

# TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR POSTEMBÓLICA MEDIANTE TÉCNICAS MÍNIMAMENTE INVASIVAS GUIADAS POR IMAGEN

*De Gregorio MA, Laborda A, Higuera T, Bonilla D, Gómez-Arrue J, Medrano J, Mainar A*

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** Aunque la tromboendarterectomía pulmonar quirúrgica (TEPQ) es el tratamiento de elección en la hipertensión arterial crónica de origen tromboembólico, cuando no hay indicación quirúrgica o el paciente rechaza la cirugía se puede recurrir a técnicas endovasculares de mínima invasión (angioplastia y stent) con aceptables resultados.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se trataron 8 pacientes (5 hombres y 3 mujeres) con una media de edad de 62,6 años, clasificados como clase III o IV según la New York Heart Association (NYHA), con una presión arterial pulmonar media  $\geq 40$  mmHg y presión capilar enclavada  $\leq 15$  mmHg e índice de Miller mayor de 0,5. Todos fueron diagnosticados por eco-Doppler cardiaco, angiografía pulmonar, estudio hemodinámico y gammagrafía ventilación-perfusión. Se realizó tratamiento fibrinolítico seguido de angioplastia en todos los casos, y colocación de stent en 3 de ellos. Se realizaron revisiones clínicas a 1, 3, 6 y 12 meses mediante ecografía y gammagrafía.

**RESULTADOS:** El éxito técnico del procedimiento fue del 100%. Se realizó un seguimiento medio de 18,7 meses. Como complicaciones menores se produjeron extrasístoles en 3 de los casos, un hematoma leve en la zona de punción en 1 caso y rectorragia, que remitió sin tratamiento, en otro. Una paciente murió por causa desconocida en 24 h. En todos los casos revisados se produjo mejoría en la clasificación NYHA, mejora hemodinámica observada ecográficamente y mejora morfológica observada en arteriografía y gammagrafía.

**CONCLUSIÓN:** Las técnicas endovasculares de mínima invasión pueden contribuir a la mejora de la hipertensión arterial pulmonar crónica debida a tromboembolismo en la que no es posible otro tratamiento (farmacológico o quirúrgico).

## PALABRAS CLAVE

Mínima invasión, embolismo pulmonar crónico, hipertensión arterial pulmonar.

## SUMMARY

**INTRODUCTION:** Although pulmonary thromboendarterectomy (PTE) is the treatment of choice in chronic pulmonary arterial hypertension of thromboembolic origin, when there is not surgical indication or the patient rejects the surgery, minimally invasive endovascular techniques (angioplasty and stenting) may be used with good results.

**MATERIAL AND METHODS:** 8 patients were treated (5 males, 3 females), with an average age of 62.6 years, classified as class III or IV by the New York Heart Association (NYHA), with an average pulmonary artery pressure  $\geq 40$  mmHg and a pulmonary capillary wedge pressure  $\leq 15$  mmHg and Miller index greater than 0.5. All were diagnosed by US-Doppler, angiography and gammagraphy. Fibrinolytic treatment followed by angioplasty was performed in all cases, and stenting in three of them. One, three six and twelve months follow-up US Doppler and gammagraphy were performed.

**RESULTS:** Technical success of the procedures was 100%. The average follow-up was of 18.7 months. Minor complications: PVCs in three of the cases, uneventful haematoma in a case and rectorrhagia, which resolved without treatment, in other. One patient died of unknown causes 24 h later. In all the followed-up cases an improvement of the NYHA classification, haemodynamic improvement US confirmed and morphologic improvement angiographically and gammagraphically confirmed.

**CONCLUSION:** Minimally invasive endovascular techniques could contribute to an improvement of chronic pulmonary arterial hypertension of thromboembolic origin non treatable by surgery or drugs.

## KEY WORDS

Minimally invasive therapy, chronic pulmonary embolism, pulmonary arterial hypertension.

## INTRODUCCIÓN

El término hipertensión pulmonar describe un estado hemodinámico compartido por muchas condiciones clínicas. Mientras que la denominación *hipertensión arterial pulmonar crónica* ha desaparecido, se mantiene la de *hipertensión arterial pulmonar primaria* (1). En las últimas clasificaciones y consensos internacionales, las debidas a diferentes formas de tromboembolismo se incluyen en el apartado de *hipertensión arterial pulmonar debida a enfermedad tromboembólica o embólica crónica* (2,3). A pesar de que no existe una aceptación universal para definir la hipertensión arterial pulmonar, los National Institutes of Health of Registry in Primary Pulmonary Hipertensión de Estados Unidos la describen como la alteración hemodinámica pulmonar mantenida con una presión arterial pulmonar media mayor o igual a 25 mm de Hg en reposo o mayor o igual de 30 mm Hg en ejercicio, con una presión capilar enclavada menor o igual a 15 mm Hg, y mediante cateterización derecha (2).

La tromboendarterectomía pulmonar quirúrgica (TEPQ) es el tratamiento de elección en la hipertensión arterial crónica de origen tromboembólico. Se han descrito más de 1000 procedimientos con resultados aceptables pero no controlados. Actualmente se considera que la TEPQ es completamente curativa en centros con experiencia y cuando se aplica con criterios de selección correctos (4). La mortalidad postoperatoria y a los 30 días en estudios no controlados oscila entre 7 y 35% (4,5). Cuando el paciente rechaza la cirugía o ésta no es posible, el tratamiento médico y las técnicas endovasculares de mínima invasión constituyen el tratamiento de elección (angioplastia y stent).

Presentamos nuestra experiencia en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar debida a tromboembolismo crónico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Pacientes

Se trata de un estudio descriptivo prospectivo, desarrollado en un sólo centro. Se trataron mediante técnicas endovasculares 8 pacientes. De ellos, 5 eran hombres y 3 mujeres con una edad media 62,6 años (rango 49-73 años). Los criterios de inclusión fueron: edad <80 años, consentimiento informado, clasificación funcional de la New York Heart Association

(NYHA) III ó IV, hipertensión arterial pulmonar media  $\geq 40$  mmHg y presión capilar enclavada  $\leq 15$  mm Hg, diagnóstico mediante angio-TC o angiografía de estenosis u obstrucción de arterias pulmonares principales o lobares por trombosis o embolismo, rechazo o alto riesgo para cirugía (endarterectomía), permeabilidad de acceso de llegada a vena cava inferior o superior. Como criterios de exclusión se contemplaron: contraindicación para la anticoagulación y fibrinólisis, comorbilidad grave con expectación de vida inferior a 1 año.

Para valoración del estado clínico se utilizó la clasificación funcional de la NYHA en la que la clase I, el paciente no presenta síntomas en la actividad ordinaria; en la clase II, el paciente presenta síntomas con la actividad ordinaria y pequeña limitación de la actividad; en la clase III, el paciente tiene menos actividad de la ordinaria y marcada limitación de la actividad y en la clase IV, el paciente presenta síntomas con cualquier actividad e incluso en reposo (6) (Tabla I).

### Método de diagnóstico

A todos los pacientes se les realizó: estudio de trombosis venosa extrapulmonar mediante eco-Doppler cardíaco y de extremidades inferiores, estudio de coagulación y bioquímico. El diagnóstico de embolismo pulmonar se estableció en todos los casos en base a datos morfológicos (angio-TC, excepto en un caso) y funcionales (gammagrafía ventilación-perfusión).

El estudio hemodinámico/angiográfico se realizó mediante cateterización derecha tomando presiones en aurícula, ventrículo y arterias pulmonares, libres y enclavadas, mediante termodilución con catéter Swann-Ganz (Medtronic Ibérica. Madrid. España) El estudio morfológico se realizó mediante catéter curvo pig-tail angulado 145° multi-perforado Optitorque (Terumo. Terumo Europe. Leuven. Belgium) que permitió valorar la situación y morfología de lesiones trombóticas o embólicas en el árbol arterial pulmonar y el grado de obstrucción perfusión vascular (índice de Miller) (Figura 1).

### Tratamiento endovascular

Todos los tratamientos se realizaron en el quirófano de la Unidad de Cirugía Mínimamente Invasiva Guiada por Imagen equipado con arco en C con tecnología digital, reconstrucción espacial 3D y opción de tomografía computarizada en tiempo real (Allura X per FD 20/10. Philips Ibérica. Ma-

#	Diagnóstico	NYHA	Sexo	Edad	Indicación	PAP-pre	I Miller	Evolución (meses)
1	EP+ TVP crónico	III	M	64	No acepta cirugía	42	0,5	13
2	EP crónico	III	H	58	EPOC severo	53	0,7	-
3	EP+ TVP crónica	IV	H	73	Insuficiencia renal	51	0,6	26
4	EP crónico	III	M	66	No acepta cirugía	54	0,8	17
5	EP+TVP crónico	III	H	54	No acepta cirugía	47	0,7	23
6	EP+TVP crónico	IV	M	49	Neoplasia de mama	58	0,7	-
7	EP+TVP crónico	III	H	69	EPOC severo	46	0,6	11
8	EP+TVP crónico	III	H	68	No acepta cirugía	53	0,7	8

Tabla I. Datos más relevantes de los pacientes estudiados. EP: Embolia pulmonar, TVP: Trombosis venosa profunda, NYHA: New York Heart Association, PAP-pre: Presión arterial pulmonar media pre-tratamiento e I Miller: Índice de Miller

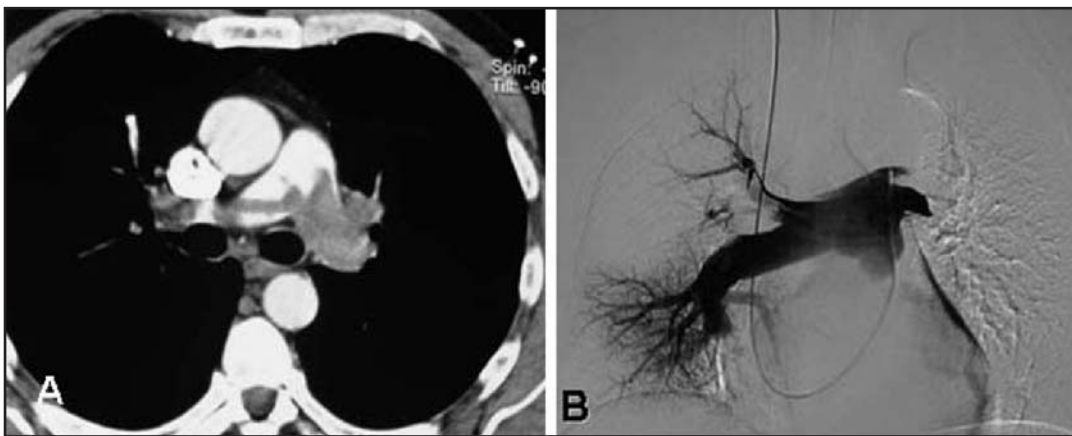


Figura 1. Obstrucción crónica de la arteria pulmonar izquierda y parcial de la arteria pulmonar

drid. España) Se monitorizó la saturación de O<sub>2</sub>, las presiones cruentas y no cruentas así como el electrocardiograma. Se realizó abordaje mediante veno-punción, previa asepsia y anestesia local, de las venas femoral y yugular derechas. La intervención no requirió anestesia general pero se sometió a los pacientes a sedación-analgésica (midazolam 1-5 mg, fentanilo 100-150 µg) y se administró oxigenoterapia a través de cánula nasal a razón de 2-4 L/min.

Una vez realizado el estudio morfológico y hemodinámico, en todos los casos se realizó selectivización de las arterias obstruidas y fragmentación con el propio catéter pig-tail mediante movimientos rotatorios y de introducción-extracción del mismo. Se administraron 250.000 U.I. de uroquinasa a lo largo de todo el procedimiento (20 minutos aproximadamente). En la zona de mayor obstrucción se dejó una perfusión de uroquinasa a razón de 100.000 U.I./h durante 24 horas, con objeto de lisar todo el componente trombotico fresco. Se administró heparina sódica en perfusión ajustando el ATTP (tiempo de tromboplastina parcial activa-

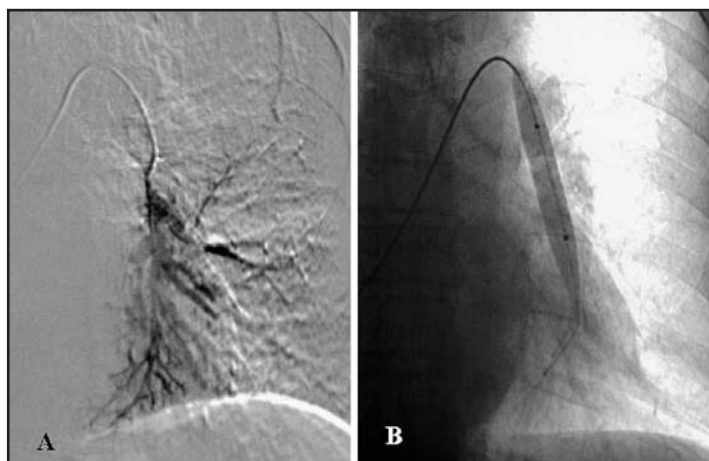


Figura 2. Embolismo pulmonar masivo crónico. A: Se aprecia obstrucción crónica de la arteria lobar inferior izquierda. B: Balón de angioplastia insuflado sobre dicha arteria

do) a 2. En todos los casos se previnieron posibles complicaciones de la fibrinólisis controlando puntos de sangrado y alteraciones de la coagulación. Se prescribió retirar la fibrinólisis ante sangrado por fluidos corporales, aparición de hematomas o trastornos neurológicos y cuando el fibrinógeno disminuyese por debajo de 100 mg/dL. A las 24 horas se realizó dilatación con balón de angioplastia de diferentes diámetros (Advance PTA dilatation catheter. William Cook Europe. Bjaeverakov. Denmark), adaptándose al calibre del vaso nativo (Figura 2). En tres casos, ante el fracaso de la dilatación con balón, se implantaron stents autoexpandibles de nitinol (Zilver vascular stent. William Cook Europe. Bjaeverakov. Denmark) de calibre adaptado al vaso (Figura 3). En todos los casos, durante el primer abordaje se implantó filtro opcional Günther Tulip (William Cook Europe. Bjaeverakov. Denmark) en vena cava inferior con objeto de ser retirado en 3 meses. Finalmente se realizó un último estudio morfológico angiográfico y toma de presiones para valorar el resultado.

#### Seguimiento morfológico/hemodinámico y clínico

Todos los pacientes fueron valorados clínicamente en la consulta de la Unidad de Cirugía Mí-

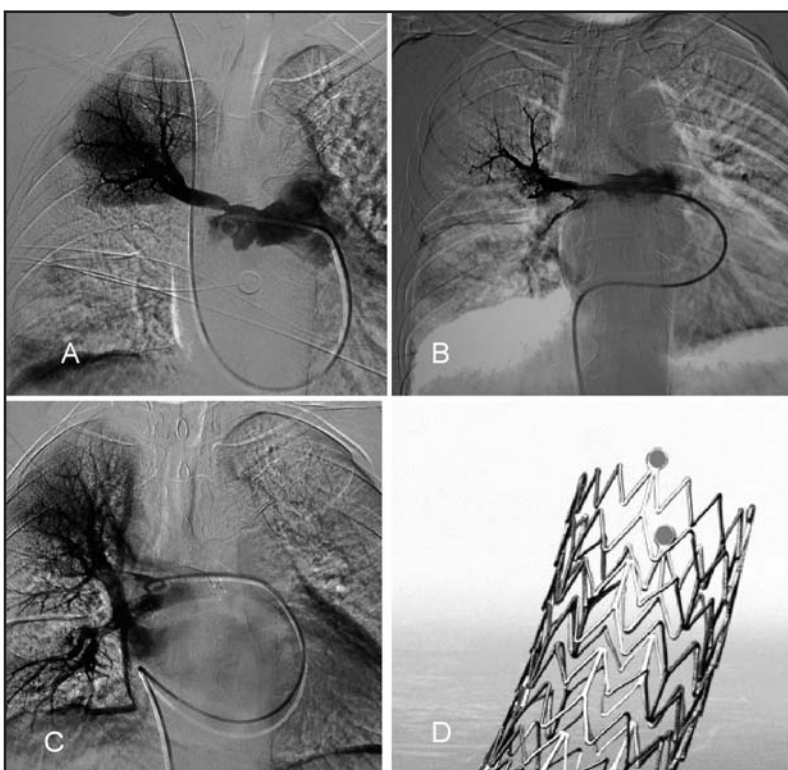


Figura 3. A: Obstrucción de vasos lobares (lobar inferior derecha y lobar inferior izquierda). B: Resultado después de 24 horas de tratamiento con uroquinasa. C: Angioplastia con mal resultado. Implantación de stent tipo Zilver. D: Detalle del stent Zilver

nimamente Invasiva Guiada por Imagen al mes, tres, seis y doce meses y posteriormente anualmente, mediante la valoración funcional NYHA, estudio gammagráfico y ecoDoppler cardíaco para valorar las alteraciones sobre cavidades derechas y estudio de presiones indirectas. En el control de los tres meses coincidiendo con la recuperación del filtro en vena cava inferior se realizó angiografía pulmonar (Figura 4).

## RESULTADOS

La intervención endovascular fue posible en todos los casos (éxito técnico 100%). La manipulación de catéteres y dispositivos en el área cardíaca produjo extrasístoles en tres pacientes que se corrigieron sin necesidad de fármacos ni otras maniobras. Un paciente presentó rectorragia leve en las primeras horas del tratamiento fibrinolítico, lo que obligó la retirada de los fibrinolíticos, pudiéndose completar el tratamiento endovascular. Otro paciente presentó un hematoma moderado en el punto de punción en el cuello tras finalizar el tratamiento fibrinolítico. Dicho hematoma no requirió tratamiento médico especial salvo compresión. Finalmente una paciente falleció de forma súbita con parada cardiorrespiratoria 24 horas después del tratamiento fibrinolítico y la dilatación con balón. Durante la intervención se evidenciaron extrasístoles que cedieron sin tratamiento eléctrico ni farmacológico en la sala de hospitalización. No se evidenciaron signos de hemorragia pero la familia denegó la realización de autopsia. En la tabla II se pueden observar los resultados inmediatos a las 24 horas después del tratamiento farmacológico con uroquinasa y endovascular.

A todos los pacientes se les realizó angioplastia con balón cuyo calibre osciló entre 8 y 14 mm de diámetro. A tres pacientes se les implantó un stent en ramas lobares (2 lobar inferior derecha y 1 lobar inferior izquierda). La dosis media de uroquinasa en 24 horas fue de 2,68 millones de unidades internacionales. A todos los pacientes se les anticoaguló con heparina sódica a dosis intermedias ajustando el ATTP a 2. La clasificación NYHA varió, aunque no muy substancialmente, en las primeras 24 horas. No obstante fue difícil establecer los diferentes rangos con el paciente ingresado en el hospital. La mejoría observada en la presión arterial pulmonar media tras la administración de fibrinolíticos y la angioplastia y/o stent fue de 21.9 mmHg con una muy buena significación clínica

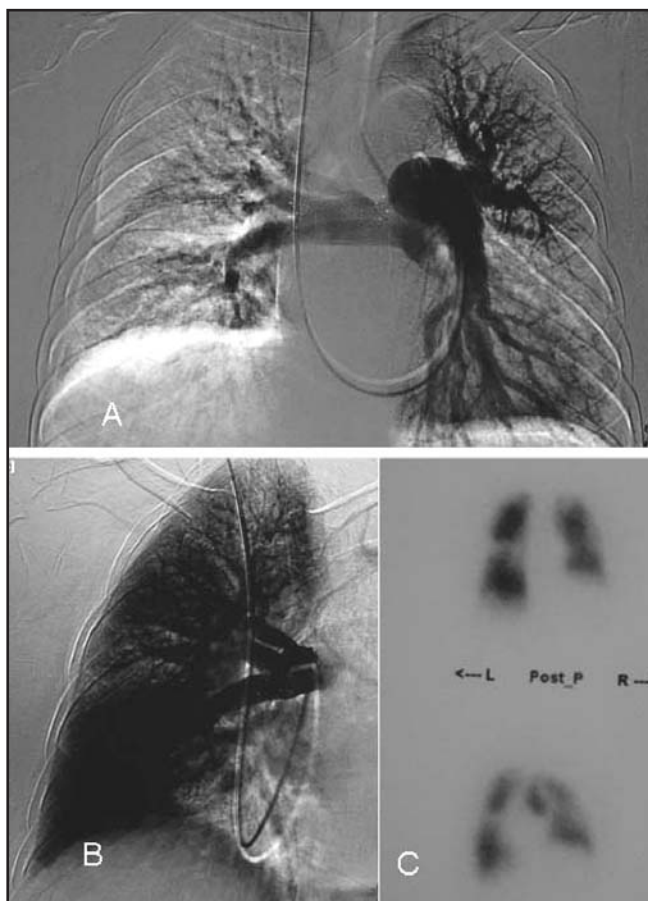


Figura 4. Seguimiento a los 3 meses coincidiendo con la retirada del filtro. Paciente asintomática NYHA I, presión arterial pulmonar media 27 mm Hg. A: Arteriografía de arterias pulmonares en la que se comprueba stent permeable y ramas lobares derechas. B: Angiografía OAD stent y ramas permeables, buena perfusión distal. C: Gammagrafía de perfusión. Aceptable distribución del isótopo con defectos de perfusión segmentarios bilaterales

( $p < 0,001$ ). El índice de Miller bajó a 0,26 mejorando 0,37 puntos lo que también fue significativo ( $p < 0,001$ ).

Todos los pacientes fueron remitidos a su domicilio con anticoagulación con dicumarínicos controlados por el servicio de Hematología ajustando su INR (International Normalized Ratio) a 2,5.

El seguimiento realizado en la consulta de la Unidad de Cirugía Mínimamente Invasiva en coordinación con otras unidades clínicas mostró una mejoría clínica objetiva medida en

#	Tratamiento	Dosis UK millonesUI	NYHA		PAP-m		I Miller		Complicaciones
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	
1	ATP+Stent	3.3	III	II	42	31	0,6	0,4	Rectorragia
2	ATP	3.1	III	II	53	28	0,8	0,3	Extrasístoles
3	ATP+Stent	2.8	IV	III	51	29	0,7	0,2	NO
4	ATP	3.2	III	II	54	25	0,6	0,1	Extrasístoles
5	ATP	2.7	III	I	47	29	0,7	0,3	Pequeño hematoma en punto de punción
6	ATP	3.2	IV		58	31	0,6	0,4	Extrasístoles Muerte súbita
7	ATP	3.2	III	II	46	26	0,5	0,2	NO
8	ATP+stent	3.3	III	I	53	30	0,6	0,2	NO

Tabla II. Resultados tras el tratamiento fibrinolítico y endovascular. ATP: Angioplastia con balón. Dosis UK: Dosis de uroquinasa. Millones de UI: millones de unidades internacionales. NYHA: New York Heart Association, PAP m Presión en arteria pulmonar media: I Miller: Índice de Miller

#	Tratamiento	Seguimiento (meses)	NYHA		PAP-m		Gamma grafía Pulmonar V/Q	Evolución clínica
			Pre	Post	Pre	Post		
1	ATP+Stent	36	III	I	42	24	Normal	Mejoría
2	ATP	36	III	II	53	22	Pequeños defectos de perfusión	Mejoría
3	ATP+Stent	25	IV	III	51	33	Defectos de perfusión	Pocos cambios
4	ATP	21	III	II	54	24	Pequeños defectos de perfusión	Mejoría
5	ATP	20	III	I	47	21	Normal	Mejoría
6	ATP		IV		58			Muerte
7	ATP	12	III	II	46	23	Defectos de perfusión	Mejoría
8	ATP+stent	11	III	I	53	21	Pequeños defectos de perfusión	Mejoría

Tabla III. Resultados en el seguimiento de los pacientes

la clasificación NYHA, mejoría hemodinámica medida en eco-Doppler y mejoría morfológica observada en la arteriografía y en la gammagrafía pulmonar de perfusión. La media de seguimiento fue de 18,7 meses (rango 11-36 meses). Seis pacientes mostraron una franca mejoría clínica rebajando su grado en la clasificación NYHA. La presión arterial pulmonar media medida por eco-Doppler bajó a 24 mm Hg lo que supuso una mejora significativa de 25.4 mm Hg ( $p < 0,005$ ). La gammagrafía pulmonar fue normal en dos pacientes, en tres se apreciaron pequeños defectos de perfusión difusos y en dos los defectos fueron de mayor entidad. En la arteriografía pulmonar realizada a los tres meses en 6 pacientes se observó franca mejoría, como se muestra en la figura 4. Se retiraron por vía yugular seis de los siete filtros a los tres meses, sin complicaciones. Uno requirió una fuerza superior a la normal por encontrarse el garfio superior incluido en la pared de la vena cava. Un filtro no se retiró por presentar nuevo episodio de trombosis venosa profunda y rechazar su retirada el propio paciente.

## DISCUSIÓN

No se conoce la incidencia de hipertensión arterial pulmonar después de un episodio de tromboembolismo pulmonar. Se ha considerado como una complicación rara cifrada entre el 0.1-0.5% (7). Incluso algunos autores han especulado con la posibilidad de que este tipo de hipertensión no estuviera relacionado con el embolismo pulmonar (8). En más del 90% de los embolismos pulmonares que sobreviven a los 30 días se constata una normalización de los valores hemodinámicos, por lo que se ha mantenido que la embolia de pulmón como causa de hipertensión pulmonar debía ser un acontecimiento raro (7). No obstante, Vittorio Pengo et al. (9) han reportado en un estudio multicéntrico que la incidencia acumulada de hipertensión crónica debida a tromboembolismo podría alcanzar el 3.8% en un seguimiento a 8 años. Los resultados de este estudio han demostrado que la hipertensión pulmonar debida a embolismo crónico no es tan excepcional como se pensaba (8).

En el diagnóstico y manejo de esta enfermedad deben estar involucrados muchos especialistas (cardiólogos, neumólogos, radiólogos, cirujanos e intervencionistas).

El diagnóstico se realiza en base a la sospecha clínica mediante la ecocardiografía que establece el grado de hiperten-

sión arterial (1). La gammagrafía ventilación/perfusión reconoce el origen tromboembólico de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Una gammagrafía normal excluye el diagnóstico de HAP debida a embolismo pulmonar (1). La confirmación, la gravedad y el pronóstico se realizan en el estudio angiográfico morfológico y hemodinámico. La evaluación se complementa con estudio TC de tórax y función respiratoria. En nuestro caso a todos los pacientes se les realizó ecocardiografía Doppler, gammagrafía ventilación-perfusión, espirometría, radiografía simple y TC de tórax, ecografía Doppler de extremidades así como estudio de coagulación. Todos los pacientes nos fueron remitidos desde diferentes unidades clínicas (neumología y cardiología) una vez fue rechazada la opción quirúrgica.

El tratamiento de elección en la hipertensión arterial pulmonar debida a tromboembolismo pulmonar es la cirugía (1-5). La tromboendarterectomía fue sugerida hace más de 40 años por el grupo de San Diego (10). Desde entonces se han realizado más de 2000 intervenciones quirúrgicas con unas tasas de morbi-mortalidad aceptable que oscila entre 7-35% en dependencia de la experiencia del grupo quirúrgico (4,5,11). La mejoría es tan evidente que algunos autores cuestionan otros tratamientos (11). La técnica consiste en la práctica de una endarterectomía de las arterias pulmonares en la que se extrae no sólo el material trombótico organizado sino también la capa media de la arteria (4). Los resultados post-cirugía muestran un descenso significativo en las presiones de 45-50 mmHg de media a 20-25 mmHg y mejoras significativas en el índice cardíaco (12-16). Similares resultados se aprecian en cuanto al cambio en el estadio de la clasificación NYHA con mejorías clínicas en más del 70% (17). La ACCP (American College of Chest Physicians) en su quinta recomendación del tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar debida a tromboembolismo pulmonar establece, para los pacientes en los que no sea posible la endarterectomía por rechazarla o por su alto riesgo, tres opciones: tratamiento farmacológico, dilatación con balón y trasplante de pulmón. JA Feinstein et al. (18) en un estudio de angioplastia en 18 pacientes muestra mejoría en la clasificación NYHA de 3,3 a 1,1 y un descenso de 10 mmHg en la presión arterial pulmonar media. Reñeren tan sólo una muerte como complicación debida edema de reperfusión. Nuestros resultados son superponibles a los descritos por Feinstein et al. (18) utilizando dilatación con balón de angioplastia pero con distinta técnica. Ninguno de

nuestros pacientes presentó edema de reperfusión, si bien se desconoce la causa de la muerte del paciente número 6. Todos los pacientes en nuestra serie fueron tratados con fibrinolíticos 24 horas previas a la dilatación con balón o stent. El objetivo de este tratamiento se basaría en la teoría no probada que la uroquinasa actuaría sobre el material trombótico más actual acumulado sobre el trombo organizado (19). Por otra parte nosotros hemos utilizado stent cuando la angioplastia no fue satisfactoria o fracasó. Existen antecedentes de uso de stent para recanalizar la obstrucción arterial aguda por embolismo pero en nuestro conocimiento es la primera vez que se utilizan para tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. En este sentido es interesante y abre muchos caminos la aportación de Schmitz-Rode T et al. (21) que utilizan un

stent temporal para recanalizar un embolismo masivo oclusivo sin posibilidad de anticoagulación.

Finalmente, no existen datos suficientes para evaluar la eficacia de filtros de vena cava inferior para evitar la reembolización ni del uso de anticoagulación de por vida (4). Nosotros hemos optado por utilizar filtros temporales durante tres meses para evitar el reembolismo en los primeros momentos y utilizar anticoagulación de por vida (22). Como conclusión opinamos que las técnicas endovasculares de Mínima Invasión pueden contribuir a la mejora de la hipertensión arterial pulmonar crónica debida a tromboembolismo en los que no es posible otros tratamiento (farmacológico o quirúrgico). Serían necesarias series prospectivas con mayor número de pacientes.

## REFERENCIAS

1. Rubin LJ. Diagnosis and Management of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based. Clinical Practice Guidelines Chest 2004;126:7S-10S.
2. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky E; Brundage BH, Detr KM et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107:216-223.
3. Rubin LJ, Barst RJ, Kaiser LR, et al. ACCP consensus statement: primary pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 104:236-250.
4. Doyle RM; McCrory D, Channick RN, Simonneau G, Cont J. Surgical Treatments/Interventions for Pulmonary Arterial Hypertension. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004;126:63S-71S.
5. Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, et al. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:523-528.
6. American Heart Association 1994. Revisions to Classification of functional Capacity and objective Assessment of patients with Disease of the heart. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the heart and great vessels (Little, Brown & Co) New York City Affiliate 1994.
7. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345:1465-1472.
8. Lang IM Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension -Not So Rare after All *N Engl J Med* 2004; 350: 2236-2238.
9. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism *N engl J Med* 2004;350: 2257-2264.
10. Moser KM, Houk VN, Jones RC, Hufnagel CC. Chronic, massive thrombotic obstruction of the pulmonary arteries: analysis of four operated cases. *Circulation* 1965;32: 377-85.
11. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Menেকে GR, Thistlewaite PA, Kerr KM et al.. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:1457-64.
12. Pitton MB, Dubeer C, Mayer E, et al. Hemodynamic effects of nonionic contrast bolus injection and oxygen inhalation during pulmonary angiography in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1996; 94:2485-2491.
13. D'Armini A, Cattadori B, Monterosso C, et al. Pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic hypertension: hemodynamic characteristics and changes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18:696-702.
14. Iwase T, Nagaya N, Ando M, et al. Acute and chronic effects of surgical thromboendarterectomy on exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with chronic thromboembolic hypertension. *Heart* 2001; 86:188-192.

15. Rubens F, Wells P, Bencze S, et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Can Respir J* 2000; 7:49-57.
16. Zoia M, D'Armini A, Beccaria M, et al. Mid term effects of pulmonary thromboendarterectomy on clinical and cardiopulmonary function status. *Thorax* 2002; 57:608-612.
17. Mayer E, Dahm M, Hake U, et al. Mid-term results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1788-1792.
18. Feinstein JA, Goldhaber S, Lock JE, et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 103:10-13.
19. Gregorio MAD, Gimeno MJ, Mainar A, Herrera M, Tobío R, Alfonso R, Medrano J, Fava M: Mechanical and enzymatic thrombolysis for massive pulmonary embolism. *J Vasc Interv Radiol* 2000; 13: 163\_169.
20. Haskal ZJ, Soulen MC, Huettl EA, Palevsky HI, Cope C. Life threatening pulmonary emboli and cor pulmonale: treatment with percutaneous pulmonary artery stent placement. *Radiology* 1994;191: 473-475.
21. Schmitz-Rode T, Verma R, Pfeffer JG, Hilgers RD, Gunther RW. Temporary pulmonary stent placement as emergency treatment of pulmonary embolism: First experimental evaluation *J Am Coll Cardiol*. 2006 15;48(4):812-6.
22. De Gregorio MA, Gamboa P, Bonilla D, Sánchez M, Higuera T, Medrano J et al. Retrieval of Günther Tulip optional vena cava filter 30 days after implantation a prospective clinical study. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:1781-1789.