

HIPERTENSION PULMONAR TROMBOEMBOLICA CRONICA CON Y SIN SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO

CECILIA COLORIO, ANDREA ROSSI, MARIA TABARES, MARTA MARTINUZZO, GONZALO POMBO, ROBERTO FAVALORO, RICARDO FORASTIERO

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Fundación Favaloro, Buenos Aires

Resumen La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC) está dada por la obstrucción de arterias pulmonares y sus ramas por trombos organizados. El objetivo fue evaluar las características y evolución de la HPTC en pacientes con y sin síndrome antifosfolípido (SAF). Se analizaron retrospectivamente todos los pacientes con HPTC en nuestra institución entre junio de 1993 y junio del 2005. De los 38 pacientes evaluados, 16 tenían SAF (grupo A) y 22 pacientes (grupo B) presentaban estudio de trombofilia normal ($n = 10$) u otras anomalías trombofílicas ($n = 12$). Ambos grupos fueron similares en cuanto a la media de edad (41 vs. 50 años), la clase funcional que presentaban al diagnóstico (81 vs. 100% en clase III-IV), y la presencia de trombosis en otros territorios (31 vs. 27%). El 62.5% de pacientes del grupo A y el 54.5% del grupo B fueron sometidos a tromboendarterectomía pulmonar. La media de seguimiento fue de 45 meses (rango de 0.5 a 144). Al final del mismo todos los pacientes con SAF y todos los pacientes operados estaban en clase funcional I-II. La mediana de supervivencia desde el momento del diagnóstico alcanzó los 59 meses para el grupo A vs. 27 meses en el grupo B ($p = 0.199$). La media de supervivencia del total de los pacientes operados fue de 56 meses para el grupo A vs. 33 meses para el grupo B ($p = 0.08$). En conclusión: Los pacientes con HPTC y SAF tendieron a lograr una mejor supervivencia que los pacientes con HPTC sin SAF. Aquellos con HPTC y SAF que fueron operados lograron mejoría de su clase funcional y tendieron a una mayor supervivencia respecto de los no operados.

Palabras clave: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, síndrome antifosfolípido, anticuerpos antifosfolípidos

Abstract: *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension with and without antiphospholipid syndrome.* Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTE-PH) is defined as the chronic obstruction by organized thrombi in pulmonary artery and their branches causing pulmonary hypertension. The objective is to evaluate features and outcome of CTE-PH in patients with and without coexisting antiphospholipid syndrome (APS). All patients studied at our Institution with CTE-PH between June 1993 and June 2005 were analyzed retrospectively. Sixteen out of 38 patients were APS positive (group A), and 22/38 patients (group B) disclosed normal results ($n = 10$) or other thrombophilic abnormalities ($n = 12$). Results: both groups were similar in age (mean 41 vs. 50 years), NYHA class at diagnosis (81 vs. 100% in III-IV) and the presence of previous or coexistent thrombosis in other territories (31 vs. 27%). Sixty three percent of patients in group A and 55% of patients in group B underwent thromboendarterectomy. The patients were followed during an average of 45 months (0.5-144). At the end of follow up all the APS patients and all the surgical patients were in I-II functional class ($p=0.053$). The median survival from diagnosis was 59 months for group A and 27 months for group B ($p=0.199$). The mean survival of patients who underwent thromboendarterectomy was 56 months for group A vs. 33 months for group B ($p=0.08$). We conclude that patients with CTE-PH and APS disclosed a trend to a better survival than patients with CTE-PH without APS. Those patients with CTE-PH and APS who underwent thromboendarterectomy tended to achieve a better functional class and survival than those who received medical treatment.

Key words: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC) es una complicación que se desarrolla hasta en el 4% de pacientes que han sufrido uno o varios episo-

dios agudos de tromboembolismo de pulmón¹. La enfermedad consiste en la obstrucción crónica por trombos organizados en las arterias pulmonares y sus ramas lobares y/o segmentarias, causando hipertensión pulmonar, aumento de la resistencia vascular pulmonar y falla del ventrículo derecho.

El tratamiento médico de esta entidad está basado en el uso de análogos de las prostaglandinas, bloqueantes cálcicos, sildenafil, bosentan, agentes trombolíticos y drogas anticoagulantes. La mayoría de estas medidas

Recibido: 30-VI-2006

Aceptado: 30-XI-2006

Dirección postal: Dra. Cecilia Colorio, Unidad Hematología, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Fundación Favaloro, Belgrano 1746, 1093 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4378-1311 e-mail: ccolorio@intramed.net.ar

terapéuticas son paliativas y pocas veces modifican el curso natural de la enfermedad. La tromboendarterectomía pulmonar (TEMP), en cambio, es considerada actualmente el tratamiento de elección para pacientes en clase funcional III-IV cuando existe predominio de trombos proximales. Otra alternativa terapéutica quirúrgica es el trasplante de pulmón. Como ya fuera publicado previamente, aproximadamente el 50% de los pacientes con HPTC en nuestra serie, son portadores de anticuerpos antifosfolípidos³. Es de destacar que nuestra prevalencia es mayor que la publicada por las instituciones que centralizan mayor número de pacientes con HPTC en el mundo. Estos centros comunican una prevalencia del orden del 20 al 30%⁴⁻⁸.

Dado que aproximadamente la mitad de nuestros pacientes con HPTC son portadores de síndrome antifosfolípido (SAF) primario, nos planteamos evaluar las características y la evolución de la HPTC en pacientes con y sin SAF. Quisimos además establecer las diferencias en la respuesta al tratamiento de la HPTC entre ambos grupos, o si existe un patrón de comportamiento diferente entre los pacientes que presentan SAF y los que no.

Materiales y métodos

Pacientes

Se analizaron retrospectivamente todos los pacientes estudiados en nuestra institución con diagnóstico de HPTC entre junio de 1993 y junio del 2005 (n = 41). Se excluyeron aquellos con HPTC secundaria a colagenopatías, enfermedad valvular o neoplasia.

Resultaron evaluables 38 pacientes.

Para diagnóstico de HPTC debían reunirse tres criterios:

1. Hemodinámico: una presión sistólica de la arteria pulmonar mayor o igual a 40 mm Hg, una presión pulmonar media mayor o igual a 25 mm Hg y una presión de enclavamiento menor a 12 mm Hg.
2. Centellográfico: los pacientes debían tener un patrón *mismatch* en el centellograma de ventilación/perfusión, con múltiples defectos segmentarios de perfusión.
3. Angiográfico: un patrón de estrechamiento, retículo o bandas con o sin dilatación postestenótica, irregularidades de la íntima, estrechamientos abruptos u oclusión total⁹ del árbol vascular pulmonar.

Todos los pacientes (bajo tratamiento médico y operados) permanecieron anticoagulados desde el momento del diagnóstico con dicumarínicos, con un RIN deseado de 3. Se cambió a heparina endovenosa o subcutánea durante el manejo de situaciones agudas o perioperatorias.

Se definió SAF según los criterios del consenso internacional de Sapporo¹⁰, de 1999.

Diagnóstico de anticuerpos antifosfolípidos

El diagnóstico de anticoagulante lúpico (AL) fue realizado de acuerdo con las normativas de la *Internacional Society of Thrombosis and Hemostasis*¹¹. Para ello utilizamos como pruebas de detección al APTT (PTT-LA, *Diagnostica Stago, Asnieres, Francia*), tiempo de veneno de víbora Russel diluido (dRVVT) con el reactivo *DVVTest (American Diagnostics*

Inc., Connecticut, EE.UU.). Tiempo de tromboplastina diluida (DPT) con una dilución 1:500 de tromboplastina recombinante (*Innovin, Dade Behring, Marburg, Alemania*), y el KCT con caolín al 2% en H₂O destilada. La presencia de un efecto inhibitorio se evaluó mediante ensayos de mezclas en partes iguales del plasma del paciente con plasma preparado con una mezcla de al menos 20 individuos normales. Como pruebas confirmatorias de AL utilizamos el procedimiento de neutralización con lisado de plaquetas en los sistemas de APTT y dPT y el ensayo de *DVV Confirm (American Diagnostics)* en el sistema del dRVVT. Se consideró la presencia de un AL cuando al menos una de las pruebas de screening dio prolongada, se evidenció no corrección en los ensayos de mezcla y al menos una de las pruebas confirmatorias fue positiva¹².

Los anticuerpos anticardiolipina (aCL) se determinaron por el ELISA desarrollado de referencia¹³, utilizando calibradores de *APhL Louisville*. El diagnóstico de SAF se consideró cuando se obtuvieron niveles de aCL > 20 UGPL o MPL. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AL y/o aCL) fue confirmada al menos 12 semanas después del diagnóstico inicial de acuerdo a los criterios del SAF.

Otros estudios de trombofilia

La proteína C fue evaluada por un ensayo cromogénico (*Diagnostica Stago*), la proteína S libre por un ensayo inmuno-turbidimétrico (*Diagnostica Stago*), antitrombina por ensayos cromogénicos (*Chromogenix, Molndal, Suecia*) y la resistencia a la proteína C activada (APCR) por un ensayo coagulante (*Chromogenix*) utilizando previa dilución del plasma del paciente en plasma deficiente en factor V. Los niveles plasmáticos de homocisteína (Hcy) se detectaron por un EIA (*Axis Biochemicals ASA, Oslo, Noruega*). Los anticuerpos anti-factor plaquetario 4 (PF4)/heparina se determinaron mediante un ELISA (*Asserachrom HPIA, Diagnostica Stago*). Los resultados fueron considerados anormales cuando: proteína C < 65%, proteína S < 60%, antitrombina < 80%, APCR < 1.90, e hiperhomocisteinemia cuando los niveles de Hcy eran > 18.2 µM. Los estudios genéticos de factor V Leiden y el polimorfismo 20210AG del gen de la protrombina se realizaron por ensayos de PCR y digestión por enzimas específicas.

Métodos estadísticos

Las diferencias entre grupos fueron comparadas por el test exacto de Fisher para datos categóricos y por ensayos de Mann-Whitney para datos continuos. El método de sobrevivencia de Kaplan-Meier con el test de *log-rank* se utilizó para la comparación de la sobrevivencia entre los diferentes grupos de pacientes analizados. Se consideró significación estadística con una P < 0.05. Todos los cálculos fueron realizados con el *software SPSS* (versión 10.0.1).

Resultados

De los 38 pacientes evaluados 16 tenían SAF (grupo A), y 22 pacientes (grupo B) estudio de trombofilia normal (n = 10) u otras anomalías trombofílicas (n = 12). De este último grupo, 8 tenían hiperhomocisteinemia (rango de Hcy de 19 a 48 µM), uno déficit de proteína C (resultado de 22%), uno déficit de proteína S libre (resultado de 50%), uno con APCR (resultado de 1.76) y un paciente con factor V Leiden heterocigota AG.

TABLA 1.- Características de ambos grupos de pacientes

	Grupo A		Grupo B		p
N	16	-	22	-	-
Media de edad (años, rango)	41	(24 a 65)	50	(24 a 71)	0.485
Relación hombre/mujer	9/7	-	6/16	-	0.098
Clase funcional III-IV al diagnóstico	13/16	(81%)	22	(100%)	0.066
Trombosis venosa profunda	14/16	(87%)	15/22	(68%)	0.017
Trombosis en otros territorios	5/16	(31%)	6/22	(27%)	1.00
Tratamiento quirúrgico	10/16	(62.5%)	12/22	(54.5%)	0.74
TIH	4/16	(25%)	0/22	-	0.025

TIH: trombocitopenia inducida por heparina

Nueve de los 16 pacientes del grupo A (56%) eran positivos para AL y aCL; 2 pacientes sólo tuvieron aCL positivo y 5 pacientes sólo AL positivo.

No hubo diferencias entre ambos grupos en el promedio de edad, el porcentaje de pacientes con clase funcional avanzada al diagnóstico, y la presencia de trombosis previa o concomitante en otros territorios. El grupo B tuvo mayor número de mujeres. Sólo en 4/8 pacientes

portadores de hiperhomocisteinemia se evaluó la variante enzimática termolábil: 2 pac resultaron heterocigotas, 1 paciente homocigota para la metilentetrahidrofolatoreductasa y 1 paciente fue homocigota normal. Todos los pacientes que presentaron hiperhomocisteinemia recibieron tratamiento con ácido fólico y complejo vitamínico B por vía oral. En el grupo A 4/16 pacientes desarrollaron trombocitopenia inducida por heparina y hubo mayor prevalencia de trombosis venosa profunda. Aproximadamente la mitad de los pacientes en ambos grupos fueron tratados quirúrgicamente (Tabla 1). Luego de la cirugía, en los pacientes con SAF (n = 10), la presencia de AL y/o aCL pudo ser reevaluada en 6, y persistió en 5 de ellos. Cuatro pacientes no pudieron ser retesteados (2 fallecieron y 2 se perdieron para seguimiento).

La media de seguimiento fue de 45 meses (rango de 0.5 a 144). Al final del seguimiento, el 100% de los pacientes del grupo A y el 80% de los pacientes del grupo

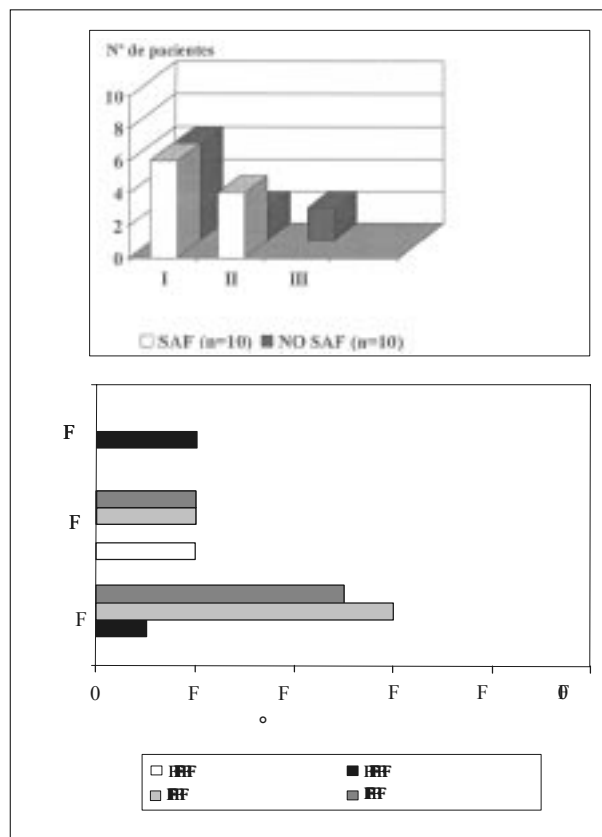


Fig. 1.- Clase funcional al final del seguimiento, pacientes con y sin síndrome antifosfolípido (SAF).

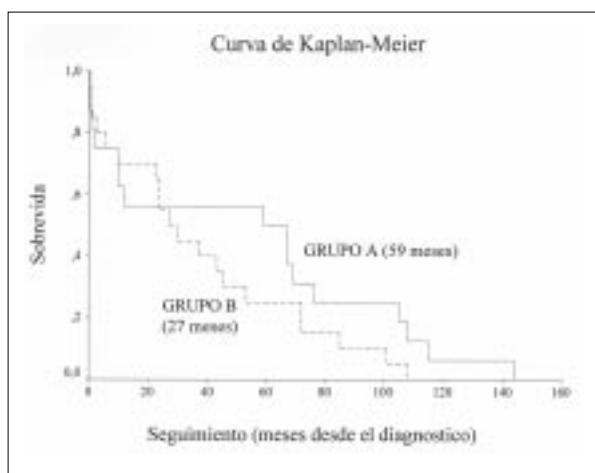


Fig. 2.- Mediana de sobrevida de pacientes con y sin síndrome antifosfolípido (SAF).

TABLA 2.- Mediana de sobrevida en pacientes de Grupos A (con SAF) y B (sin SAF) que recibieron o no tratamiento médico y quirúrgico

	Grupo A Operados		Grupo B Operados	
	Sí (n=10)	No (n=6)	Sí (n=12)	No (n=10)
Mediana de sobrevida	67 meses	12 meses	30 meses	24 meses
p	0.015		0.49	

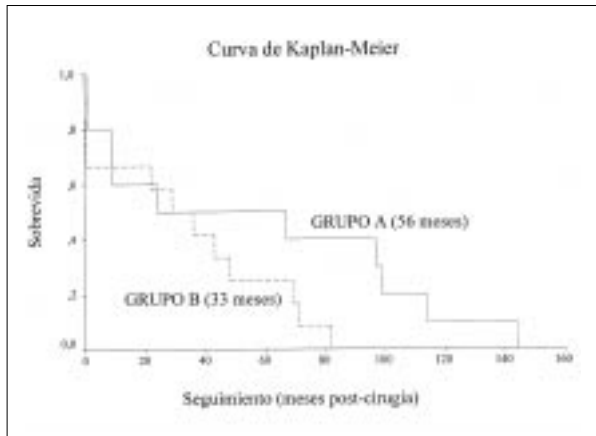


Fig. 3.- Sobrevida media de los pacientes operados.

B estaban en clase funcional I-II. El 100% de los pacientes que habían sido sometidos a tratamiento quirúrgico y el 60% de los que recibieron tratamiento médico estaban en clase funcional I-II al final del estudio (Fig. 1). La mediana de sobrevida desde el diagnóstico (Fig. 2) alcanzó los 59 meses para el grupo de pacientes con SAF, versus 27 meses en el grupo de pacientes sin SAF ($p = 0.199$). En la Tabla 2 se detalla la mediana de sobrevida en los pacientes con y sin SAF que recibieron tratamiento médico y quirúrgico. La media de sobrevida de los pacientes con tratamiento quirúrgico fue de 56 meses en el grupo A vs 33 meses en el grupo B ($p = 0.08$) (Fig. 3).

Discusión

La hipertensión pulmonar crónica comprende un grupo de entidades con características clínicas similares que pueden obedecer a diferentes causas. La mayoría de las veces resulta complicado establecer el mecanismo fisiopatológico subyacente. Probablemente coexistan determinantes genéticos, condiciones ambientales y desórdenes adquiridos capaces de desencadenar esta pa-

tología. Los principales hallazgos sugieren desbalance entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras, inhibidores del crecimiento y factores mitogénicos, y sustancias pro y antitrombóticas¹⁴. Si bien el método diagnóstico patrón para tromboembolismo de pulmón ha sido por años la arteriografía pulmonar, hoy en día también se dispone de otras técnicas menos invasivas y de alta sensibilidad y especificidad, tales como la tomografía axial computada helicoidal o "multisliced" y la angiorresonancia nuclear magnética.

Más del 90% de los pacientes que desarrollan embolia pulmonar aguda resuelven el episodio y normalizan la hemodinamia pulmonar dentro de los 30 días^{15, 16}. Aún no está del todo esclarecido por qué hasta un 4% de pacientes puede pasar a la cronicidad y desarrollar HPTC. Los trombos fibrosos, organizados, que semejan un molde del árbol vascular pulmonar hallados en la HPTC difieren de los trombos rojos frescos que suelen observarse en la embolia pulmonar aguda, sugiriendo que en la fisiopatología de la primera no sólo intervendría la oclusión por trombo proveniente del árbol vascular, sino que también se debería considerar la trombosis *in situ*^{8, 17}, la hiperplasia miointimal, y cierto grado de disfunción endotelial con arteritis local¹⁸. Es por estos múltiples mecanismos fisiopatológicos posibles que algunos autores cuestionan que los episodios repetidos de embolia pulmonar aguda puedan constituir la principal causa de HPTC¹⁹.

Desde el punto de vista anatomopatológico la HPTC se distingue de la hipertensión pulmonar primaria por la presencia de trombos en arterias pulmonares segmentarias y/o en ramas de mayor calibre; mientras que en la segunda entidad sólo es factible el hallazgo de trombosis en la microvasculatura^{20, 21}.

Comunicaciones aisladas relatan anomalías de la fibrinólisis en pacientes con HPTC^{22, 23}, pero el análisis de cultivos de células endoteliales de arterias pulmonares de esos pacientes no ha podido demostrar anomalías en la fibrinólisis o en la respuesta a la estimulación con trombina²⁴. Un estudio más reciente pudo demostrar niveles elevados de factor VIII en el 39% de pacientes

con HPTC²⁵ los cuales permanecían elevados al año de la tromboendarterectomía. Se han descrito también casos aislados de pacientes con HPTC heterocigotas para el factor V Leiden, para la mutación 20210GA del gen de protrombina²⁶ y pacientes con déficit de antitrombina y proteínas C²⁷ y S²⁸.

Sin dudas la anormalidad trombofílica que más frecuentemente se asocia a la HPTC la constituye la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, ya sea con la detección del AL o de los aCL. En un estudio previo, la presencia de altos títulos de AL, aCL y anti β_2 glicoproteína I se observaron en los pacientes con HPTC, mientras que en pacientes con hipertensión pulmonar primaria sólo se hallaron bajos títulos de aCL²⁹. Los centros con mayor número de casos de HPTC publican una prevalencia de AL y/o aCL del orden del 20 al 30%^{4, 8} en estos pacientes. Nuestra prevalencia es mayor³. De los 38 pacientes del estudio, 28 presentaron positividad en los estudios de trombofilia. Creemos que esto es debido a que nuestra institución es centro de derivación de pacientes con diagnóstico de SAF.

Por otro lado, la prevalencia de HPTC en pacientes con diagnóstico de SAF, según un estudio multicéntrico³⁰, es del 1.8 al 3.5%; prácticamente la misma que la de la población general.

En el grupo A de nuestros pacientes (constituido por individuos que reunían criterios para HPTC y para SAF primario) el 56% tuvieron positividad tanto para el AL como para los aCL; esto contrasta con el trabajo de Wolf⁷, en el cual 15/16 pacientes con SAF primario tenían positividad para las dos pruebas de laboratorio.

Tal como fuera descrito en la literatura³¹, algunos pacientes del grupo A presentaron anticuerpos anti PF4-heparina y el 25% tuvo manifestaciones clínicas de trombocitopenia inducida por heparina.

Hasta el momento nosotros sólo hemos podido hallar en la literatura comunicaciones aisladas acerca de la evolución clínica y respuesta al tratamiento quirúrgico en pacientes con HPTC y SAF^{32, 36}. En nuestro estudio los pacientes con HPTC y SAF primario tendieron a lograr una mejor sobrevida que los pacientes con HPTC sin SAF, si bien no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. Esto resulta llamativo, sobre todo considerando el estado protrombótico de base del grupo A.

La sobrevida a 5 años de pacientes con una presión media de la arteria pulmonar por encima de 40 mm de Hg es de aproximadamente el 30%, y sólo del 10% si la presión media supera los 50 mm Hg^{37, 38}. El tratamiento médico de los pacientes con diagnóstico de HPTC (diuréticos, anticoagulantes, drogas inotrópicas) no modifica el pronóstico. La tromboendarterectomía pulmonar es actualmente reconocida como el tratamiento definitivo de la HPTC³⁹. Consiste en la disección y remoción bilateral del material que obstruye la luz y de la túnica media adyacente, de las arterias pulmonares y sus ramas lobares

y segmentarias (20 a 30 en total)^{40, 41}. Este procedimiento quirúrgico disminuye significativamente la resistencia vascular y normaliza la hemodinamia pulmonar. Se lo ha asociado con beneficios clínicos tales como mejoría en la clase funcional y en la calidad de vida de los pacientes, con una mayor sobrevida, y con una mortalidad perioperatoria menor al 10%⁴². Todas las tromboendarterectomías pulmonares en nuestro centro fueron realizadas por el mismo cirujano. No existen hasta la fecha comunicaciones que comparen la evolución de los pacientes postquirúrgicos con y sin SAF. En nuestra serie pudimos establecer que los pacientes con HPTC y SAF operados tendieron a una mayor sobrevida que los no operados. Si bien esta diferencia no revistió significación estadística, pareciera que la tromboendarterectomía pulmonar logra mejores resultados terapéuticos en el grupo de pacientes con SAF, ya que ellos alcanzaron mejor clase funcional y sobrevida respecto de los pacientes sin SAF. No hemos podido hallar hasta el momento una explicación para esta tendencia. Según las observaciones realizadas durante el acto quirúrgico, pareciera que el material obtenido resultara más fácilmente extraíble en los pacientes con SAF.

En lo que respecta al grupo de pacientes sin SAF, no hallamos diferencias en la sobrevida entre los operados y los que recibieron tratamiento médico, si bien los operados alcanzaron una mejoría en su clase funcional.

Bibliografía

1. Pengo V, Lensing A, Prins M, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-64.
2. Moser K, Auger W, Fedullo P. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1735-43.
3. Colorio C, Martinuzzo M, Forastiero R, Pombo G, Adamczuk Y, Carreras L. Thrombophilic factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; 12: 1-6.
4. Simonneau G, Azarian R, Brenot F, et al. Surgical management of unresolved pulmonary embolism: a personal series of 72 patients. *Chest* 1995; 107: 52S-55S.
5. Mayer E, Dahm M, Hake U, et al. Mid-term results of pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1788-92.
6. Ando M, Takamoto S, Okita Y, et al. Operation for chronic pulmonary thromboembolism accompanied by thrombophilia in 8 patients. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1919-24.
7. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000; 15: 395-9.
8. Fedullo P, Auger W, Kerr K, Rubin L. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465-72.
9. Auger W, Fedullo P, Moser K, Buchbinder M, Peterson K. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology* 1992; 182: 393-8.

10. Wilson W, Gharavi A, Koke T, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Report of an International Workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-11.
11. Brandt J, Triplett D, Alving B, et al. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulant: an update. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1185-90.
12. Forastiero R, Cerrato G, Carreras L. Evaluation of recently described tests for detection of the lupus anticoagulant. *Thromb Haemost* 1994; 72: 728-33.
13. Haris E. The Second International Anticardiolipin Standardization Workshop/The Kingston Antiphospholipid Antibody Study (KAPS) Group. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 476-84.
14. Farber H, Loscalzo J. Mechanisms of disease. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1655-65.
15. Secker-Walker R, Jackson J, Goodwin J. Resolution of pulmonary embolism. *BMJ* 1970; 4: 135-9.
16. Lang I. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension-Not so rare after all. *N Engl J Med* 2004; 350: 2236-8.
17. Shure D. Thrombendarterectomy: some unanswered questions. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1253-4.
18. Sakamaki F, Kyotani S, Nagaya N, Sato N, Oya N, Nakanishi N. Increase in thrombomodulin concentrations after pulmonary thromboendarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003; 124: 1305-11.
19. Egermayer P, Peacock A. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J* 2000; 15: 440-8.
20. Anderson E, Simon G, Reid L. Primary and thromboembolic pulmonary hypertension: A quantitative pathologic study. *J Pathol* 1973; 110: 237-93.
21. Rich S, Levitsky S, Brundage B. Pulmonary hypertension from chronic pulmonary thromboembolism. *Ann Intern Med* 1988; 108: 425-34.
22. Olman M, Marsh J, Lang I, Moser K, Binder B, Schleef R. Endogenous fibrinolytic system in chronic large-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1992; 86: 1241-8.
23. Cullis J, Chisholm M, Ackery D. Unresolved pulmonary embolism: the role of fibrinolysis. *Nucl Med Commun* 1993; 14: 4-7.
24. Lang I, Marsh J, Olman M, Moser K, Loskutoff D, Schleef R. Expression of type 1 plasminogen activator inhibitor in chronic pulmonary thromboemboli. *Circulation* 1994; 89: 2715-21.
25. Bonderman D, Turecek P, Jakowitsch J, et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2003; 90: 372-6.
26. Brilakis E, Manginas A, Cokkinos D. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in a patient heterozygous for both factor V Leiden and 20210 prothrombin mutation. *Heart* 2001; 86: 149.
27. Laczika K, Lang I, Quehenberger P, et al. Unilateral chronic thromboembolic pulmonary disease associated with combined inherited thrombophilia. *Chest* 2002; 121: 286-9.
28. Sompradeek S, Fedullo P, Le D. Congenital and acquired thrombophilias in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: A358.
29. Martinuzzo M, Pombo G, Forastiero R, Cerrato G, Colorio C, Carreras L. Lupus anticoagulant, high levels of anticardiolipin, and anti- β_2 -glycoprotein I antibodies are associated with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Reumatol* 1998; 25: 1313-19.
30. Vianna J, Khamashta M, Ordi-Ross J, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: an european multicenter study of 114 patients. *Am J Med* 1994; 96: 3-9.
31. Auger W, Permpikul P, Moser K. Lupus anticoagulant, heparin use, and thrombocytopenia in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a preliminary report. *Am J Med* 1995; 99: 392-6.
32. Luchi M, Asherson R, Lahita R. Primary idiopathic pulmonary hypertension complicated by pulmonary arterial thrombosis. Association with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Reum* 1992; 35: 700-5.
33. Nakagawa Y, Masuda M, Shiihara H, et al. Successful pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension associated with anticardiolipin antibodies: report of a case. *Surg Today* 1992; 22: 548-52.
34. Sandoval J, Amigo M, Barragán R, et al. Primary antiphospholipid syndrome presenting as chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Treatment with thromboendarterectomy. *J Rheumatol* 1996; 23: 772-5.
35. Ando M, Okita Y, Matsukawa R. Chronic pulmonary thromboendarterectomy complicated by antithrombin III deficiency and antiphospholipid syndrome. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 46: 1082-7.
36. Kamezaki F, Tasaki H, Yamanaka A, et al. Successful thromboendarterectomy for severe chronic thromboembolic pulmonary hypertension caused by primary antiphospholipid syndrome. *J UOEH* 2004; 26: 287-94.
37. Jamieson S, Nomura K. Indications for and the results of pulmonary thromboendarterectomy for thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin Vasc Surg* 2000; 13: 236-44.
38. Dármini A, Zanotti G, Vigano M. Pulmonary endarterectomy: the treatment of choice for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ital Heart J* 2005; 6: 861-8.
39. Thistlethwaite P, Madani M, Jamieson S. Pulmonary thromboendarterectomy surgery. *Cardiol Clin* 2004; 22: 467-78.
40. Jamieson S, Kapelanski D, Sakakibara N, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1457-64.
41. Dartevelle P, Fadel E, Mussot A, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 637-48.
42. Lausberg H, Tscholl D, Schafers H. Pulmonary thromboendarterectomy. *Anaesthetist* 2004; 53: 748-42.

The truth is rarely pure, and never simple.

La verdad pocas veces es pura, y nunca simple

Oscar Wilde (1954-1900)

The Importance of Being Earnest, 1895