

HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA:
EVOLUCIÓN CLÍNICA Y TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION:
CLINICAL EVOLUTION AND SURGICAL TREATMENT

Peradejordi Margarita Ana¹, Cáneva Jorge Osvaldo², Gomez Carmen Beatriz³, Favaloro Roberto René⁴

RESUMEN

Introducción: La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica es una complicación de un embolismo pulmonar agudo mayor o múltiples episodios de tromboembolismo pulmonar.

Objetivo: Analizar las características clínicas, demográficas y factores de riesgo de nuestra población con tromboendarterectomía pulmonar.

Material y Métodos: Se analizaron retrospectivamente 43 pacientes consecutivos con tromboendarterectomía pulmonar entre Noviembre 1992 y Agosto 2010. Dos pacientes fueron excluidos del análisis por diagnóstico de angiosarcoma pulmonar. Criterios de selección: disnea, presión arterial pulmonar media > 30 mmHg, resistencia vascular pulmonar > 300 dinas/seg/cm⁵, obstrucción completa de una arteria pulmonar principal, obstrucción proximal de arterias lobares o segmentarias y ausencia de comorbilidades significativas. La supervivencia libre de eventos se calculó utilizando un análisis de Kaplan-Meier. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0.05$.

Resultados: Presentaban disnea en clase funcional IV el 44% de los pacientes, disfunción severa del ventrículo derecho el 61 % e insuficiencia tricuspídea moderada a severa el 58%. Se identificó el antecedente de trombosis venosa profunda en el 52% de los casos, de embolismo pulmonar agudo en 41% y 29% ambos. Se diagnosticó trombofilia en el 51% de los pacientes. Durante el posoperatorio las presiones y resistencias pulmonares mostraron un descenso significativo ($p < 0,001$). La supervivencia global a 1, 2, 5 y 10 años fue del 85%, 82%, 75% y 71 % respectivamente con diferencias significativas ($p = 0,02$).

Conclusión: La tromboendarterectomía pulmonar fue un tratamiento efectivo en pacientes de alto riesgo, mejorando los parámetros hemodinámicos y la supervivencia.

Palabras Clave: Hipertensión pulmonar, Tromboendarterectomía pulmonar, Tromboembolismo pulmonar, Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

ABSTRACT

Background: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension is a complication of acute major pulmonary embolism or multiple episodes of pulmonary thromboembolism.

Objective: It is to Analyze clinical and demographic characteristics and risk factors of our population with pulmonary thromboendarterectomy.

Methods: 43 consecutive patients with pulmonary thromboendarterectomy were retrospectively analyzed between November 1992 and August 2010. Two patients were excluded for pulmonary angiosarcoma diagnosis. Selection criteria: dyspnea, mean pulmonary pressure >30mmHg, pulmonary vascular resistance >300 dyne/seg/cm⁵, complete blockage of a principal pulmonary artery, proximal obstruction of lobar or segmental arteries and no significant comorbidities. The event-free survival was calculated using a Kaplan-Meier analysis. It was considered statistically significant a p-value ≤ 0.05 .

Results: 44% of patients presented functional dyspnea class IV, 61% severe dysfunction of right ventricular and 58% moderate to severe tricuspid regurgitation. A history of deep vein thrombosis was identified in 52% of the cases, acute pulmonary embolism in 41% and 29% both. Thrombophilia was diagnosed in 51% of patients. During the postoperative, pulmonary pressures and resistances showed a significant decrease ($p < 0,001$). Overall survival at 1, 2, 5 and 10 years was 85%, 82%, 75% and 71% respectively with significant differences ($p = 0,02$).

Conclusion: Pulmonary thromboendarterectomy was an effective treatment in high risk patients, improving hemodynamics and survival.

Keywords: Pulmonary hypertension, Pulmonary thromboendarterectomy, Pulmonary thromboembolism, Chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

¹MD - Médico Cardióloga, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

²MD - Jefe de Neumonología, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

³MD - Médico Anestesiólogo, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

⁴MD - Jefe de Cirugía Cardiovascular, Torácica y Trasplante Intratorácico, Hospital Universitario Fundación Favaloro. Profesor de Cirugía Cardiovascular, Universidad Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia / correspondence: Roberto René Favaloro
e-mail: rfavaloro@ffavaloro.org

Recibido para publicación / Received for publication: 30/06/2011
Aceptado para publicación / Accepted for publication: 31/08/2011

Este artículo debe citarse como: Peradejordi MA, Cáneva JO, Gomez CB, Favaloro RR. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica: evolución clínica y tratamiento quirúrgico. Rev Méd-Cient "Luz Vida". 2011;2(1):5-9.

This article should be cited as: Peradejordi MA, Cáneva JO, Gomez CB, Favaloro RR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: clinical evolution and surgical treatment. Rev Méd-Cient "Luz Vida". 2011;2(1):5-9.

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC) es una complicación de un embolismo pulmonar agudo mayor o múltiples episodios de tromboembolismo pulmonar, consecuencia de la obstrucción del lecho pulmonar por trombos organizados parcialmente resueltos y fenómenos de remodelación vascular secundarios.¹ Su forma clínica de presentación es variable, frecuentemente siendo subdiagnosticada si no existe una alta sospecha clínica. La incidencia y prevalencia de la enfermedad es difícil de definir y difiere según diferentes reportes. Pengo y col. reportaron en pacientes con embolismo pulmonar agudo, una incidencia acumulativa del 1% a los 6 meses y 3.8% a los 2 años del seguimiento de una embolia pulmonar aguda.² En EEUU la incidencia reportada es menor, de tal modo que se estima que de los 600000 pacientes/año que presentan embolismo pulmonar unos 500-2500 desarrollarán HPTC.³

La historia natural de la enfermedad sin tratamiento se asocia a mal pronóstico y elevada morbimortalidad.⁴ La tromboendarterectomía pulmonar es en la actualidad la terapéutica de elección para los pacientes que desarrollan HPTC ofreciendo una supervivencia superior al tratamiento médico o al trasplante bipulmonar y cardiopulmonar.^{5,6}

Nuestro objetivo es reportar las características clínicas, demográficas, factores de riesgo y resultados de todos los pacientes con HPTC derivados al Hospital Universitario de la Fundación Falvaloro a los que se les realizó tromboendarterectomía pulmonar (TE) desde un enfoque clínico para un mejor conocimiento de esta enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre Noviembre de 1992 hasta Agosto de 2010 se analizaron retrospectivamente las historias clínicas de 43 pacientes con diagnóstico de HPTC. Se recolectaron los datos con fines estadísticos, garantizando la confidencialidad de los mismos según lo establecido en la Ley de Habeas Data.

Definición de HPTC

Se define por criterios hemodinámicos: presencia de hipertensión pulmonar precapilar con presión arterial pulmonar media (PAPm) ≥ 25 mmHg, presión capilar pulmonar ≤ 15 mmHg y resistencia vascular pulmonar (RVP) > 2 UW en pacientes con múltiples trombos oclusivos, crónicos y organizados en las arterias pulmonares.⁷

Criterios de selección de pacientes

Se consideraron los pacientes con disnea progresiva en Clase Funcional (CF) II-III-IV, PAPm > 30 mmHg, RVP > 300 dinas/seg/cm⁵ con obstrucción completa de una arteria pulmonar principal, obstrucción proximal de arterias lobares o segmentarias y ausencia de comorbilidades significativas. No se consideraron para el análisis dos pacientes con diagnóstico intraoperatorio de angiosarcoma de la arteria pulmonar.

Estudios diagnósticos

Se realizó la siguiente metodología diagnóstica:⁸

- Se revisaron retrospectivamente todas las historias clínicas buscando factores de riesgo tromboembólicos y signos de hipertensión pulmonar en el ECG y radiografía de tórax.
- Se realizó ecocardiograma Doppler color para evaluar la presión sistólica de la arteria pulmonar y la anatomía y función del ventrículo derecho. El ecocardiograma con burbujas permitió descartar la presencia de cortocircuitos o foramen oval permeable.
- Estudios de función respiratoria, intercambio gaseoso y prueba de la caminata de los 6 minutos con o sin oxígeno en aquellos pacientes que no estaban en CF IV.
- Se realizaron pruebas de laboratorio: hormonas tiroideas, serologías, colagenograma, BNP y estudios de trombofilia.
- El centellograma ventilación/perfusión, es el estudio de mayor sensibilidad y especificidad para confirmar la obstrucción del lecho pulmonar como causa de la hipertensión pulmonar. Un estudio normal descarta el diagnóstico. La presencia de defectos segmentarios de perfusión con áreas pulmonares con ventilación normal confirman el diagnóstico, aunque la presencia de falsos positivos obliga a completar el estudio con otras técnicas de imágenes para descartar diagnósticos diferenciales: compresiones vasculares extrínsecas por adenopatías, fibrosis mediastinal, angiosarcomas, arteritis y enfermedad vascular veno-oclusiva.⁹
- La tomografía axial computarizada de tórax y angiografía de alta resolución permitió evaluar el lecho vascular pulmonar proximal y el parénquima pulmonar descartando diagnósticos diferenciales.
- El cateterismo cardíaco derecho con catéter de Swan-Ganz es el método diagnóstico para confirmar los parámetros de la hemodinámica pulmonar y su severidad.
- La angiografía pulmonar selectiva es el método de elección para definir la localización, extensión de la enfermedad y factibilidad de la TE.
- En pacientes con factores de riesgo coronario o mayores de 45 años se realizó cinecoronariografía.
- Se colocó un filtro en vena cava inferior para evitar nuevos fenómenos tromboembólicos distales.

Tratamiento Quirúrgico: Tromboendarterectomía pulmonar

La TE es en la actualidad la terapéutica de elección, en centros con experiencia para los pacientes que desarrollan HPTC. Consiste en una verdadera endarterectomía y no en una embolectomía pulmonar. Se realiza en forma bilateral por esternotomía mediana. La técnica quirúrgica fue descrita por PO Daily y ampliamente desarrollada por SW Jamieson en la Universidad de San Diego.^{10,11} Requiere circulación extracorpórea, hipotermia profunda (17°) y paro circulatorio intermitente con intervalos de máximo 20 minutos. La protección cerebral durante el paro circulatorio se realizó con tiopental sódico, fenitoína 15 mg/kg y frío local y un 1gr de metilprednisolona.¹² Se inspeccionó el septum interauricular para detectar la presencia de foramen oval permeable.

Manejo Posoperatorio

Durante el posoperatorio se realizó monitoreo hemodinámico invasivo con catéter de Swan-Ganz para medir presiones pulmonares y gasto cardíaco, catéter arterial para control de gases en sangre y oximetría de pulso. La asistencia respiratoria mecánica se realizó con bajo volumen corriente 6-8 ml/kg, PEEP de 8-10 cm H₂O y decúbito lateral para mejorar el intercambio gaseoso. Se consideró injuria pulmonar de reperfusión a la presencia de hipoxemia con infiltrados radiológicos en áreas de la endarterectomía reperfundidas. Se realizó balance negativo en forma significativa con diuréticos para su prevención y tratamiento, y en aquellos pacientes con falla ventricular derecha soporte inotrópico.¹³ Como tratamiento adyuvante se administró 250 mg de metilprednisolona durante las primeras 24 horas del posoperatorio y se inició anticoagulación con heparina sódica endovenosa luego de las 8 horas, si el débito de los drenajes de tórax era < 50 ml/h. En los pacientes con hipertensión pulmonar residual se utilizaron vasodilatadores pulmonares selectivos: óxido nítrico (ON), prostaglandinas o sildenafil.

Seguimiento

La mediana del seguimiento fue 5,6 años (0,2-18). Se realizó en el 98% de los pacientes hasta diciembre del 2010. Todos los pacientes al momento del alta fueron tratados con anticoagulación oral en forma crónica, O₂ en la etapa inicial si presentaban desaturación arterial en la prueba de la caminata de 6 minutos y diuréticos y/o vasodilatadores en los pacientes que persistieron con hipertensión pulmonar y/o disfunción ventricular derecha. En aquellos pacientes sintomáticos o con hipertensión pulmonar por Doppler cardíaco se realizó cateterismo derecho programado y angiografía pulmonar.

Análisis estadístico

Se analizaron 41 pacientes. Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar y las categóricas, como frecuencias en porcentajes. Para comparar las variables cualitativas se utilizaron el test de Chi cuadrado. Las variables cuantitativas se compararon mediante prueba de la t de Student para muestras independientes. Para el análisis multivariado de predicción de eventos, se aplicó un modelo de regresión logística binaria entrando todas las variables con un valor de $p \leq 0,2$. La supervivencia libre de eventos se calculó utilizando un análisis de Kaplan-Meier. Para el cálculo de diferencias en la supervivencia entre los dos grupos se utilizó el log-rank test. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Características de la población

La edad media de la población fue de 45 ± 13 años (rango 20-80). El 56% de los pacientes pertenecían al sexo masculino (23/41). Menos del 50% fueron derivados del interior del país. Todos referían disnea de esfuerzo o de reposo, estando el 10% en CF II (4/41), 46% en CF III (19/41) y 44% en CF IV (18/41) (Ver Figura 1).

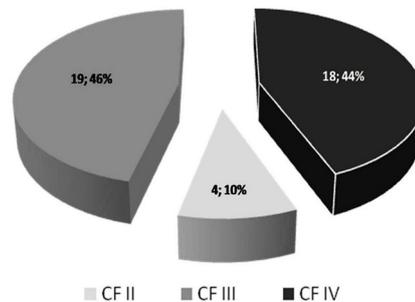


Figura 1. Clase Funcional Pretromboendarterectomía.

Al ingreso el 27% de los pacientes presentaban ascitis, el 61% disfunción del ventrículo derecho severa y el 58% insuficiencia tricuspídea moderada a severa por ecocardiograma Doppler. En el 52% de los pacientes se detectó el antecedente de trombosis venosa profunda, en el 41% el de embolismo pulmonar agudo y en un 29% ambos. Se diagnosticó trombofilia en un 51% (21/41) de los pacientes evaluados. Eran portadores de síndrome antifosfolípido 14/21 pacientes y de trombofilias hereditarias 7/21. De los 20 pacientes sin trombofilia 4/20 presentaban factores de riesgo protrombóticos identificables y 16/20 se consideraron idiopáticos. En la tabla 1 se muestran los factores de riesgo para enfermedad tromboembólica. La forma clínica de presentación de los pacientes con angiosarcoma pulmonar fue la hipertensión pulmonar severa.

Tabla 1. Factores de Riesgo de la Enfermedad tromboembólica.

Variables	Pacientes	Porcentaje
Antecedente de TVP	22	52%
Antecedente de TEP agudo	12	41%
Trombofilia	21	51%
Enfermedad Hematológica	2	5%
Esplenectomía	1	2,5 %
Enfermedad inflamatoria crónica	1	2,5 %

TVP: Trombosis Venosa Profunda; TEP: Tromboembolismo Pulmonar

Procedimiento quirúrgico y posoperatorio

En 6 pacientes se realizaron procedimientos combinados (15%), en 4 revascularización miocárdica, en un paciente cierre de una fistula de la arteria circunfleja a una arteria bronquial y en un paciente reemplazo de válvula pulmonar con homoinjerto por aneurisma de la arteria pulmonar. En 16 pacientes se detectó un foramen oval permeable y se cerró en 15 pacientes (36%) Ver Figura 2.

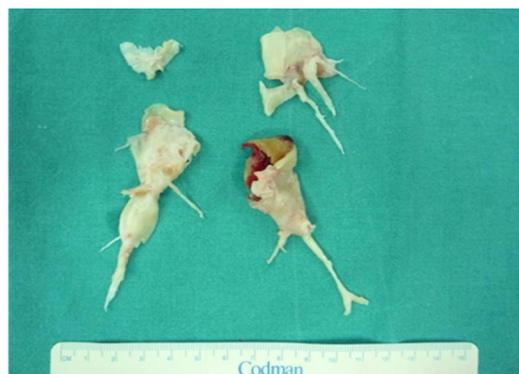


Figura 2. Material obtenido de Tromboendarterectomía pulmonar bilateral.

Durante el posoperatorio los cambios en la hemodinámica pulmonar fueron significativos ($p < 0,001$). La PAPm 53 ± 2 a 29 ± 2 mmHg, la RVP 857 ± 65 a 245 ± 25 dinas/seg/cm⁵ y el IC $2,3 \pm 0,1$ a $3 \pm 0,1$ con una mejoría del índice de trabajo sistólico del ventrículo derecho en el intraoperatorio con valores de 17 ± 3 a 11 ± 2 .

La causa más frecuente de morbilidad fue la hipoxemia y 12 pacientes (29%) presentaron injuria por reperfusión. Presentaron síndrome de bajo volumen minuto 18 pacientes (44%) con requerimiento de dobutamina, dopamina o milrinone en las primeras horas del posoperatorio. El índice de complicaciones neurológicas fue no significativo, sólo 3 pacientes presentaron delirio y ninguno presentó convulsiones o accidentes cerebro vasculares. En el posoperatorio inmediato se detectó hipertensión pulmonar residual en 4 pacientes (10%) definida por RVP > 500 dinas/seg/cm⁵.

Se observó una mejoría significativa en la clase funcional de los pacientes, encontrándose en CF I –II el 93% de los pacientes en el seguimiento.

Supervivencia

La mortalidad a 30 días y hospitalaria fue del 17% (7/41). En el análisis por CF: la CF II-III fue del 4% (1/23) y en CF IV 33% (6 /18) con diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,01$). La mortalidad alejada fue del 12 % (4/34), en CF II-III 9% (2/22) y 17% CF IV (2/12) siendo también en forma alejada la CF marcador de mal pronóstico. La supervivencia global a 1, 2, 5 y 10 años fue del 85%, 82%, 75% y 71 % respectivamente (Ver Figura 3). El análisis de la sobrevivida por clase funcional mostró diferencias significativas ($p= 0,02$), para la CF II-III a 1 y 5 años, 95% y 95% vs la CF IV a 1 y 5 años; 72% y 54%.

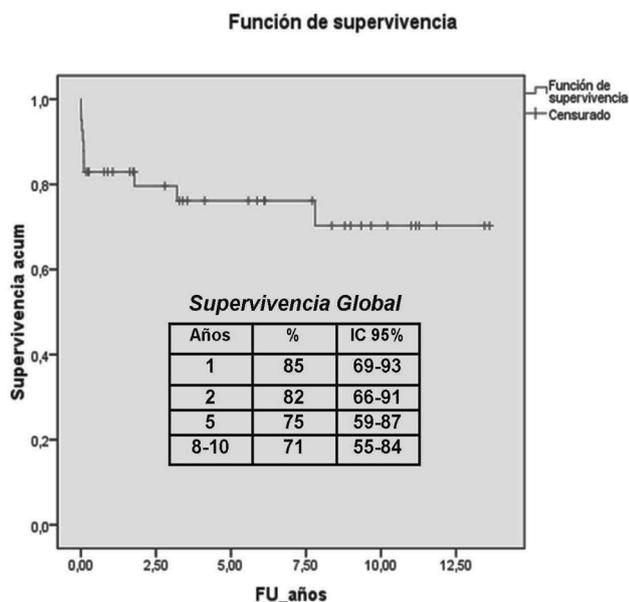


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier

DISCUSIÓN

Los mecanismos que determinan que un tromboembolismo pulmonar agudo desarrolle HPTC aún permanecen inciertos. La obstrucción vascular proximal y remodelación de la pared vascular que compromete la capa íntima

y media junto al desarrollo de una arteriopatía distal secundaria a mecanismos hemodinámicos y neurohormonales, determinan un aumento de las presiones pulmonares, resistencias vasculares pulmonares y de la poscarga del ventrículo derecho.¹⁴

En el estudio THESEE, se encontró por centellograma ventilación/perfusión a los 3 meses de un embolismo pulmonar, una tasa de obstrucción residual del 66% y una obstrucción persistente del 10%.¹⁵ Ribero y col observaron que la PAP sistólica >50 mmHg al momento del diagnóstico de TEP era predictor de hipertensión pulmonar en la evolución.¹⁶ Pengo y col ante estos hallazgos sugirieron un seguimiento y evaluación antes de la suspensión de la anticoagulación para prevenir recidivas y desarrollo de HPTC.¹⁷

La forma clínica de presentación de la HPTC es variable, manifestándose cuando el compromiso de la circulación pulmonar es del 40-50% generando: disnea, fatigabilidad, intolerancia al ejercicio, síncope recurrente, dolor torácico, hemóptisis e insuficiencia cardiaca derecha existiendo formas atípicas de presentación. La evolución desde el evento agudo a la enfermedad crónica es multifactorial y puede ocurrir entre meses a años, existiendo periodos de estabilidad clínica.¹⁸

La historia natural de la enfermedad se asocia a alta morbimortalidad y mal pronóstico. Riedel y col observaron en este grupo de pacientes que la supervivencia a 5 años con PAPm >30 mmHg era del 30% y con PAPm >50 mmHg era del 10%. En la serie publicada por Lewczuk, el tratamiento médico con vasodilatadores, trombolíticos o anticoagulantes no modificó este mal pronóstico.⁴

En nuestro centro los pacientes con HPTC representan un pequeño porcentaje del total de los pacientes derivados con diagnóstico de hipertensión pulmonar siendo una enfermedad subdiagnosticada.

En la Argentina la experiencia en tromboendarterectomía pulmonar ha sido desarrollada en el Hospital Universitario Fundación Favalaro desde 1992, realizándose en forma consecutiva en 41 pacientes con HPTC. Se realizó resección de angiosarcoma de la arteria pulmonar en dos pacientes con diagnóstico clínico prequirúrgico de HPTC.¹⁹

Al momento de la consulta el 44% de los pacientes se encontraban en CF/NYHA IV, y un 46% presentaban al ingreso ascitis o anasarca como signos de insuficiencia cardiaca derecha severa. Esto refleja un subgrupo de pacientes con HPTC severa en etapas finales de su enfermedad. Igualmente la respuesta hemodinámica fue favorable con un descenso estadísticamente significativo ($p= < 0,001$) de la PAPm, la RVP y un aumento del IC en de los pacientes analizados en el posoperatorio inmediato. La mortalidad hospitalaria y a 30 días del 17%, pero en los pacientes con CF II-III vs CF IV fue del 4% vs 33% respectivamente ($p=0,01$). La clase funcional IV y la presencia de ascitis al ingreso fueron los principales predictores pronóstico de morbimortalidad.

Las principales causas de mortalidad hospitalaria fueron shock cardiogénico, distres respiratorio, neumotórax

hipertensivo y falla multiorgánica. Uno de los pacientes falleció luego del alta hospitalaria pero dentro de los 30 días del posoperatorio por un tromboembolismo agudo. Las causas de mortalidad en el seguimiento en los pacientes fueron retrombosis pulmonar como consecuencia de la suspensión voluntaria de la anticoagulación oral, posoperatorio complicado de cirugía de cadera, muerte súbita e insuficiencia cardíaca derecha severa por hipertensión pulmonar residual.

La principal causa de morbilidad fue la hipoxemia por “síndrome de robo vascular pulmonar”. La injuria pulmonar por repercusión, la hipertensión pulmonar residual y la falla del ventrículo derecho son las complicaciones más específicas del posoperatorio de la tromboendarterectomía pulmonar.

La supervivencia global a 1, 2, 5 y 10 años fue del 85%, 82%, 75% y 71 % respectivamente con diferencias significativas ($p=0,02$), siendo la tromboendarterectomía pulmonar el tratamiento de elección en centros seleccionados, aún en pacientes de alto riesgo.

CONCLUSIONES

La HPTC es una entidad subdiagnosticada y requiere una alta sospecha clínica para su diagnóstico. En nuestra experiencia la tromboendarterectomía pulmonar aún en pacientes de alto riesgo, permitió una respuesta hemodinámica favorable en el posoperatorio inmediato y mejoría en la CF. La supervivencia global a 10 años fue del 71%. El diagnóstico precoz en etapas iniciales de la enfermedad y su tratamiento quirúrgico en centros de experiencia ofrecen un mejor pronóstico a estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Moser K, Braunwald N. Successful surgical intervention in severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 1973;64:29-35.
- Pengo V, Lensing A, Prins M, Marchiori A, Davidson B, Tiozzo F, et al. For the thromboembolic pulmonary hypertension Study Group: Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350:2257-64.
- Tapson V, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3:564-7.
- Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Long term follow-up of patients with pulmonary embolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest*. 1982;81:151-8.
- Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Porada A, Wójciak S, Sobkowicz B, et al. Prognosis factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest*. 2001;119:818-23.
- Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2009. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(10):1031-1049.
- Hoeper M, Humbert M, Torbicki A, Vavhiery J, Barbera J. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30:2493-2537.
- Auger W, Kim N, Kim K, Test V, Fedullo P. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med*. 2007;28:255-69.
- Miniati M, Simonetta M, Bottai M, Scoscia E, Bauleo C, Tonelli L, et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85:253-62.
- Daily PO, Johnson G, Simmons C, Moser K. Surgical management of chronic pulmonary embolism: surgical treatment and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1980;79:523-31.
- Jamieson S, Kapelanski D, Sakakibara N, Nanecke G, Thistlethwaite P, Kerr K, et al. Pulmonary endarterectomy: Experience and lessons learned in 1.500 cases. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:1457-64.
- Winkler M, Roher C, Ratty S, Jamieson S, Dembitsky W, Moser K, Auger W. Perfusion techniques of profound hypothermia and circulatory arrest for pulmonary thromboendarterectomy. *The Journal of Extra-Corporeal Technology*. 1990;22:7-60.
- Mayer E. Surgical and post-operative treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2010;19:64-67.
- Piazza G, Goldhaber S. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2011;364:351-60.
- Wartsky M, Collignon MA. Incomplete recovery of lung perfusion after 3 months in patients with acute pulmonary embolism treated with antithrombotic agents. THESEE Study Group. *J Nucl Med*. 2000;41:1043-8.
- Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation*. 1999;99:1325-1330.
- Pengo V, Prandoni P. From acute pulmonary embolism to chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ital Heart J*. 2005;6(10):830-833.
- Lang I, Klepetko W. Chronic Thromboembolic pulmonary hypertension: an updated review. *Current Opinion in Cardiology*. 2008;23:555-559.
- Kaplinsky E, Favalaro RR, Pombo G, Perrone S, Vigliano C, Schmidt J, Boughen R. Primary pulmonary artery sarcoma resembling chronic thromboembolic pulmonary disease. *Eur Resp J*. 2000;16:1201-1204.

