vascular con disfunción endotelial en la arteria pulmonar<sup>23</sup>. En modelos animales, el pulmón contralateral se mantenía normal. Asimismo, en estudios histopatológicos recientes, la vasculopatía distal afectaba más a arterias distales de vasos pulmonares obstruidos que a áreas distales de vasos no obstruidos<sup>24</sup>.

Moser y Bloor<sup>25</sup> fueron los primeros en describir los cambios histopatológicos distales que incluían hipertrofia del músculo liso, proliferación de la íntima y lesiones plexogénicas que característicamente se ven en la hipertensión arterial pulmonar idiopática<sup>26-28</sup>, y en la asociada a anomalías congénitas y adquiridas<sup>29,30</sup>. Se ha propuesto que las lesiones plexogénicas sean el efecto inespecífico de la HP en áreas del lecho vascular no expuesto (no ocluido); su significado funcional en la HPTEC es desconocido. Ningún estudio ha establecido una relación firme entre la extensión y el tipo de las lesiones de pequeños vasos y el curso de la enfermedad. Moser y Bloor<sup>25</sup> describieron que los pacientes con lesiones plexiformes en pequeñas arterias pulmonares mostraron menos mejoría funcional y hemodinámica después de la tromboendarterectomía que los pacientes sin ellas. Junto a ello, el perfil de las lesiones hipertensivas vistas en la HPTEC no parece correlacionarse con los valores hemodinámicos preoperatorios, duración de los síntomas o edad del paciente. Yi et al<sup>24</sup> mostraron que 5 de 22 pacientes con lesiones plexiformes bien formadas y 3 casos con lesiones similares a las plexiformes no obtuvieron una mejoría hemodinámica importante a pesar de una exitosa tromboendarterectomía. Esto sugiere que las lesiones plexiformes distales probablemente contribuyan a la hipertensión persistente. Arbustini et al<sup>31</sup> mostraron que había diferencias en la composición de las placas arteriales vistas en la HP idiopática o la hipertensión plexogénica secundaria (síndrome de Eisenmenger), comparada con la HPTEC. Los autores sugieren que el material trombótico juega un papel crucial en la formación de placas encontradas en la HPTEC, mientras que el principal mecanismo patogénico en la HP idiopática sería la formación de placas fibrosas neointimales que afecta a células espumosas y linfocitos.

Esta vasculopatía de pequeño vaso explicaría, en primer lugar, la baja correlación entre la extensión de la obstrucción central visible en la angiografía y el grado de HP. También explicaría la hipertensión progresiva en ausencia de TEP recurrente y la HP persistente a pesar de una exitosa tromboendarterectomía en un 10-30% de los pacientes.

### **Factores que influyen en la completa recanalización de la trombosis**

Las razones para una resolución incompleta del trombo no se han identificado. Supuestamente, la resolución trombótica lleva consigo una alta activación del sistema fibrinolítico, aunque no se han identificado alteraciones en el sistema fibrinolítico en pacientes con HPTEC. En 1994, Lang et al<sup>32</sup> estudiaron en cultivos de células endoteliales procedentes de arterias pulmonares de pacientes, a quienes se había practicado una tromboendarterectomía, valores antigénicos de activador tisular del plasminógeno y del inhibidor del activador del fibrinógeno tipo 1. Los resultados sugirieron que el desequilibrio en el sistema fibrinolítico mediado por células del endotelio arterial pulmonar no era un fenómeno generalizado en estos pacientes. Estos hallazgos apoyaron las observaciones anteriores realizadas por Olman et al<sup>33</sup>, por las cuales no se podría atribuir un papel a las anomalías del sistema fibrinolítico en la etiología de la HPTEC. Más prometedores fueron los estudios realizados por investigadores de la Universidad de San Diego<sup>34</sup>, que analizaron si la fibrina de pacientes con HPTEC era

más resistente a la lisis mediada por la plasmina que la fibrina en controles sanos. Los resultados mostraron un aclaramiento bajo de las cadenas polipeptídicas de fibrina de los pacientes en comparación con sujetos sanos. En concreto, la liberación de los fragmentos N-terminal procedentes de las cadenas  $\beta$  de fibrina, las cuales promueven señales celulares de angiogénesis y migración celular, estuvo retardada en comparación con los controles sanos. Este hecho podría estar relacionado con alteraciones en la estructura del fibrinógeno afectando la accesibilidad de la plasmina a sus lugares de anclaje en la molécula. La persistencia de los fragmentos N-terminal de la cadena  $\beta$  de fibrina podría promover los cambios estructurales necesarios para que un TEP agudo evolucione a una situación crónica.

Otro aspecto estudiado ha sido la relación del estatus de trombofilia en pacientes con HPTEC. La trombofilia resultante de la mutación de la proteína C, proteína S, antitrombina, protrombina o factor V no se ha asociado con HPTEC<sup>35,36</sup>. Sólo las anticardiolipinas encontradas entre el 10-20% de estos pacientes<sup>36</sup> y elevados valores de factor VIII se han asociado a la HPTEC<sup>37</sup>; aunque se han comunicado hallazgos similares en otras formas de HP<sup>38</sup>.

### Factores que influyen en el remodelado vascular del pequeño vaso

Se conocen, parcialmente, los mecanismos que afectan al remodelado vascular tras un episodio agudo o recurrente de TEP. El sistema es complejo y consiste en un amplio espectro de mecanismos moleculares y biológicos. Recientemente, se han caracterizado los diferentes tipos de progenitores celulares en el desarrollo del remodelado vascular en pacientes con HPTEC<sup>39</sup>. Las células CD34<sup>+</sup>Flk-1<sup>+</sup> se identificaron en vasos proximales y distales, una subpoblación marcada con triple tinción CD34<sup>+</sup>Flk-1<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup> es indicativa de células progenitoras endoteliales. Las células inflamatorias CD45<sup>+</sup> y secretoras de colágeno (procollagen-1<sup>+</sup>) se detectaron en la pared vascular proximal. Es posible que la trombosis arterial pulmonar no resuelta sea un factor decisivo para que células endoteliales vasculares inicien su transición mesenquimal<sup>40</sup>.

Visto en conjunto, los mecanismos involucrados en el remodelado vascular pulmonar de los pacientes con HPTEC son iguales a los de otros tipos de hipertensión arterial pulmonar (HAP), pero se necesitan más estudios para entender la secuencia de episodios que lleva a esta situación.

### Aspectos genéticos

Las variantes genéticas asociadas a HPTEC no se han identificado. Las mutaciones del *BMPR-2*, que se han encontrado en la HAP idiopática y familiar, y se han relacionado con el remodelado vascular a través de promover la proliferación del músculo liso, no se han descrito en la HPTEC. No obstante, aunque se ha descrito que la expresión de *BMPR-2* en los pulmones de pacientes con HPTEC no está disminuida, la expresión de *BMPR-1A* está marcadamente disminuida en estos pacientes. La *BMPR-1A* es una proteína de membrana requerida para la señalización de la *BMPR-2*. Relacionada de alguna forma con esta vía de acción, la angiopoyetina-1 es una molécula involucrada en mecanismos de proliferación del músculo liso y la angiogénesis. La angiopoyetina disminuye la expresión de *BMPR-1A* y, de ese modo, bloquea la señal de la *BMPR-2*, aún en ausencia de mutación genética. Este mecanismo parece jugar un papel en diferentes clases de HAP, no solamente en la HPTEC<sup>41</sup>.

Es conocido que los sitios de afinidad del fibrinógeno al t-PA se encuentran en los residuos A $\alpha$  148-160 y 312-324; para el plasminógeno en los residuos A $\alpha$  148-160 y 392-610. Los sitios de afinidad para el FXIII están en los residuos A $\alpha$  237, 238. Mutaciones o deleciones en los genes producen cambios en la estructura primaria que inducen alteraciones cuantitativas o cualitativas de la molécula del fibrinógeno.

Determinados polimorfismos genéticos del FXIII, Val34Leu, hacen que la estructura del trombo sea menos porosa y, por lo tanto, más resistente a la acción de la plasmina<sup>42</sup>. Sin embargo, no se ha podido demostrar que juegue un papel determinante en la aparición de HPTEC<sup>43</sup>. Por otra parte, estudios in vitro sugieren que polimorfismos en los genes que codifican las cadenas polipeptídicas del fibrinógeno, en concreto A $\alpha$ Thr312Ala, predisponen a presentar fenómenos embólicos y, adicionalmente, también tendrían un papel fisiopatológico en la aparición de HPTEC. Dichos trombos se muestran menos permeables al flujo y no permiten el acceso a factores fibrinolíticos in vivo<sup>44,45</sup>. Recientemente, se ha demostrado una asociación<sup>43</sup> entre 2 mutaciones: sustitución en la cadena A $\alpha$  de treonina por alanina en la posición 312 y el factor V Leiden con la evolución a HPTEC. La presencia de estos polimorfismos podría predisponer a los pacientes a mayor riesgo trombótico, pero también les confiere una mayor resistencia a la lisis trombótica.

### Mecanismos inflamatorios

Los mecanismos inflamatorios intervienen de forma importante en la fisiopatología de todas las formas de HAP. Se han descrito elevaciones de sustancias proinflamatorias como las citocinas e interleucinas 1 y 6 en pacientes con HAP<sup>46</sup>. En las lesiones plexiformes, los infiltrados inflamatorios están presentes, así como una mayor expresión de citocinas<sup>47,48</sup>, entre ellas las pertenecientes a la familia RANTES (*regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted*) y la fractalquina (CX3CL). La fractalquina es una citocina que existe en forma soluble y unida a la membrana celular de las células endoteliales. Actúa uniéndose a un receptor de membrana (CX3CL) y se expresa en diversas células, incluyendo monocitos y linfocitos-T.

Kimura et al<sup>49</sup> encontraron que los valores de MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*) estaban significativamente elevados y se correlacionaban con parámetros hemodinámicos de gravedad. Sin embargo, no mostraron los mismos resultados con otras clases de sustancias proinflamatorias como interleucina (IL)-1 y factor de necrosis tumoral (TNF), pero en las piezas quirúrgicas de pacientes sometidos a tromboendarterectomía demostraron una inmunorreactividad de MCP-1 sobre células endoteliales, de músculo liso y macrófagos de la neointima desarrollada en las arterias pulmonares. El hecho que la tromboendarterectomía influya en la normalización de ciertas citocinas, TNF e IL-6<sup>50</sup> o en parámetros de disfunción endotelial<sup>51</sup>, da una idea de que la obstrucción vascular iniciaría o estaría perpetuando la consecución de múltiples procesos biológicos. Por otro lado, recientemente se ha demostrado la correlación que hay entre la inestabilidad hemodinámica tras una tromboendarterectomía y valores de IL-6 e IL-8<sup>52</sup>.

### Otros factores

El sistema de la endotelina está activado en pacientes con HPTEC y contribuye a la vasoconstricción así como al remodelado vascular. Los valores plasmáticos de endotelina-1 están elevados en este grupo de pacientes. Asimismo, hay una sobreexpresión del tipo B de receptores de la endotelina<sup>53</sup> en las células musculares lisas y endoteliales pulmonares, y una correlación entre los valores de endotelina y la severidad hemodinámica<sup>54</sup>. En un modelo canino de HPTEC, el remodelado vascular fue atenuado por bosentan, un antagonista dual de los receptores de la endotelina<sup>55</sup>.

La dimetilarginina asimétrica (ADMA) es un potente inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintetasa, que está incrementada en pacientes con HAP idiopática, en otros tipos de HAP asociada a otras enfermedades y también en la postembólica. Los valores de ADMA<sup>56</sup> se correlacionan con mayor severidad, de forma que concentraciones mayores de 0,64 mmol/l predicen un peor pronóstico y servirían como marcadores de arteriopatía de pequeño vaso en la HPTEC.

## Situaciones clínicas que incrementan el riesgo de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Se han identificado determinadas situaciones clínicas que incrementan el riesgo de HPTEC y que se asocian a un peor pronóstico<sup>57-59</sup>. Esta asociación sugiere que los procesos crónicos, como infecciones o procesos inflamatorios, están relacionados con la patogénesis de la HP, ya que la inflamación causaría un estado protrombótico e impediría la resolución del TEP<sup>60,61</sup>.

En esta área, la evidencia es limitada y no se conocen los mecanismos fisiopatológicos implicados en cada una de las situaciones clínicas que conducirían a la HP. Se ha especulado con ciertas vías patogénicas a la luz de los conocimientos actuales expuestos en anteriores apartados de este capítulo.

No está muy claro el mecanismo fisiopatológico que relaciona la esplenectomía y la HP<sup>62</sup>, pero parece que hay una situación protrombótica en los pacientes esplenectomizados. Las manifestaciones clínicas incluyen episodios trombóticos tras la esplenectomía por anemia hemolítica, mayor incidencia de infarto de miocardio, muerte o cirugía de *bypass* coronario en pacientes esplenectomizados por esferocitosis, y lesiones arteriales pulmonares obstructivas en esplenectomizados por talasemia. Este estado protrombótico, al menos en parte, está relacionado con la pérdida de función de filtro del bazo, por lo que los eritrocitos anormales permanecen en la circulación periférica, dando lugar a una exposición anormal de la fosfatidilserina en la superficie de éste, activando el proceso de la coagulación. En la mayoría de los casos la HP asociada a la esplenectomía es distal e inaccesible a la endarterectomía.

Las infecciones bacterianas no resueltas también se han relacionado con la etiopatogenia de la HPTEC. Los pacientes que son portadores de catéteres para derivación auriculoventricular por hidrocefalia y que tienen una historia de infecciones repetidas del catéter, tienen un mayor riesgo de HPTEC. Como en la HPTEC no se han encontrado los factores de riesgo plasmáticos característicos de la ETV, se ha postulado que un retraso en la resolución del trombo más que una alteración de la coagulación sería el mecanismo patogénico implicado en la HPTEC, y que la infección bacteriana podría ser clave en este sentido. Bonderman et al<sup>63</sup> estudiaron los efectos de la infección del trombo organizado por estafilococo en un modelo murino y encuentran que el ADN del estafilococo está presente en 6 de 7 muestras procedentes de trombo del catéter de la derivación auriculoventricular. En este modelo animal, la infección por estafilococo retrasa la resolución del trombo y da lugar además a un desequilibrio del factor de crecimiento transformante beta (TGFβ) y del factor de crecimiento del tejido conectivo. Los autores proponen la infección como un mecanismo patogénico de la enfermedad, ya que ésta da lugar a una transformación fibrótica del trombo que impide la resolución de éste.

En los pacientes con neoplasias de distinta naturaleza hay también un aumento de la incidencia de HPTEC. La interacción de factor tisular, trombina y otros factores de la coagulación con receptores de proteínas activados por proteasas y que se expresan en las células tumorales y del lecho vascular, inducen genes relacionados con la angiogénesis, la supervivencia, la adhesión y la migración celular<sup>64</sup>.

El tratamiento sustitutivo con levotiroxina se ha identificado como un factor de riesgo para el desarrollo de HPTEC. La levotiroxina aumenta las concentraciones de factor de Von Willebrand y acorta la formación del trombo plaquetario *in vitro* medida con el tiempo de oclusión inducida por colágeno-adrenalina, con lo que aumenta posiblemente la trombogenicidad<sup>65</sup>.

## Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension – not so rare after all. *N Engl J Med*. 2004;350:2236-8.
- Lang IM, Klepetko W. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an updated review. *Curr Opin Cardiol*. 2008;23:555-9.
- Lang IM, Klepetko W. Actualización sobre la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, una enfermedad que a menudo no se detecta. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:120-5.
- Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J, Weltermann A, Adlbrecht C, Schneider B, et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost*. 2003;90:372-6.
- Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, Eschwege, H Jaillet, D Meyer, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2000;15:395-9.
- Barberá JA, Escribano P, Morales P, Gómez MA, Oribe M, Martínez A, et al. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. Documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC). *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:170-84.
- Rubin L, Hoepfer MM, Klepetko W, Galie N, Lang I, Simonneau G. Current and future management of CTEPH: from diagnosis to treatment responses. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:601-7.
- Peacock A, Simonneau G, Rubin L. Controversies, uncertainties and future research on the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am Thorac Soc*. 2006;3:608-14.
- Fedullo PF, Kerr KM, Auger WR, Jamieson SW, Kapelanski DP. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*. 2000;21:563-74.
- Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 1990;81:1735-43.
- Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2001;345:1465-72.
- Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis*. 1975;17:259-70.
- Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Kim NH. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*. 2003;24:273-86.
- Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350:2257-64.
- Egermayer P, Peacock AJ. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J*. 2000;15:440-8.
- Kunieda T, Nakanishi N, Satoh T, Kyotani S, Okano Y, Nagaya N. Prognoses of primary pulmonary hypertension and chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension determined from cumulative survival curves. *Intern Med*. 1999;38:543-6.
- 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.
- Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Porada A, Wojciak S, Sobkowicz B, et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest*. 2001;119:818-23.
- Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;113:2011-20.
- Galiè N, Kim NHS. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:571-6.
- Moser KM, Braunwald NS. Successful surgical intervention in severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 1973;64:29-35.
- Michel RP, Hakim TS. Increased resistance in postobstructive pulmonary vasculopathy: structure-function relationship. *J Appl Physiol*. 1991;71:601-10.
- Fadel E, Mazmanian GM, Baudet B, Detruit H, Verhoye JP, Cron J, et al. Endothelial nitric oxide synthase function in pig lung after chronic pulmonary artery obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1429-34.
- Yi ES, Kim H, Ahn H, Strother J, Morris T, Masliah E, et al. Distribution of obstructive intimal lesions and their cellular phenotypes in chronic pulmonary hypertension: a morphometric and immunohistochemical study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1577-86.
- Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 1993;103:685-92.
- Heath D, Smith P, Gosney J, Mulcahy D, Fox K, Yacoub M, et al. The pathology of the early and late stages of primary pulmonary hypertension. *Br Heart J*. 1987;58:204-13.
- Smith P, Heath D, Yacoub M, Madden B, Caslin A, Gosney J. The ultrastructure of plexogenic pulmonary arteriopathy. *J Pathol*. 1990;160:111-21.
- Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:S25-32.
- Wagenvoort CA. Lung biopsies and pulmonary vascular disease. En: Weir EK, Reeves JT, editors. *Pulmonary hypertension*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Co.; 1984. p. 393-438.
- Reid LM. Structure and function in pulmonary hypertension: new perceptions. *Chest*. 1986;89:279-88.
- Arbustini E, Morbini P, D'Armini AM, Repetto A, Minzioni G, Piovella F, et al. Plaque composition in plexogenic and thromboembolic pulmonary hypertension: the critical role of thrombotic material in pultaceous core formation. *Heart*. 2002;88:177-82.

32. Lang IM, Marsh JJ, Olman MA, Moser KM, Schleef RR. Parallel analysis of tissue-type plasminogen activator and type 1 plasminogen activator inhibitor in plasma and endothelial cells derived from patients with chronic pulmonary thromboembolic. *Circulation*. 1994;90:706-12.
33. Olman MA, Marsh JJ, Lang I, Moser KM, Binder BR, Schleef RR. Endogenous fibrinolytic system in chronic large-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 1992;86:1241-8.
34. Morris TM, Marsh JJ, Chiles PG, Auger WR, Fedullo PF, Woods VL Jr. Fibrin derived from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension is resistant to lysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1270-5.
35. Lang IM, Klepetko W, Pabinger I. No increased prevalence of the factor V Leiden mutation in chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Thromb Haemost*. 1996;76:476-7.
36. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, Eschwege V, Jaillot H, Meyer D, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2000;15:395-9.
37. Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J, Weltermann A, Adlbrecht C, Schneider B, et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost*. 2003;90:372-6.
38. Hoepfer MM, Sosada M, Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 1998;12:1446-9.
39. Yao W, Firth AL, Sacks RS, Ogawa A, Auger WR, Fedullo PF, et al. Identification of putative endothelial progenitor cells (CD34+CD133+Flk-1+) in endarterectomized tissue of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2009;296:870-8.
40. Arciniegas E, Frid MG, Douglas IS, Stenmark KR. Perspectives on endothelial-to-mesenchymal transition: potential contribution to vascular remodeling in chronic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007;293:1-8.
41. Du L, Sullivan CC, Chu D, Cho AJ, Kido M, Wolf PL, et al. Signaling molecules in non familial pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2003;348:500-9.
42. Ariens RA, Lai TS, Weisel JW, Greenberg CS, Grant PJ. Role of factor XIII in fibrin clot formation and effects of genetic polymorphisms. *Blood*. 2002;100:743-54.
43. Suntharalingam J, Goldsmith K, Van Marion V, Long L, Treacy CM, Dudbridge F, et al. Fibrinogen Aa Thr312Ala polymorphism is associated with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2008;31:736-41.
44. Standeven KF, Grant PJ, Carter AM, Scheiner T, Weisel JW, Ariens RA. Functional analysis of the fibrinogen Aa Thr312Ala polymorphism: effects on fibrin structure and function. *Circulation*. 2003;107:2326-30.
45. Curran JM, Fatah-Ardalani K, Tornvall P, Humphries SE, Green FR. A hypothesis to explain the reported association of the a-fibrinogen A312 allele with thromboembolic disease. *Thromb Haemost*. 2001;85:1122-3.
46. Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K, Humbert M. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2003;22:358-63.
47. Dorfmueller P, Zarka V, Durand-Gasselini I, Monti G, Balabanian K, García G, et al. Chemokine RANTES in severe pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:534-9.
48. Perros F, Dorfmueller P, Souza R, Durand-Gasselini I, Godot V, Capel F, et al. Fractalkine-induced smooth muscle cell proliferation in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2007;29:937-43.
49. Kimura H, Okada O, Tanabe N, Tanaka O, Terai M, Takiguchi Y, et al. Plasma monocyte chemoattractant protein-1 and pulmonary vascular resistance in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:319-24.
50. Langer F, Schramm R, Bauer M, Tscholl D, Kuniyama T, Schäfers HJ. Cytokine response to pulmonary thromboendarterectomy. *Chest*. 2004;126:135-41.
51. Sakamaki F, Kyotani S, Nagaya N, Sato N, Oya H, Nakanishi N. Increase in thrombomodulin concentrations after pulmonary thromboendarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2003;124:1305-11.
52. Lindner J, Maruna P, Kunstner J, Jansa P, Gürlich R, Kubzova K, et al. Hemodynamic instability after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension correlates with cytokine network hyperstimulation. *Eur Surg Res*. 2009;43:39-46.
53. Bauer M, Wilkens H, Langer F, Schneider SO, Lausberg H, Schäfers HJ. Selective upregulation of endothelin B receptor gene expression in severe pulmonary hypertension. *Circulation*. 2002;105:1034-6.
54. Reesink HJ, Meijer RC, Lutter R, Boomsma F, Jansen HM, Kloek JJ, et al. Hemodynamic and clinical correlates of endothelin-1 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 2006;70:1058-63.
55. Kim H, Yung GL, Marsh JJ, Konopka RG, Pedersen CA, Chiles PG, et al. Endothelin mediates pulmonary vascular remodeling in a canine model of chronic embolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2000;15:640-8.
56. Skoro-Sajer N, Mittermayer F, Panzenboeck A, Bonderman D, Sadushi R, Hitsch R, et al. Asymmetric dimethylarginine is increased in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:1154-60.
57. Lang I, Kerr K. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:568-70.
58. Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Dunkler D, Taghavi S, et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2007;115:2153-8.
59. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Schemper M, Kyrle PA, Schönauer V, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost*. 2005;93:512-6.
60. Fox EA, Kahn SR. The relationship between inflammation and venous thrombosis: a systematic review of clinical studies. *Thromb Haemost*. 2005;94:362-5.
61. Esmon CT. The impact of the inflammatory response on coagulation. *Thromb Res*. 2004;114:321-7.
62. Jais X, loos V, Jardim C, Sitbon O, Parent F, Hamid A, et al. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax*. 2005;60:1031-4.
63. Bonderman D, Jakowitsch J, Redwan B, Bergmeister H, Renner MC, Panzenböck H, et al. Role for Staphylococci in misguided thrombus resolution of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:678-84.
64. Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;349:109-1.
65. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers HJ, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33:325-31.