



Diagnóstico clínico y hemodinámico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Isabel Blanco* y Joan Albert Barberà

Servei de Pneumologia i Al·lèrgia Respiratòria, Institut Clínic del Tòrax, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:

Tromboembolismo pulmonar
Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
Estudio hemodinámico pulmonar
Vasorreactividad
Algoritmo diagnóstico
Presión arterial pulmonar

El diagnóstico de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) se fundamenta en el cuadro clínico, la demostración de lesiones obstructivas en las arterias pulmonares y la evaluación hemodinámica. El proceso diagnóstico engloba distintos elementos, que van desde la sospecha clínica hasta la confirmación definitiva mediante exámenes complejos que incluyen la angiografía y el estudio hemodinámico pulmonar. Una vez establecido el diagnóstico de HPTEC, determinar si el paciente es candidato a endarterectomía pulmonar conlleva estudios adicionales y una evaluación multidisciplinar, que debe llevarse a cabo en centros con experiencia en dicha cirugía. En el presente capítulo se revisan los procedimientos utilizados para establecer el diagnóstico de HPTEC así como las exploraciones que permitirán identificar los candidatos al tratamiento quirúrgico de la HPTEC.

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

Clinical and hemodynamic diagnosis in chronic thromboembolic pulmonary hypertension

ABSTRACT

Keywords:

Pulmonary thromboembolism
Chronic thromboembolic pulmonary hypertension
Pulmonary hemodynamic study
Vasoreactivity
Diagnostic algorithm
Pulmonary artery pressure

Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is based on the clinical picture, the presence of obstructive lesions in the pulmonary arteries and hemodynamic evaluation. The diagnostic process encompasses distinct elements ranging from clinical suspicion to definitive confirmation through complex examinations including angiography and pulmonary hemodynamic studies. Patients with an established diagnosis of CTEPH should be evaluated for pulmonary endarterectomy, requiring additional studies and multidisciplinary assessment, which should be performed in centers with experience of this type of surgery. The present article reviews the procedures used to establish the diagnosis of CTEPH, as well as the procedures that allow candidates for surgical treatment of this disease to be identified.

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

Introducción

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) constituye una de las principales causas de hipertensión pulmonar (HP) grave¹, con una morbilidad significativa. Sin embargo, dicha enfermedad está francamente infradiagnosticada y su prevalencia es aún desconocida. Se caracteriza por la presencia de trombos organizados intraluminalmente, estenosis y/u obliteración de las arterias pulmonares. La consecuencia es el aumento de la resistencia vascular pulmonar que condiciona la HP y que puede evolucionar

hasta el fallo cardíaco derecho a medida que progresa la enfermedad.

Basándose en estudios recientes, se estima que la incidencia de HPTEC tras un episodio agudo de tromboembolismo pulmonar (TEP) podría ser de 14 casos por millón de población y año (v. apartado "Aspectos epidemiológicos")²⁻⁶. Sin embargo, hasta el 40% de los pacientes con HPTEC no han tenido, aparentemente, clínica de episodio de TEP agudo previo. Por consiguiente, su prevalencia debe ser superior, por lo que parte de los esfuerzos diagnósticos deben encaminarse a su detección en los pacientes con antecedentes de TEP y/o factores de riesgo para su desarrollo.

La HPTEC difiere de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en una mayor afectación y participación de los vasos proximales en el proceso de remodelado vascular⁷ como consecuencia de un TEP previo, sintomático o asintomático, que puede ofrecer una opción qui-

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: iblanco2@clinic.ub.es (I. Blanco).

rúrgica curativa a esta forma de HP, mediante endarterectomía pulmonar (nosotros preferimos dicha denominación a la de tromboendarterectomía puesto que se ajusta mejor al verdadero objetivo de la intervención que no es la extracción de trombos)^{8,9}.

Diagnóstico hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Concepto

El diagnóstico de HPTEC se fundamenta en una serie de manifestaciones clínicas (disnea de esfuerzo, fatiga) que aparecen como consecuencia de 1 o varios trombos que obstruyen el lecho vascular pulmonar, y ocasionan el aumento de la resistencia vascular pulmonar (tabla 1). Por consiguiente, el diagnóstico se establece basándose en 3 aspectos fundamentales: la clínica, la detección y caracterización de las lesiones tromboticas mediante técnicas de imagen, y la evaluación hemodinámica.

Formas de presentación clínica

La HPTEC es el resultado de la obstrucción del lecho vascular pulmonar tras 1 o varios episodios de TEP no resueltos. La HPTEC se puede presentar tras un episodio de TEP agudo asintomático, único o recurrente, que ha pasado desapercibido; o bien como consecuencia de un TEP agudo que no se ha resuelto tras más de 3 meses de tratamiento descoagulante correcto. En el primero de los casos, que suele producirse en un porcentaje elevado de pacientes, el diagnóstico de HPTEC se establece durante el estudio etiológico exhaustivo de pacientes a quienes se ha detectado HP, habiéndose descartado la existencia de HAP y de otras causas conocidas de HP (enfermedad cardíaca izquierda, enfermedades respiratorias crónicas). En esta situación, el diagnóstico de HPTEC se establece poniendo de manifiesto la presencia de defectos de perfusión o lesiones que ocluyen el lecho vascular pulmonar empleando pruebas de imagen. En la segunda forma de presentación clínica, que ocurre en un porcentaje no despreciable de casos, el episodio de TEP agudo cursa con repercusión hemodinámica (síncope, signos de bajo gasto cardíaco, hipotensión) y compromiso cardíaco secundario valorado mediante ecocardiografía o tomografía computarizada (TC). A pesar de tratamiento descoagulante correcto, a los 3-6 meses del episodio agudo el paciente refiere clínica de disnea durante el esfuerzo y en el estudio hemodinámico pulmonar se confirma la existencia de HP.

Tabla 1
Criterios diagnósticos de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Manifestaciones clínicas	Disnea de esfuerzo, fatiga, dolor torácico, presíncope o síncope, signos de fallo cardíaco derecho
Lesiones vasculares	Obstrucción de las arterias pulmonares principales o de su ramificaciones
Trastorno hemodinámico	Presión arterial pulmonar media \geq 25 mmHg con presión de oclusión arterial pulmonar \leq 15 mmHg, con aumento de la resistencia vascular pulmonar (\geq 250 $\text{din}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$)

Tabla 2
Escala de clase funcional de la World Health Organization

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

HP: hipertensión pulmonar.

Las alteraciones en la coagulación, como los estados de hipercoagulabilidad, la esplenectomía, las derivaciones ventriculoatriales para el tratamiento de la hidrocefalia, las vías centrales intravenosas (i.v.), la enfermedad inflamatoria intestinal y la osteomielitis parecen ser los factores de riesgo más frecuentes para el desarrollo de HPTEC¹⁰ (v. apartado "Factores de riesgo"). Sin embargo, la ausencia de dichos factores de riesgo, así como la ausencia de un episodio previo conocido de TEP, no excluye el diagnóstico de HPTEC.

Cuadro clínico

Historia clínica

El diagnóstico de HPTEC requiere una historia clínica detallada y una exploración física compatible. Los síntomas son intermitentes y aparecen cuando la afectación vascular supone un compromiso de más del 60% de la vasculatura pulmonar¹¹.

Los síntomas más frecuentes son disnea de esfuerzo, episodios sincopales o presíncopales con el esfuerzo, dolor torácico, fatiga, tos y hemoptisis. Dada la poca especificidad de estos síntomas y su aparición gradual, es frecuente que el diagnóstico se establezca tardíamente. El síncope y el dolor torácico durante el ejercicio orientan a una mayor limitación del gasto cardíaco.

El curso clínico de la HPTEC es, al menos en los estadios más iniciales, episódico con largos períodos de "luna de miel" ("honeymoon") asintomáticos o con mínimos síntomas y, en general, su evolución es menos insidiosa que la de la HAP.

Durante la recogida de datos en la entrevista personal es necesario profundizar acerca de los acontecimientos después del TEP agudo, puesto que no es infrecuente que el paciente permanezca con clínica tras un episodio de TEP reconocido y tratado correctamente, pero sin confirmación de la resolución de los defectos de perfusión mediante pruebas de imagen. Del mismo modo, es necesario interrogar sobre los factores de riesgo asociados a HPTEC (v. apartado "Factores de riesgo").

Como en otras formas de HP, es importante definir en qué medida la enfermedad limita las actividades de la vida diaria, mediante la escala de clase funcional de la New York Heart Association modificada (escala de la World Health Organization, WHO) (tabla 2), que tiene utilidad pronóstica, terapéutica y en el seguimiento clínico.

Exploración física

Los signos físicos más frecuentes son: refuerzo y/o desdoblamiento del segundo tono cardíaco en el foco pulmonar, frémito palpable en el borde esternal izquierdo, soplo sistólico de insuficiencia tricuspídea y soplo diastólico de insuficiencia pulmonar que se percibe en el borde esternal izquierdo (soplo de Graham-Steel). Cuando hay disfunción del ventrículo derecho (VD) se observa aumento de la presión venosa yugular, aumento de la onda "v" del pulso yugular, ingurgitación yugular, reflujo hepatoyugular, edemas maleolares, hepatomegalia y, en ocasiones, ascitis. La auscultación pulmonar, a diferencia de lo que ocurre en la HAP, suele ser anormal. Destaca la presencia de ruidos pulmonares sobreañadidos tipo estertores grue-

sos en las áreas que corresponden a ramas de arterias pulmonares parcialmente ocluidas.

La presencia de edema en una extremidad inferior es sugestivo de trombosis venosa profunda y debería considerarse como un factor de riesgo sobreañadido ante la sospecha de HPTEC.

Exámenes complementarios

Los objetivos de las pruebas diagnósticas en los pacientes con HPTEC son determinar su existencia en pacientes con antecedentes de TEP agudo, sintomático o asintomático, o en presencia de factores de riesgo, caracterizar la extensión de las lesiones, y valorar la repercusión hemodinámica.

– **Radiografía de tórax.** Habitualmente hay ensanchamiento de las arterias pulmonares principales y de sus ramas proximales, con disminución de la vascularización periférica. Es frecuente el aumento del tamaño de la silueta cardíaca por crecimiento de la aurícula derecha (AD) o del VD. La presencia de áreas de hipovasculariza-

ción y/o infiltrados triangulares periféricos sugestivos de infartos pulmonares son los hallazgos más característicos de la HPTEC. Sin embargo, en un porcentaje no despreciable de los casos la radiografía de tórax puede ser normal.

– **Electrocardiograma.** Se desconoce en qué porcentaje de casos es anormal. Los hallazgos más comunes son: desviación del eje QRS hacia la derecha, signos de hipertrofia ventricular derecha con ondas R monofásicas en V1 y ondas S persistentes en V5-V6, signos de sobrecarga de VD con inversión de ondas T en precordiales derechas o bloqueo de rama derecha, y crecimiento auricular derecho.

– **Análisis y estudio de hipercoagulabilidad.** La presencia de un estado de hipercoagulabilidad es uno de los factores más frecuentemente implicado en la enfermedad tromboembólica venosa (ETV). Sin embargo, tan sólo una minoría de los pacientes con ETV tienen déficit de proteínas inhibitoras de la coagulación, como las proteínas C y S y la antitrombina III. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos es también causa frecuente de fenómenos trombóticos. Una importancia menor parece tener el sistema fibrinolítico, con alteraciones como el déficit de plasminógeno o valores altos del inhibidor 1 del activador del plasminógeno. También puede considerarse muy rara la homocistinuria como causa de ETV. Más recientemente, se han identificado 2 trombofilias relativamente frecuentes, la resistencia a la proteína C activada asociada a una mutación en el gen del factor V de Leiden y una variante del gen de la protrombina que favorecen estados de hipercoagulabilidad y consecuentemente trombosis venosa. De todos modos, el cribado de factores de hipercoagulabilidad debe realizarse en todos los pacientes con HPTEC confirmada.

– **Exploración funcional respiratoria.** Permite evaluar la repercusión sobre la función respiratoria. La alteración más frecuente es la disminución de la capacidad de difusión de CO. También puede observarse una alteración ventilatoria restrictiva de grado moderado, con disminución de la capacidad vital y de la capacidad pulmonar total.

– **Gasometría arterial.** El gradiente alveoloarterial de oxígeno está aumentado desde estadios iniciales de la enfermedad; posteriormente la presión parcial de oxígeno (PaO_2) disminuye.

– **Ecocardiograma.** La ecocardiografía con técnica Doppler es un examen imprescindible como método de cribado de la HP, dado que permite estimar de forma no invasiva la presión de la arteria pulmonar y valorar las características de las cavidades cardíacas derechas. Suele observarse dilatación e hipertrofia del VD. El ventrículo izquierdo suele ser de tamaño reducido, con ligero aumento del grosor del septo interventricular, que puede estar aplanado y con movimiento paradójico. En la mayoría de los casos hay insuficiencia tricuspídea, lo cual permite calcular el gradiente de presión sistólica entre la AD y el VD a partir de la velocidad pico del flujo regurgitante transtricuspídeo. A partir de este cálculo se estima la presión sistólica de la arteria pulmonar. En una proporción significativa de pacientes hay derrame pericárdico, que suele asociarse a insuficiencia del VD, por lo que su hallazgo constituye un factor de mal pronóstico.

– **Gammagrafía pulmonar.** La gammagrafía de ventilación-perfusión pulmonar con macroagregados de albúmina marcados con Tc99 es la exploración complementaria de elección para descartar HPTEC (fig. 1). Si el resultado de la gammagrafía es normal o de baja probabilidad de TEP en un paciente con HP, prácticamente se descarta HPTEC. En casos de alta sospecha con gammagrafía no concluyente debería realizarse una angio-TC y/o una arteriografía pulmonar, con el fin de confirmar con certeza la presencia del proceso tromboembólico.

– **TC.** Se realiza una TC con contraste i.v. o angio-TC cuando se sospecha HPTEC. A su vez, la TC permite detectar pequeños trombos en las arterias pulmonares y, al mismo tiempo, evaluar el parénquima pulmonar. Los hallazgos más frecuentes son: presencia de material trombótico crónico en las arterias pulmonares, aumento de flujo

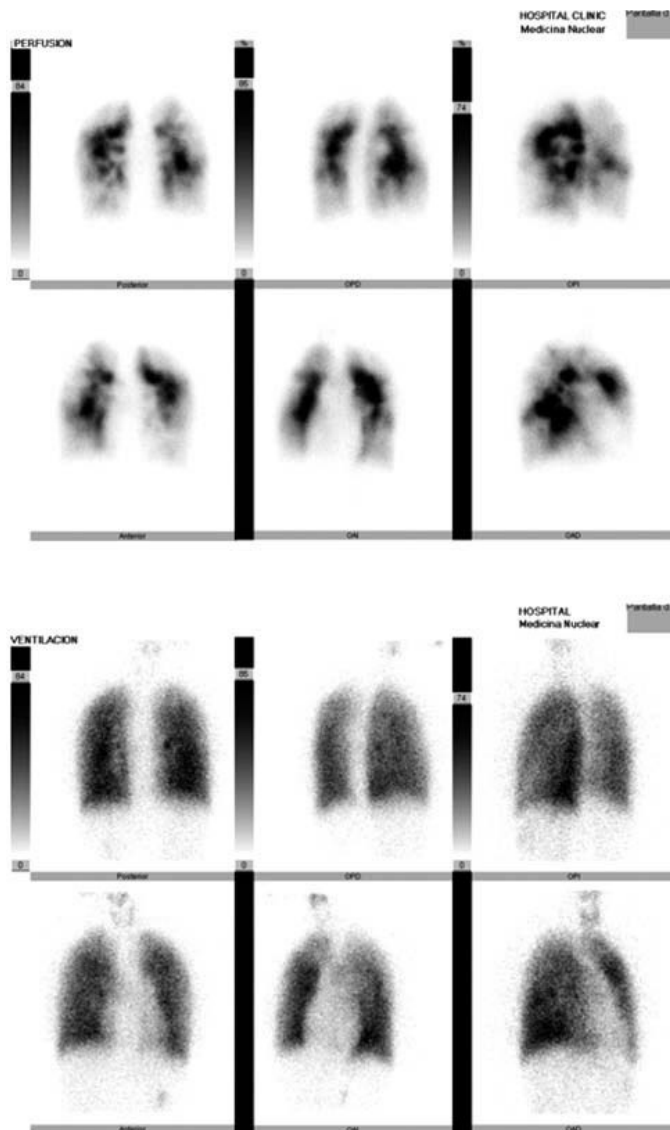


Figura 1. Gammagrafía de ventilación-perfusión pulmonar de un paciente diagnosticado de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Se observan múltiples defectos de perfusión bilaterales no congruentes con la ventilación.

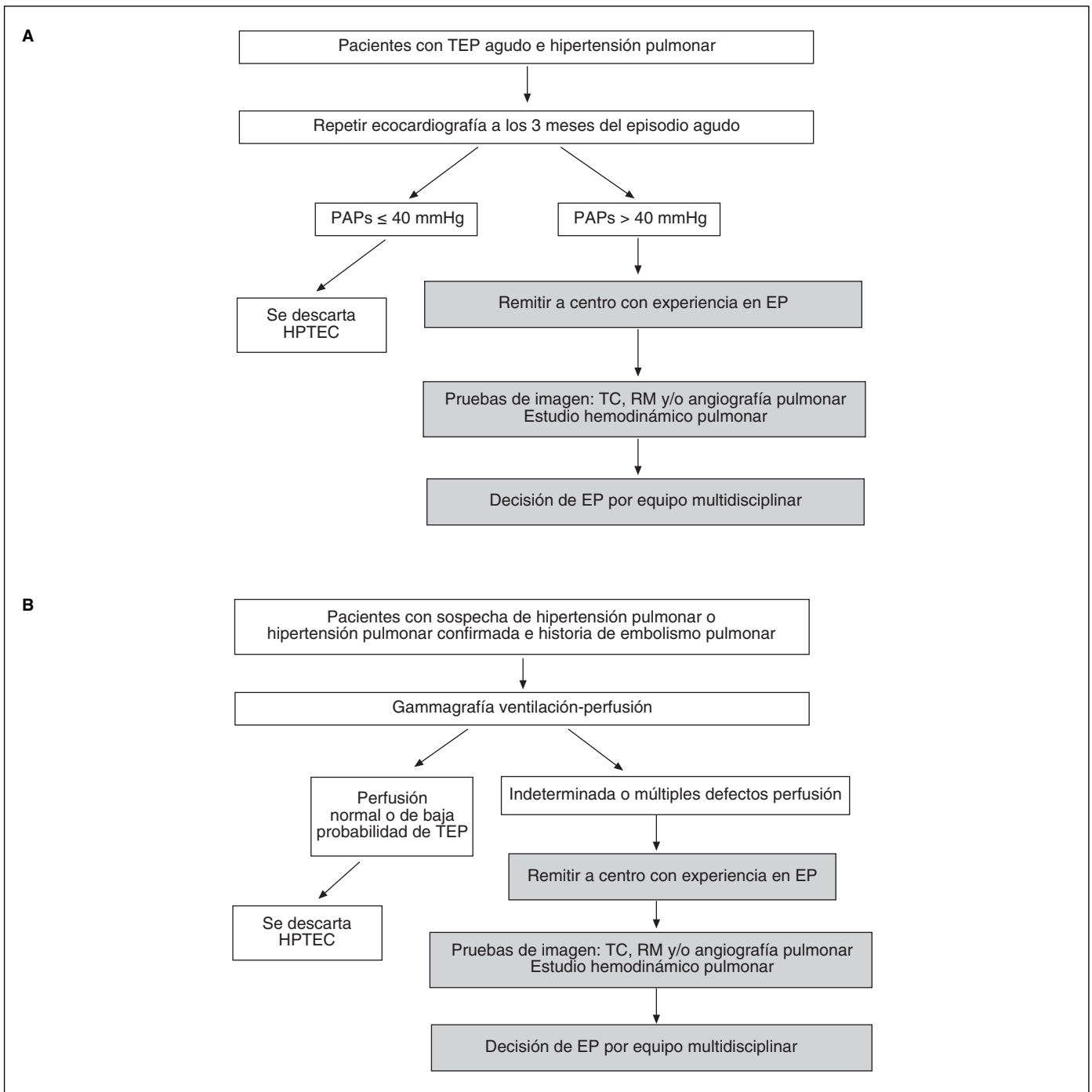


Figura 2. Algoritmo diagnóstico en la HPTEC. A) El tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo que cursa con hipertensión pulmonar (HP) en la fase aguda debe controlarse a partir de los 3 meses de tratamiento descoagulante correcto con el fin de detectar los casos que pueden desarrollar hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC). B) La gammagrafía de ventilación-perfusión es la exploración esencial para el cribado de HPTEC, puesto que una distribución de la perfusión normal la descarta. Cuando en la distribución de la perfusión hay defectos indeterminados, segmentarios o subsegmentarios bilaterales, el diagnóstico más probable es el de HPTEC. En este caso deben realizarse otras exploraciones de imagen complementarias (tomografía computarizada [TC], resonancia magnética [RM] y/o angiografía pulmonar). El estudio hemodinámico pulmonar suele realizarse al mismo tiempo que la angiografía pulmonar. PAPs: presión arterial pulmonar sistólica por ecocardiografía; EP: endarterectomía pulmonar.

en arterias bronquiales que se muestran hipertróficas, variabilidad en el tamaño o distribución de las arterias pulmonares, infartos pulmonares y patrón en mosaico (v. apartado “Técnicas de imagen”). A pesar de su gran utilidad, la existencia de una TC “negativa” no descarta el diagnóstico de HPTEC.

– *Pruebas de esfuerzo.* La medición objetiva de la tolerancia al esfuerzo puede realizarse con pruebas sencillas (prueba de marcha de 6 min) o complejas (prueba de esfuerzo cardiopulmonar). Habitualmente,

se utiliza la prueba de marcha de 6 min dado que sus resultados se correlacionan con el pronóstico, el estado hemodinámico y la clase funcional. En la prueba de esfuerzo cardiopulmonar se observa reducción de la carga tolerada, del consumo pico de oxígeno, del umbral láctico, del pulso de oxígeno y de la eficiencia ventilatoria.

– *Estudio hemodinámico pulmonar.* Dicho estudio, practicado mediante cateterismo cardíaco derecho, es el principal examen diagnóstico de la HPTEC, dado que lo confirma, proporciona información sobre la

gravedad y pronóstico de la enfermedad, y permite evaluar el grado de reversibilidad de la hipertensión, independientemente de la causa. Su realización es imprescindible, al menos para establecer el diagnóstico de HP y se define por la presencia de una presión arterial pulmonar (PAP) media ≥ 25 mmHg, con valor normal de presión de oclusión arterial pulmonar (PAOP ≤ 15 mmHg).

Durante el cateterismo debe valorarse el grado de reversibilidad de la hipertensión mediante la prueba de reactividad vascular pulmonar (PRVP), en la que se estudian los cambios hemodinámicos agudos producidos por vasodilatadores de acción rápida (óxido nítrico [NO] inhalado o prostaciclina i.v.). Aunque en la HPTEC no está claramente establecido, el resultado de la prueba determina el plan terapéutico¹² y el pronóstico¹³. Skoro-Sajer et al¹³ han demostrado que la reactividad vascular pulmonar correlaciona con el pronóstico de la HPTEC (fig. 2), de manera que los pacientes en los que disminuye la PAP media $\geq 10,4\%$ tras la administración de NO inhalado, presentan mayor supervivencia tras la endarterectomía pulmonar.

Las mediciones de la PAP, el gasto cardíaco, la resistencia vascular pulmonar y la presión de la AD aportan información acerca de la gravedad de la enfermedad y, consecuentemente, proporcionan información importante sobre la posibilidad quirúrgica (operabilidad) y el pronóstico de la enfermedad. La presencia de gasto cardíaco bajo y/o de resistencia vascular pulmonar muy elevada (> 1.000 din-s-cm⁻⁵) son indicadores de mal pronóstico tras la endarterectomía¹⁴.

Habitualmente se realiza en combinación con la angiografía pulmonar, puesto que la afectación vascular y el criterio hemodinámico son los que confirman el diagnóstico, e informan de la gravedad y del pronóstico de la enfermedad¹⁵. En la HPTEC, durante el estudio hemodinámico, debe valorarse el grado de reversibilidad de la hipertensión mediante la PRVP tras la administración de vasodilatadores de acción rápida. Dicha respuesta aguda vasodilatadora predice la resistencia vascular pulmonar posquirúrgica al año de seguimiento y, consecuentemente, la recurrencia o peristencia de la HP, así como su supervivencia. Por todo ello, el cateterismo cardíaco derecho y la prueba vasodilatadora son imprescindibles en el diagnóstico de la HPTEC, y dichas exploraciones deben realizarse en centros de referencia.

– **Angiografía pulmonar.** Hasta la fecha, sigue siendo la herramienta “gold standard” en el proceso diagnóstico de la HPTEC, previo a la cirugía. Permite identificar la obstrucción vascular, la localización y extensión del trombo y, consecuentemente, establecer la indicación quirúrgica.

Algoritmo diagnóstico

La figura 3 muestra el algoritmo para el diagnóstico y la evaluación de la HPTEC^{14,15}. En concordancia con las 2 formas de presentación clínica de la enfermedad se establecerían 2 esquemas diagnósticos. En la figura 3A se muestra el algoritmo en el caso de TEP agudo que cursa con HP. En la figura 3B se muestra el esquema considerando a los pacientes en que se evidencian alteraciones de la gammagrafía de ventilación-perfusión dentro del estudio etiológico de una HP ya conocida.

Un aspecto crítico en el manejo clínico de los pacientes con HPTEC es la decisión acerca de la indicación de tratamiento quirúrgico mediante endarterectomía pulmonar. En dicha decisión influyen varios aspectos: a) el estado clínico del paciente; b) la localización (accesibilidad) de las lesiones; c) el estado hemodinámico; d) la experiencia del equipo medicoquirúrgico, y e) la voluntad del paciente. Dado que la endarterectomía pulmonar es un procedimiento de elevada complejidad, que requiere experiencia en su ejecución y un cuidadoso manejo perioperatorio, su realización se concentra en un número reducido de centros de referencia en dicho procedimiento¹⁶. Asimismo, un factor esencial en la indicación de la intervención es la

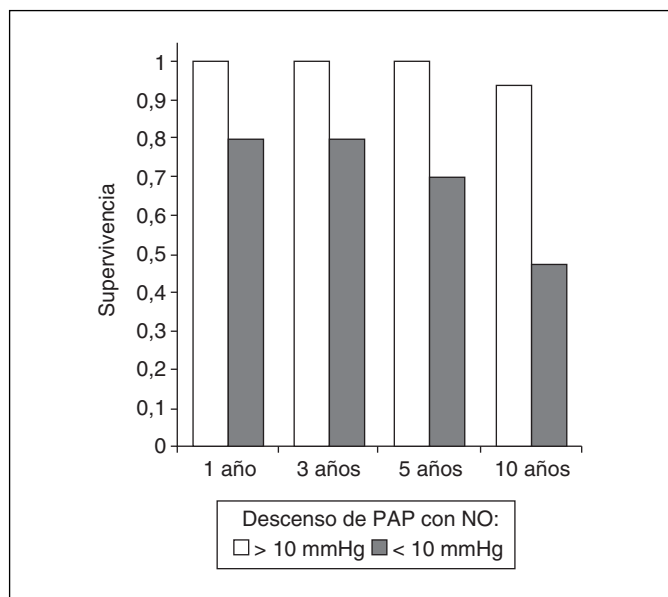


Figura 3. Prueba de vasoreactividad vascular pulmonar como factor pronóstico en la HPTEC. En pacientes sometidos a endarterectomía pulmonar, la prueba vasodilatadora aguda con óxido nítrico (NO) tiene valor pronóstico a corto y largo plazo. Las barras blancas muestran la supervivencia a 1, 3, 5 y 10 años tras la endarterectomía en los pacientes con respuesta positiva en la prueba aguda de vasoreactividad (disminución de la PAP media $> 10\%$). En gris oscuro se muestra la supervivencia de los pacientes con prueba aguda no significativa (disminución de la PAP media $< 10\%$). Adaptada de Circulation. 2009;119:298-305.

decisión del propio cirujano, en función de su experiencia y capacitación, ante cada caso concreto. De hecho, en la clasificación actual de la HPTEC se han eliminado los subgrupos “proximal”/“distal”, precisamente porque lo importante no es tanto la localización como la accesibilidad quirúrgica, en la que también intervienen la experiencia y la capacitación del equipo quirúrgico. Por todo ello, las guías clínicas actuales^{16,17} recomiendan que todos los pacientes con HPTEC sean evaluados en centros con experiencia en endarterectomía pulmonar, en los que un equipo multidisciplinar analiza la viabilidad de la opción quirúrgica (fig. 3). No es aconsejable que médicos sin experiencia en endarterectomía pulmonar tomen la decisión de excluir esta opción terapéutica.

Habitualmente, el estudio hemodinámico de confirmación de la HP se realiza en combinación con la angiografía pulmonar. Basándonos en el estudio de Skoro-Sajer et al¹³, consideramos que durante el estudio hemodinámico debe valorarse el grado de reversibilidad de la hipertensión mediante la prueba vasodilatadora, dado que la respuesta positiva se asocia a una evolución posoperatoria más favorable (fig. 2). Por todo ello, consideramos que es preferible realizar el estudio hemodinámico con prueba vasodilatadora y la angiografía pulmonar en el mismo centro de referencia donde se valore la indicación quirúrgica, puesto que los resultados de dichos exámenes constituyen elementos esenciales en dicha valoración.

Conclusión

El diagnóstico de HPTEC se establece por la presencia de fenómenos tromboticos pulmonares e HP tras más de 3 meses de tratamiento anticoagulante correcto. Constituye una de las mayores causas de HP severa, y se incluye en el grupo 4 de la clasificación actual de HP (Dana Point-2008)¹⁸ y debe evaluarse detenidamente cuando hay sospecha clínica. Se debe realizar gammagrafía de ventilación-perfusión en todos los pacientes con HP, puesto que una prueba con perfusión normal o de baja probabilidad de TEP excluye la HPTEC. Los pacientes con hallazgos compatibles con HPTEC deben ser evaluados

en centros de referencia en HP y, en última instancia, referidos a centros con experiencia en endarterectomía pulmonar, donde un equipo multidisciplinar debe establecer la posible indicación de esta intervención.

Declaración de conflicto de intereses

I. Blanco ha declarado no tener ningún conflicto de intereses. J.A. Barberà ha recibido honorarios por asesoría de Actelion, Bayer, Encysive, Glaxo Smith Klein, Pfizer y Praxis; y ayudas a la investigación no condicionadas de Actelion, Bayer, Glaxo Smith Klein y Pfizer.

Bibliografía

1. Toshner M, Suntharalingam J, Goldsmith K, Niggebrugge A, Pepke-Zaba J, Morrell NW, et al. Current differences in referral patterns for pulmonary endarterectomy in the UK. *Eur Respir J*. 2008;32:660-3.
2. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schafers HJ, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33:325-31.
3. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33:332-8.
4. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2001;345:1465-72.
5. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension—not so rare after all. *N Engl J Med*. 2004;350:2236-8.
6. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350:2257-64.
7. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 1990;81:1735-43.
8. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:1457-62.
9. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, Trulock EP, Vachiery JL, Dartevelle P, et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:735-80S.
10. 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.
11. Lang IM, Klepetko W. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an updated review. *Curr Opin Cardiol*. 2008;23:555-9.
12. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, Hoepfer MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S78-84.
13. Skoro-Sajer N, Hack N, Sadushi-Kolici R, Bonderman D, Jakowitsch J, Klepetko W, et al. Pulmonary vascular reactivity and prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pilot study. *Circulation*. 2009;119:298-305.
14. Hoepfer MM, Barberà JA, Channick RN, Hassoun PM, Lang IM, Manes A, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S85-96.
15. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;113:2011-20.
16. Barberà 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). *Arch Bronconeumol*. 2008;44:87-99.
17. Badesch DB, Champion HC, Sánchez MA, Hoepfer MM, Loyd JE, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S55-66.
18. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S43-54.