



## Factores de riesgo de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

David Jiménez<sup>a,b,\*</sup>, Javier Gaudó<sup>a</sup> y Antonio Sueiro<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Neumología. Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>b</sup>Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica  
Tromboembolismo de pulmón  
Factores predisponentes

Aunque la preocupación de la comunidad científica por la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) es cada vez mayor, la patogenia de esta enfermedad no ha sido completamente aclarada, y no se conocen de manera precisa los factores predisponentes para su aparición. Algunos pacientes pueden estar condicionados genéticamente para desarrollar la HPTEC, pero sólo se han descrito algunas mutaciones del fibrinógeno y un aumento de la frecuencia de polimorfismos de los antígenos leucocitarios humanos. En los pacientes con HPTEC, los defectos hereditarios de la coagulación no son más prevalentes que en los controles, con la excepción del factor VIII y de los anticuerpos antifosfolípido. Algunos estudios han analizado diferencias en la expresión del inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1 en el trombo de los pacientes con HPTEC (comparado con los trombos del tromboembolismo pulmonar [TEP] agudo), y sugieren que la trombosis in situ puede contribuir a la persistencia del coágulo y a la progresión de la enfermedad. Algunas características del TEP agudo se han asociado a su progresión a HPTEC; entre ellas, el TEP idiopático, los defectos de perfusión grandes, el TEP masivo, el TEP recurrente, o la hipertensión pulmonar persistente a las 5 semanas del episodio trombótico. Se han descrito diferentes factores clínicos que aumentan el riesgo de HPTEC, como la esplenectomía, las derivaciones ventriculares o las enfermedades inflamatorias crónicas. La terapia tiroidea sustitutiva y el cáncer han emergido como nuevos predictores de HPTEC. La identificación de nuevos factores predisponentes proporcionará claves acerca de los mecanismos patogénicos de la enfermedad y facilitará un diagnóstico precoz y un tratamiento más efectivo.

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

### Risk factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension  
Pulmonary thromboembolism  
Predisposing factors

Although preoccupation with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) among the scientific community is constantly increasing, the pathogenesis of this disease has not been completely elucidated and factors predisposing to its development are not precisely known. Some patients may be genetically conditioned to develop CTEPH, but only a few fibrinogen mutations and an increase in the frequency of polymorphisms of human leukocyte antigens have been described.

Hereditary coagulation defects are no more prevalent in patients with CTEPH than in controls, except for factor VIII and antiphospholipid antibodies. Some studies have analyzed differences in the expression of type 1 tissue plasminogen activator inhibitor in the thrombus of patients with CTEPH (compared with thrombi of acute pulmonary thromboembolism [PTE] ) and suggest that thrombosis in situ can contribute to the persistence of the coagulum and disease progression. Some characteristics of acute PTE have been associated with its progression to CTEPH, such as idiopathic PTE, large perfusion defects, massive PTE, recurrent PTE and pulmonary hypertension persisting at 5 weeks after the thrombotic event. Several clinical factors that increase the risk of CTEPH have been described, such as splenectomy, ventricular shunts, and chronic inflammatory diseases. Thyroid replacement therapy and cancer have also emerged as new predictors of CTEPH. Identification of new predisposing factors will provide clues to the pathogenic mechanisms of the disease and will facilitate early diagnosis and more effective treatment.

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

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [djc\\_69\\_98@yahoo.com](mailto:djc_69_98@yahoo.com) (D. Jiménez).

## Introducción

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) es una enfermedad con una morbimortalidad asociada significativa. Solamente el 30% de los pacientes con una presión pulmonar media (PAPm) superior a 40 mmHg, y sólo el 10% con una PAPm superior a 50 mmHg sobreviven a los 5 años<sup>1</sup>. El episodio desencadenante es la presencia de uno o varios trombos que obstruyen el lecho vascular pulmonar, lo que produce un aumento de la resistencia vascular, hipertensión pulmonar (HP) e insuficiencia cardíaca derecha<sup>1,2</sup>. Sin embargo, cada vez se atribuye un papel mayor a la arteriopatía pulmonar hipertensiva como partícipe en la aparición y en la progresión de esta enfermedad<sup>3</sup>.

Muchos pacientes no manifiestan síntomas (como disnea o hemoptisis) o signos de insuficiencia cardíaca derecha hasta fases tardías de la enfermedad<sup>1,3</sup>. En la mayoría de los casos el tratamiento se realiza cuando la HPTEC está avanzada, lo que empeora el pronóstico. Se ha descrito una supervivencia del 82% al año y del 70% a los 3 años desde el diagnóstico en pacientes no operables, y del 88 y el 76% en pacientes operados ( $p = 0,023$ )<sup>4</sup>. Los pacientes no quirúrgicos experimentaron inicialmente una mejoría funcional que no se mantuvo a los 2 años de seguimiento; en los pacientes quirúrgicos se evidenció una mejoría funcional y hemodinámica con un incremento de 105 m en la prueba de la marcha de 6 min ( $p < 0,001$ ) a los 3 meses<sup>4</sup>. Estos datos ilustran la necesidad de identificar precozmente factores predisponentes para la aparición de esta enfermedad.

Se dispone de una información limitada acerca de los factores de riesgo para el desarrollo de HPTEC. A los efectos de esta revisión, distinguiremos entre factores genéticos, marcadores biológicos y variables clínicas (tabla 1).

## Factores genéticos

Ciertos polimorfismos de nucleótido único pueden predisponer a fenómenos trombóticos arteriales y venosos. La presencia de algunos de estos polimorfismos (como el del fibrinógeno A $\alpha$  Thr312Ala, con la sustitución de treonina por alanina en la posición 312) en pacientes con HPTEC, y también de mutaciones del factor V Leiden, refuerzan la hipótesis embólica de esta enfermedad<sup>5</sup>.

Morris et al<sup>6</sup> analizaron las mutaciones del fibrinógeno en 33 pacientes con HPTEC y las compararon con las de 474 controles con tromboembolismo venoso. En 5 pacientes con HPTEC encontraron 5 variantes del fibrinógeno correspondientes a mutaciones heterocigotas de los genes: B $\beta$  P235L/ $\gamma$  R375W, B $\beta$  P235L/ $\gamma$  Y114H, B $\beta$  P235L, A $\alpha$  L69H y A $\alpha$  R554H (fibrinógenos San Diego I-V). No se identificó ninguna de estas mutaciones entre los controles con enfermedad tromboembólica venosa ( $p < 0,0001$ ). Los análisis funcionales realizados en los pacientes con mutaciones del fibrinógeno demostraron anomalías en la estructura de la fibrina y/o en la lisis. Estos resultados sugieren que, en algunos pacientes, las anomalías en la estructura molecular de la fibrina podrían estar implicadas en el desarrollo de la HPTEC.

Un estudio japonés encontró un aumento de la frecuencia de polimorfismos de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) HLA-B5201 (el 40 frente al 24%) y DPB10202 (el 19 frente al 6%) en pacientes con HPTEC respecto a los controles<sup>7</sup>. En los pacientes portadores de HLA-B5201 y/o DPB10202, la frecuencia de trombosis venosa profunda (TVP) fue significativamente menor que en los otros pacientes. Estas observaciones sugieren que la susceptibilidad y las características clínicas de la HPTEC están controladas, en parte, por los locus HLA-B y HLA-DPB 1.

## Marcadores biológicos

Aunque la trombofilia hereditaria (deficiencia de antitrombina, deficiencia de proteínas C y S, deficiencia de plasminógeno, factor V

**Tabla 1**

Factores predisponentes para hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)

<i>Factores genéticos</i>	
Polimorfismos del fibrinógeno <sup>5,6</sup>	
Polimorfismos de HLA <sup>7</sup>	
<i>Marcadores biológicos</i>	
Factor VIII <sup>9</sup>	
Factor de von Willebrand <sup>9</sup>	
Anticuerpos antifosfolípido/anticoagulante lúpico <sup>8,10</sup>	
Grupo sanguíneo distinto al O <sup>11</sup>	
Lipoproteína A <sup>12</sup>	
Alteraciones estructurales de la fibrina <sup>16</sup>	
Dimetilarginina asimétrica <sup>17</sup>	
BNP <sup>18</sup>	
<i>Factores clínicos</i>	
Edad > 70 años <sup>20,30</sup>	
Edad joven <sup>22</sup>	
Sexo mujer <sup>7</sup>	
PAP > 50 mmHg <sup>20</sup>	
TEP masivo <sup>21,23</sup>	
TEP submasivo <sup>21</sup>	
TEP recurrente <sup>10,22</sup>	
TEP idiopático <sup>22</sup>	
Defectos de perfusión grandes <sup>22</sup>	
Defectos de perfusión persistentes <sup>24</sup>	
Esplenectomía <sup>10,25,26</sup>	
Derivaciones ventrículo peritoneales <sup>10,25</sup>	
Enfermedades inflamatorias crónicas <sup>25</sup>	
Tratamiento tiroideo sustitutivo <sup>10</sup>	
Neoplasia <sup>10</sup>	

BNP: péptido natriurético cerebral; HLA: antígeno leucocitario humano; PAP: presión arterial pulmonar; TEP: tromboembolismo de pulmón.

**Tabla 2**

Frecuencia de trombofilia hereditaria en pacientes y en controles

	AT	PC	PS	FV	FII
HPI	0/64	0/26	0/26	1/64	1/61
HPTEC	0/46	1/46	0/46	3/46	1/40
Controles	0/100	1/100	0/100	3/100	2/100

AT: antitrombina III; PC: proteína C; PS: proteína S; FV: factor V; FII: factor II; HPI: hipertensión pulmonar idiopática; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

Modificada de Wolf et al<sup>8</sup>.

de Leiden, anticuerpos anticardiolipina) constituye un factor de riesgo para la aparición de episodios trombóticos venosos, su prevalencia en pacientes con HPTEC no es diferente a la de los pacientes con HP idiopática o a la de los controles sanos<sup>8</sup> (tabla 2). Sí se ha observado que la concentración plasmática del factor VIII se encuentra elevada (> 230 UI/dl) en el 41% de los pacientes con HPTEC, frente al 5% del grupo control<sup>9</sup>. Valores de factor VIII > 150 UI/dl multiplican por 5 el riesgo de episodios trombóticos venosos. En conjunto, la concentración plasmática media de factor VIII ( $233 \pm 83$  UI/dl) y de antígeno del factor de von Willebrand ( $261 \pm 130$  UI/dl) era mayor en la HPTEC que en pacientes con HP no tromboembólica (factor VIII,  $158 \pm 61$  UI/dl; factor de von Willebrand,  $204 \pm 107$  UI/dl) y que en los controles ( $123 \pm 40$  UI/dl;  $132 \pm 48$  UI/dl) después de ajustar por las covariables edad y sexo. La tromboendarterectomía no redujo los valores de factor VIII, lo que permite hipotetizar que esta alteración tiene una base genética. La proporción de pacientes con anticuerpos antifosfolípido fue significativamente mayor en los pacientes con HPTEC respecto a los pacientes con HP idiopática (el 21,5 frente al 9,5%;  $p < 0,005$ )<sup>8</sup>. Además, los títulos elevados de anticuerpos antifosfolípido se asociaron con la presencia de anticoagulante lúpico en la HPTEC, pero no en la HP idiopática. Estos resultados sugieren que

la fisiopatología de la HPTEC y de la HP idiopática es diferente, y que los títulos bajos de anticuerpos antifosfolípido en la HP idiopática reflejan disfunción endotelial. Un registro europeo ha confirmado que la presencia de anticuerpos antifosfolípido es 4 veces más frecuente en pacientes con HPTEC respecto a pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) precapilar no tromboembólica (odds ratio [OR]: 4,20; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,56-12,21)<sup>10</sup>.

Otros factores de riesgo para la aparición de HPTEC son los grupos sanguíneos distintos al O<sup>11</sup> y los valores elevados de lipoproteína A<sup>12</sup>. El grupo sanguíneo distinto al O se encontró en el 88% de los pacientes con HPTEC, comparado con el 56% en pacientes con HP idiopática. En el registro europeo, los grupos sanguíneos distintos al O fueron 2 veces más frecuentes en los pacientes con HPTEC, respecto a los pacientes con HP de otras etiologías (OR: 2,09; IC del 95%, 1,12-3,94)<sup>10</sup>. Los valores plasmáticos de lipoproteína A fueron significativamente mayores en pacientes con HPTEC, comparado con el grupo con HP idiopática o con los controles sanos (mediana de concentraciones, 26,6 mg/dl, 9,6 mg/dl y 7,2 mg/dl, respectivamente)<sup>12</sup>.

Aunque en el trombo de los pacientes con HPTEC no se han objetivado desequilibrio entre la expresión del activador del plasminógeno y la del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1)<sup>13,14</sup>, algunas evidencias sugieren un aumento en la expresión de PAI-1 y del factor VIII en la superficie de los vasos formados en áreas de trombos no resueltos<sup>15</sup>. Además, la fibrina de los pacientes con HPTEC presenta alteraciones estructurales que la hace más resistente a la lisis<sup>16</sup>.

La dimetilarginina asimétrica (ADMA) (un potente inhibidor endógeno de la sintetasa del óxido nítrico) está elevada en los pacientes con HP idiopática. Skoro-Sajer et al<sup>17</sup> midieron la ADMA en 135 pacientes con HPTEC. Los valores plasmáticos fueron significativamente mayores que en 40 controles (0,62 [0,51-0,73] frente a 0,51 [0,45-0,6] mmol/l; p = 0,0002).

Recientemente, un estudio ha evaluado la utilidad del péptido natriurético cerebral (Nt-proBNP) como marcador preclínico de la HPTEC<sup>18</sup>. De los 49 pacientes evaluados, 7 desarrollaron HPTEC (5 de ellas asintomáticas). Los valores de Nt-proBNP estaban elevados en 6 de los 7 pacientes con HPTEC (sensibilidad del 85,7%; IC del 95%, 48,7-97,4), y fueron normales en 35 de los 42 pacientes sin HPTEC (especificidad del 76,2%; IC del 95%, 61,5-86,5). El valor predictivo positivo fue del 46,1% y el valor predictivo negativo del 97,2%.

## Factores clínicos

Algunos estudios han sugerido un predominio del sexo femenino en pacientes con HPTEC. Jamieson et al<sup>19</sup> encontraron una frecuencia mayor de mujeres en la HPTEC de tipo 3 (afectación vascular distal). Otros autores han encontrado un predominio del sexo femenino en pacientes japoneses sin TYP<sup>7</sup>.

Ribeiro et al<sup>20</sup> estudiaron mediante ecocardiografía transtorácica a 78 pacientes con TEP agudo sintomático durante un período de 1 año. La presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) disminuyó progresivamente hasta alcanzar una fase de meseta a los 38 días. Mediante un modelo de regresión logística múltiple, los autores encontraron que la PAP > 50 mmHg al diagnóstico del TEP (OR: 3,3; IC del 95%, 1,2-9,4) y la edad de más de 70 años (OR: 4,1; IC del 95%, 1,4-12,9) se asociaron a HP persistente al año de seguimiento<sup>20</sup>. Estos hallazgos han sido corroborados en un estudio posterior<sup>21</sup>. Los autores estudiaron 17 pacientes con HPTEC tras un episodio de TEP masivo (n = 1), TEP submasivo (n = 7) o TEP recurrente (n = 9). Después de 18 semanas de anticoagulación (rango, 12-30 semanas), 10 pacientes mostraron una PAPs > 50 mmHg. En estos pacientes, la PAPs se incrementó significativamente en los 6-12 meses posteriores. Por el contrario, en los 7 pacientes con una PAPs < 50 mmHg, no se produjeron incrementos de la PAPs en el seguimiento.

En un estudio prospectivo multicéntrico, Pengo et al<sup>22</sup> estudiaron una cohorte de pacientes con un primer episodio de TEP agudo sin-

tomático. La mediana de seguimiento fue de casi 8 años. La incidencia acumulada de HAP sintomática fue del 1% (IC del 95%, 0,0-2,4%) a los 6 meses, del 3,1% (IC del 95%, 0,7-5,5%) a los 12 meses, y del 3,8% (IC del 95%, 1,1-6,5%) a los 2 años. Los factores asociados a la aparición de HPTEC sintomática fueron: antecedente de enfermedad tromboembólica (OR: 19,0), embolia de causa desconocida (OR: 5,70), defectos de perfusión grandes (OR: 2,22 por decil de decremento en la perfusión) y edad joven (OR: 1,79 por década)<sup>22</sup>. El TEP masivo (definida por una obstrucción del árbol vascular pulmonar mayor del 50%)<sup>23</sup> y la persistencia de defectos grandes de perfusión en las gammagrafías seriadas<sup>24</sup> también se han asociado a la aparición de HPTEC. En los pacientes con TEP masivo se ha descrito una incidencia de HPTEC del 20,2%, a pesar del uso de tratamiento trombolítico<sup>23</sup>.

Varios estudios sugieren una asociación entre la HPTEC y la esplenectomía. Entre 1992 y 2003, Bonderman et al<sup>25</sup> estudiaron 109 pacientes con HPTEC y los compararon con 187 controles con diagnóstico de TEP que no desarrollaron HPTEC. En el análisis multivariante, la esplenectomía (OR: 13; IC del 95%, 2,7-127), las derivaciones ventriculoperitoneales para el tratamiento de la hidrocefalia (OR: 13; IC del 95%, 2,5-129), y las enfermedades inflamatorias crónicas como la osteomielitis y la enfermedad inflamatoria intestinal (OR: 67; IC del 95%, 7,9-8832) fueron predictores independientes de HPTEC. Jais et al realizaron un estudio retrospectivo con 257 pacientes remitidos a un centro especializado en HPTEC<sup>26</sup>. La prevalencia de esplenectomía en pacientes con HPTEC (8,6%) fue significativamente mayor que en pacientes con HP idiopática (n = 276; 2,5%) o en controles con otras enfermedades pulmonares (n = 180; 0,6%). Un estudio prospectivo multicéntrico no confirmó la asociación entre esplenectomía y HPTEC<sup>4</sup>. Sin embargo, el número de pacientes esplenectomizados fue tan sólo del 6,7%, por lo que este resultado se pudo deber a una falta de poder estadístico. Los estudios anatomopatológicos en pacientes con HPTEC secundaria a esplenectomía suelen mostrar lesiones trombóticas de la vasculatura pulmonar distal.

En un registro retrospectivo de pacientes con HPTEC de 3 centros europeos de referencia para tromboendarterectomía, se comparó la información de 687 pacientes diagnosticados de HPTEC con la de pacientes con HAP precapilar no tromboembólica<sup>10</sup>. Las variables asociadas a HPTEC fueron: derivaciones ventriculares para el tratamiento de la hidrocefalia y marcapasos infectados (OR: 76,40; IC del 95%, 7,67-10,51), esplenectomía (OR: 17,87; IC del 95%, 1,56-24,38), antecedente de enfermedad tromboembólica venosa (ETEVE) (OR: 4,52; IC del 95%, 2,35-9,12), ETEVE recurrente (OR: 14,49; IC del 95%, 5,40-43,08), tratamiento tiroideo sustitutivo (OR: 6,10; IC del 95%, 2,73-15,05) y antecedente de neoplasia (OR: 3,76; IC del 95%, 1,47-10,43). La información aportada por este registro confirma los factores de riesgo para HPTEC previamente descritos e identifica el tratamiento tiroideo sustitutivo y el cáncer como nuevos predictores de HPTEC. El tratamiento con levotiroxina aumenta los valores de factor de von Willebrand, lo que podría inducir un estado de hipercoagulabilidad.

## Limitaciones

La identificación de los factores predisponentes para la aparición de HPTEC tiene 2 utilidades principales. En primer lugar, el conocimiento de la evolución del TEP proporcionará claves acerca de la historia natural temprana de la HPTEC, y de los mecanismos fisiopatológicos de la HP en general<sup>27</sup>. En segundo lugar, la selección de poblaciones de riesgo para el desarrollo de HPTEC permitiría implantar programas de cribado precoz en fases asintomáticas (p. ej., mediante ecocardiografía transtorácica o marcadores biológicos).

Sin embargo, esta última aproximación tiene limitaciones. En la mayoría de los pacientes, la HPTEC es el resultado de episodios asintomáticos de ETEVE<sup>28</sup>. Lang estudió 142 pacientes consecutivos con diagnóstico de HPTEC, de los cuales 90 (63%) no habían presentado un episodio tromboembólico sintomático previo. En segundo lugar,

la mayoría de los trabajos publicados han identificado variables asociadas a HPTEC, respecto a pacientes con otras formas de HP. Tercero, la implantación de un programa de cribado precoz requiere la identificación de formas asintomáticas de la enfermedad. En este sentido, sólo 2 trabajos han identificado factores predictores de HPTEC asintomática. En el primer estudio, Dentali et al<sup>29</sup> estudiaron 91 pacientes diagnosticados de un primer episodio de TEP. La prevalencia de HPTEC fue de 8,8% (IC del 95%, 4,5-16,4%). Cuatro de los pacientes con HPTEC se encontraban asintomáticos en el momento del diagnóstico (4,4%; IC del 95%, 2,0-9,3%). En el análisis multivariante, los autores no encontraron ninguna variable asociada al diagnóstico de HPTEC. En el segundo, Martí et al<sup>30</sup> estudiaron la prevalencia de HPTEC (sintomática y asintomática) a los 2 años de seguimiento de pacientes con TEP agudo sintomático. Los autores incluyeron 138 pacientes a los que se realizó una ecocardiografía transtorácica. Se definió la HAP como aquella > 40 mmHg con presencia de TEP residual en la gammagrafía V/Q o en el angioTC de tórax. Se detectó HPTEC en el 21,8% de los pacientes (26/119), de los cuales 13 se encontraban asintomáticos. Sólo la edad incrementó el riesgo de HPTEC (OR: 1,16 por año).

## Conclusiones

La HPTEC es una complicación tardía del TEP más frecuente de lo clásicamente descrito. En la mayoría de los casos el tratamiento se realiza cuando la enfermedad está avanzada, lo que empeora el pronóstico. Se está realizando un registro prospectivo, observacional, multicéntrico en Europa que pretende caracterizar la historia natural de la HPTEC y los factores de riesgo para su aparición<sup>31</sup>. La identificación de estas variables proporcionará claves acerca de sus mecanismos y facilitará un diagnóstico precoz y un tratamiento más efectivo.

## Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:564-7.
2. Dartevielle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Hervé P, de Perrot M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2004;23:637-48.
3. Peacock A, Simonneau G, Rubin L. Controversies, uncertainties and future research on the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:608-14.
4. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs SR, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:1122-7.
5. Suntharalingam J, Goldsmith K, van Marion V, Long L, Treacy CM, Dudbridge F, et al. Fibrinogen A(alpha) Thr312Ala polymorphism is associated with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2008;31:736-41.
6. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, et al. High prevalence of rare fibrinogen mutations in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood.* In press 2009.
7. Tanabe N, Kimura A, Amano S, Okada O, Kasahara Y, Tatsumi K, et al. Association of clinical features with HLA in chronic pulmonary thromboembolism. *Eur Respir J.* 2005;25:131-8.
8. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, Eschwege V, Jaillet H, Meyer D, Simonneau G. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2000;15:395-9.
9. Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J, Weltermann A, Adlbrecht C, Schneider B, et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost.* 2003;90:372-6.
10. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers HJ, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009;33:325-31.
11. Lang I, Kerr K. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:568-70.
12. Ignatescu M, Kostner K, Zorn G, et al. Plasma Lp(a) levels are increased in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost.* 1998;80:231-2.
13. Lang IM, Marsh JJ, Olman MA, Moser KM, Schleef RR. Parallel analysis of tissue-type plasminogen activator and type 1 plasminogen activator inhibitor in plasma and endothelial cells derived from patients with chronic pulmonary thromboemboli. *Circulation.* 2004;90:706-12.
14. Olman MA, Marsh JJ, Lang IM, Moser KM, Binder BR, Schleef RR. Endogenous fibrinolytic system in chronic large-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 1992;86:1241-8.
15. Lang IM, Marsh JJ, Olman MA, Moser KM, Loskutoff DJ, Schleef RR. Expression of type 1 plasminogen activator inhibitor in chronic pulmonary thromboembolism. *Circulation.* 1994;89:2715-21.
16. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, Auger WR, Fedullo PF, Woods VL Jr. Fibrin derived from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension is resistant to lysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1270-5.
17. Skoro-Sajer N, Mittermayer F, Panzenboeck A, Bonderman D, Sadushi R, Hitsch R, et al. Asymmetric dimethylarginine is increased in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:1154-60.
18. Dentali F, Donadini M, Gianni M, Bertolini A, Lonn E, Venco A, et al. Brain natriuretic peptide as a preclinical marker of chronic pulmonary hypertension in patients with pulmonary embolism. *Intern Emerg Med.* 2009;4:123-8.
19. Jamieson SW, Kapelanski DP. Pulmonary endarterectomy. *Curr Probl Surg.* 2000;36:165-252.
20. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, et al. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis. *Circulation.* 1999;99:1325-30.
21. Perrot M, Fadel E, McRae K, Tan K, Slinger P, Paul N, et al. Evaluation of persistent pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Chest.* 2007;132:780-85.
22. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004;350:2257-64.
23. Liu P, Meneveau N, Schiele F, Bassan JP. Predictors of long-term clinical outcome of patients with acute massive pulmonary embolism after thrombolytic therapy. *Chin Med J (Engl).* 2003;116:503-9.
24. Miniati M, Monti S, Bottai M, Scoscia E, Bauleo C, Tonelli L, et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine.* 2006;85:253-62.
25. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Schemper M, Kyrle PA, Schönauer V, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost.* 2005;93:512-6.
26. Jais X, Ios V, Jardim C, Sitbon O, Parent F, Hamid A, et al. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax.* 2005;60:1031-4.
27. Fedullo P, Rubin L, Kerr K, Auger W, Channick R. The natural history of acute and chronic thromboembolic disease: the search for the missing link. *Eur Respir J.* 2000;15:435-7.
28. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: not so rare after all. *N Engl J Med.* 2004;350:2236-8.
29. Dentali F, Donadini M, Gianni M, Bertolini A, Squizzato A, Venco A, Ageno W. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2009;124:256-8.
30. Martí D, Jiménez D, Escobar C, Rodríguez I, Sarrión M, Taboada D, et al. Long-term symptomatic and asymptomatic chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2008;32:174s.
31. Simonneau G, Delcroix M, Mayer E, Lang I, Pepke-Zaba J. First international registry on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2008;32:174s.