

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
Sistema de estudios de posgrado
Posgrado de Medicina Interna

**Propuesta de protocolo de abordaje diagnóstico y seguimiento
de sospecha y confirma de enfermedad tromboembólica
pulmonar crónica**

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la Especialidad en
Medicina Interna para optar por el grado y título de Especialista en Medicina Interna

Sustentante: Fabián González Ulloa

Dedicatoria

A mi familia, que siempre me ha dado el apoyo y el impulso necesario para seguir adelante aún en mis momentos de duda, a mi mamá por siempre estar presente, a mi papá por enseñarme de primera mano el trabajo de un buen médico y los sacrificios y las recompensas que conlleva. A mi hermano mayor, por ser uno de mis mayores modelos a seguir desde que tengo memoria y a mi hermano gemelo, por ser una de mis motivaciones y fuente de competencia a seguir mejorando.

Agradecimiento

A mis compañeros de residencia, a todos gracias por darme al menos una lección de cómo ser una mejor persona y médico, a mis compañeros de generación, César y Héctor, y en especial a los que se convirtieron en mis confidentes dentro y fuera del hospital: Abril, Daniel y Alexander.

Al Dr. Pablo H. Lara, quien no solo es mi tutor de tesis, sino el médico que durante la residencia más me ha hecho entender mis carencias académicas, así como querer mejorarlas y ser un modelo a seguir en su práctica médica diaria.

Hoja de aprobación del tribunal examinador

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la subcomisión de la Especialidad en Medicina Interna del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y Título de Especialista en Medicina Inter

Dr. Carlos Araya Fonseca

Director del Posgrado en Especialidades Médicas

Dr. Julián Peña Varela

Directo del Posgrado de Medicina Interna del Programa de Especialidades Médicas

Dr. Pablo Lara Vega

Tutor de Tesis

Dra. Ana María Barquero Bárcenas

Lector Principal

Dr. Fabián González Ulloa

Sustentante

San José, 26 de octubre de 2024

Sres.

Sistema de Estudios de Posgrado

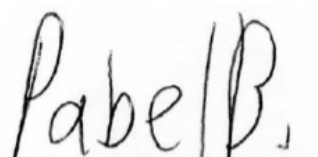
Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Comunico que leí el trabajo final de graduación denominado "Propuesta de protocolo de abordaje diagnóstico y seguimiento de sospecha y confirma de enfermedad tromboembólica pulmonar crónica", elaborado por el estudiante Fabián González Ulloa, para optar por el grado y título de Especialista en Medicina Interna.

Se realizaron observaciones al trabajo en aspectos tales como: construcción de párrafos, vicios del lenguaje que se trasladan a lo escrito, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico. Desde ese punto de vista considero que, una vez realizadas las correcciones del caso, estará listo para ser presentado como Trabajo Final de Graduación, por cuanto cumple con los requisitos establecidos por la Universidad de Costa Rica.

Suscribe de ustedes cordialmente,



Pabel José Bolívar Porras
Filólogo/ Cédula: 7-0170-0718
Carnet Colopro: 67873
Teléfono: 8707-9270
Email: pabelb@gmail.com

Contenido

.....	v
Resumen.....	viii
Justificación	1
Objetivos	2
Metodología	3
Epidemiología	6
Factores de riesgo para CTEPH.....	7
Evaluación diagnóstica	9
Ecocardiografía:	9
V/Q scan.....	10
Tomografía computarizada	11
Resonancia magnética nuclear cardíaca	13
Angiografía pulmonar	13
Cateterismo cardíaco derecho	14
Evaluación de riesgo.....	15
Manejo	17
Intervencionista mecánica.....	17
Endarterectomía pulmonar	17
Angioplastia pulmonar con balón.....	18
¿Cuál utilizar, PEA vs BAL?.....	19
Farmacológico.....	22
Anticoagulación	22
Terapia dirigida para PH.....	22
Terapia no farmacológica	24
Protocolo de abordaje.....	25
Abordaje diagnóstico.....	25
¿Cómo realizar el tamizaje?	25
¿A qué pacientes tamizar?	26
¿Cuándo se debería tamizar?.....	26
¿Qué valorar con el tamizaje?	27
Estudios de exclusión:.....	27
Estudio confirmatorio	28
Abordaje de manejo y seguimiento.....	29
Estratificación de riesgo.....	29

Manejo	30
Brechas en conocimiento y práctica	34
Conclusiones	35
Bibliografía	36

Resumen

La enfermedad pulmonar tromboembólica crónica (CTEPD) es un término que engloba a la enfermedad obstructiva crónica de la vasculatura pulmonar. Cuando se habla de este tema, se hace referencia tanto a aquella con hipertensión pulmonar (llamada hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, por sus siglas CTEPH), como sin hipertensión arterial (esta última es una entidad patológica infrecuente, pero con alta morbimortalidad en las personas afectadas). En la última década se han realizado grandes avances en estudios tanto en diagnóstico como en tratamiento de esta enfermedad.

Este documento consta de tres partes. Se buscó de manera exhaustiva la información publicada sobre la enfermedad para realizar un marco teórico adecuado según las publicaciones más recientes y relevantes para definir la población que se beneficiaría de un abordaje de seguimiento y diagnóstico. Se indagó sobre las herramientas de exclusión y diagnóstico de la enfermedad, así como las estrategias terapéuticas intervencionistas, farmacológicas y no farmacológicas con mayor evidencia para resultados positivos en los pacientes diagnosticados.

Como segunda parte se realizó una propuesta de un protocolo de diagnóstico y confirmación a una población de riesgo de presentar la enfermedad, y posteriormente un protocolo de manejo con las terapias que se cuentan a nivel institucional. Por último, se identificaron las brechas en cuanto a conocimiento y prácticas a nivel institucional para poder aplicar el protocolo de forma exitosa.

En el presente estudio se concluye que, si bien se cuenta con herramientas para un seguimiento y diagnóstico adecuado a población de riesgo, todavía se está con limitación para el manejo óptimo por recomendaciones internacionales por guías y por estudios pivotaes en la terapéutica de estos pacientes.

Abstract

Chronic thromboembolic pulmonary disease (CTEPD) is a term that encompasses chronic obstructive disease of the pulmonary vasculature, both with pulmonary hypertension, known as chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), and without arterial hypertension, which is an infrequent pathological entity but has high morbidity and mortality in affected individuals. Over the last decade, significant advances have been made in both the diagnosis and treatment of this disease.

This document consists of three parts. An exhaustive search was conducted for published information on the disease to create an appropriate theoretical framework based on the most recent and relevant publications, aimed at defining the population that would benefit from a follow-up and diagnostic approach, as well as the exclusion and diagnostic tools for the disease, and the interventional, pharmacological, and non-pharmacological therapeutic strategies with the most evidence for positive outcomes in diagnosed patients. The second part includes a proposal for a diagnostic and confirmation protocol for a population at risk of developing the disease, followed by a management protocol with therapies available at the institutional level.

Finally, an identification of the gaps in knowledge and practices at the institutional level was conducted in the hopes to successfully implement this protocol. This study concludes that while we have tools for proper follow-up and diagnosis of at-risk populations, we still face limitations mainly in optimal management due to international recommendations, guidelines, and pivotal studies in the therapy of these patients.

Abreviaturas

6MWD - Caminata de 6 minutos
AD- Atrio Derecho
AI- Atrio izquierdo
AV - Atrioventricular
BLT- Trasplante de pulmón bilateral
BPA - Angioplastia pulmonar con balón
BNP - Péptido atrial natriurético
COMPERA- Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension
CTEPD - Enfermedad pulmonar tromboembólica crónica
CTEPH - Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
CTPA - Angiografía pulmonar por tomografía computarizada
DECT - Tomografía computarizada de energía dual
DSA - Angiografía por sustracción digital
DOAC - Anticoagulantes orales directos
EPOC - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERA- Antagonista del receptor de endotelina
ERC - Enfermedad renal crónica
ERS- Sociedad respiratoria europea
ESC- Sociedad de cardiología europea
ETT - Ecocardiograma transtorácico
GTT- Gradiente trans tricuspídeo
HCG- Hospital Calderón Guardia
LDCT-tomografía computarizada a dosis bajas
MCP - Marcapasos
mPAP - Presión media de la arteria pulmonar
NT-ProBNP- Pro péptido natriurético cerebral N terminal
O2- Oxígeno
OR - Odds ratio
PAH - Hipertensión arterial pulmonar
PaO2- Presión parcial arterial de oxígeno
PAWP - Presión de enclavado de arteria pulmonar
PEA - Endarterectomía pulmonar
PH - Hipertensión Pulmonar
PTE - Tromboendarterectomía pulmonar
PVR - Resistencia vasculares pulmonares
RAP - Presión de atrio derecho
REVEAL- Registry to EVALuate Early And Long-term PAH disease management
RHC - Cateterismo cardíaco derecho
RVOT - Tracto de salida del ventrículo derecho
SAF - Síndrome antifosfolípido
SPECT - Tomografía computarizada de emisión de fotón único
sPAP - Presión arterial pulmonar sistólica
SPAHR- Swedish Pulmonary Arterial Hypertension Registry
TEP - Tromboembolia pulmonar
TID- Tres veces al día
TPR- Resistencias pulmonares totales

TRV - Velocidad de regurgitación tricuspídea
 V/Q - Ventilación / perfusión
 VD - Ventrículo derecho
 VI. Ventrículo izquierdo
 VPN - Valor predictivo negativo
 VPP- Valor predictivo positivo
 WHO - Organización Mundial de la Salud

Índice de figuras

Figura 1. Clasificación de las lesiones angiográficas y su dificultad para manejo en BPA...	19
Figura 2. Diagrama de clasificación quirúrgica de San Diego según localización de la lesión y las terapias relacionadas al nivel correspondiente.....	20
Figura 3. Diagrama de abordaje diagnóstico para pacientes con sospecha de CTEPH posterior a TEP.....	29
Figura 4. Diagrama de manejo para CTEPH.....	33

Índice de tablas

Tabla 1. Parámetros hemodinámicos de RHC para PH.....	5
Tabla 2. Datos directos e indirectos de TEP Vs CTEPH en CT.....	12
Tabla 3. Variables hemodinámicas directas y calculadas a partir de RHC.....	14

Justificación

La CTEPD es en definitiva una patología inusual, con una incidencia realmente no bien identificada a nivel internacional y más a nivel nacional; ahora podría cambiar debido a la adopción relativamente reciente de nuevos valores hemodinámicos para el diagnóstico de la PH. Esta misma característica de ser inusual la vuelve una enfermedad desconocida para una parte significativa del cuerpo médico de este país.

Este trabajo se lleva a cabo con dos propósitos: que los médicos encargados de reconocer a la población que presenta factores de riesgo conozcan esta patología, brindar una guía a ellos y a los pacientes para un diagnóstico más certero y en un menor plazo; esta, al ser a una enfermedad desconocida, lo es también su manejo para médicos en todos los niveles de atención. La propuesta también presenta una opción de manejo de estos pacientes para que se vuelva más tangible su trato al momento de enfrentarse a uno de estos diagnósticos, ya sea conocido o de nuevo.

Además, busca identificar puntos débiles en el sistema para la atención oportuna, eficaz y efectiva de los pacientes con esta enfermedad para buscar reforzarlos a futuro; solo conociendo y señalando estos errores se pueden corregir y mejorar como sistema de salud.

Objetivos

Objetivo general

- Diseñar un protocolo para el seguimiento de pacientes para el abordaje diagnóstico en sospecha y confirmación de enfermedad pulmonar tromboembólica crónica y manejo subsecuente.

Objetivos específicos

1. Revisar sistemáticamente la literatura sobre la enfermedad pulmonar tromboembólica crónica y los enfoques de diagnóstico y tratamiento propuestos.
2. Analizar las guías clínicas y protocolos existentes sobre el manejo de la hipertensión pulmonar en diversas entidades de salud y comparar su aplicabilidad al contexto de la CCSS.
3. Identificar brechas en el conocimiento y en la práctica clínica relacionadas con el manejo de esta condición en la CCSS.
4. Elaborar un protocolo que contemple criterios de diagnóstico, manejo de seguimiento, tratamiento farmacológico y no farmacológico.

Metodología

Se realizó una revisión de la literatura a través de bases de datos de Pubmed, Clinical Key, con revistas indexadas con términos relacionados en inglés y español que incluyen, pero no se limitan a: “Enfermedad pulmonar tromboembólica crónica” “CTEPD” “Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension”, “CTEPH”, “Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension diagnosis”, “Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension workup” “Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after pulmonary embolism“, “Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension treatment” “Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension pharmacologic therapy”, “Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension non pharmacological therapy”, “Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension medical therapy”, “Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension balloon angioplasty”, se hizo especial énfasis en estudios clínicos y estudios randomizados para la parte de manejo.

Las figuras 3 y 4 se realizaron a través de la aplicación Lucidchart.

Marco teórico

Introducción

La enfermedad tromboembólica pulmonar crónica (CTEPD) es un término relativamente reciente que se ha comenzado a utilizar para distinguir una obstrucción vascular crónica pulmonar (demostrada por imágenes) sintomática, que puede asociar hipertensión pulmonar (CTEPH) o sin hipertensión pulmonar (PH) en reposo. En este caso, se podrían beneficiar de tratamientos similares (Delcroix et al., 2021; Kim et al., 2024).

La PH es una condición fisiopatológica heterogénea caracterizada por la presencia de cambios hemodinámicos secundarios a presión aumentada en la vasculatura pulmonar. Dicha condición se asocia a alteraciones cardiovasculares, respiratorias o sistémicas que conllevan a la remodelación y vasoconstricción excesiva de la vasculatura pulmonar y falla progresiva de ventrículo derecho que se presenta clínicamente como disnea, intolerancia al ejercicio, hipoxia y eventualmente a la muerte (Humbert et al., 2022; Johnson et al., 2023).

Al ser esta una enfermedad que asocia cambios hemodinámicos vasculares, se han determinado criterios diagnósticos específicos que cambiaron en la guía del 2022 de la ESC/ERS (Humbert et al., 2022). Estos fueron recientemente confirmados en el séptimo Simposio de Hipertensión pulmonar en Barcelona (Kovacs et al., 2024) con las mediciones obtenidas a través de un cateterismo cardíaco derecho como una presión media de la arteria pulmonar (mPAP) > 20 mmHg; a su vez, esto se definió a partir de varios estudios pivotaes que documentaron el punto como diferencia a más de 2SD, así como un aumento en la morbimortalidad posterior a este punto (Kovacs et al., 2009; Marón et al., 2016). Además, se clasifica en 4 categorías dependiendo de la PAWP y las PVR que distinguen entre precapilar, postcapilar, combinada y no clasificable.

Tabla 1. Parámetros hemodinámicos de RHC para PH

Definición	Característica hemodinámica
Hipertensión pulmonar (PH)	mPAP > 20mmHg
PH Precapilar	mPAP > 20mmHg PAWP ≤15 mmHg PVR > 2 WU
PH aislada postcapilar (ipcPH)	mPAP >20 mmHg PAWP >15 mmHg PVR ≤2 WU
PH Combinada (cpcPH)	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR > 2 WU
PH No clasificable	mPAP > 20 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg PVR ≤ 2 WU
HP de ejercicio	Pendiente mAPCO > 3 mmHg/L/min entre ejercicio y reposo

Adaptado de (Humbert et al., 2022; Kovacs et al., 2024)

Aparte de esta clasificación fisiopatológica/hemodinámica, la guía de la ESC/ERS de PH del 2022 también modificó la clasificación según la etiología inicial de la PH en diferentes grupos. Las más frecuentes son las de los grupos II y III (asociadas a enfermedad cardíaca de ventrículo izquierdo, y asociado a enfermedades pulmonares, respectivamente), raras los grupos I y IV (PAH y CTEPH) y asociadas a enfermedad sistémica, finalmente el grupo 5. Así mismo, puede haber cierto traslape entre un grupo y otro dependiendo de las comorbilidades de la persona (Humbert et al., 2022; Kovacs et al., 2024).

La idea de clasificar estos grupos es encontrar poblaciones más homogéneas para poder definir mejor qué intervenciones específicas inciden en el desarrollo y progreso de la enfermedad. El remodelado vascular (en diferentes segmentos), aumento en las PVR que a su vez afectan la presión arterial pulmonar, así como, eventualmente, la estructura y función del VD son la norma en todos los grupos de PH, se presenta una gran heterogeneidad histológica en los diferentes grupos (Guignabert et al., 2024).

Este trabajo se enfoca en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica como una complicación rara posterior a una tromboembolia pulmonar (TEP) aguda. Esta se caracteriza por la persistencia posterior a tres meses de anticoagulación ininterrumpida, de trombosis con defectos en perfusión vascular asociados a cambios de PH precapilar (grupo 4) (Kim et al., 2019, 2024; Mullin & Klinger, 2018; Teerapuncharoen & Bag, 2022).

Epidemiología

La prevalencia e incidencia de CTEPH es difícil de evaluar debido a que es una patología rara, y que muchas veces no se diagnostica; sin embargo, un metaanálisis de pacientes (16 estudios y 4074 pacientes) diagnosticados con TEP agudo que se les dio seguimiento para evaluar CTEPH, apuntaba a incidencias algo bajas. Estos se dividieron en tres grupos: el primero de 0.56% en todos los pacientes que presentaban TEP (sin hacer distinción de quienes fallecieron o perdieron seguimiento), el segundo de 2.8% en supervivientes sin comorbilidades y el último 3.2% en pacientes con comorbilidades (Ym et al., 2017).

Un metaanálisis más reciente que incluyó 30 publicaciones, con 10249 pacientes con TEP documentó una incidencia de 2.5% en general los 3 grupos definidos previamente, con 1.5% en todos los pacientes con TEP, y 2.7% en sobrevivientes, tanto los que tenían comorbilidades como los que no tenían (Luijten et al., 2023).

Hay que hacer la salvedad de que la mayoría de los estudios analizados en estos metaanálisis son previos al 2022 y se utilizan criterios de mPAP más elevados para diagnóstico de la PH. Por ello, es probable que estudios más nuevos presenten incidencias y prevalencias más elevadas de CTEPH (y menor de CTEPD sin hipertensión pulmonar) a las previamente descritas.

Además, se puede notar que en la revisión de la literatura no hay datos claros de la incidencia ni prevalencia de CTEPD sin hipertensión pulmonar, pero se describe que hasta un 50% de

personas con TEP agudo podrían presentar defectos en el scan de V/Q, sin que esto signifique necesariamente presentar CTEPD. De igual manera, se describe en la literatura que un 20 a 30% (hasta 80% dependiendo de la cohorte, como la japonesa) no reportan antecedente de TEP previo (Delcroix et al., 2021; Pepke-Zaba et al., 2011).

Dicho esto, la prevalencia calculada según diferentes registros nacionales de EEUU y Europa varía de 30 a 50 casos por millón, con incidencia aproximada de 5 casos por millón (Gall et al., 2017). Sin embargo, en la búsqueda de información para la región latinoamericana, no se encontró ningún artículo relevante de incidencia o prevalencia de CTEPD ni CTEPH.

Esto es importante porque puede haber una gran diferencia dependiendo de la población analizada; por ejemplo, en la japonesa la incidencia de CTEPH es más baja, aunque la probabilidad de desarrollar CTEPH posterior a un TEP es más alta en esta población, y aún esto es más curioso porque es donde la mayoría de pacientes diagnosticados con CTEPH no tienen historia de TEP previo(solo un 15%) (Ogawa et al., 2017), esto para enfatizar que no se debería solo sacar conclusiones de estudios poblacionales de otras regiones.

Según estudios prospectivos y retrospectivos, es de notar que usualmente hay un retraso significativo en el diagnóstico desde inicio de síntomas. Eso se ha mantenido desde los últimos 15 años, a pesar de las mejoras en diagnóstico de TEP, que va desde los 12 a los 21 meses, y que se ha asociado a hallazgos de mPAP más elevadas, y mayor mortalidad (Ende-Verhaar et al., 2018; Hoeper, 2018; Klok et al., 2018; Pepke-Zaba et al., 2011).

Sin embargo, por esta baja incidencia total posterior a TEP, se ha puesto en duda la necesidad de dar seguimiento a pacientes para diagnóstico de CTEPD (Hoeper, 2018), con publicaciones posteriores que han tratado de identificar los factores de riesgo más relacionados a eventual desarrollo de CTEPH (Durrington et al., 2024; Klok et al., 2020).

Factores de riesgo para CTEPH

Diferentes estudios han logrado demostrar condiciones asociadas a aumento de riesgo, que se podrían dividir en diferentes categorías, comorbilidades asociadas, condiciones al momento del TEP, datos previos de PH (Klok et al., 2020).

Condiciones asociadas al momento del TEP:

-Disfunción del ventrículo derecho al momento del diagnóstico del TEP: En el metaanálisis de incidencia posterior a TEP, el factor de riesgo que más aumentaba la posibilidad de presentar CTEPH posteriormente era la presencia de disfunción de VD, por presencia de aumento de sPAP, o relación VD/VI > 1 en CTPA con un OR de 6.77 (Klok et al., 2016; Luijten et al., 2023).

-Datos sugestivos de riesgo a futuro por CTPA inicial: Pacientes que presentaban grados de obstrucción completa del vaso (OR 32), así como la presencia de infarto (OR 5.6) o mosaico de perfusión (OR 7.1) en la CTPA inicial tenían mayor probabilidad de documentarse CTEPH posteriormente, comparativamente a pacientes que presentaron resolución completa (An et al., 2022; G et al., 2020). Otro estudio además documentó que la presencia de >3 signos radiológicos (Redes intravasculares, retracción arterial, arterias bronquiales dilatadas, dilatación de arteria pulmonar común, hipertrofia de VD, aplanamiento del septo IV) mostraban una sensibilidad del 44% pero especificidad del 90% de desarrollo subsecuente de CTEPH (Boon et al., 2022), y un VPN de 98%. Parece ser más importante la oclusión completar vascular que el tamaño del trombo, aunque no hay literatura clara reportada al respecto, pero un trombo inicial más grande sí se asocia a mayor probabilidad de persistencia del defecto, un requisito para CTEPH (Fernández et al., 2016).

-TVP o TEP previa o recurrente con OR variable dependiente del estudio de 3 hasta 45 (Bonderman et al., 2009; Klok et al., 2016; Luijten et al., 2023)

-Presencia de síntomas 2 semanas previo al diagnóstico de TEP (Klok et al., 2016)

Comorbilidades asociadas (Bonderman et al., 2009; Kim & Lang, 2012):

-Hipotiroidismo previo

-Alteraciones de coagulación: Niveles elevados de factor VIII (Wong et al., 2010) y presencia de anticuerpos antifosfolípidos.

-Esplenectomía: OR de 10 a 20

-Shunt AV o MCP infectado OR de 20

-Grupo de sangre distinto de 0+

Datos previos de PH en estudios de imágenes:

-Presencia de sPAP estimada >60 mmHg, hipertrofia significativa de VD, dilatación de AD

-Datos de CTEPH o PH en CTPA inicial: Adelgazamiento o amputación del vaso, defecto de llenado excéntrico (puede ser calcificado), irregularidad intimal, bandas o redes (defectos de llenado lineares intraluminales), estenosis o dilatación postestenótica, y tortuosidad vascular. (Gopalan et al., 2017; Ruggiero & Screatton, 2017)

Evaluación diagnóstica

Para los pacientes a quienes, por presencia de factores de riesgo o persistencia exagerada de síntomas, se les deba dar seguimiento, la literatura recomienda un periodo de 3 a 6 meses posterior al inicio de anticoagulación que debería ser suficiente tiempo para mejoría de los síntomas posteriores al TEP, tiempo suficiente para la fibrinólisis del coágulo. Se trata de pacientes que, para completar estudios de seguimiento, deben llevarse a cabo inicialmente con ETT (Durrington et al., 2024; Klok et al., 2020; Konstantinides et al., 2020).

Ecocardiografía:

A pesar de que el gold standard para diagnóstico de hipertensión pulmonar es el RHC, es un procedimiento invasivo que tiene morbimortalidad asociada, además de ser un procedimiento costoso, debido a esto en las guías y avalado por estudios, se utiliza el ETT, al ser un estudio más accesible y no invasivo. Para estimar la probabilidad de hipertensión pulmonar sugerida por ciertos hallazgos, especialmente la velocidad de reflujo tricuspídeo (TRV) pico y la presión sistólica de la arteria Pulmonar (sPAP) estimada (a partir de la TRV pico y la presión del atrio derecho (RAP) estimada), (Humbert et al., 2022), a pesar de que no hay metaanálisis que indiquen que su uso es superior (Dong et al., 2023) estudios más recientes han demostrado el uso de TRV pico, según el valor de la velocidad (<2.8 m/s, entre 2.8 m/s y 3.4 m/s, o >3.4 m/s) y junto a la presencia de otros datos sugestivos de PH, que tiene adecuada correlación con la presencia de mPAP >20 mmHg. (D'Alto et al., 2022; Kyranis et al., 2016; Montané et al., 2021, 2021).

Esto define un riesgo de probabilidad de PH, siendo $\geq 3.4\text{m/s}$ o $>2.8\text{m/s}$ con datos indirectos PH alto riesgo, y $>2.8\text{m/s}$ o presencia de varios signos indirectos de PH, riesgo intermedio, y la ausencia de estos dos criterios como riesgo bajo (Humbert et al., 2022).

Con respecto a los hallazgos indirectos de PH en ETT, como dilatación de cámaras derechas, tamaño de VCI, tiempo de aceleración de tracto de salida de ventrículo derecho, desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE) disminuido, disminución de pico, índice de excentricidad de VI, en análisis multivariable, únicamente el tiempo de aceleración ROVT ($<105\text{ms}$) y el índice de excentricidad del VI (≥ 1.1) presentaban correlación con RVP ≥ 3 UW (D'Alto et al., 2022; Dong et al., 2023) y ha demostrado peso suficiente para agregar sospecha elevada de PH.

Algunos aspectos importantes por tomar en cuenta, es que la presencia de regurgitación tricuspídea severa puede llevar a subestimar la TRV pico. También, puede que el estudio no tenga la calidad adecuada para hacer una evaluación certera del riesgo de HTP, por lo que, en estos casos, hay que valorar otras modalidades diagnósticas en caso de duda (Mandoli et al., 2023).

V/Q scan

El estudio de cintigrafía de perfusión fue la forma primaria de diagnóstico de TEP durante un tiempo importante, es estudio en el cual se infunde albúmina radiomarcada con tecnecio 99 metaestable, que permanece en vasculatura pequeña ($<100\mu\text{m}$) debido a la anatomía propia del pulmón e identifica defectos que obstruyen el paso del material, y demuestra imágenes con defectos lobares, segmentarios o subsegmentarios según la arteria afectada (Ruggiero & Screatton, 2017).

Ya desde hace algún tiempo, las guías han avalado el uso del scan V/Q como herramienta para discriminar la presencia de CTEPH, con sensibilidad mayor al 95% y especificidad mayor al 90%, y por su alto VPN se utiliza como estudio para descartar o confirmar la sospecha de tromboembolia pulmonar crónica. Sin embargo, el estudio puede tener falsos positivos como en el caso de enfermedad pulmonar o de vía aérea pequeña, así como falsos negativos, especialmente en lesiones centrales (Galiè et al., 2016).

Estudios han demostrado que el V/Q planar es inferior que el V/Q SPECT para diagnóstico de TEP (Phillips et al., 2015), y también tiene beneficios, como la disminución de enmascarar efectos debido a la superposición en imágenes planares, así como menor subestimación cuando es un defecto no oclusivo, que comparativamente no sucede en el SPECT (Gopalan et al., 2017). Pese a esto, en el único estudio prospectivo que ha comparado los dos para diagnóstico de CTEPH, hubo una diferencia no significativa de mejoría en sensibilidad para el SPECT vs el planar (95 y 91% de sensibilidad respectivamente). Además se encontró que eran igual de similares para el diagnóstico que el scan de perfusión con tomografía computarizada a dosis bajas (LDCT) (L. Wang et al., 2020).

Es importante notar que los estudios han demostrado superioridad especialmente al momento de reconocimiento de lesiones segmentarias o subsegmentarias comparativamente al CTPA, pero tienen menor especificidad al momento de determinar la cronicidad de una lesión (Soler et al., 2012; M. Wang et al., 2020). Por estas razones, alta sensibilidad y VPN, es un estudio adecuado para exclusión, pero no para diagnóstico por sí solo de CTEPD (Kim et al., 2024).

Tomografía computarizada

Aunque el papel del CTPA ha superado el del scan V/Q en TEP agudo, la evidencia no ha sido tan clara para el caso del CTEPH. Sin embargo, el uso de CTPA tiene ciertas ventajas sobre el scan V/Q que vale la pena recalcar, como la posibilidad de dar más datos que sustenten la presencia de la hipertensión pulmonar crónica, así como datos de que un evento índice en realidad era un CTEPH vs TEP agudo, que hasta ese momento presenta síntomas, además de dar mejor y más conocimiento de la anatomía, así como de las lesiones presentes, lo que permite planear mejor para un eventual manejo intervencionista. De igual forma, presenta una mayor accesibilidad al estudio en comparación a scan V/Q, y una mayor especificidad diagnóstica (cuando se realizar por radiólogos más entrenados para detectar hallazgos sugestivos) (Gopalan et al., 2017; Lambert et al., 2022; M. Wang et al., 2020).

Tabla 2. Datos directos e indirectos de TEP Vs CTEPH en CT

	Agudo	Crónico
Datos directos	Calibre preservado del vaso	Adelgazamiento del vaso
	Defecto central o excéntrico	Cambios de calibre
		Irregularidad intimal
		Trombo laminado
		Bandas
		Redes
		Amputación completa de vaso
Datos indirectos	Puede tener agrandamiento de VD	Calibre aumentado de A. pulmonar principal
		Dilatación de VD
		Hipertrofia de VD
		Arterias bronquiales prominentes
Datos de parénquima	Consolidación subpleural triangular o en cuña	Mosaico de perfusión
		Cicatriz subpleural/cavitación
		Engrosamiento focal pleural

Adaptado de (Ruggiero & Screatton, 2017)

Estudios recientes sugieren que la presencia de mosaico de perfusión aumenta la probabilidad diagnóstica de presentar CTEPH vs CTEPD, debido a que se sospecha que la diferencia entre una y otra es la presencia asociada de afectación a la microvasculatura (Capone et al., 2021). El uso de DECT ha surgido además como una herramienta posible para aumentar la sensibilidad diagnóstica, debido a la creación de mapas de yodo al utilizar dos rayos de diferente voltaje para procesar la información, con lo cual se genera una sustracción de yodo de la imagen contrastada y no contrastada que permite una comparación cualitativa de zonas hipoperfundidas de pulmón, especialmente mejora en zonas

segmentarias. No obstante, el nivel de correlación con el SPECT y el DECT es modesto, con mayor sensibilidad en SPECT (Renapurkar et al., 2018; Ruggiero & Screatton, 2017).

Las ventajas del CTPA claramente son importantes, aunque la mayoría de los expertos y metaanálisis concuerdan que, debido a su leve inferioridad en sensibilidad, así como una mayor exposición a radiación y al medio de contraste lo hacen un estudio complementario o secundario para la exclusión de CTEPH con respecto al V/Q scan (Humbert et al., 2022; Klok et al., 2020; Lambert et al., 2022). Mencionado esto, si el estudio tiene imágenes de calidad óptima (idealmente imágenes multiplanar de ventana de mediastino, con cortes ≤ 1 mm) es suficiente para realizar el diagnóstico de CTEPH por sí solo, pero no de descartarlo (De Perrot et al., 2021).

Resonancia magnética nuclear cardíaca

La resonancia magnética nuclear (RMN) es el método de oro para evaluación de la función, de la anatomía del VD y aporta datos útiles como posibilidad de calcular FE y VS del VD, el strain y valorar para shunt intracardíacos, puede diagnosticar de forma confiable la presencia temprana de PH. Esto ofrece datos útiles para diagnóstico y seguimiento de la PH (Humbert et al., 2022) y a pesar de las mejoras técnicas de los últimos años y el uso de angiografía pulmonar RM con el contraste de gadolinio, todavía presenta menor sensibilidad comparativamente, especialmente para defectos distales no oclusivos y en detección de redes intravasculares en comparación al CTPA. (De Perrot et al., 2021; Ruggiero & Screatton, 2017) Pero el hecho de aportar una anatomía detallada y datos del VD no invasivos lo hacen un estudio apto para seguimiento o diagnóstico en algunos casos particulares, la no irradiación y ausencia de utilización de medios yodados, aunque no para primer paso diagnóstico en comparación al resto de estudios.

Angiografía pulmonar

Aunque clásicamente el gold estándar para diagnóstico de CTEPH ha sido la angiografía pulmonar y más reciente la angiografía por sustracción digital (DSA), recientemente se ha dejado de lado debido a la calidad diagnóstica de estudios como el CTPA, así como a la dificultad en ocasiones para documentar lesiones, en especial más proximales. Esto es así debido a que el reconocimiento de lesiones trombóticas crónicas puede ser más complicado, tiene la limitación de ser un estudio únicamente de 2 dimensiones, y en especial, si no se realiza por un profesional experto (Gopalan et al., 2017; Humbert et al., 2022; Ruggiero & Screatton, 2017; Yang et al., 2023).

Por otro lado, tiene el beneficio de que usualmente se realiza junto a una RHC (si no tenía previo a esa intervención) y que puede tener uso terapéutico gracias a que se admite realizar angioplastia con balón en caso de haberse determinado previamente (Yang et al., 2023, 2023). Se trata de un método diagnóstico con una alta especificidad, por lo que, una vez documentada una lesión, esta se considera diagnóstica.

Cateterismo cardíaco derecho

El RHC es el método estándar de oro para diagnóstico de PH (Humbert et al., 2022), ya que permite la medición invasiva y más directa de múltiples valores importantes para definir la hipertensión pulmonar; también posibilita derivar otras mediciones importantes inferidas a través de termodilución o método de Fick estimado (la más confiable es la termodilución, excepto en la presencia de shunts) (Opotowsky et al., 2017). A pesar de esto, sigue siendo un estudio que necesita cumplirse bajo los estándares adecuados debido a que puede presentar fallos, así como llegar a realizarse un diagnóstico o clasificación incorrecta del grupo. Al momento de hacer el procedimiento, se debe tener en cuenta un cero adecuado (a nivel de línea media torácica) con medición, con la toma de las mediciones al momento de final de la espiración (para hacerlo al momento de equilibrio de presiones intra y extratorácicas, en capacidad residual funcional), obtención de saturación venosa mixta, resistencias vasculares periféricas y prueba de vasorreactividad en casos que lo ameriten (Humbert et al., 2022; Rosenkranz & Preston, 2015).

Se presenta una tabla adaptada de las guías de las ESC/ERS 2022 de PH de todas las variables que se deberían obtener en una RHC adecuada.

Tabla 3. Variables Hemodinámicas directas y calculadas a partir de RHC

Variable	Valor normal
Presión auricular derecha, media (RAP)	2 – 6 mmHg
Presión arterial pulmonar, sistólica (sPAP)	15 – 30 mmHg
Presión arterial pulmonar, sistólica (sPAP)	4-12 mmHg
Presión arterial pulmonar, media (mPAP)	8- 20 mmHg
Presión de cuña arterial pulmonar, media (PAWP)	≤ 15 mmHg

Gasto cardiaco (CO)	4 – 8 L/min
Saturación de oxígeno venoso mezclada (SvO ₂)	65 – 80%
Saturación de oxígeno arterial (SaO ₂)	95 – 100%
Presión arterial sistémica	120/80 mmHg
Resistencia vascular pulmonar (PVR)	0.3 – 2.0 WU
Índice de resistencia vascular pulmonar (PVRI)	3 – 3.5 WU·m
Resistencia total pulmonar (TPR)	≤ 3 WU
Índice cardíaco (CI)	2.5 – 4.0 L/min·m
Volumen sistólico (SV)	60 – 100 mL
Índice de volumen sistólico (SVI)	33 – 47 mL/m
Compliance arterial pulmonar (PAC)	≥ 2.3 mL/mmHg

Adaptada de (Humbert et al., 2022)

Evaluación de riesgo

Las guías recomiendan que, una vez hecho el diagnóstico, se haga una evaluación del riesgo en ese momento para definir mejor el pronóstico del paciente, así como las opciones de tratamiento más adecuadas y demarcar metas de seguimiento a través del tiempo para el mismo además de objetivar evolución del paciente (Humbert et al., 2022). Inicialmente todas las herramientas de riesgo clasifican al paciente en 1 de 3 categorías riesgo bajo, riesgo intermedio o riesgo alto, según distintos criterios, aunque fueron validadas originalmente para PAH y no para uso en otros grupos (Dardi et al., 2024; Humbert et al., 2022, p. 20).

Hay otras herramientas como la utilizada en la guía del ESC/ERS 2015, que fue validada por el estudio del registro SPAHR (Galiè et al., 2016, p. 20; Kylhammar et al., 2018), o la del registro francés (Boucly et al., 2017). De todas las herramientas, múltiples estudios han determinado que en esta población los factores que tienen más peso pronóstico son la capacidad funcional de la organización mundial de la salud (WHO), los marcadores cardíacos (BNP, NT-ProBNP) y caminata de 6 minutos (6MWD), pero es de notar que estos no necesariamente son específicos a la PH y pueden verse afectados por otras condiciones. De

esta forma, pueden verse asistidos por otros valores ya sea invasivos del RHC o de imágenes cardíacas por ETT o RMN.

Asimismo, en seguimientos posteriores de pacientes, la guía recomienda el uso la herramienta de COMPERA de 4 estratos por su mejor capacidad de discernir entre los pacientes de riesgo intermedio inicial que tienen una variabilidad pronóstica alta, para toma de decisiones posteriores al tratamiento inicial (Humbert et al., 2022).

Específicamente, el valor de estas herramientas no ha sido demostrado de forma tan certera para otros grupos de PH, debido a que no necesariamente conllevan a la misma toma de decisiones como en pacientes con PAH (como el inicio de terapia triple en pacientes de alto riesgo en las escalas). En diferentes grupos las opciones de tratamiento son ampliamente diferentes (Dardi et al., 2024).

Diversos estudios retrospectivos y observacionales y análisis post-hoc han validado el uso de algunas de estas herramientas como REVEAL; SPAHR/COMPERA; ESC/ERS abreviada del 2015, al menos como predictores de mortalidad, tanto de base al momento diagnóstico, como de seguimiento adecuados, especialmente en pacientes con CTEPH inoperable y en tratamiento con riociguat (Benza et al., 2018; Delcroix et al., 2018; Humbert et al., 2019); esto se da siempre bajo la posibilidad de que podrían no estar evaluando, o dejando de lado algunas características que podrían tener más peso para este grupo en particular. La herramienta que parece ha tenido más uso en la literatura reportada es la creada en el SPAHR por Kylhammar, o derivaciones de esta (Kiely et al., 2024).

En este caso, parece que el comportamiento de los pacientes operados no es predecible de forma precisa según su evaluación inicial, pero el de los no operados resulta más pronosticable. Así mismo, la mayoría de los pacientes se mantenían en su estratificación de riesgo inicial a pesar de recibir tratamiento, aunque los que mejoran sí tienen beneficio en mortalidad. (Kjellström et al., 2022)

Hay un único estudio prospectivo (Quan et al., 2021) que añade aparte de la clasificación de COMPERA/SPAHR de riesgo, el uso de 3 variables más la presencia de ERC, y RVP, que presentó mayor discriminación al momento de evaluación del riesgo en pacientes médicamente tratados. No obstante, este estudio es previo a la aparición de las últimas guías y no es mencionado, pero tiene capacidad de funcionar como guía para tratamiento médico en estos pacientes. Finalmente, no hay estudios que hayan evaluado el riesgo en pacientes

tratados con angioplastia pulmonar con balón (BPA) posterior a Endarterectomía pulmonar (PEA) o sin PEA.

Manejo

Los pacientes con CTEPD tienen diferentes opciones terapéuticas según la posibilidad o no de realizar cirugía y otras. Entre estas se encuentran la angioplastia con balón, tanto operados como inoperables, así como algunas indispensables para todos los pacientes como la anticoagulación y la posibilidad para tratamiento específico en quienes presenten PH, aspecto por abordar en la siguiente sección (Humbert et al., 2022).

Intervencionista mecánica

Endarterectomía pulmonar

La PEA o Tromboendarterectomía pulmonar (PTE) es una cirugía para resección del material trombótico oclusivo en el CTEPH. Ya se ha definido en las guías que el manejo de elección de estos pacientes es la PEA en los casos que sean posibles debido al gran cambio en la evolución natural de la enfermedad en pacientes operados de manera exitosa. Estos muestran supervivencia superior al 90% 3 años posterior a la intervención si se realiza en centros con adecuada expertise, comparativamente con los no operables, que ronda un 70%; se da también un 50% en operables que deciden no recibir la cirugía, aún en pacientes de bajo riesgo, a pesar de que un porcentaje se mantiene estable, hasta un 50% progresa en enfermedad (de forma relativamente temprana) y tienen mayor mortalidad si no se operan. De igual manera, estos pacientes tienen un riesgo quirúrgico usualmente menor en comparación a los de mayor riesgo (Cannon et al., 2016; Humbert et al., 2022; Kjellström et al., 2022; Loosen et al., 2024; Quadery et al., 2018); además, mejoras en la técnica han hecho posible la cirugía en pacientes con lesiones segmentarias y subsegmentarias, sin aumentos en la mortalidad asociados, así como el hecho de definir cuáles son realmente inoperables ha disminuido a sólo el 30% en centros experimentados, especialmente en aquellos a quienes se logra la obtención adecuada de imágenes en estudios diagnósticos (D'Armini et al., 2014; De Perrot et al., 2021; Madani et al., 2024).

Se ha definido que debería ser manejado con centros expertos donde se cumplan al menos con 50 operaciones anuales, con una mortalidad periprocedimiento menor al 3%, y que posterior al procedimiento haya una mejoría tanto en la calidad de vida como en los parámetros hemodinámicos (De Perrot et al., 2021; Delcroix et al., 2021; Kim et al., 2024).

Usualmente se define como criterio quirúrgico una mPAP > 30 mmHg y unas RVP >300 dyn/s*cm⁵, y cada vez hay un menor número de contraindicaciones como antes que se consideraba la RVP >1000 dyn/s*cm⁵, si bien tiene mayor riesgo, pueden presentar mayor beneficio (Mahmud et al., 2018). Algunas contraindicaciones más claras son falla severa de VI, enfermedad pulmonar severa, o presencia de otras causas de PH como vasculitis, Síndrome de Eisenmenger, PAH, fibrosis pulmonar, y hasta estas pueden ser relativas; o enfermedad inoperable quirúrgicamente (no detectable por estudios de imágenes, a pesar de estudios de imágenes adecuados) (Madani et al., 2024).

De igual forma, a pesar de una cirugía exitosa de un 25% hasta un 50% de los pacientes puede mantener con PH persistente, por lo que se utilizan otros métodos de tratamiento en estos pacientes, tanto intervencionistas como farmacológicos (Mahmud et al., 2018). Se ha recurrido a la PEA para pacientes con CTEPD sin PH, que ha tenido resultados positivos, con mejoría importante en clase funcional posterior al procedimiento; no obstante, al considerarse un procedimiento con significativa morbimortalidad (se realiza con cirugía a corazón abierto y paro cardíaco con hipotermia profunda) se recomienda únicamente en aquellos altamente seleccionados y con procedimientos en centros con alta experiencia (Taboada et al., 2014; Yang et al., 2023).

Angioplastia pulmonar con balón

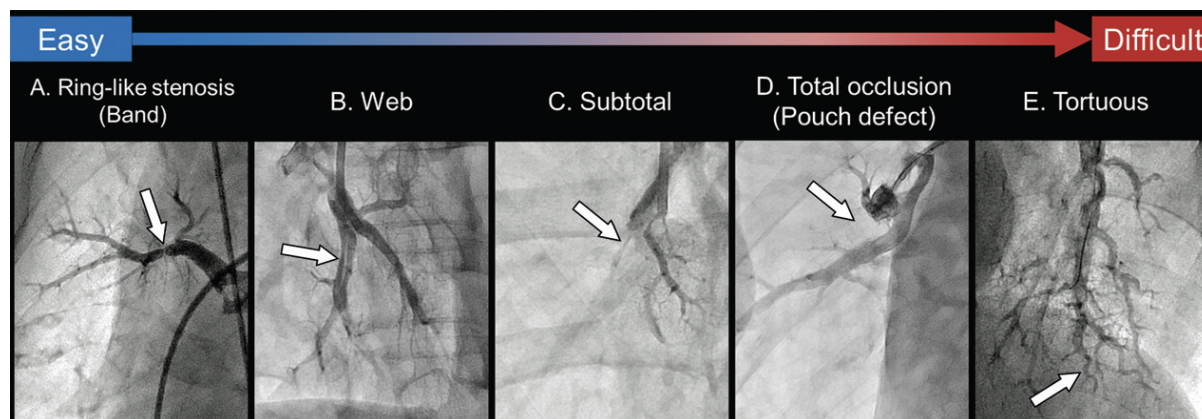
La angioplastia pulmonar con balón (BPA) es un procedimiento que se comenzó a finales del siglo pasado, con un estudio inicial que a pesar de que demostró que en casos exitosos demostraba mejoría clínica y de parámetros hemodinámicos, las tasas de éxito no fueron elevadas y tasas de complicaciones sí (Feinstein et al., 2001). Por ello, durante mucho tiempo no fue un procedimiento ampliamente utilizado hasta la década previa donde varios estudios japoneses presentaron mejoría en los resultados y demostraron mejores tasas de éxito y menos complicaciones (Ogawa et al., 2017; Sugimura et al., 2012).

La BPA es un procedimiento llevado a cabo con anestesia local mediante un catéter en el cual se intenta la apertura de lesiones estenóticas u obstrucciones en las arterias pulmonares, para tratar de restaurar el flujo en las vasculatura pulmonar distal. De tal forma se reduce la mPAP y las RVP en múltiples sesiones para disminuir el riesgo de complicaciones, principalmente edemas pulmonares por reperfusión (Higuchi et al., 2022).

Múltiples lesiones son accesibles a través del procedimiento, especialmente en vasos más pequeños, pero la posibilidad de intervención exitosa, así como la probabilidad de

complicaciones, aumenta según las mismas y fue descrita por Kawakami (Kawakami et al., 2016).

Figura 1. Clasificación de las lesiones angiográficas y su dificultad para manejo en BPA.



Tomado de (Higuchi et al., 2022)

En la imagen anterior se observa las lesiones señaladas por una flecha blanca, con un rango ascendente de dificultad y mayor complicación progresiva. Dentro de las complicaciones la más frecuente es el edema por reperfusión, por el flujo aumentado en la zona perfundida y estrés por fuerzas de cizalla; este usualmente no es severo y se maneja con soporte ventilatorio, ha disminuido gracias al uso progresivo y gradual de dilataciones seriadas. A su vez, se ha planteado que el uso previo de tratamiento específico para PH disminuye su probabilidad (De Perrot et al., 2021; Higuchi et al., 2022).

La segunda complicación es el daño a la vasculatura pulmonar, usualmente por perforación del vaso, al extender la guía sobre vasos pequeños. La mayoría son sintomáticas, asocian hemoptisis y puede llevar a hipoxia rápidamente, aunque algunas pueden ser asintomáticas, especialmente en lesiones tortuosas y pacientes con mPAP más elevadas. Usualmente se maneja con sellado con balón a presiones bajas y prolongadas, pero existen otras maniobras (Higuchi et al., 2022).

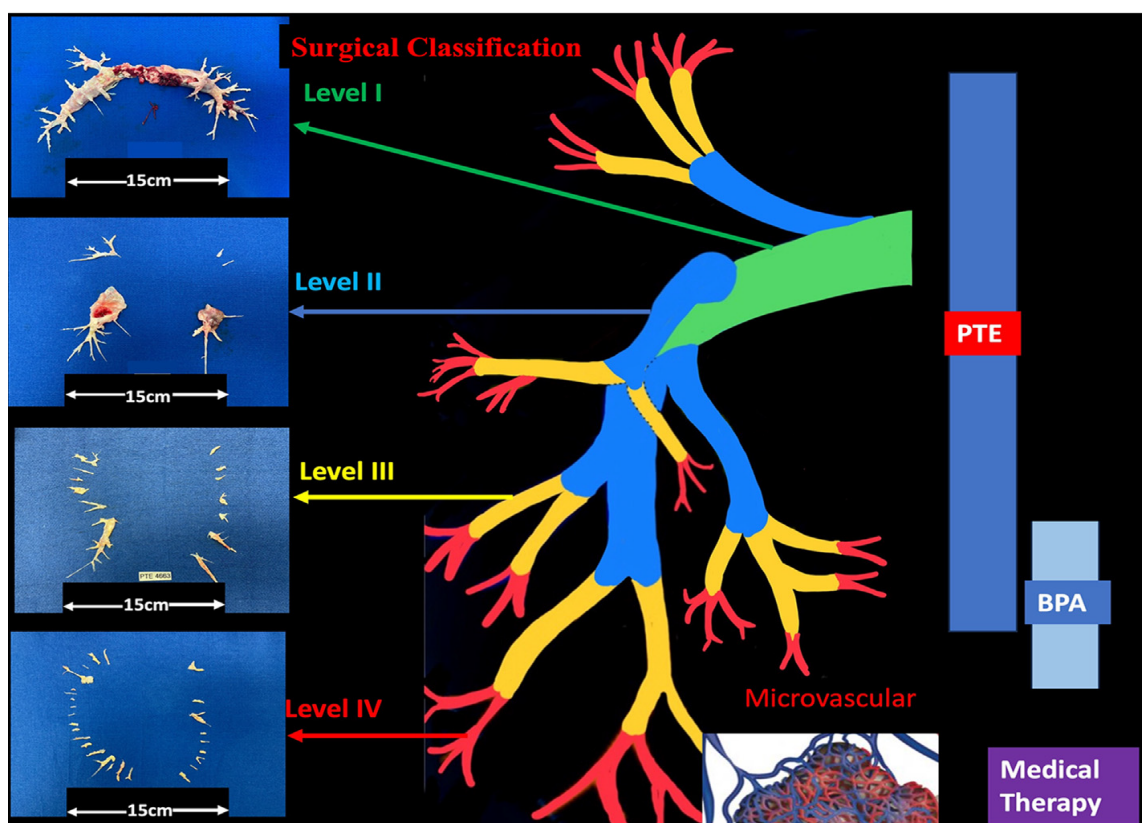
Es importante la definición de todas las lesiones; estudios demostraron que los resultados en disminución de mPAP son mejores, especialmente en aquellas tratadas de forma correcta, como las oclusiones totales crónicas, con una tasa de reestenosis baja en general (Gerges et al., 2021; Tabuchi et al., 2023). Además, hay evidencia de que en pacientes con CTEPD sin PH igual se presentan resultados clínicos y hemodinámicos positivos (Inami et al., 2019; Wiedenroth et al., 2018).

¿Cuál utilizar, PEA vs BAL?

Como se mencionó anteriormente, el PEA es el estándar de oro para tratamiento de CTEPH debido a sus sólidos resultados con respecto a mejora en la historia natural de la enfermedad

confirmado ya desde hace más de 20 años. La mejora en las técnicas ha demostrado beneficio en pacientes con lesiones cada vez más distales, aunque según las poblaciones reportadas por diferentes estudios, desde un 30% a un 60% de los pacientes con CTEPH son inoperables aún en centros especializados. Por ello, las guías recomiendan el uso de la angioplastia pulmonar con balón como una de las estrategias intervencionistas, ya sea como tratamiento único en estos pacientes o hasta multimodal escalonada, con alto impacto en mejoría de calidad de vida y sobrevida de pacientes en especial para manejo de lesiones distales de la vasculatura pulmonar (De Perrot et al., 2021; Higuchi et al., 2022; Yang et al., 2023).

Figura 2. Diagrama de clasificación quirúrgica de San Diego según localización de la lesión y las terapias relacionadas al nivel correspondiente.



Tomado de (Madani et al., 2024)

Como se puede observar en el diagrama anterior, se clasifica nivel I si hay lesiones en arterias principales (IC si es obstrucción completa), nivel II cuando hay enfermedad en arterias lobares, III comenzando con las arterias segmentarias, IV evidencia de enfermedad únicamente en enfermedades subsegmentarias y hacia distal (Madani et al., 2024); además, se ve que en las lesiones de arterias principales o segmentarias se prefiere utilizar PEA, mientras más se avanza en el árbol arterial hay cierto traslape, especialmente en las lesiones de nivel III.

En relación con el procedimiento por utilizar, este va a depender del expertise de los profesionales a cargo y las características propias de las lesiones, así como la posibilidad de operabilidad por las especificidades del paciente. Por esta razón, se vuelve cada vez más importante el abordaje multidisciplinario en ellos y ahora también en casos que persista con PH a pesar de PEA (Kim et al., 2024; Melon et al., 2023).

Aunque los resultados en cuanto a parámetros hemodinámicos son mejores en la PEA, a nivel de mortalidad parecen iguales o hasta discretamente mejor a favor de la BPA (L. Zhang et al., 2021) en pacientes con enfermedad inoperable. Recientemente, en enfermedad operable, la BPA demostró tener resultados similares clínicos y en mortalidad (Dardi et al., 2023; Darocha et al., 2021); el único estudio comparando pacientes que tenían lesiones centrales quirúrgicamente accesibles (pero no operables por otra razón) no demostró diferencia en complicaciones o mortalidad en pacientes quirúrgicamente no operables (Nishihara et al., 2023). Actualmente, está corriendo un estudio entre pacientes elegibles para ambos procedimientos (NCT 05110066) que va a ser el primero en realizar comparación directa que podría generar un cambio en la perspectiva de abordaje a futuro.

Con respecto al tratamiento médico previo, debido a que uno de los factores de riesgo de los procedimientos son los parámetros hemodinámicos muy alterados (mPAP y RVP), se ha planteado que el uso de tratamiento médico dirigido para PH debería disminuir el riesgo del procedimiento. La evidencia está dividida y la terapia médica parece no tener tanto beneficio previo a PEA en cuanto a mortalidad posterior al procedimiento ni persistencia de PH, únicamente en mejoría de parámetros hemodinámicos previos al mismo (Jensen et al., 2009, 2009; Kunihara et al., 2021; Reesink et al., 2010; Z. Zhang et al., 2024). En los estudios se presentó un retraso para la referencia quirúrgica inicial, aunque uno retrospectivo mostró una posible mejoría de sobrevida en un grupo de deterioro hemodinámico severo y gasto cardíaco bajo (Castro et al., 2020).

Sin embargo, para la BPA la evidencia parece ser más robusta, con una disminución de complicaciones asociadas al procedimiento en pacientes pre-tratados con riociguat (Jaïs et al., 2022; Kawakami et al., 2022; Wiedenroth et al., 2018). La evidencia también es clara por el hecho de que pacientes sin operarse, a pesar de tener criterios de elegibilidad, se encuentran con mayor mortalidad si se mantienen únicamente con terapia médica (Kim et al., 2024).

Farmacológico

Anticoagulación

Está claro que los pacientes con CTEPH tienen riesgo de presentar nuevos eventos tromboticos o aumentar la probabilidad de extensión de este en la ausencia de anticoagulación, por lo cual se recomienda la anticoagulación de por vida (Humbert et al., 2022). Tanto en el plano histórico como en la actualidad, las guías han recomendado el uso de antagonistas de vitamina K por su perfil de seguridad ya conocida y efectividad demostrada, con metas de INR entre 2-3, aunque en la última década se ha comenzado a utilizar más DOAC, a pesar de que los estudios retrospectivos (Bunclark et al., 2020; Jeong et al., 2022) y uno prospectivo (no controlado, no intervencionista) parecen demostrar un aumento en los fenómenos tromboticos (no así en mortalidad).

Tanto distintos metaanálisis (Burmeister et al., 2023; Salazar et al., 2024), como lo estudios prospectivos controlados (para dabigatrán y edoxaban) (Barati et al., 2023; Hosokawa et al., 2023, 2024), han demostrado una tendencia a mejora en la supervivencia y menos eventos hemorrágicos mayores con estos medicamentos; dicho esto, hacen falta estudios prospectivos de mayor tamaño para poder afirmar que esta clase de medicamentos tienen indicación clara en esta población.

Terapia dirigida para PH

Los fármacos aprobados para PH y CTEPH se realizaron con las definiciones de las guías previas ($mPAP > 25$, $PAWP \leq 15$, $PVR > 3$), los cuales deberían administrarse a esta población, basado en el hecho de que los estudios no han demostrado beneficio claro fuera de estos rangos (Kovacs et al., 2024). En este segmento, el enfoque se da en pacientes con enfermedad que no se puede realizar intervención mecánica quienes se ha demostrado tener menor mortalidad y mejores resultados clínicos comparativamente a la terapia médica aislada (Delcroix et al., 2024). Así mismo, en la mayoría de los estudios no es valorada la mortalidad debido al poder innecesario de los mismos, por lo que se evalúan primordialmente parámetros clínicos (Hoepfer, 2015; Pepke-Zaba et al., 2017).

Riociguat: Es un inductor de la guanilato ciclasa soluble, fue el primer medicamento aprobado para CTEPH inoperable o recurrente/persistente posterior a PEA, tras el estudio CHEST-1, donde contra placebo se demostró aumento de la 6MWD significativo y parámetros hemodinámicos (secundario) comparativo con una disminución del mismo en el grupo placebo en, la mayoría de pacientes se clasificaron como riesgo intermedio como monoterapia (Ghofrani et al., 2013). Posteriormente, el CHEST-2 demostraría beneficio en supervivencia y disminución de deterioro clínico en esta población a dosis de 2.5mg tres veces al día a 2 años de tratamiento (Simonneau et al., 2016).

Bosentan: Es un antagonista de receptor de endotelina 1-2 probado en el estudio BENEFIT. Demostró mejoría en los parámetros hemodinámicos, pero no tuvo cambios en mortalidad ni en parámetros clínicos valorados (Chen et al., 2018; Jaïs et al., 2008).

Treprostinil Subcutáneo: Es un análogo de la prostaciclina, analizado en el estudio CTREPH. En él se demostró una mejora tras 24 semanas en parámetros clínicos (6MWD), especialmente a dosis más altas (Sadushi-Kolici et al., 2019) en pacientes que se clasificarían, al menos, de riesgo intermedio.

Selexipag: Es un agonista selectivo del receptor de prostaciclina tipo no prostanoide, que demostró una discreta reducción en las RVP en pacientes japoneses tratados previamente con algún tratamiento intervencionista con PH persistente o recurrente o pacientes inoperables (incluido BPA) como monoterapia, o de adición, a dosis máximas de 3200 ug/día. No obstante, no demostró mejoría en parámetros clínicos de 6MWD ni clase funcional WHO (Ogo et al., 2022), y posteriormente el estudio SELECT (NCT03689244) fue terminado de forma prematura por futilidad.

Macitentan: Antagonista del receptor de endotelina dual, fue probado en el estudio MERIT-1 en el cual se documentó una mejoría en los parámetros clínicos y hemodinámicos comparativamente a placebo, aún en pacientes con terapia previas (no significativo), en población principalmente de riesgo intermedio (Ghofrani et al., 2024). Aunque el artículo original fue retraído, posteriormente revisado por sus autores y con confirmación externa, y el estudio MACiTEPH fue terminado por futilidad posteriormente. (NCT 04271475), por lo que la evidencia es dudosa.

Inhibidores de fosfodiesterasa 5: Si bien estos medicamentos son ampliamente reconocidos en el uso de PAH, la evidencia no ha demostrado beneficio claro en pacientes

fuera de este grupo de PH, por lo que su uso no es claramente recomendado. (Barnes et al., 2019).

Todavía faltan más estudios prospectivos, especialmente para definir el rol de la terapia combinada, así como el seguimiento a largo plazo para verificar los beneficios en morbimortalidad posterior a este tipo de tratamientos, pero en parámetros clínicos y hemodinámicos parece tener buena respuesta (Gabrielly et al., 2018; Ghofrani et al., 2021).

Terapia no farmacológica

Oxígeno suplementario: La guía del ESC/ERS 2022 recomienda el uso de oxígeno domiciliario en pacientes con $PaO_2 < 60$ mmHg medido en al menos 2 ocasiones, aunque sin evidencia robusta, principalmente basado en los estudios en población EPOC (Humbert et al., 2022) como una recomendación para los pacientes con PH. El único estudio que ha analizado el uso de O_2 domiciliario (a un flujo de 3 litros/min por ≥ 16 h al día) durante 5 semanas en pacientes con hipoxemia inducida por el ejercicio en pacientes con PAH y CTEPH (Ulrich et al., 2019) demostró una discreta mejoría en calidad de vida y caminata de 6 minutos, así como la clase funcional y función cognitiva.

Ejercicio supervisado: Un primer estudio evidenció que el uso de entrenamiento supervisado a baja dosis y frecuente (4-7 veces/semana) mejoró el consumo pico de oxígeno, así como el índice cardíaco (CI), calidad de vida y 6MWD, (Ehlken et al., 2016) en población de PAH y CTEPH. Un análisis post-hoc de diferentes estudios aleatorizados parece demostrar una mejora en función de VD y compliance arterial, así como CO y otros marcadores clínicos en esta población (Nagel et al., 2021). Más recientemente, el primer estudio multicéntrico en Europa demostró que el uso de ejercicio supervisado (de baja dosis de 40 al 60% de la carga máxima alcanzada por ergometría al inicio del estudio, y con frecuencia alta de 4-7 días/semana) fue seguro y efectivo en múltiples mediciones tanto clínicas, como calidad de vida y variables hemodinámicas (Grünig et al., 2021).

Trasplante pulmonar: El trasplante pulmonar es un tratamiento potencialmente prolongador de vida descrito para pacientes con PH severa refractaria y falla de VD a pesar de tratamiento médico, y aunque las guías de la ESC/ERS 2022 definen los criterios únicamente para PAH, ciertamente algunos de estos se podrían extrapolar (Humbert et al., 2022). Actualmente se recomienda referir más temprano, especialmente a pacientes considerados de riesgo alto al momento del diagnóstico, para comenzar a realizar la evaluación e intentar incidir en factores que podrían ser contraindicaciones modificables (peso, condición, social, acondicionamiento

físico), para llevar la discusión clara con el paciente desde un inicio y que este conozca sus opciones, enlistar a aquellos que hayan sido completamente evaluados y preparados (sería el caso ideal) o presenten características de alto riesgo.

Entre dichas características se encuentra la presencia de enfermedad progresiva u hospitalizaciones frecuente; a pesar de terapia médica y que hayan recibido PEA o BPA y persisten o recurren con datos de PH de riesgo intermedio o alto, o datos de falla orgánica secundaria (Savale et al., 2024), el score de REVEAL de puntaje alto sugiere mayor severidad, pero no ha sido evaluado a tanta extensión en la población con CTEPH aspecto difícil de extrapolar. Lo que sí es cierto es que los pacientes que al diagnóstico, y en seguimiento se clasifican como alto riesgo por diferentes escalas suelen tener mal pronóstico a corto y mediano plazo si no se operan, o del todo son inoperables. (Kiely et al., 2024; Kjellström et al., 2022; Simonneau et al., 2016).

En PH el trasplante de pulmonares bilateral (BLT) no ha demostrado diferencia con el trasplante corazón-pulmón, a menos que sea en pacientes con indicación clara para el mismo (cardiopatía congénita, enfermedad cardíaca izquierda avanzada o Síndrome de Eisenmenger, por ejemplo). La función del VD usualmente mejora rápidamente posterior al trasplante (hasta con trasplante unilateral en casos de PH más leves). Recientemente, gracias a mejoras de técnica quirúrgica, manejos postoperatorio e inmunosupresión, la media de supervivencia en PH trasplantado es de 10 años (Savale et al., 2024).

Protocolo de abordaje

Abordaje diagnóstico

¿Cómo realizar el tamizaje?

Se debe determinar una población de riesgo para dar este seguimiento; en ese sentido, el método inicial para tamizaje debería ser un ETT llevado a cabo por un especialista en cardiología. Esto es así debido a que el riesgo más importante es la presencia de CTEPH que conlleva una peor supervivencia y calidad de mediano/largo plazo (Delcroix et al., 2024), como fue abordado previamente en el documento. El énfasis en la aplicación de este método consiste en buscar datos directos e indirectos de PH y solicitar el reporte de TRV, esto al

menos de forma inicial; así como claramente indicar a los datos usuales de disfunción sistólica y diastólica de VI por sospecha de PH de grupo 2.

¿A qué pacientes tamizar?

A pesar de no conocerse bien la incidencia de TEP en el país, se estima, a nivel poblacional, una incidencia de aproximadamente 5 casos por millón (en Costa Rica, aproxima a 25 casos por año). Así las cosas, lo recomendable es realizar un abordaje escalonado, con base en una selección adecuada de los pacientes con más riesgo de presentar CTEPD a futuro, más allá de que sea una patología infrecuente; debido a esta baja incidencia, se ha cuestionado si se debe tamizar a todos los pacientes que presenten un TEP por CTEPD (Hoeper, 2018).

Al momento del diagnóstico de TEP se debería hacer énfasis en dos aspectos. En primer lugar, la presencia de datos previos de PH o CTEPH por imágenes (relación VD/VI ≥ 1 , hipertrofia de VD, dilatación de arteria Pulmonar principal, presencia de bandas, redes o estrecheces en vasculatura pulmonar, etc.). En segundo lugar, hacer hincapié en los hallazgos que aumentan el riesgo a futuro, como un TEP o TVP previas, y no provocadas, hallazgos de disfunción de VD en ETT, o presencia de mosaico de perfusión u oclusión completa del vaso en CTPA iniciales y se deben valorar también las comorbilidades que asocien riesgo elevado de CTEPH, como desórdenes trombofílicos (principalmente SAF), presencia de MCP infectado, o shunts AV, hipotiroidismo o cáncer. Se debería enviar una solicitud para un ETT de control de los 3 a 6 meses para pacientes que durante el evento inicial cumplan al menos dos de las características mencionadas al momento del egreso (Gopalan et al., 2017; Klok et al., 2020).

Lo mencionado previamente hace referencia a los pacientes que siempre deberían tenerse en cuenta por sus características iniciales o comorbilidades, pero aún sin estos factores de riesgo pueden presentar CTEPD. En los casos de pacientes con antecedente de TEP que inicien o persistan con una disnea o dolor torácico posterior 6 meses de este, deberían ser considerados para tamizar por CTEPD (Ende-Verhaar et al., 2018).

¿Cuándo se debería tamizar?

Dentro de los requisitos diagnósticos para el CTEPD está la presencia de anticoagulación adecuada por al menos 3 meses. Se ha visto que después de 6 meses ya no hay más regresión del coágulo inicial, por lo que las guías también recomiendan realizar el seguimiento

posterior a TEP en este momento (Humbert et al., 2022; Klok et al., 2020; Konstantinides et al., 2020). En nuestro medio, a todos los pacientes con TEP se les debería dar seguimiento por algún médico especialista, ya sea Medicina Interna, Geriátrica, Medicina Familiar o Neumología posterior al diagnóstico de este. Tal aspecto va a depender, claro está, de la disponibilidad y del área de atracción, esto para seguimiento clínico evento y la valoración de la conducta terapéutica para la anticoagulación posterior al TEP.

En esta cita de seguimiento inicial debería valorarse el ETT enviado a los pacientes que presentaban factores de riesgo significativos para CTEPH mencionados previamente. En su defecto se debe considerar el envío de la solicitud de un ETT para pacientes que persistan con datos de disnea y/o dolor torácico desproporcionado, a pesar de anticoagulación óptima.

¿Qué valorar con el tamizaje?

Al valorar el ETT, idealmente debería reportarse el TRV pico, pacientes que documenten TRV pico $\geq 3.4\text{m/s}$ o $>2.8\text{m/s}$ con datos indirectos de PH (riesgo alto de PH o intermedio), o TRV pico $\leq 2.8\text{m/s}$ con datos de PH indirectos (riesgo intermedio de PH), se deberían realizar un abordaje para diagnóstico de PH extenso, así como las solicitudes de estudios iniciales de laboratorios y gabinete por parte de la persona que valora el ETT de seguimiento, incluyendo, pero no limitado a: Scan V/Q, CTPA, pruebas de función pulmonar (espirometría, DLCO, 6MWD), serologías por hepatitis, VIH, anticuerpos antinucleares, esto en aras de disminuir el tiempo de retorno al paciente y a la institución para el diagnóstico e inicio de tratamiento, y referir al servicio de neumología del área de atracción correspondiente, para interpretación de los estudios en el abordaje de PH.

Muchas veces, no se reporta el TRV pico, sino gradiente transtricuspidéico (GTT) ($>30\text{ mmHg}$ para riesgo de PH) para estimación de la sPAP ($>38\text{ mmHg}$ para riesgo de PH), que si bien es menos sensible que el TRV (por la variabilidad en estimación de PAD) es válida, o simplemente realizar la regresión de la ecuación de Bernoulli modificada ($GTT = 4 \cdot TRV^2 \rightarrow TRV = \sqrt{GTT \div 4}$).

Estudios de exclusión:

Lo siguiente consiste en valorar el resultado del V/Q scan, por presencia de defectos de perfusión con “mismatch” de la ventilación, a nivel de la institución se realiza tanto el V/Q planar como el SPECT, pero en estos casos usualmente se utiliza el SPECT por el posible aumento en la sensibilidad al diagnóstico de defectos de perfusión. En cuanto a este aspecto el scan V/Q tiene mejor sensibilidad para lesiones más distales (segmentarias y/o subsegmentarias), para aumentar la sensibilidad en especial en lesiones proximales,

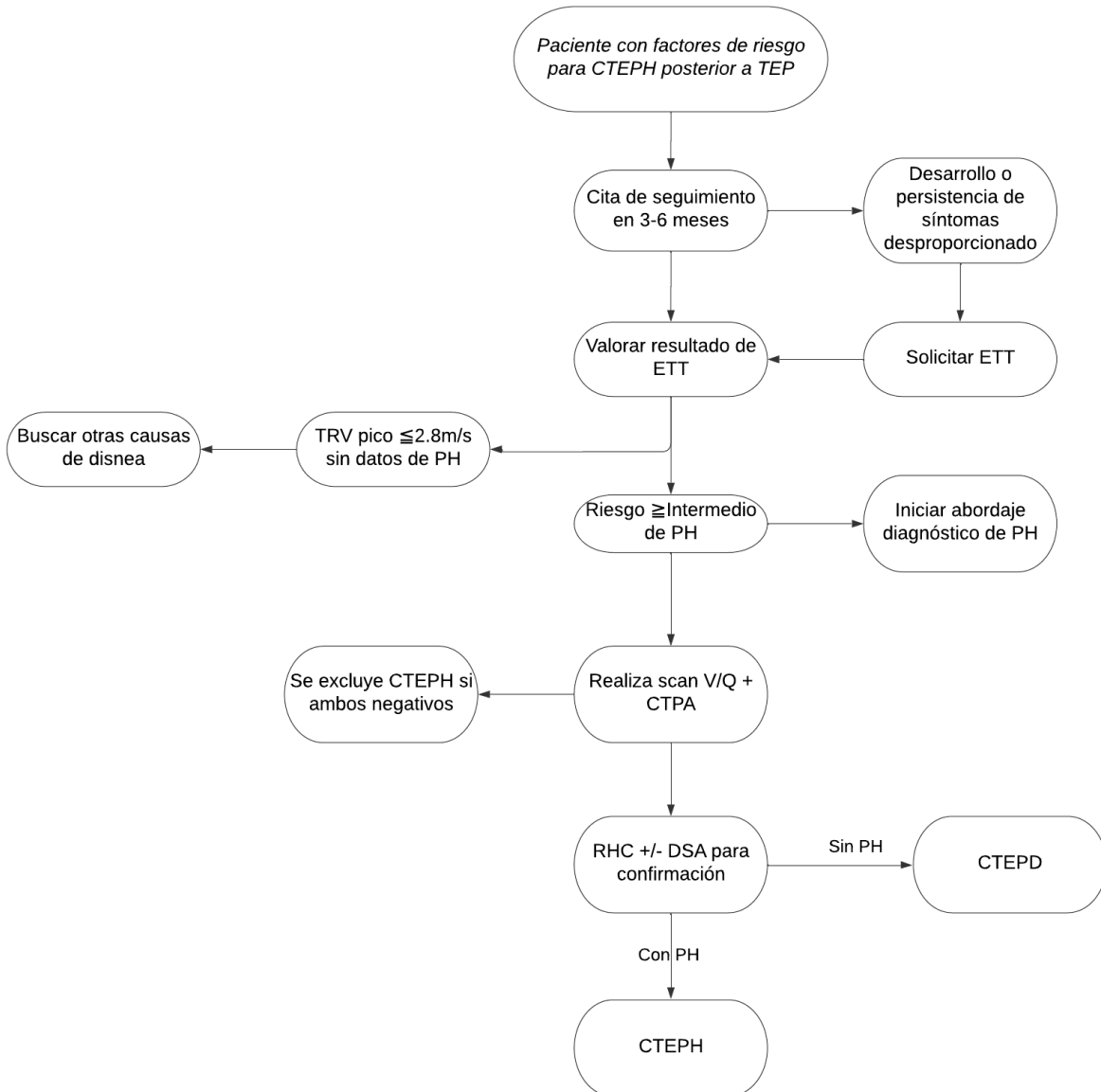
entonces debería realizarse también el CTPA, y en la medida de lo posible ser valorado por un radiólogo con experiencia en esta enfermedad. De no ser así aumenta la probabilidad de error diagnóstico y de pasar por alto cambios que pueden ser sutiles para CTEPH (Kim et al., 2024); en caso de que ambos estudios están negativos, se descarta la presencia de PH de grupo 4, y cuando alguno sea positivo se debe dar seguimiento al paciente. El abordaje diagnóstico completo para PH está fuera del alcance de las metas de este trabajo.

Estudio confirmatorio

Una vez realizados los estudios de exclusión, en caso de datos sugestivos de CTEPD por cualquiera de los estudios de imágenes, el caso de CTPA, si fue adecuado técnicamente, se considera con el suficiente poder para realizar el diagnóstico de tromboembolia pulmonar crónica (no para excluirlo por sí solo); pero, en caso de no determinarse por el mismo está recomendado realizar DSA biplanar para visualización del árbol vascular pulmonar y presencia de posibles defectos. En pacientes con alergia al medio de contraste se puede valorar la posibilidad de realizar RMN con angiografía contrastada con galio, pero no es un estudio que se realice de forma rutinaria a nivel institucional.

Se debe llevar a cabo el RHC para confirmar la presencia de hipertensión pulmonar precapilar (o combinada en pacientes con comorbilidades) con $mPAP >20\text{mmHg} + RVP \geq 2W \mp PAWP <15$, así como la obtención del resto de parámetros hemodinámicos mencionados previamente en el apartado de RHC. Pacientes que no tengan PH pero sí datos de obstrucción y sintomáticos serán clasificados como CTEPD sin PH.

Figura 3. Diagrama de abordaje diagnóstico para pacientes con sospecha de CTEPH posterior a TEP.



Abordaje de manejo y seguimiento

Estratificación de riesgo

A pesar de que las escalas de riesgo creadas para utilizarse en PAH, como se mencionó previamente, han sido validadas y han tenido buena utilidad para pronosticar evolución y mortalidad de los pacientes con CTEPH. En este caso, si el protocolo fue realizado de forma adecuada a este punto, debería aplicarse alguna de las escalas de riesgo; la más validada para esta población es la herramienta del SPAHR, pero en caso de no tener los datos se

podría dar seguimiento con la escala de COMPERA, con el fin de conocer la evolución de los pacientes en su seguimiento, según si son riesgo bajo, intermedio o alto.

Manejo

El manejo de estos pacientes, debido a sus características y complejidad, debería ser ejecutado por un equipo multidisciplinario que incluya al menos un especialista en PH (probablemente especialista en neumología a nivel institucional), uno en angiografía intervencionista pulmonar (cardiólogo intervencionista o vascular periférico), un cirujano cardiovascular con experiencia en PEA y un radiólogo (idealmente con énfasis en vasculatura pulmonar). Idealmente, esto debe ser así para definir de forma más adecuada las estrategias terapéuticas posibles en el paciente de forma integral, ya que muchas veces la toma de decisiones es subjetiva según cada centro (Kim et al., 2024).

Intervención mecánica

La primera decisión debería ser definir si el paciente es operable o no; y si no es operable, si se puede realizar BPA, la evidencia demuestra claramente que quienes reciben intervención mecánica del CTEPH, ya sea por PEA o BPA, tienen mejores resultados en supervivencia, clínicos y de calidad de vida (Delcroix et al., 2024). Lastimosamente, a nivel institucional no se cuenta con ningún centro que realmente tenga experiencia amplia; en este momento el único hospital que realiza el PEA es el Calderón Guardia (HCG) de forma esporádica. La BPA no ha sido realizada todavía en el país a pesar de que el HJSD cuenta con una cirujana entrenada para el procedimiento; no se ha realizado en CTEPD, solo en TEP y no en el último año.

En vista de que el único procedimiento posible en este momento es la PEA, los pacientes con lesiones centrales (arterias principales, y ramas lobares) deberían ser referidos para valoración por este equipo de cirugía. Los pacientes deberían ser evaluados en si son operables o no; todos aquellos operables técnicamente, con indicación ($mPAP > 30$ mmHg y $RVP > 300$ dyn/m*s) y médicamente aptos, deberían ser operados porque las pruebas demuestran consistentemente que, en cirugías satisfactorias, tienen menor mortalidad a largo plazo y mejoría de síntomas. Hasta pacientes con CTEPD sin PH podrían ser considerados gracias a la mejora en calidad de vida importante (Kjellström et al., 2022; Quadery et al., 2018; Taboada et al., 2014; Yang et al., 2023).

En pacientes operables el uso de tratamiento médico de puente para el procedimiento no tiene evidencia robusta, pero el estudio retrospectivo más grande si demostró disminución de RVP (especialmente si eran más elevadas) (Zhang et al., 2024). Esto se ha asociado a

disminución de complicaciones asociadas al procedimiento. En el medio que tiene menos experiencia, se debería considerar como una opción válida de optimización prequirúrgica en paciente con CTEPH operable. En pacientes que se haya iniciado riociguat o mantenido en un perfil de riesgo bajo, si tenían indicación y condiciones de operabilidad adecuada, se podría considerar no realizar la cirugía, pero teniendo en cuenta que podrían presentar menor calidad de vida y un posible aumento a largo plazo en mortalidad (Marón et al., 2016; Taboada et al., 2014).

En este momento hay disposición de especialistas dispuestos a la formación de un equipo para inicio de BPA, concretamente en el Hospital México por parte de cirugía vascular, pero de momento no se realiza. En caso de que se llegara a dar y el paciente fuera elegible, estos se benefician de inicio previo de tratamiento con riociguat. Idealmente lo recomendado por las guías es tener un centro de referencia de PH y CTEPH, que sea donde se maneje por volumen a estos pacientes para ir generando una curva de aprendizaje, se deberían tener metas ≥ 20 cirugías al año, con mortalidad $< 3\%$ para la PEA y con soporte de ECMO, o un centro que realice ≥ 50 BPA por año (De Perrot et al., 2021; Delcroix et al., 2021; Kim et al., 2024). Este es el paso más importante a nivel de manejo que debería impulsarse.

Farmacológico

Los pacientes ameritan mantener anticoagulación de por vida en ausencia de una contraindicación absoluta; aún en estos casos, debería realizarse una discusión entre los médicos de las especialidades correspondientes para valorar riesgo/beneficio. A nivel institucional el medicamento con el que se cuenta es warfarina y debería titularse para metas de entre 2-3; lo ideal es referir al paciente a clínica de anticoagulados para que le den seguimiento más cercano, ser valorado 1-2 por semana inicialmente, con posibilidad de extenderse de 4 a 6 semanas, en caso de que sea estable (Gage et al., 2000). Pacientes que presenten alergia a la misma se podrían referir a hematología para utilización de apixaban como LOM.

La terapia médica dirigida contra la PH está limitada a nivel institucional ya que el medicamento con el que se cuenta es el sildenafil. Este, si bien tiene evidencia en PAH, en otros grupos de PH no tiene beneficio claro a nivel de sobrevida y resulta dudoso sobre otros parámetros clínicos; en tal situación, el medicamento escogido ha demostrado beneficios claros en todos los rangos de pacientes con CTEPH es el riociguat, que se debe pedir a través a una solicitud de medicamento no LOM. Idealmente el medicamento se comienza a una dosificación de 1 mg TID, aumentando 0.5mg cada dosis, cada dos semanas, o hasta dosis máximas de 2.5mg TID, vigilando por tolerancia por hipotensión sistémica y síntomas

asociados en cuyo caso se disminuye 0.5mg cada dosis cada 2 semanas, hasta una dosis mínima de 1 mg TID (Ghofrani et al., 2013). La adición de otros medicamentos como ERA, o análogos de prostaciclina debería de valorarse caso por caso.

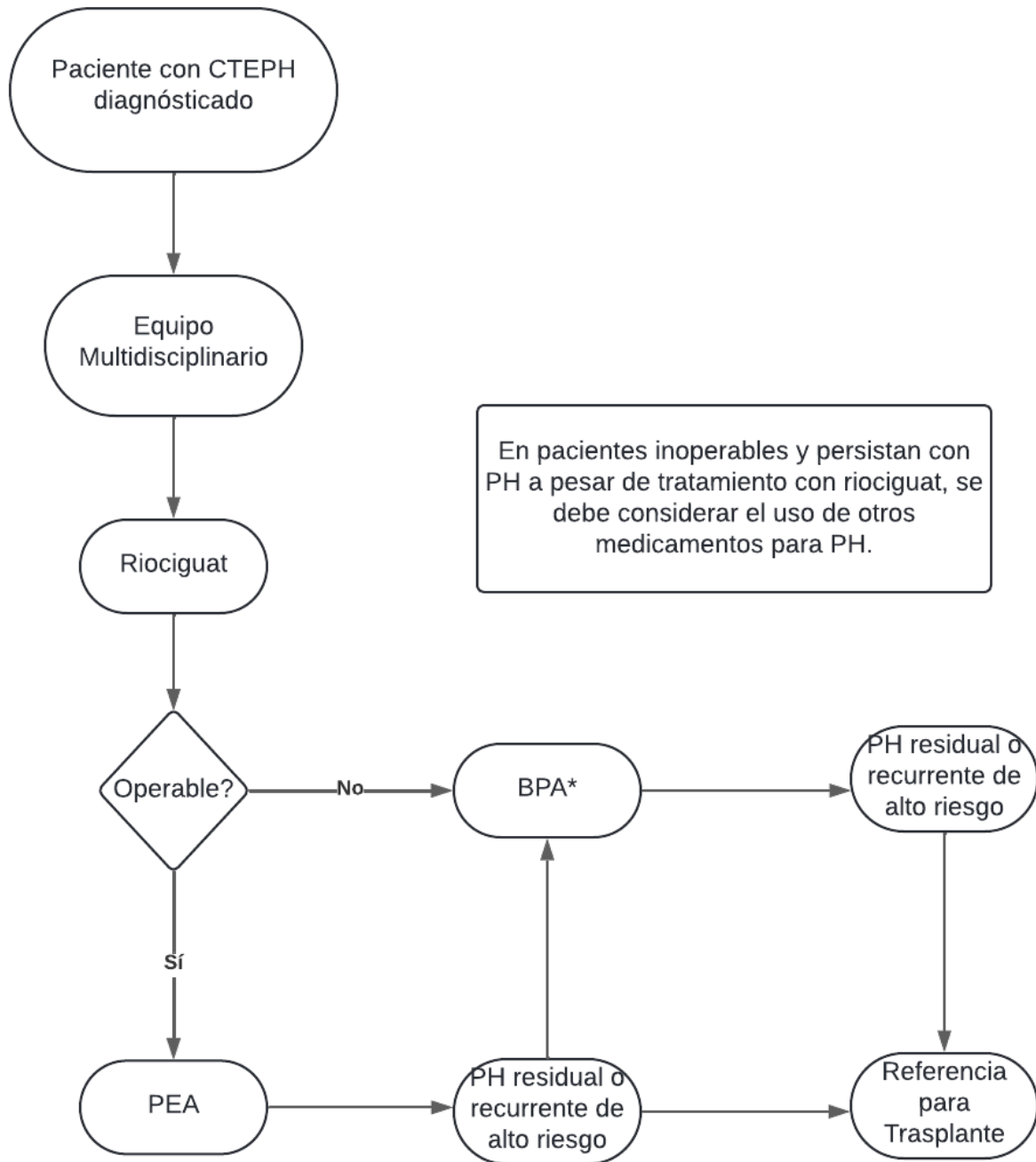
No farmacológico

Probablemente todos los pacientes con CTEPH se benefician de un programa de rehabilitación pulmonar (Grünig et al., 2021) y deberían ser referidos para el mismo en todos los casos, aunque en este momento el único centro que tiene un programa de rehabilitación pulmonar formal activo es el HCG. Este es el centro que actualmente maneja el programa de trasplante pulmonar, así como el único donde se realiza PEA, por lo que se debería formalizar algún acuerdo para que estos pacientes sean referidos allí.

Pacientes en los que se detecten saturaciones de oxígeno $\leq 92\%$, deberían realizarse gases arteriales para documentar si presentan PaO₂ debajo de 60 mmHg, debido a que serían candidatos a prestaciones para oxígeno domiciliario, manejado por el hospital que corresponda por su área de atracción.

Finalmente, los pacientes de alto riesgo al momento del diagnóstico, datos de deterioro clínico, hospitalización por descompensación aguda, deberían ser referidos de forma temprana al HCG para ser valorado para posibilidad de trasplante pulmonar. Esto debe ser así especialmente porque muchos pacientes de alto riesgo y riesgo intermedio que se podrían manejar con PEA o BPA, al no contar con estas opciones de intervención de forma más consistente en la institución, tienen más riesgo de progresar y de mala evolución, por lo que el trasplante se vuelve su opción más viable de supervivencia.

Figura 4. Diagrama de manejo para CTEPH



La BPA, como se mencionó anteriormente, todavía no se realiza en el país, pero de ser así puede considerarse como terapia definitiva o multimodal. En caso de persistencia de PH en estos pacientes, no está definido el uso de otras terapias médicas (Banaszkiewicz et al., 2023; Kim et al., 2024).

Brechas en conocimiento y práctica

A nivel nacional e institucional no se cuenta con un registro adecuado de la incidencia de TEP ni tampoco de CTEPH. Realmente, la información expuesta hasta aquí se realiza bajo el supuesto de que se tiene un comportamiento similar al de otros países, aunque es de notar que aún en zonas cercanas como Europa se reporta una amplia variabilidad de incidencias a nivel de CTEPH y aún más con zonas diferentes (Gall et al., 2017). Así las cosas, no se puede conocer el peso que tienen estas enfermedades a nivel nacional, y asumirlo de esta extrapolación podría ser equivocado.

Los ETT a nivel institucional, si bien suelen reportar el riesgo de PH en el reporte formal, la mayoría de los casos no queda claro cuáles son los criterios que están usando para reportar esto. De la misma forma, debería comenzar a reportarse de forma más consistente la TRV pico que es la medida más recomendada para el tamizaje de PH.

A nivel de estudio de imágenes, si bien están los equipos adecuados para realizar los estudios diagnósticos (para CTPA y RMN), no se cuenta con el personal suficiente para valorarlo. En la institución solo hay un especialista de radiología con énfasis en tórax (titulado), por lo que muchos casos que tendrían datos directos o indirectos de CTEPH podrían pasarse por alto debido a falta de experiencia.

Con respecto al manejo de la patología, claramente se está lejos de alcanzar el tratamiento óptimo de estos pacientes, no se cuenta con un adecuado equipo para evaluar a estos pacientes y sus manejos. Como se mencionó anteriormente, la mayoría de estos pacientes se benefician de manejo intervencionista mecánico que es una posibilidad remota en el medio. Además, a nivel de manejo médico, los medicamentos de la LOM no son los que están respaldado ni por guía ni por estudios para tratamiento óptimo de los pacientes con CTEPH.

Conclusiones

La CTEPD es una enfermedad compleja que implica muchas veces la presencia de factores de riesgo lógicos y otros no tan intuitivos. Esta se beneficia de un abordaje sistemático y ordenado al momento del diagnóstico y terapéutico de la patología, para mejorar los resultados de morbilidad y mortalidad en esta población y disminuir costos.

Es necesario realizar estudios a nivel nacional para conocer la incidencia, prevalencia y de esta forma dar un peso más real a esta problemática, para poder destinar recursos necesarios de forma más estratégica.

Se debe implementar mejoras, especialmente para el tratamiento de esta enfermedad, tanto a nivel médico como a nivel intervencionista, ya que en este momento el arsenal terapéutico es excesivamente limitado.

Bibliografía

- An, J., Nam, Y., Cho, H., Chang, J., Kim, D.-K., & Lee, K. S. (2022). Acute Pulmonary Embolism and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Clinical and Serial CT Pulmonary Angiographic Features. *Journal of Korean Medical Science*, 37(10), e76. <https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e76>
- Banaszkiewicz, M., Kurzyna, P., Kubikowska, N., Mucha, M., Rudnik, A., Gąsecka, A., Pietrasik, A., Grabowski, M., Jaguszewski, M. J., Kasprzyk, P., Kędzierski, P., Ciećwierz, D., Żuk, G., Szwed, P., Piłka, M., Florczyk, M., Kurzyna, M., & Darocha, S. (2023). Emerging Role of Balloon Pulmonary Angioplasty in Chronic Thromboembolic Pulmonary Disease-Insights from the 2022 ESC Guidelines.
- Barati, S., Amini, H., Ahmadi, Z. H., Dastan, A., Sharif Kashani, B., Eskandari, R., & Dastan, F. (2023). Evaluating the efficacy and safety of rivaroxaban as a warfarin alternative in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients undergoing pulmonary endarterectomy: A randomized clinical trial. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 42(2), 139-144. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2021.09.023>
- Barnes, H., Brown, Z., Burns, A., & Williams, T. (2019). Phosphodiesterase 5 inhibitors for pulmonary hypertension. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1(1), CD012621. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012621.pub2>
- Benza, R. L., Farber, H. W., Frost, A., Grünig, E., Hoeper, M. M., Busse, D., Meier, C., Nikkho, S., & Ghofrani, H.-A. (2018). REVEAL risk score in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension receiving riociguat. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 37(7), 836-843. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.02.015>
- Bonderman, D., Wilkens, H., Wakounig, S., Schäfers, H.-J., Jansa, P., Lindner, J., Simkova, I., Martischnig, A. M., Dudczak, J., Sadushi, R., Skoro-Sajer, N., Klepetko, W., & Lang, I. M. (2009). Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 33(2), 325-331.

<https://doi.org/10.1183/09031936.00087608>

- Boon, G. J. A. M., Ende-Verhaar, Y. M., Beenen, L. F. M., Coolen, J., Delcroix, M., Golebiowski, M., Huisman, M. V., Mairuhu, A. T. A., Meijboom, L. J., Middeldorp, S., Pruszczyk, P., van Rooden, C. J., Vonk Noordegraaf, A., Kroft, L. J. M., & Klok, F. A. (2022). Prediction of chronic thromboembolic pulmonary hypertension with standardised evaluation of initial computed tomography pulmonary angiography performed for suspected acute pulmonary embolism. *European Radiology*, *32*(4), 2178-2187. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-08364-0>
- Boucly, A., Weatherald, J., Savale, L., Jaïs, X., Cottin, V., Prevot, G., Picard, F., de Groote, P., Jevnikar, M., Bergot, E., Chaouat, A., Chabanne, C., Bourdin, A., Parent, F., Montani, D., Simonneau, G., Humbert, M., & Sitbon, O. (2017). Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *The European Respiratory Journal*, *50*(2), 1700889. <https://doi.org/10.1183/13993003.00889-2017>
- Bunclark, K., Newnham, M., Chiu, Y.-D., Ruggiero, A., Villar, S. S., Cannon, J. E., Coghlan, G., Corris, P. A., Howard, L., Jenkins, D., Johnson, M., Kiely, D. G., Ng, C., Screatton, N., Sheares, K., Taboada, D., Tsui, S., Wort, S. J., Pepke-Zaba, J., & Toshner, M. (2020). A multicenter study of anticoagulation in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, *18*(1), 114-122. <https://doi.org/10.1111/jth.14649>
- Burmeister, C., Ghazaleh, S., Beran, A., Patel, N. J., Khokher, W., Bhuta, S., Mhanna, M., Eltahawy, E., & Assaly, R. (2023). Head-to-head Comparison Between Direct Oral Anticoagulants and Vitamin K Antagonists for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Problems in Cardiology*, *48*(8), 101232. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101232>
- Cannon, J. E., Su, L., Kiely, D. G., Page, K., Toshner, M., Swietlik, E., Treacy, C., Ponnaberanam, A., Condliffe, R., Sheares, K., Taboada, D., Dunning, J., Tsui, S., Ng, C., Gopalan, D., Screatton, N., Elliot, C., Gibbs, S., Howard, L., ... Pepke-Zaba,

- J. (2016). Dynamic Risk Stratification of Patient Long-Term Outcome After Pulmonary Endarterectomy: Results From the United Kingdom National Cohort. *Circulation*, *133*(18), 1761-1771.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019470>
- Capone, C., Valentini, A., Spinillo, S. L., Klersy, C., Celentano, A., Pin, M., Monterosso, C., Dore, R., Bassi, E. M., Zacchino, M., Rodolico, G., Corsico, A. G., Preda, L., Ghio, S., & D'Armini, A. M. (2021). Radiological differences between chronic thromboembolic pulmonary disease (CTEPD) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *European Radiology*, *31*(8), 6230-6238.
<https://doi.org/10.1007/s00330-020-07556-4>
- Castro, M. A., Piloto, B., Dos Santos Fernandes, C. J. C., Jardim, C., Filho, W. S., Oleas, F. G., Alves, J. L., Morinaga, L. T. K., Hoette, S., Filho, M. T., Filho, O. F., Jatene, F. B., & Souza, R. (2020). Use of medical therapies before pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients with severe hemodynamic impairment. *PloS One*, *15*(5), e0233063.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233063>
- Chen, X., Zhai, Z., Huang, K., Xie, W., Wan, J., & Wang, C. (2018). Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systemic review and meta-analysis. *The Clinical Respiratory Journal*, *12*(6), 2065-2074. <https://doi.org/10.1111/crj.12774>
- D'Alto, M., Di Maio, M., Romeo, E., Argiento, P., Blasi, E., Di Vilio, A., Rea, G., D'Andrea, A., Golino, P., & Naeije, R. (2022). Echocardiographic probability of pulmonary hypertension: A validation study. *The European Respiratory Journal*, *60*(2), 2102548.
<https://doi.org/10.1183/13993003.02548-2021>
- Dardi, F., Boucly, A., Benza, R., Frantz, R., Mercurio, V., Olschewski, H., Rådegran, G., Rubin, L. J., & Hoeper, M. M. (2024). Risk stratification and treatment goals in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*.
<https://doi.org/10.1183/13993003.01323-2024>

- Dardi, F., Rotunno, M., Guarino, D., Suarez, S. M., Niro, F., Loforte, A., Taglieri, N., Ballerini, A., Magnani, I., Bertozzi, R., Donato, F., Martini, G., Manes, A., Saia, F., Pacini, D., Galiè, N., & Palazzini, M. (2023). Comparison of different treatment strategies in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A single centre real-world experience. *International Journal of Cardiology*, *391*, 131333.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.131333>
- D'Armini, A. M., Morsolini, M., Mattiucci, G., Grazioli, V., Pin, M., Valentini, A., Silvaggio, G., Klersy, C., & Dore, R. (2014). Pulmonary endarterectomy for distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, *148*(3), 1005-1011; 1012.e1-2; discussion 1011-1012.
<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.06.052>
- Darocha, S., Araszkievicz, A., Kurzyna, M., Banaszkievicz, M., Jankiewicz, S., Dobosiewicz, A., Sławek-Szmyt, S., Janus, M., Grymuza, M., Pietrasik, A., Mularek-Kubzdela, T., Kędzierski, P., Pietura, R., Zieliński, D., Biederman, A., Lesiak, M., & Torbicki, A. (2021). Balloon Pulmonary Angioplasty in Technically Operable and Technically Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Journal of Clinical Medicine*, *10*(5), 1038. <https://doi.org/10.3390/jcm10051038>
- De Perrot, M., Gopalan, D., Jenkins, D., Lang, I. M., Fadel, E., Delcroix, M., Benza, R., Heresi, G. A., Kanwar, M., Granton, J. T., McInnis, M., Klok, F. A., Kerr, K. M., Pepke-Zaba, J., Toshner, M., Bykova, A., D'Armini, A. M., Robbins, I. M., Madani, M., ... Auger, W. R. (2021). Evaluation and management of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension—Consensus statement from the ISHLT. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, *40*(11), 1301-1326.
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.07.020>
- Delcroix, M., Pepke-Zaba, J., D'Armini, A. M., Fadel, E., Guth, S., Hoole, S. P., Jenkins, D. P., Kiely, D. G., Kim, N. H., Madani, M. M., Matsubara, H., Nakayama, K., Ogawa, A., Ota-Arakaki, J. S., Quarck, R., Sadushi-Kolici, R., Simonneau, G., Wiedenroth, C. B., Yildizeli, B., ... Lang, I. M. (2024). Worldwide CTEPH Registry: Long-Term Outcomes

- With Pulmonary Endarterectomy, Balloon Pulmonary Angioplasty, and Medical Therapy. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.068610>
- Delcroix, M., Staehler, G., Gall, H., Grünig, E., Held, M., Halank, M., Klose, H., Vonk-Noordegraaf, A., Rosenkranz, S., Pepke-Zaba, J., Opitz, C. F., Gibbs, J. S. R., Lange, T. J., Tsangaris, I., Huscher, D., Pittrow, D., Olsson, K. M., & Hoeper, M. M. (2018). Risk assessment in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *The European Respiratory Journal*, *52*(5), 1800248. <https://doi.org/10.1183/13993003.00248-2018>
- Delcroix, M., Torbicki, A., Gopalan, D., Sitbon, O., Klok, F. A., Lang, I., Jenkins, D., Kim, N. H., Humbert, M., Jais, X., Noordegraaf, A. V., Pepke-Zaba, J., Brénot, P., Dorfmueller, P., Fadel, E., Ghofrani, H.-A., Hoeper, M. M., Jansa, P., Madani, M., ... Simonneau, G. (2021). ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, *57*(6). <https://doi.org/10.1183/13993003.02828-2020>
- Dong, T.-X., Zhu, Q., Wang, S.-T., Wang, Y.-H., Li, G.-Y., Kong, F.-X., & Ma, C.-Y. (2023). Diagnostic and prognostic value of echocardiography in pulmonary hypertension: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BMC Pulmonary Medicine*, *23*(1), 253. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02552-y>
- Durrington, C., Hurdman, J. A., Elliot, C. A., Maclean, R., Van Veen, J., Saccullo, G., DeFoneska, D., Swift, A. J., Smitha, R., Hill, C., Thomas, S., Dwivedi, K., Alabed, S., Wild, J. M., Charalampopoulos, A., Hameed, A., Rothman, A. M. K., Watson, L., Hamilton, N., ... Kiely, D. G. (2024). Systematic pulmonary embolism follow-up increases diagnostic rates of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and identifies less severe disease: Results from the ASPIRE Registry. *The European Respiratory Journal*, *63*(3), 2300846. <https://doi.org/10.1183/13993003.00846-2023>
- Ehlken, N., Lichtblau, M., Klose, H., Weidenhammer, J., Fischer, C., Nechwatal, R., Uiker, S., Halank, M., Olsson, K., Seeger, W., Gall, H., Rosenkranz, S., Wilkens, H., Mertens, D., Seyfarth, H.-J., Opitz, C., Ulrich, S., Egenlauf, B., & Grünig, E. (2016). Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in

- patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: A prospective, randomized, controlled trial. *European Heart Journal*, 37(1), 35-44. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv337>
- Ende-Verhaar, Y. M., van den Hout, W. B., Bogaard, H. J., Meijboom, L. J., Huisman, M. V., Symersky, P., Vonk-Noordegraaf, A., & Klok, F. A. (2018). Healthcare utilization in chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, 16(11), 2168-2174. <https://doi.org/10.1111/jth.14266>
- Feinstein, J. A., Goldhaber, S. Z., Lock, J. E., Ferndandes, S. M., & Landzberg, M. J. (2001). Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*, 103(1), 10-13. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.1.10>
- Fernandes, T., Planquette, B., Sanchez, O., & Morris, T. (2016). From Acute to Chronic Thromboembolic Disease. *Annals of the American Thoracic Society*, 13 Suppl 3, S207-214. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201509-619AS>
- G, L., Mb, S., J, B., Fa, K., Ljm, K., Lj, M., Ga, H., A, S., & Rd, R. (2020). CT-Based Biomarkers for Prediction of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension After an Acute Pulmonary Embolic Event. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 215(4). <https://doi.org/10.2214/AJR.19.22541>
- Gabrielly, M., Bourlier, D., Taniguchi, Y., Jevnikar, M., Sekine, A., Boucly, A., Jutant, E.-M., Parent, F., Savale, L., Montani, D., Simonneau, G., Humbert, M., Sitbon, O., & Jais, X. (2018). Initial dual oral combination therapy in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *European Respiratory Journal*, 52(suppl 62). <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.PA3053>
- Gage, B. F., Fihn, S. D., & White, R. H. (2000). Management and dosing of warfarin therapy. *The American Journal of Medicine*, 109(6), 481-488. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(00\)00545-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00545-3)
- Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J.-L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., Simonneau, G., Peacock, A., Vonk Noordegraaf, A., Beghetti, M., Ghofrani, A., Gomez Sanchez, M.

- A., Hansmann, G., Klepetko, W., Lancellotti, P., Matucci, M., McDonagh, T., Pierard, L. A., Trindade, P. T., ... ESC Scientific Document Group. (2016). 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): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*, 37(1), 67-119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
- Gall, H., Hoepfer, M. M., Richter, M. J., Cacheris, W., Hinzmann, B., & Mayer, E. (2017). An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society*, 26(143), 160121. <https://doi.org/10.1183/16000617.0121-2016>
- Gerges, C., Friewald, R., Gerges, M., Shafran, I., Sadushi-Koliçi, R., Skoro-Sajer, N., Moser, B., Taghavi, S., Klepetko, W., & Lang, I. M. (2021). Efficacy and Safety of Percutaneous Pulmonary Artery Subtotal Occlusion and Chronic Total Occlusion Intervention in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation. Cardiovascular Interventions*, 14(8), e010243. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.010243>
- Ghofrani, H.-A., D'Armini, A. M., Grimminger, F., Hoepfer, M. M., Jansa, P., Kim, N. H., Mayer, E., Simonneau, G., Wilkins, M. R., Fritsch, A., Neuser, D., Weimann, G., & Wang, C. (2013). Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *New England Journal of Medicine*, 369(4), 319-329. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209657>
- Ghofrani, H.-A., D'Armini, A. M., Kim, N. H., Mayer, E., & Simonneau, G. (2021). Interventional and pharmacological management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiratory Medicine*, 177. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106293>

- Ghofrani, H.-A., Simonneau, G., D'Armini, A. M., Fedullo, P., Howard, L. S., Jaïs, X., Jenkins, D. P., Jing, Z.-C., Madani, M. M., Martin, N., Mayer, E., Papadakis, K., Richard, D., Kim, N. H., & MERIT study investigators. (2024). Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): Results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet. Respiratory Medicine*, *12*(4), e21-e30.
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00027-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00027-4)
- Gopalan, D., Delcroix, M., & Held, M. (2017). Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Review*, *26*(143).
<https://doi.org/10.1183/16000617.0108-2016>
- Grünig, E., MacKenzie, A., Peacock, A. J., Eichstaedt, C. A., Benjamin, N., Nechwatal, R., Ulrich, S., Saxer, S., Bussotti, M., Sommaruga, M., Ghio, S., Gumbiene, L., Palevičiūtė, E., Jurevičienė, E., Cittadini, A., Stanziola, A. A., Marra, A. M., Kovacs, G., Olschewski, H., ... Johnson, M. (2021). Standardized exercise training is feasible, safe, and effective in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from a large European multicentre randomized controlled trial. *European Heart Journal*, *42*(23), 2284-2295.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa696>
- Guignabert, C., Aman, J., Bonnet, S., Dorfmueller, P., Olschewski, A. J., Pullamsetti, S., Rabinovitch, M., Schermuly, R. T., Humbert, M., & Stenmark, K. R. (2024). Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: Current insights and future directions. *European Respiratory Journal*. <https://doi.org/10.1183/13993003.01095-2024>
- Higuchi, S., Horinouchi, H., Aoki, T., Nishii, T., Ota, Y., Ueda, J., Tsuji, A., Ota, H., Ogo, T., & Fukuda, T. (2022). Balloon Pulmonary Angioplasty in the Management of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc*, *42*(6), 1881-1896.
<https://doi.org/10.1148/rg.210102>
- Hoeper, M. M. (2015). Pharmacological therapy for patients with chronic thromboembolic

pulmonary hypertension. *European Respiratory Review*, 24(136), 272-282.

<https://doi.org/10.1183/16000617.00001015>

Hoeper, M. M. (2018). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: To screen or not to screen? *European Respiratory Journal*, 51(4). <https://doi.org/10.1183/13993003.00440-2018>

Hosokawa, K., Abe, K., Funakoshi, K., Tamura, Y., Nakashima, N., Todaka, K., Taniguchi, Y., Inami, T., Adachi, S., Tsujino, I., Yamashita, J., Minatsuki, S., Ikeda, N., Shimokawahara, H., Kawakami, T., Ogo, T., Hatano, M., Ogino, H., Fukumoto, Y., ... Tsutsui, H. (2023). Long-term outcome of chronic thromboembolic pulmonary hypertension using direct oral anticoagulants and warfarin: A Japanese prospective cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, 21(8), 2151-2162. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.03.036>

Hosokawa, K., Watanabe, H., Taniguchi, Y., Ikeda, N., Inami, T., Yasuda, S., Murohara, T., Hatano, M., Tamura, Y., Yamashita, J., Tatsumi, K., Tsujino, I., Kobayakawa, Y., Adachi, S., Yaoita, N., Minatsuki, S., Todaka, K., Fukuda, K., Tsutsui, H., ... KABUKI Investigators. (2024). A Multicenter, Single-Blind, Randomized, Warfarin-Controlled Trial of Edoxaban in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: KABUKI Trial. *Circulation*, 149(5), 406-409. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067528>

Humbert, M., Farber, H. W., Ghofrani, H.-A., Benza, R. L., Busse, D., Meier, C., & Hoeper, M. M. (2019). Risk assessment in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 53(6). <https://doi.org/10.1183/13993003.02004-2018>

Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, M. M., Badagliacca, R., Berger, R. M. F., Brida, M., Carlsen, J., Coats, A. J. S., Escribano-Subias, P., Ferrari, P., Ferreira, D. S., Ghofrani, H. A., Giannakoulas, G., Kiely, D. G., Mayer, E., Meszaros, G., Nagavci, B., Olsson, K. M., Pepke-Zaba, J., ... Wort, S. J. (2022). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*,

43(38), 3618-3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>

<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.04.080>

Jaïs, X., Brenot, P., Bouvaist, H., Jevnikar, M., Canuet, M., Chabanne, C., Chaouat, A., Cottin, V., Groote, P. D., Favrolt, N., Horeau-Langlard, D., Magro, P., Savale, L., Prévot, G., Renard, S., Sitbon, O., Parent, F., Trésorier, R., Tromeur, C., ... Simonneau, G. (2022). Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): A multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study. *The Lancet Respiratory Medicine*, *10*(10), 961-971.

[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00214-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00214-4)

Jaïs, X., D'Armini, A. M., Jansa, P., Torbicki, A., Delcroix, M., Ghofrani, H. A., Hoeper, M. M., Lang, I. M., Mayer, E., Pepke-Zaba, J., Perchenet, L., Morganti, A., Simonneau, G., & Rubin, L. J. (2008). 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. *Journal of the American College of Cardiology*, *52*(25), 2127-2134. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.059>

Jensen, K. W., Kerr, K. M., Fedullo, P. F., Kim, N. H., Test, V. J., Ben-Yehuda, O., & Auger, W. R. (2009). Pulmonary Hypertensive Medical Therapy in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Before Pulmonary Thromboendarterectomy. *Circulation*, *120*(13), 1248-1254. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.865881>

Jeong, I., Alotaibi, M., Fernandes, T. M., Kim, S., Kerr, K. M., Yang, J., Pretorius, V., Madani, M., & Kim, N. H. (2022). Direct oral anticoagulants in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension and the presence of recent thrombus during pulmonary endarterectomy. *Pulmonary Circulation*, *12*(3), e12110.

<https://doi.org/10.1002/pul2.12110>

Johnson, S., Sommer, N., Cox-Flaherty, K., Weissmann, N., Ventetuolo, C. E., & Maron, B. A. (2023). Pulmonary Hypertension: A Contemporary Review. *American Journal of*

Respiratory and Critical Care Medicine, 208(5), 528-548.

<https://doi.org/10.1164/rccm.202302-0327SO>

Kawakami, T., Matsubara, H., Shinke, T., Abe, K., Kohsaka, S., Hosokawa, K., Taniguchi, Y., Shimokawahara, H., Yamada, Y., Kataoka, M., Ogawa, A., Murata, M., Jinzaki, M., Hirata, K., Tsutsui, H., Sato, Y., & Fukuda, K. (2022). Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MR BPA): An open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 10(10), 949-960. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00171-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00171-0)

Kawakami, T., Ogawa, A., Miyaji, K., Mizoguchi, H., Shimokawahara, H., Naito, T., Oka, T., Yunoki, K., Munemasa, M., & Matsubara, H. (2016). Novel Angiographic Classification of Each Vascular Lesion in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Based on Selective Angiogram and Results of Balloon Pulmonary Angioplasty. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 9(10), e003318. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003318>

Kiely, D. G., Hamilton, N., Wood, S., Durrington, C., Exposto, F., Muzwidzwa, R., Raiteri, L., Beaudet, A., Muller, A., Sauter, R., Pillai, N., Lawrie, A., & ASPIRE consortium. (2024). Risk assessment and real-world outcomes in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Insights from a UK pulmonary hypertension referral service. *BMJ Open*, 14(1), e080068. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-080068>

Kim, N. H., D'Armini, A. M., Delcroix, M., Jaïs, X., Jevnikar, M., Madani, M. M., Matsubara, H., Palazzini, M., Wiedenroth, C. B., Simonneau, G., & Jenkins, D. P. (2024). Chronic thromboembolic pulmonary disease. *European Respiratory Journal*. <https://doi.org/10.1183/13993003.01294-2024>

Kim, N. H., Delcroix, M., Jais, X., Madani, M. M., Matsubara, H., Mayer, E., Ogo, T., Tapson, V. F., Ghofrani, H.-A., & Jenkins, D. P. (2019). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The European Respiratory Journal*, 53(1), 1801915. <https://doi.org/10.1183/13993003.01915-2018>

- Kim, N. H., & Lang, I. M. (2012). Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society*, 21(123), 27-31. <https://doi.org/10.1183/09059180.00009111>
- Kjellström, B., Bouzina, H., Björklund, E., Beaudet, A., Edwards, S. C., Hesselstrand, R., Jansson, K., Nisell, M., Rådegran, G., Sandqvist, A., Wåhlander, H., Hjalmarsson, C., & Söderberg, S. (2022). Five year risk assessment and treatment patterns in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *ESC Heart Failure*, 9(5), 3264-3274. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14033>
- Klok, F. A., Barco, S., Konstantinides, S. V., Dartevielle, P., Fadel, E., Jenkins, D., Kim, N. H., Madani, M., Matsubara, H., Mayer, E., Pepke-Zaba, J., Delcroix, M., & Lang, I. M. (2018). Determinants of diagnostic delay in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from the European CTEPH Registry. *European Respiratory Journal*, 52(6). <https://doi.org/10.1183/13993003.01687-2018>
- Klok, F. A., Couturaud, F., Delcroix, M., & Humbert, M. (2020). Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *The European Respiratory Journal*, 55(6), 2000189. <https://doi.org/10.1183/13993003.00189-2020>
- Klok, F. A., Dzikowska-Diduch, O., Kostrubiec, M., Vliegen, H. W., Pruszczyk, P., Hasenfuß, G., Huisman, M. V., Konstantinides, S., & Lankeit, M. (2016). Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, 14(1), 121-128. <https://doi.org/10.1111/jth.13175>
- Konstantinides, S. V., Meyer, G., Becattini, C., Bueno, H., Geersing, G.-J., Harjola, V.-P., Huisman, M. V., Humbert, M., Jennings, C. S., Jiménez, D., Kucher, N., Lang, I. M., Lankeit, M., Lorusso, R., Mazzolai, L., Meneveau, N., Ní Áinle, F., Prandoni, P., Pruszczyk, P., ... ESC Scientific Document Group. (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the

diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 41(4), 543-603.

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>

Kovacs, G., Bartolome, S., Denton, C. P., Gatzoulis, M. A., Gu, S., Khanna, D., Badesch, D., & Montani, D. (2024). Definition, classification and diagnosis of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*.

<https://doi.org/10.1183/13993003.01324-2024>

Kovacs, G., Berghold, A., Scheidl, S., & Olschewski, H. (2009). Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: A systematic review. *European Respiratory Journal*, 34(4), 888-894. <https://doi.org/10.1183/09031936.00145608>

Kunihara, T., Wilkens, H., Halank, M., Held, M., Nomura, R., Igarashi, T., Sata, F., & Schäfers, H.-J. (2021). Haemodynamic benefit of bridging use of bosentan prior to pulmonary endarterectomy. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, 60(4), 840-847.

<https://doi.org/10.1093/ejcts/ezab137>

Kylhammar, D., Kjellström, B., Hjalmarsson, C., Jansson, K., Nisell, M., Söderberg, S., Wikström, G., & Rådegran, G. (2018). A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39(47), 4175-4181. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx257>

Kyranis, S., Latona, J., Savage, M., Kelly, N., Burstow, D., Scalia, G., & Platts, D. (2016). Tricuspid Regurgitation Velocity in the Assessment of Pulmonary Hypertension: Is it Accurate at All? *Heart, Lung and Circulation*, 25, S257.

<https://doi.org/10.1016/j.hlc.2016.06.597>

Lambert, L., Michalek, P., & Burgetova, A. (2022). The diagnostic performance of CT pulmonary angiography in the detection of chronic thromboembolic pulmonary hypertension-systematic review and meta-analysis. *European Radiology*, 32(11), 7927-7935. <https://doi.org/10.1007/s00330-022-08804-5>

Luijten, D., Talerico, R., Barco, S., Cannegieter, S. C., Delcroix, M., Ende-Verhaar, Y. M.,

- Huisman, M. V., Konstantinidis, S., Mairuhu, A. T. A., Mens, T. E. van, Ninaber, M., Pruszczyk, P., Noordegraaf, A. V., & Klok, F. A. (2023). Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: An updated systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*, *62*(1). <https://doi.org/10.1183/13993003.00449-2023>
- Madani, M. M., Wiedenroth, C. B., Jenkins, D. P., Fadel, E., & de Perrot, M. (2024). Pulmonary Thromboendarterectomy: The Potentially Curative Treatment of Choice for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *The Annals of Thoracic Surgery*, S0003-4975(24)00763-X. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2024.07.052>
- Mahmud, E., Madani, M. M., Kim, N. H., Poch, D., Ang, L., Behnamfar, O., Patel, M. P., & Auger, W. R. (2018). Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Evolving Therapeutic Approaches for Operable and Inoperable Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, *71*(21), 2468-2486. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.009>
- Mandoli, G. E., Landra, F., Chiantini, B., Sciacaluga, C., Pastore, M. C., Focardi, M., Cavigli, L., D'Ascenzi, F., Bernazzali, S., Maccherini, M., Valente, S., Cameli, M., & Henein, M. (2023). Tricuspid Regurgitation Velocity and Mean Pressure Gradient for the Prediction of Pulmonary Hypertension According to the New Hemodynamic Definition. *Diagnostics*, *13*(16), 2619. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13162619>
- Maron, B. A., Hess, E., Maddox, T. M., Opatowsky, A. R., Tedford, R. J., Lahm, T., Joynt, K. E., Kass, D. J., Stephens, T., Stanislawski, M. A., Swenson, E. R., Goldstein, R. H., Leopold, J. A., Zamanian, R. T., Elwing, J. M., Plomondon, M. E., Grunwald, G. K., Barón, A. E., Rumsfeld, J. S., & Choudhary, G. (2016). Association of Borderline Pulmonary Hypertension With Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort: Insights From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program. *Circulation*, *133*(13), 1240-1248. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020207>
- Melon, N. M. M., Martin, M. V., Nieto, S. H., Gonzalez-Trevilla, A. A., Cebada, F. S., Utrilla,

- A. C., Camargo, W. H., Colindres, R. A., Viu, M. M., Gude, M. J. L., Ruiz, R. M., Nuñez, M. P., Ynsaurriaga, F. A., & Subias, P. E. (2023). Effectiveness and Safety of Balloon Pulmonary Angioplasty for the Treatment of Patients with Persistent Pulmonary Hypertension after Pulmonary Endarterectomy. *Journal of Clinical Medicine*, 12(3), 905. <https://doi.org/10.3390/jcm12030905>
- Montané, B. E., Fiore, A. M., Reznicek, E. C., Jain, V., Jellis, C., Rokadia, H., Li, M., Wang, X., Dweik, R., Loh, E., Watkins, A. C., Haddad, F., Amsallem, M., Zamanian, R. T., Perez, V. J., & Heresi, G. A. (2021). Optimal Tricuspid Regurgitation Velocity to Screen for Pulmonary Hypertension in Tertiary Referral Centers. *CHEST*, 160(6), 2209-2219. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.06.046>
- Mullin, C. J., & Klinger, J. R. (2018). Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Heart Failure Clinics*, 14(3), 339-351. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2018.02.009>
- Nagel, C., Benjamin, N., Egenlauf, B., Eichstaedt, C. A., Fischer, C., Palevičiūtė, E., Čelutkienė, J., Harutyunova, S., Mayer, E., Nasereddin, M., Marra, A. M., Grünig, E., & Guth, S. (2021). Effect of Supervised Training Therapy on Pulmonary Arterial Compliance and Stroke Volume in Severe Pulmonary Arterial Hypertension and Inoperable or Persistent Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*, 100(5), 369-378. <https://doi.org/10.1159/000512316>
- Nishihara, T., Shimokawahara, H., Ogawa, A., Naito, T., Une, D., Mukai, T., Niiya, H., Ito, H., & Matsubara, H. (2023). Comparison of the safety and efficacy of balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients with surgically accessible and inaccessible lesions. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 42(6), 786-794. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2023.01.003>
- Ogawa, A., Satoh, T., Fukuda, T., Sugimura, K., Fukumoto, Y., Emoto, N., Yamada, N., Yao, A., Ando, M., Ogino, H., Tanabe, N., Tsujino, I., Hanaoka, M., Minatoya, K., Ito, H., & Matsubara, H. (2017). Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic

Pulmonary Hypertension: Results of a Multicenter Registry. *Circulation*.

Cardiovascular Quality and Outcomes, 10(11), e004029.

<https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004029>

Ogo, T., Shimokawahara, H., Kinoshita, H., Sakao, S., Abe, K., Matoba, S., Motoki, H.,

Takama, N., Ako, J., Ikeda, Y., Joho, S., Maki, H., Saeki, T., Sugano, T., Tsujino, I.,

Yoshioka, K., Shiota, N., Tanaka, S., Yamamoto, C., ... Study Group. (2022).

Selexipag for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The*

European Respiratory Journal, 60(1), 2101694.

<https://doi.org/10.1183/13993003.01694-2021>

Opotowsky, A. R., Hess, E., Maron, B. A., Brittain, E. L., Barón, A. E., Maddox, T. M.,

Alshawabkeh, L. I., Wertheim, B. M., Xu, M., Assad, T. R., Rich, J. D., Choudhary,

G., & Tedford, R. J. (2017). Thermodilution vs Estimated Fick Cardiac Output

Measurement in Clinical Practice: An Analysis of Mortality From the Veterans Affairs

Clinical Assessment, Reporting, and Tracking (VA CART) Program and Vanderbilt

University. *JAMA Cardiology*, 2(10), 1090-1099.

<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.2945>

Pepke-Zaba, J., Delcroix, M., Lang, I., Mayer, E., Jansa, P., Ambroz, D., Treacy, C.,

D'Armini, A. M., Morsolini, M., Snijder, R., Bresser, P., Torbicki, A., Kristensen, B.,

Lewczuk, J., Simkova, I., Barberà, J. A., de Perrot, M., Hoeper, M. M., Gaine, S., ...

Simonneau, G. (2011). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH):

Results from an international prospective registry. *Circulation*, 124(18), 1973-1981.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008>

Pepke-Zaba, J., Ghofrani, H.-A., & Hoeper, M. M. (2017). Medical management of chronic

thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Review*, 26(143).

<https://doi.org/10.1183/16000617.0107-2016>

Phillips, J. J., Straiton, J., & Staff, R. T. (2015). Planar and SPECT ventilation/perfusion

imaging and computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism: A

systematic review and meta-analysis of the literature, and cost and dose comparison.

European Journal of Radiology, 84(7), 1392-1400.

<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.03.013>

- Quadery, S. R., Swift, A. J., Billings, C. G., Thompson, A. A. R., Elliot, C. A., Hurdman, J., Charalampopoulos, A., Sabroe, I., Armstrong, I. J., Hamilton, N., Sephton, P., Garrad, S., Pepke-Zaba, J., Jenkins, D. P., Screatton, N., Rothman, A. M., Lawrie, A., Cleveland, T., Thomas, S., ... Kiely, D. G. (2018). The impact of patient choice on survival in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The European Respiratory Journal*, 52(3), 1800589. <https://doi.org/10.1183/13993003.00589-2018>
- Quan, R., Yang, Y., Yang, Z., Tian, H., Li, S., Shen, J., Ji, Y., Zhang, G., Zhang, C., Wang, G., Liu, Y., Cheng, Z., Yu, Z., Song, Z., Zheng, Z., Cui, W., Chen, Y., Liu, S., Chen, X., ... He, J. (2021). Risk prediction in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *BMC Pulmonary Medicine*, 21(1), 128. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01495-6>
- Reesink, H. J., Surie, S., Kloek, J. J., Tan, H. L., Tepaske, R., Fedullo, P. F., & Bresser, P. (2010). Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 139(1), 85-91. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.03.053>
- Renapurkar, R. D., Bolen, M. A., Shrikanthan, S., Bullen, J., Karim, W., Primak, A., & Heresi, G. A. (2018). Comparative assessment of qualitative and quantitative perfusion with dual-energy CT and planar and SPECT-CT V/Q scanning in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 8(4), 414-422. <https://doi.org/10.21037/cdt.2018.05.07>
- Rosenkranz, S., & Preston, I. R. (2015). Right heart catheterisation: Best practice and pitfalls in pulmonary hypertension. *European Respiratory Review*, 24(138), 642-652. <https://doi.org/10.1183/16000617.0062-2015>
- Ruggiero, A., & Screatton, N. J. (2017). Imaging of acute and chronic thromboembolic disease: State of the art. *Clinical Radiology*, 72(5), 375-388. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2017.02.011>

- Sadushi-Kolici, R., Jansa, P., Kopec, G., Torbicki, A., Skoro-Sajer, N., Campean, I.-A., Halank, M., Simkova, I., Karlocai, K., Steringer-Mascherbauer, R., Samarzija, M., Salobir, B., Klepetko, W., Lindner, J., & Lang, I. M. (2019). Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): A double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 7(3), 239-248. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30367-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30367-9)
- Salazar, A. M., Panama, G., Kim, A. G., Rayamajhi, S., & Abela, G. S. (2024). Clinical outcomes between direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Current Problems in Cardiology*, 49(3), 102377. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2024.102377>
- Savale, L., Benazzo, A., Corris, P., Keshavjee, S., Levine, D. J., Mercier, O., Davis, R. D., & Granton, J. T. (2024). Transplantation, bridging, and support technologies in pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. <https://doi.org/10.1183/13993003.01193-2024>
- Simonneau, G., D'Armini, A. M., Ghofrani, H.-A., Grimminger, F., Jansa, P., Kim, N. H., Mayer, E., Pulido, T., Wang, C., Colorado, P., Fritsch, A., Meier, C., Nikkho, S., & Hoeper, M. M. (2016). Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 4(5), 372-380. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30022-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30022-4)
- Soler, X., Kerr, K. M., Marsh, J. J., Renner, J. W., Hoh, C. K., Test, V. J., & Morris, T. A. (2012). Pilot study comparing SPECT perfusion scintigraphy with CT pulmonary angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 17(1), 180-184. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2011.02061.x>
- Sugimura, K., Fukumoto, Y., Satoh, K., Nochioka, K., Miura, Y., Aoki, T., Tatebe, S., Miyamichi-Yamamoto, S., & Shimokawa, H. (2012). Percutaneous transluminal

pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society, 76(2), 485-488. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-11-1217>

Taboada, D., Pepke-Zaba, J., Jenkins, D. P., Berman, M., Treacy, C. M., Cannon, J. E., Toshner, M., Dunning, J. J., Ng, C., Tsui, S. S., & Sheares, K. K. (2014). Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *European Respiratory Journal*, 44(6), 1635-1645. <https://doi.org/10.1183/09031936.00050114>

Tabuchi, I., Ogawa, A., Shigetoshi, M., Shimokawahara, H., Ito, H., & Matsubara, H. (2023). Low incidence of restenosis after successful balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Cardiovascular Intervention and Therapeutics*, 38(2), 231-240. <https://doi.org/10.1007/s12928-022-00866-y>

Teerapuncharoen, K., & Bag, R. (2022). Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Lung*, 200(3), 283-299. <https://doi.org/10.1007/s00408-022-00539-w>

Ulrich, S., Saxer, S., Hasler, E. D., Schwarz, E. I., Schneider, S. R., Furian, M., Bader, P. R., Lichtblau, M., & Bloch, K. E. (2019). Effect of domiciliary oxygen therapy on exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A randomised, placebo-controlled trial. *The European Respiratory Journal*, 54(2), 1900276. <https://doi.org/10.1183/13993003.002762019>

Wang, L., Wang, M., Yang, T., Wu, D., Xiong, C., & Fang, W. (2020). A Prospective, Comparative Study of Ventilation–Perfusion Planar Imaging and Ventilation–Perfusion SPECT for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Journal of Nuclear Medicine*, 61(12), 1832-1838. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.243188>

Wang, M., Wu, D., Ma, R., Zhang, Z., Zhang, H., Han, K., Xiong, C., Wang, L., & Fang, W. (2020). Comparison of V/Q SPECT and CT Angiography for the Diagnosis of Chronic

Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Radiology*, 296(2), 420-429.

<https://doi.org/10.1148/radiol.2020192181>

- Wiedenroth, C. B., Ghofrani, H. A., Adameit, M. S. D., Breithecker, A., Haas, M., Kriechbaum, S., Rieth, A., Hamm, C. W., Mayer, E., Guth, S., & Liebetrau, C. (2018). Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulmonary Circulation*, 8(3), 2045894018783996. <https://doi.org/10.1177/2045894018783996>
- Wong, C. L., Szydlo, R., Gibbs, S., & Laffan, M. (2010). Hereditary and acquired thrombotic risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood Coagulation & Fibrinolysis: An International Journal in Haemostasis and Thrombosis*, 21(3), 201-206. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e328331e664>
- Yang, J., Madani, M. M., Mahmud, E., & Kim, N. H. (2023). Evaluation and Management of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Chest*, 164(2), 490-502. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.03.029>
- Ym, E.-V., Sc, C., A, V. N., M, D., P, P., At, M., Mv, H., & Fa, K. (2017). Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: A contemporary view of the published literature. *The European Respiratory Journal*, 49(2). <https://doi.org/10.1183/13993003.01792-2016>
- Zhang, L., Bai, Y., Yan, P., He, T., Liu, B., Wu, S., Qian, Z., Li, C., Cao, Y., & Zhang, M. (2021). Balloon pulmonary angioplasty vs. pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Heart Failure Reviews*, 26(4), 897-917. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-10070-w>
- Zhang, Z., Liu, J., Zhen, Y., Liu, X., Xu, M., Ma, J., Wen, J., & Liu, P. (2024). Riociguat as bridging therapy to pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A retrospective cohort study. *Journal of Thoracic Disease*, 16(6), 3540-3552. <https://doi.org/10.21037/jtd-24-48>