

Artículo de revisión

Terapias intervencionistas en hipertensión pulmonar

Julio Sandoval*

Departamento de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México



Historia del artículo:

Recibido el 16 de noviembre de 2017

Aceptado el 13 de enero de 2018

On-line el 29 de mayo de 2018

Palabras clave:

Hipertensión pulmonar
Insuficiencia ventricular derecha
Terapias intervencionistas

RESUMEN

A pesar de los avances en el tratamiento farmacológico de la hipertensión pulmonar, en particular de la hipertensión arterial pulmonar (HAP), sigue siendo una enfermedad mortal. La insuficiencia ventricular derecha (IVD) debida a HAP refractaria a tratamiento finalmente se produce y permanece como una causa importante de muerte en estos pacientes. Disminuir la impedancia pulmonar con diferentes fármacos específicos para HAP es el objetivo terapéutico obvio en la IVD secundaria a una poscarga crónicamente aumentada. Sin embargo, se puede esperar una ganancia clínica potencial a partir de los intentos para descargar el corazón derecho y aumentar el gasto cardiaco. La septostomía auricular, la anastomosis de Potts y la denervación de la arteria pulmonar son procedimientos intervencionistas que sirven para este propósito. La angioplastia pulmonar percutánea con balón, otra terapia intervencionista, ha resurgido en los últimos años como una alternativa clara para el tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica distal no operable. En esta revisión se presentarán los antecedentes fisiológicos, la evidencia experimental y los posibles beneficios clínicos y hemodinámicos de todas estas terapias de intervención con respecto a su uso en el contexto de la IVD secundaria a hipertensión pulmonar grave. © 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Interventional Therapies in Pulmonary Hypertension

ABSTRACT

Despite advances in drug therapy, pulmonary hypertension—particularly arterial hypertension (PAH)—remains a fatal disease. Untreatable right heart failure (RHF) from PAH eventually ensues and remains a significant cause of death in these patients. Lowering pulmonary input impedance with different PAH-specific drugs is the obvious therapeutic target in RHF due to chronically increased afterload. However, potential clinical gain can also be expected from attempts to unload the right heart and increase systemic output. Atrial septostomy, Potts anastomosis, and pulmonary artery denervation are interventional procedures serving this purpose. Percutaneous balloon pulmonary angioplasty, another interventional therapy, has re-emerged in the last few years as a clear alternative for the management of patients with distal, inoperable, chronic thromboembolic pulmonary hypertension. The current review discusses the physiological background, experimental evidence, and potential clinical and hemodynamic benefits of all these interventional therapies regarding their use in the setting of RHF due to severe pulmonary hypertension.

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Pulmonary hypertension
Right heart failure
Interventional therapies

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) se define por una presión arterial pulmonar (PAP) media > 25 mmHg en reposo, medida durante un cateterismo cardiaco derecho¹. El término hipertensión arterial pulmonar (HAP) describe a una subpoblación de los pacientes con HP (grupo 1 de la clasificación clínica actual) caracterizada por una HP precapilar con presión arterial pulmonar enclavada < 15 mmHg y una resistencia vascular pulmonar > 3 UW^{1,2}. La HAP es un trastorno progresivo y mortal que afecta a los vasos sanguíneos pulmonares y al corazón, y no tiene cura. La insuficiencia ventricular derecha (IVD) progresiva continúa siendo la principal causa de muerte en esta población.

En las últimas 2 décadas se han producido avances extraordinarios en el tratamiento de la HAP. El empleo de fármacos específicos para la HAP, dirigidos a las vías disfuncionales que conducen al remodelado vascular característico de ese trastorno, ha mejorado tanto la calidad de vida como la supervivencia^{1–3}. Sin embargo, no siempre se dispone de estos fármacos específicos para la HAP y, lo que es más importante, no todos los pacientes responden a ellos^{1,4,5}. Además, el estado de muchos pacientes sigue deteriorándose con el paso del tiempo a pesar del tratamiento, y por consiguiente se debe considerar otras alternativas terapéuticas. A este respecto, se han aplicado intervenciones específicas en pacientes con HAP seleccionados^{1,3,6–15}. Entre ellas se encuentran operaciones bien establecidas y ampliamente difundidas, como la septostomía auricular (SA), y estrategias emergentes atractivas, como la derivación (anastomosis) de Potts^{1,3,8–11}, la denervación de la arteria pulmonar (DNAP)^{12–14} y la angioplastia pulmonar con balón (APB) para pacientes con HP tromboembólica

* Autor para correspondencia: Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Juan Badiano 1, Colonia Sección XVI, Tlalpan, 14080 Ciudad de México, México.
Correo electrónico: sandovalzarate@prodigy.net.mx

Abreviaturas

APB: angioplastia pulmonar con balón
 DNAP: denervación de la arteria pulmonar
 DPP: derivación de Potts percutánea
 HAP: hipertensión arterial pulmonar
 HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
 IVD: insuficiencia ventricular derecha
 SA: septostomía auricular
 SADB: septostomía auricular con dilatación con balón

crónica (HPTEC) inoperable^{1,6,7,15}. En este artículo de revisión se presenta el conocimiento actual y el posible papel de estas intervenciones en el tratamiento de la IVD en la HP.

SEPTOSTOMÍA AURICULAR CON BALÓN

Hay datos clínicos y experimentales que indican que la creación de una comunicación interauricular puede aportar un efecto beneficioso en el contexto de la HAP. Desde un punto de vista clínico, se sabe que los pacientes con HP primaria y foramen oval permeable viven más que los pacientes sin esa comunicación¹⁶. Además, se ha identificado que los pacientes con síndrome de Eisenmenger que tienen un grado de HP comparable viven más y tienen menor IVD que los pacientes con HP primaria¹⁷. En varios estudios experimentales se ha observado el posible efecto beneficioso de una comunicación derecha-izquierda en la HP^{18,19}. Hace unos años, se desarrollaron varias técnicas para llevar a cabo una SA sin toracotomía^{20,21} y en 1983 Rich y Lam²² realizaron la primera SA en un paciente con HAP. Sin embargo, no está claro el papel exacto que debe desempeñar la SA en el tratamiento de la HAP, ya que la mayor parte de nuestro conocimiento procede de series pequeñas, no controladas, o de presentaciones de casos y de una percepción algo generalizada de que la intervención conlleva un riesgo inaceptablemente alto. Tiene interés señalar que la experiencia con la SA ha aumentado considerablemente en los últimos pocos años (figura 1).

Experiencia mundial con la SA para la HAP

Desde la última revisión²³, se han añadido 5 nuevas series^{10,24-27} y algunas presentaciones de casos²⁸⁻³¹. Hasta la fecha se han realizado 461 intervenciones en 364 pacientes, según lo descrito en 28 series (tabla 1 del material suplementario) y 26 presentaciones de casos. La septostomía auricular se ha realizado tanto en niños como en adultos (en su mayoría mujeres [68%]) con HAP idiopática (76%) en estadios avanzados de la enfermedad (clases funcionales III y IV) y sin respuesta al tratamiento médico.

La IVD persistente sola (53,4%) o acompañada de síncope (21,4%) sigue siendo la indicación más frecuente de la operación (tabla 2 del material suplementario). La SA con dilatación con balón (SADB) es, con mucho, la técnica más ampliamente utilizada (83%). Las series presentadas muestran unos efectos hemodinámicos favorables, con una disminución de un ~20% en la presión auricular derecha (PArD), un aumento de un ~30% en el índice cardiaco y, tal como se preveía, una disminución de un ~10% en la saturación arterial de oxígeno (SaO₂%). Además, la mortalidad asociada con la intervención se ha reducido de manera significativa en los últimos años (figura 1).

Aspectos técnicos de la intervención

La SA con dilatación con balón requiere un cateterismo cardiaco derecho-izquierdo estándar. La punción del tabique se realiza en la mayoría de los casos con una aguja Brockenbrough estándar y un dilatador y una vaina larga (es decir, vaina de tipo Mullins) con objeto de atravesar el tabique auricular. La septoplastia auricular estática secuencial se lleva a cabo gradualmente con balones periféricos no distensibles de diferentes tamaños, mediante un abordaje cuidadoso y controlado (por etapas)^{32,33} (figura 2). Se toma la decisión relativa al diámetro final de la septostomía cuando se alcanzan los siguientes cambios hemodinámicos: una reducción de la SaO₂% inicial de no más de un 10% o un aumento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo. Nosotros recomendamos mantenerla por debajo de 18 mmHg. En conjunto, estas recomendaciones son importantes para evitar una hipoxemia refractaria o un edema pulmonar, que son 2 complicaciones de la operación que pueden poner en peligro la vida. En la experiencia mundial existente, el tamaño medio de la comunicación auricular es de 11 mm (intervalo de valores, 8-18). En 71 ocasiones se han realizado reintervenciones por observarse el cierre espontáneo de la comunicación en el seguimiento.

Consecuencias hemodinámicas de la SA

Los cambios hemodinámicos tras la septostomía dependen de la PArD basal²³ (tabla); cuanto más alta es la PArD inicial, más pronunciado es el efecto hemodinámico, en especial en los pacientes con PArD > 20 mmHg. Sin embargo, este es el subgrupo de pacientes considerado en alto riesgo de complicaciones, incluida la muerte durante la intervención, como consecuencia de una hipoxemia refractaria. La PArD > 20 mmHg se ha asociado con un riesgo de muerte más de 10 veces superior en esos pacientes²³. Nosotros no aplicamos la SA a esa población. Así pues, puede considerarse que la mejor relación riesgo-beneficio es la que se da en los pacientes con una PArD de entre 10 y 20 mmHg. Por último, la mayor parte de los datos publicados respecto a las repercusiones hemodinámicas tras la SADB se han obtenido en

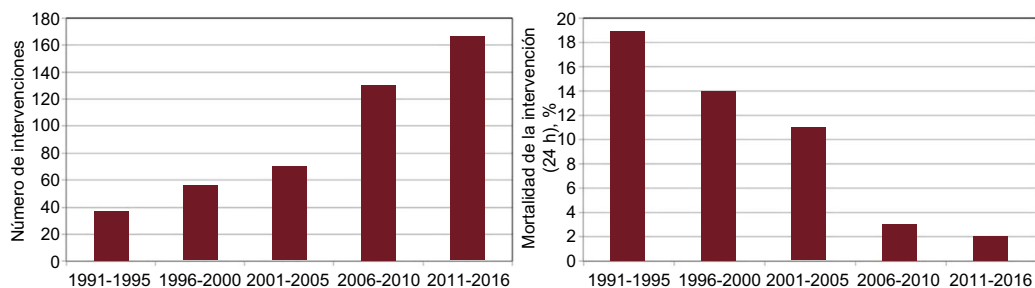


Figura 1. Experiencia mundial con la septostomía auricular en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. A la izquierda se muestra el número de intervenciones a lo largo de los años. A la derecha se muestra que la mortalidad inmediata asociada con la intervención se ha reducido como resultado de la experiencia y las modificaciones de la técnica.

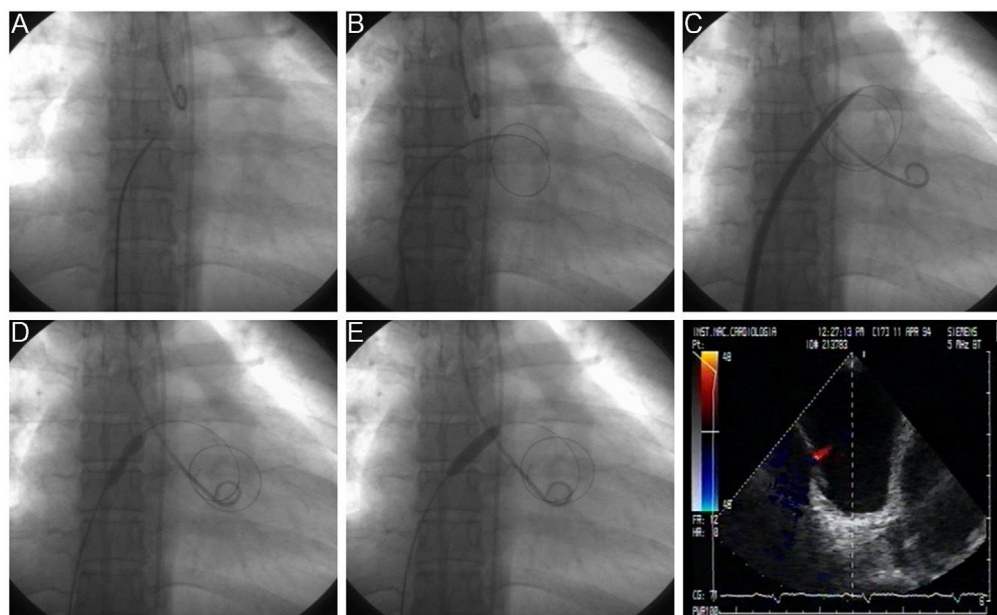


Figura 2. Septostomía auricular con dilatación con balón. La intervención implica un cateterismo cardiaco derecho e izquierdo estándar. A: imagen del dilatador Mullins con la aguja Brockenbrough en la punta; se realiza una pequeña inyección de contraste para indicar el lugar de punción pretendido, que puede llevarse a cabo empleando ecocardiografía intracardiaca. B: una vez realizada la perforación del tabique, se coloca una guía terminal circular Inoue en la aurícula izquierda. C: se realiza una dilatación inicial de 4 mm del tabique auricular con el dilatador Inoue, y se completa con un balón de 8 mm (D y E). Ocasionalmente, la dilatación del tabique auricular puede ofrecer una resistencia moderada, pero siempre se ha conseguido abrirla con hinchado manual, que se ha medido hasta alcanzarla de 4-6 atm. Se aumenta el hinchado solo lo suficiente para eliminar la cintura del balón (D) y se repite como mínimo 2 veces para contrarrestar la retracción elástica. F: imagen de ecocardiografía transesofágica de la comunicación creada. Modificado de Sandoval et al.³² con permiso.

Tabla

Efectos hemodinámicos de la septostomía auricular según la presión auricular derecha en la situación inicial

Variable	PArD inicial < 10 (n = 27)		p	PArD inicial 10-20 (n = 51)		p	PArD inicial > 20 (n = 26)		p
	Antes	Después		Antes	Después		Antes	Después	
Edad (años)	23 ± 14			28 ± 14			27,5 ± 12		
Síncope, %	65,2			26,2			12		
IVD, %	26			33,3			64		
Ambos (IVD + síncope), %	8,7			40,5			24		
PArD (mmHg)	5,8 ± 1,96	5,48 ± 3,1	0,622	14,1 ± 3,2	11,4 ± 3,8	0,001	25,8 ± 4,9	19,2 ± 4,4	0,001
Índice cardiaco (l/min/m ²)	2,37 ± 0,61	2,80 ± 0,7	0,001	2,10 ± 0,70	2,7 ± 0,9	0,001	1,6 ± 0,5	2,2 ± 0,6	0,001
SaO ₂ %	93,5 ± 4,1	87,2 ± 7,4	0,001	92,9 ± 4,1	82,8 ± 7,4	0,001	92,2 ± 4,5	78,3 ± 9,7	0,001
PAP media (mmHg)	62,8 ± 17	64 ± 19,6	0,588	64,9 ± 16,7	65,6 ± 16,7	0,617	64,8 ± 23	69,9 ± 24,7	0,185
Mortalidad a 1 mes		0/27			2/51 (4%)			11/26 (42,3%)	

IVD: insuficiencia ventricular derecha; PAP: presión arterial pulmonar; PArD: presión auricular derecha; SaO₂%: saturación de oxígeno arterial. Reproducido de Sandoval et al.⁸ con permiso.

estado de reposo; sin embargo, es durante el ejercicio cuando la septostomía debería resultar aún más útil como válvula de alivio de presión¹⁸. Esto se pone de relieve en los datos que muestran una mejora de la tolerancia al ejercicio tras la creación de la comunicación auricular³³⁻³⁵.

Mejora de la seguridad

La reciente disminución de la mortalidad relacionada con la intervención puede atribuirse a varios factores. La primera y más importante es que los intervencionistas han seguido las recomendaciones de 1998 para minimizar el riesgo de muerte durante la intervención³⁶, en especial evitando operar a pacientes con una muerte inminente y realizándola solo en centros con experiencia tanto en HAP como en SA. En segundo lugar, se han introducido modificaciones técnicas para mejorar la seguridad durante la septostomía. La técnica ha evolucionado desde la época en que se describió por primera vez la SA con bisturí-balón²², en la

que el control del tamaño de la comunicación era incierto, a diferencia de la tendencia reciente a pasar a la SADB, descrita por primera vez por Hausknecht et al.³⁷ y Rothman et al.³⁸, que nuestro grupo adoptó al poco tiempo, en 1998³³. Como ya se ha mencionado, realizar una intervención por etapas ha conducido a una menor mortalidad relacionada con la operación. Otro aspecto relevante respecto a la seguridad de la intervención es la introducción de la ecocardiografía intracardiaca como guía de la punción transeptal, que describieron por primera vez Moscussi et al.³⁹ y adoptaron rápidamente muchos otros^{27,40-44}.

Preservación de la permeabilidad de la comunicación

El cierre espontáneo de la comunicación auricular se observa con frecuencia después de la septostomía en un seguimiento a medio plazo. Se han utilizado varios enfoques para abordar este problema. Uno de ellos son los implantes de ocluidores fenestrados hechos individualizadamente tras la septostomía (figura 3)⁴⁴⁻⁵⁰. Otro

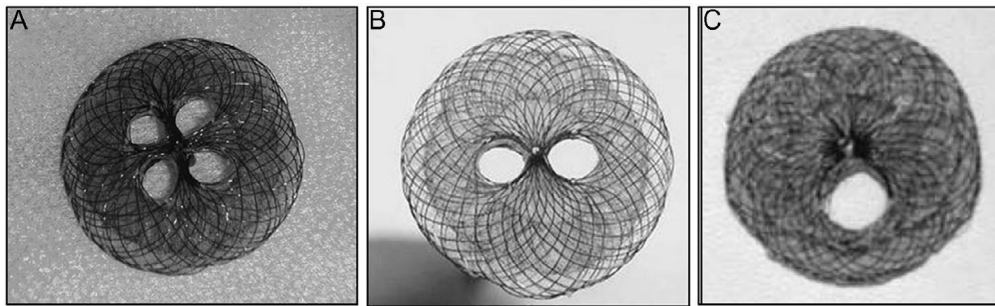


Figura 3. Dispositivos específicos para mejorar la eficacia (permeabilidad) tras la septostomía auricular. Oclusores fenestrados realizados individualizadamente según lo descrito por O'Loughlin et al.⁴⁶ (A), Althoff et al.⁴⁸ (B) y Fraisse et al.⁴⁷ (C). Reproducido con permiso.

enfoque consiste en usar un *stent* fenestrado durante la septostomía, según lo descrito por Stumper en 2003 con la técnica denominada de *stent* fenestrado en *diabolo*²⁴, utilizado en algunas series recientes^{27,35}, o un «*stent* en mariposa», descrito por Prieto et al.⁴⁰ y modificado por Roy et al.⁴². Recientemente, Guerrero et al.²⁸ han descrito el empleo de la crioplastia para congelar el borde de la comunicación auricular recién creada con objeto de mantener su permeabilidad. Aunque se ha descrito su éxito a corto plazo, continúa por determinarse si estos dispositivos e intervenciones son útiles y duraderos a largo plazo. Ciertamente, este es un campo de investigación y desarrollo interesante y prometedor para el futuro próximo⁵⁰ (véase también el ensayo PROPHET, NCT03022851).

Resultados tras la septostomía y repercusiones de la septostomía en la supervivencia a largo plazo

En la mayoría de las series se ha descrito una mejora inmediata de la clase funcional, los síntomas como el síncope o la IVD en la mayoría de los pacientes que sobreviven a la operación. Sin embargo, no se ha realizado ningún análisis formal sobre los resultados a medio plazo. En una reciente publicación, Chiu et al.²⁵ señalan que, de los pacientes cuya indicación fue una IVD refractaria (n = 21), la mitad mejoró y solo 5 fallecieron por IVD. De los sometidos a septostomía por síncope (n = 19), la mayoría mejoró y solo 2 fallecieron durante el primer año. Las repercusiones de la septostomía en la supervivencia de estos pacientes son difíciles de establecer, ya que no se dispone de estudios controlados de larga duración, pero los trabajos de Kerstein et al.⁵¹, Sandoval et al.³³, Law et al.⁵² y Troost et al.³⁵, y más recientemente los de Chiu et al.²⁵ y Sandoval et al.⁹, han puesto de manifiesto un efecto favorable en la supervivencia a 1, 2 y 3 años, cuando se compara la supervivencia con la de controles históricos o con la supervivencia esperada. Sin embargo, en todos estos estudios se observa un descenso de las curvas de supervivencia a lo largo del tiempo, lo cual refleja el carácter paliativo de la intervención.

En resumen, según lo indicado por un examen del conjunto de la evidencia obtenida en todo el mundo, la SADB constituye una estrategia adicional en el tratamiento de la IVD grave en el contexto de la HAP y mejora las variables hemodinámicas que están correlacionadas con la mejoría clínica y la supervivencia. Aunque se realice en un estadio avanzado de la enfermedad, la SA proporciona un efecto beneficioso clínico y hemodinámico y una tendencia a la mejora de la supervivencia. La mortalidad asociada con la intervención está disminuyendo, ya que las nuevas técnicas de imagen (es decir, la ecocardiografía intracardiaca) y las técnicas de punción del tabique (es decir, el uso de radiofrecuencia) han simplificado la intervención^{39,43,53}. La septostomía auricular es útil para los pacientes en los que ha fracasado un tratamiento farmacológico combinado²⁷, utilizada como estrategia puente para el trasplante³⁸ o cuando no hay ninguna otra opción de tratamiento disponible. Todas ellas son indicaciones para la intervención^{1,3,8,23,32}.

ANASTOMOSIS (DERIVACIÓN) DE POTTS

La derivación de Potts consiste en crear una anastomosis entre la arteria pulmonar izquierda y la aorta descendente. Inicialmente, esta derivación se utilizó con el objetivo de aliviar la cianosis en varias formas de cardiopatía congénita (es decir, la tetralogía de Fallot y la atresia pulmonar)⁵⁴. Ha habido un nuevo interés por su aplicación en el tratamiento de la HAP, como alternativa a la SA, utilizando los mismos concepto y fundamento: crear un cortocircuito derecha-izquierda para aumentar el gasto cardíaco sistémico⁵⁵ (figura 4). En teoría, la ventaja de una derivación de Potts respecto a la SA es que evita la desaturación de oxígeno en la parte superior del cuerpo, como el cerebro y las arterias coronarias⁵⁶.

Experiencia en la HAP

La primera descripción del uso de una derivación de Potts en el contexto de la HP es la publicada por Blanc et al.⁵⁵. Dentro de este mismo grupo, Baruteau et al.⁵⁶ describieron la experiencia a largo plazo con las intervenciones realizadas en 8 niños con HAP grave refractaria al tratamiento médico. La intervención de Potts se realizó a través de una toracotomía izquierda sin circulación extracorpórea. Se produjeron 2 muertes relacionadas con la intervención a causa de un bajo gasto cardíaco atribuido a la interrupción del tratamiento médico preoperatorio o a una anastomosis restrictiva. El resultado a largo plazo de los 6 supervivientes fue excelente por lo que respecta a la clase funcional y la capacidad de ejercicio. Esch et al.⁵⁷ describieron una derivación de Potts percutánea (DPP) alternativa. En ese estudio, se intervino con DPP en anestesia general a 4 pacientes con HAP grave. La perforación vascular se realizó con guía por fluoroscopia y se colocó un *stent* recubierto entre la arteria pulmonar y la aorta. Aunque se consideró un éxito desde un punto de vista técnico, 1 paciente falleció durante la intervención a causa de un hemotórax masivo y otro, a causa de una neumonía relacionada con el respirador. Los 2 supervivientes presentaron una significativa mejoría sintomática y no hubo complicaciones tardías en el seguimiento.

Dado que la hemorragia es la complicación más temida de la DPP, obtener una tomografía computarizada torácica antes de la intervención podría ser útil para la selección de los candidatos ideales, según lo propuesto por Guo et al.⁵⁸. Hay 2 tipos de relaciones entre la arteria pulmonar inferior izquierda y la aorta descendente (figura 5); en el tipo 1, prácticamente no hay distancia entre los vasos (candidato ideal), mientras que en el tipo 2 hay un espacio considerable entre estas estructuras, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia. El enfoque de perforación asistida con radiofrecuencia es otro perfeccionamiento destinado a mejorar el perfil de seguridad en la creación de la DPP⁵⁹.

Es muy aconsejable que la derivación de Potts se lleve a cabo en un centro especializado en HAP que disponga de equipos quirúrgicos e intervencionistas sólidos. Baruteau et al.¹¹ han

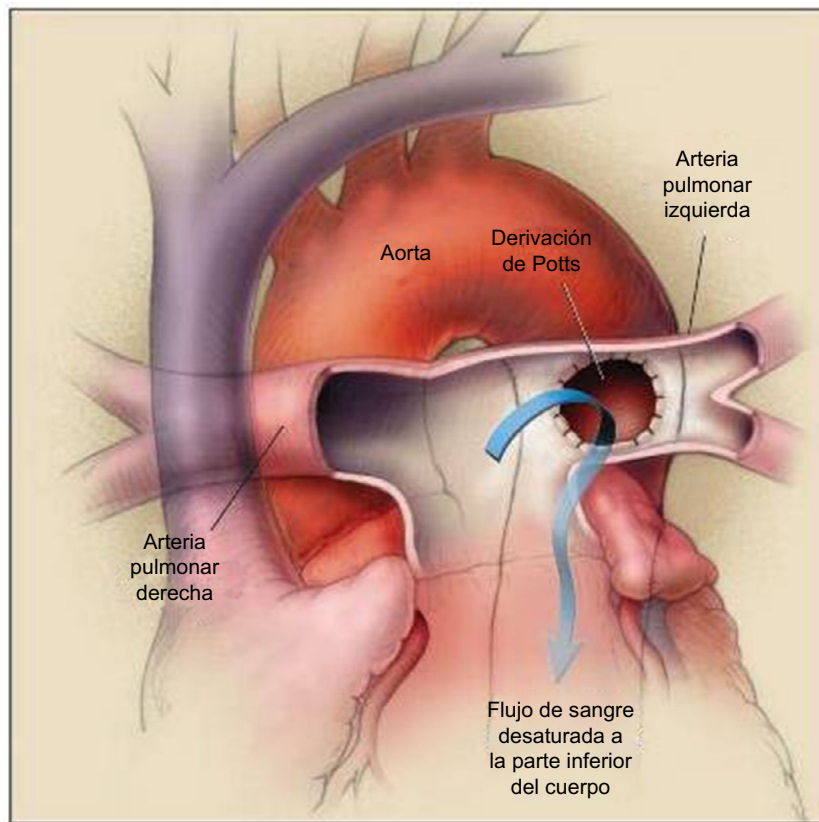


Figura 4. Operación de derivación de Potts. La arteria pulmonar izquierda se anastomosa a la aorta descendente, lo cual permite que la sangre desaturada pase de la arteria pulmonar izquierda a la parte inferior del cuerpo (flecha). La arteria pulmonar derecha pasa por delante de la aorta ascendente, ya que se ha realizado una intervención de cambio arterial. Reproducido con permiso de Blanc et al.⁵⁵.

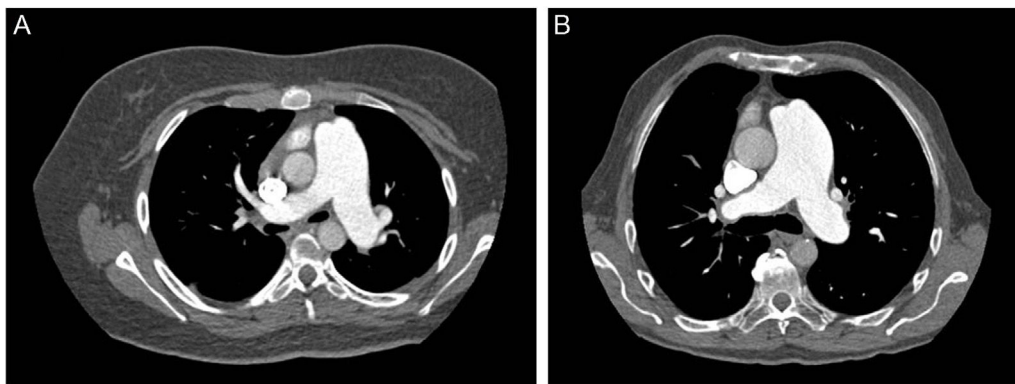


Figura 5. La tomografía computarizada de tórax antes de la intervención podría ser útil para seleccionar a los candidatos ideales para una anastomosis de Potts. Existen 2 tipos de relaciones entre la arteria pulmonar inferior izquierda y la aorta descendente. En el tipo 1 (A), la distancia entre los vasos es mínima y en el tipo 2 (B) la distancia es mayor, con lo que aumenta el riesgo de hemorragia. Los pacientes con una relación de tipo 1 son mejores candidatos para una anastomosis de Potts.

publicado recientemente una recopilación de su experiencia en 24 niños tratados con anastomosis quirúrgica ($n = 19$) o DPP ($n = 5$) en el contexto de la HAP. Tras una mediana de seguimiento de 2,1 años, hubo una mejora drástica de la clase funcional y de la capacidad de ejercicio en los 21 supervivientes. Además, este fundamento fisiológico se ha ampliado a las poblaciones de recién nacidos y lactantes con HP suprasistémica de diversas etiologías mediante la implantación de *stents* en el conducto arterioso (residual o permeable)⁶⁰.

La anastomosis de Potts (quirúrgica o percutánea) es, ciertamente, un método innovador en el tratamiento de la HAP y una interesante alternativa a la SA. Sin embargo, serán necesarios una

mayor experiencia y perfeccionamientos técnicos para reducir los riesgos asociados con la intervención quirúrgica y establecer la DPP como una modalidad terapéutica aceptada para la HAP avanzada.

DENERVACIÓN DE LA ARTERIA PULMONAR

La denervación de la arteria pulmonar es otro enfoque intervencionista innovador y muy atractivo para el tratamiento de la HP. Pretende abolir la inervación simpática de las arterias pulmonares principales, y con ello reducir el aumento de estimulación simpática de la circulación pulmonar⁶¹⁻⁷².

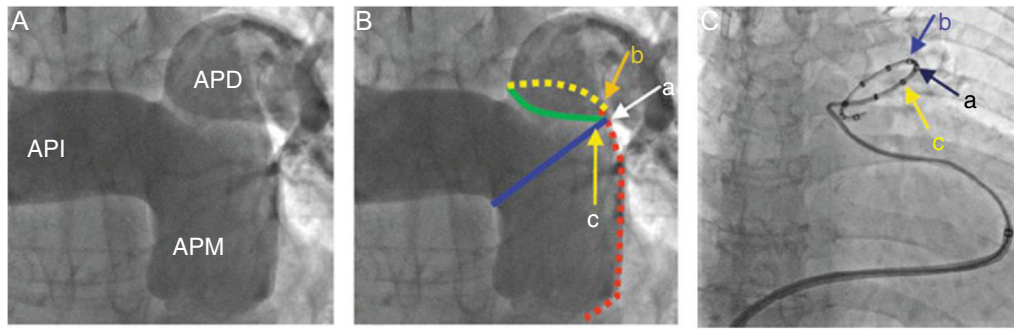


Figura 6. Arteriografía pulmonar, posición de los electrodos e intervención de denervación de la arteria pulmonar. A: proyección anteroposterior y craneal (200) de la arteriografía pulmonar. B: la línea roja indica la pared lateral de la arteria pulmonar principal (APP); la línea azul indica la pared anterior de la arteria pulmonar izquierda (API), y el punto en el que se cortan las 2 líneas es el punto a; la intersección de las líneas amarilla (pared posterior de la API) y roja es el punto b, que está de 1-2 mm por detrás del punto a; la línea verde va de la pared anterior de la arteria pulmonar derecha (APD) al punto a, y el punto c se encuentra a ese nivel 1-2 mm por delante del punto a. C: se coloca un catéter de denervación de la arteria pulmonar con 10 electrodos en la parte distal de la APP; los electrodos a, b y c se sitúan en los puntos a, b y c respectivamente. Reproducido con permiso de Chen et al.¹⁴. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

Aumento de la actividad simpática en la HAP

Varias investigaciones han demostrado un aumento de la actividad simpática en los pacientes con HAP⁶¹⁻⁶³. La causa no se conoce por completo^{66,71}. Parece que las presiones de llenado crecientes, la reducción del gasto cardiaco y un control barorreflejo anormal participarían en el aumento de la activación simpática. Tiene interés señalar que el aumento de la actividad simpática se ha reducido significativamente tras la SADB en los pacientes con HAP⁶⁴. La estimulación adrenérgica excesiva en la HAP, a través de una desensibilización de la vía de los receptores adrenérgicos β_1 , tal como se observa en otras formas de insuficiencia cardiaca, puede implicar también un deterioro de la función del VD⁶⁵. En consecuencia, una estimulación simpática excesiva puede ser un mecanismo importante en la fisiopatología de la IVD en el contexto de la HAP.

Estudios experimentales sobre los efectos de la DNAP

Publicaciones previas han mostrado que la distensión y oclusión de una de las ramas de la arteria pulmonar da lugar a un aumento de la presión y la resistencia vascular pulmonar al parecer inducido por un reflejo pulmo-pulmonar^{66,67}. Se ha propuesto que los barorreceptores están situados en la proximidad de la bifurcación de la arteria pulmonar principal e intervienen en la facilitación de un reflejo neural como resultado de la activación de receptores de distensión, y que podría impedirse que se produjera este reflejo⁶⁷. Teniendo en cuenta estas observaciones, los primeros 2 intentos de DNAP *in vivo* se realizaron en un modelo canino de HP, inducida por el inflado de un balón en la arteria pulmonar⁶⁸; en ellos se demostró que la ablación mediante radiofrecuencia a través de un catéter en una zona proximal a la bifurcación principal de la arteria pulmonar es la zona en que la DNAP es más eficaz. En estudios experimentales posteriores se han confirmado el patrón de lesión nerviosa que se produce tras la DNAP¹², los efectos beneficiosos hemodinámicos relativamente persistentes⁶⁹ y la posible reducción de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona en el tejido local tras la intervención⁷⁰. Aunque estos modelos experimentales son de corta duración y no se asemejan necesariamente a la HAP humana⁷¹, aportan evidencia sobre la importancia del sistema nervioso simpático en la patogenia de la HAP y también de que la DNAP, al interrumpir la activación simpática, puede desempeñar un papel en el tratamiento de la HAP.

Experiencia en seres humanos con la DNAP en la HAP

A la vista de la evidencia experimental existente y adoptando el concepto de la denervación de la arteria renal en el tratamiento de la hipertensión sistémica refractaria, recientemente ha habido mucho

interés en la DNAP como intervención terapéutica en la HAP^{6,7,13,14}. La experiencia existente con esa intervención en la HAP humana se limita a un par de estudios realizados por el mismo grupo de investigadores^{13,14}. El estudio piloto PADN-1, un estudio unicéntrico y el primero en seres humanos, realizado por Chen et al.¹³, incluyó a 21 pacientes con HAP que no habían respondido al tratamiento médico. A 13 pacientes se les practicó una DNAP en la bifurcación de la arteria pulmonar principal y el *ostium* de las arterias pulmonares principales derecha e izquierda mediante un catéter de ablación por radiofrecuencia específico para este fin (figura 6). Se alcanzó el éxito de la denervación de la arteria pulmonar, definido como una reducción de la PAP > 10 mmHg sin que se produjeran complicaciones, en 12 de los 13 pacientes. Tras una media de seguimiento de 3 meses, la PAP media se redujo (de 55 ± 5 a 36 ± 5 mmHg; $p < 0,01$) y hubo también una mejora en los resultados de la prueba de los 6 min de marcha. Este trabajo inicial fue recibido con escepticismo debido al carácter no aleatorizado del estudio, la estratificación de bajo riesgo de la cohorte y el corto periodo de seguimiento.

En una publicación posterior (fase II) del estudio *Pulmonary Artery Denervation-1*, Chen et al.¹⁴ ampliaron su experiencia y presentaron las respuestas hemodinámica, funcional y clínica a la DNAP de 66 pacientes con HP de diferentes etiologías. No hubo complicaciones durante la intervención, aunque el dolor torácico fue un efecto adverso importante¹⁴. A los 6 meses se había reducido la PAP media, de 53 ± 19 a $44,8 \pm 16,4$ mmHg ($p < 0,001$), y este efecto persistía en el seguimiento a 1 año, sin que pareciera relacionado con el tratamiento médico concomitante, ya que los fármacos específicos para la HAP se suspendieron tras la realización de la DNAP. Se documentaron mejoras en la prueba de los 6 min de marcha, la clase funcional y la función cardiaca. En el transcurso del año de seguimiento, hubo un número considerable de eventos relacionados con la HP (incluidas 6 muertes) que indican progresión de la enfermedad. Sin embargo, algunos autores argumentan que, aunque no se demostró, algunas de estas muertes podrían haber estado relacionadas directamente con la retirada de los tratamientos farmacológicos efectivos⁷².

Aunque los datos experimentales y la experiencia clínica favorables a la DNAP como enfoque novedoso y específico para el tratamiento de la HAP van aumentando lentamente, como otros autores^{6,7,71}, personalmente considero que, dado que las poblaciones estudiadas son pequeñas y heterogéneas, los estudios no tienen un diseño controlado y la experiencia procede de 1 solo centro, todavía no es posible extraer conclusiones o recomendaciones firmes por lo que respecta a la eficacia y el momento óptimo para realizar la DNAP en el contexto de la HAP humana. No obstante, la seguridad y la eficacia de la intervención de DNAP merecen una evaluación más detallada y está pendiente su demostración en

ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo más amplios, como el estudio DENERV'AP (NCT02525926).

ANGIOPLASTIA PULMONAR PERCUTÁNEA CON BALÓN

La APB percutánea es otra técnica intervencionista que está emergiendo como una nueva opción para el tratamiento de la HPTEC inoperable. La HP tromboembólica crónica es una forma diferenciada de HP de carácter devastador y mortal, que se incluye como grupo 4 en la clasificación clínica de la HP^{1,73,74}. Se cree que se debe a la obstrucción del lecho vascular pulmonar como consecuencia de una resolución incompleta de los tromboembolos pulmonares agudos que se organizan para dar lugar a un tejido fibroso en el interior de las arterias pulmonares principales. En los vasos no ocluidos, el remodelado microvascular conduce a una arteriopatía pulmonar similar a la de la HAP, que contribuye de manera significativa a producir la alteración anatomopatológica presente en la HPTEC^{1,73,75}. A su vez, esto aumenta la resistencia vascular pulmonar y ello da lugar a HP progresiva, IVD y muerte. El diagnóstico precoz, la evaluación apropiada y el tratamiento por un equipo multidisciplinario experto son imprescindibles, ya que la HPTEC es una forma de HP potencialmente curable^{1,15,73,76–78}.

El tratamiento de elección para la HPTEC es la endarterectomía pulmonar (EAP) quirúrgica. Actualmente las tasas de mortalidad periintervención se han reducido considerablemente en centros con experiencia de Estados Unidos y Europa. En los supervivientes se ha demostrado una mejora sustancial de la hemodinámica pulmonar, la calidad de vida y la supervivencia^{1,15,73,76}. Sin embargo, no todos los pacientes con HPTEC son candidatos adecuados para una EAP. Según los resultados del *International Prospective Registry on CTEPH*^{15,74,79}, se consideró inoperables una parte sustancial de los pacientes con HPTEC a causa de una localización distal inaccesible quirúrgicamente o la presencia de comorbilidades importantes que impedían la cirugía. También se ha establecido que, hasta un 10-15% de los pacientes operados tienen HP persistente^{15,73,76,77,80}. Los pacientes considerados inoperables o con HP persistente o recurrente tras la EAP constituyen una población a la que el tratamiento específico para la HAP (es decir, riociguat) y la APB percutánea pueden aportar un efecto beneficioso^{1,15,73,77,81–101}.

Antecedentes

Feinstein *et al.*⁸¹ exploraron en 2001 por primera vez la angioplastia pulmonar con balón en el contexto de la HPTEC en una serie de 18 pacientes con HPTEC inoperable. En ese estudio, se demostraron mejorías hemodinámica (disminución de la PAP de 43 ± 12 a $37,7 \pm 10,7$ mmHg), de la clase funcional y de la capacidad de ejercicio tras una media de 3 años de seguimiento. Sin embargo, hubo complicaciones importantes, como edema pulmonar de reperfusión en 11 de 18 pacientes, perforación de la AP y muerte (1 paciente cada una). A pesar de los resultados iniciales desalentadores, el interés por la APB percutánea ha aumentado en los últimos 5 años como tratamiento efectivo para las formas de HPTEC distales e inoperables, principalmente debido a las modificaciones técnicas y los mejores resultados observados en numerosos estudios, sobre todo de grupos japoneses^{1,15,82–85}.

Experiencia actual con la APB en la HPTEC

Kataoka *et al.*⁸² y Sugimura *et al.*⁸³ volvieron a estudiar la APB y demostraron resultados satisfactorios en cuanto a la eficacia y un margen de seguridad relativamente bueno. Esta experiencia exitosa con la APB percutánea en Japón se amplió luego a otros muchos centros de Europa^{86–90}. En una reciente revisión muy detallada de la experiencia de todo el mundo, Lang *et al.*¹⁵ llevaron a cabo un análisis cuidadoso de las 3.568 intervenciones realizadas en

885 pacientes con HPTEC descritos en las 21 series publicadas hasta la fecha. Son muchas las enseñanzas que aporta esta revisión acerca de las indicaciones, la técnica y el perfeccionamiento de las exploraciones de diagnóstico por la imagen, así como respecto a la seguridad y la eficacia, los resultados a largo plazo y las perspectivas futuras de la APB en el tratamiento de la HPTEC. Tras esa revisión se han publicado otros estudios más recientes^{89,90}.

La APB percutánea solo debe realizarse en centros especializados que dispongan de las instalaciones apropiadas y de programas de tratamiento intervencionista sólidos para la HPTEC. Disponer de un equipo de EAP multidisciplinario no solo es necesario, sino que se debe considerar imprescindible, ya que la primera consideración en la APB debe ser definir la viabilidad de la EAP^{1,15,74,76,77}. Se puede considerar la angioplastia pulmonar con balón para pacientes con una enfermedad de localización distal inoperable o que presenten una relación riesgo-beneficio alta en la EAP. Los criterios de inaccesibilidad quirúrgica por motivos técnicos deben ser establecidos como mínimo por una segunda opinión de otro equipo quirúrgico experto^{1,15,73,76}. La determinación de que la enfermedad es inoperable como consecuencia de un riesgo elevado a causa de las comorbilidades no está tan bien definida¹⁵. Otras indicaciones para la intervención pueden ser las de los pacientes con una HP persistente o lesiones residuales tras la EAP que no respondan a los nuevos fármacos específicos para la HAP^{15,77,80,91–93}. Sin embargo, lo que está claro es que la APB no debe intentarse en los pacientes con trombos centrales grandes o con una oclusión total unilateral¹⁵. Además, al considerar la posibilidad de una APB, es importante reconocer que se trata de una intervención muy exigente y está claro que no exenta de complicaciones^{15,90,94}.

La técnica de la APB ha evolucionado con los años como resultado de los avances técnicos y el aumento de la experiencia. El objetivo de la intervención es abrir los vasos distales obstruidos o ensanchar las lesionesestenóticas para mejorar la perfusión pulmonar y la hemodinámica, en un intento de mejorar la función del VD o prevenir la IVD, que es la principal causa de muerte de esos pacientes. De manera resumida, una vez identificadas las lesiones vasculares que tratar, se introduce una guía por la lesión o la oclusión, y se emplea una dilatación con un balón de tamaño pequeño (cociente balón/arteria bajo) para abrir la lesión mediante un aplastamiento del material fibroso contra la pared del vaso¹⁵ (figura 7); a diferencia de la EAP, durante la APB no se extrae material obstructivo fibroso. La angioplastia pulmonar con balón implica cateterismos repetidos con múltiples dilataciones durante cada sesión para alcanzar un resultado óptimo. En una revisión de la experiencia existente en todo el mundo¹⁶, el número medio de intervenciones por paciente fue de 4 (3.568 intervenciones/885 pacientes) y el número de sesiones por paciente osciló entre 3 y 10. El número de sesiones parece estar relacionado con la experiencia del operador y con el grado de enfermedad (localización y tipo de lesión). Con una selección adecuada de los pacientes candidatos al tratamiento, los resultados de la APB son gratificantes. En la mayor parte de las series publicadas ha habido mejoras significativas de los parámetros hemodinámicos, la clase funcional y la capacidad de ejercicio¹⁵. Se ha documentado también una repercusión en la supervivencia a largo plazo^{82,83,90}.

En manos expertas, la APB es una intervención relativamente segura, ya que solo se han descrito 13 muertes asociadas con la intervención en 885 pacientes (1,46%)¹⁵. Sin embargo, los operadores deben conocer las complicaciones como la lesión vascular pulmonar (perforación de la arteria pulmonar con la guía, disección), hemoptisis y la complicación más frecuente y temida, el edema pulmonar de reperfusión, cuya gravedad puede requerir el uso de ventilación mecánica, y estar preparados para tratarlas^{15,94}. En este contexto puede ser útil el índice PEPSI (*Pulmonary Edema Predictive Scoring Index*), que evalúa el flujo en el vaso diana antes y después de la APB⁸⁴. La exposición a la radiación y la insuficiencia renal inducida por medios de contraste son otras consideraciones importantes en la APB^{15,95}.

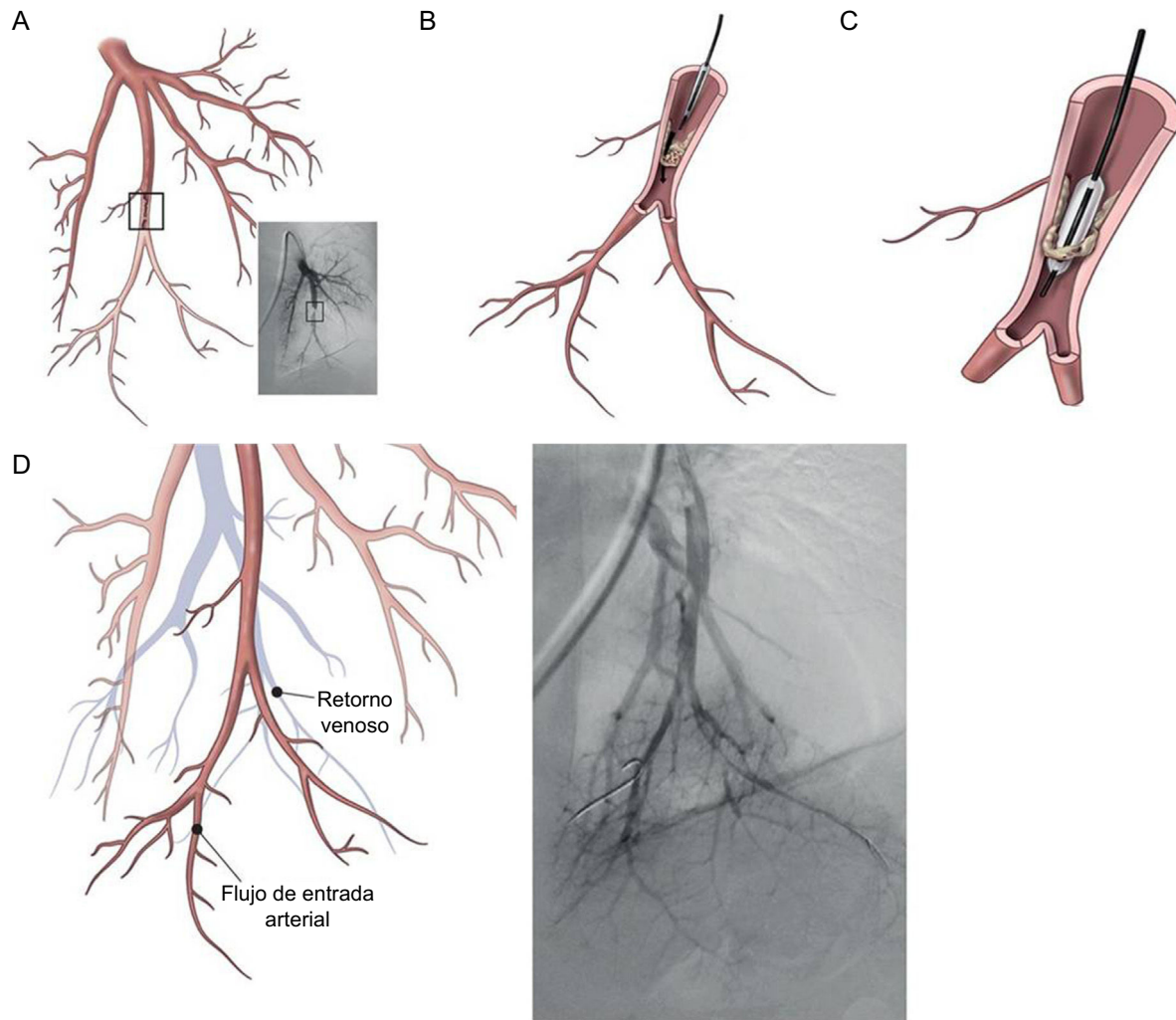


Figura 7. Angioplastia pulmonar con balón percutánea. A: angiografía pulmonar en la que se observa una estenosis en el subsegmento de la 10.ª arteria segmentaria (proyección anterior). B: el catéter se introduce en una estenosis en red. C: la guía se introduce entre el material fibroso y se hincha el balón, lo cual causa una rotura de la red. D: la angiografía después de la angioplastia pulmonar con balón muestra una mejora del flujo sanguíneo, con mejor perfusión del parénquima y retorno venoso rápido. A diferencia de la endarterectomía pulmonar, el material fibroso no se retira de las arterias, sino que se aplasta contra la pared vascular. Reproducido con permiso de Lang et al.¹⁵.

Papel de las exploraciones de imagen

Las técnicas de imagen vascular han contribuido de manera importante al desarrollo y el perfeccionamiento de la técnica de la APB y su papel es crucial para definir y abordar apropiadamente las lesiones vasculares^{15,95-99}. Según la opinión de los expertos, la angiografía pulmonar de sustracción digital es el método más usado y útil^{15,96,97}. Otras técnicas de imagen, como la tomografía con contraste, la tomografía computarizada de haz cónico, la tomografía de coherencia óptica y la resonancia magnética, son métodos complementarios para la evaluación de los pacientes^{15,95,98,99}. Además, la tomografía computarizada de energía dual podría ser útil para documentar y evaluar el aumento de la perfusión pulmonar tras la APB^{15,100}.

Perspectivas futuras

Quedan algunas cuestiones pendientes respecto al papel actual y futuro de la APB en el tratamiento de la HPTEC. Para muchos pacientes con una HPTEC proximal, la EAP continúa siendo la intervención de elección^{1,73,76}. Cuando hay clara evidencia de una enfermedad de localización distal inoperable, debe considerarse la posible conveniencia de una APB o un tratamiento farmacológico

específico para la HP^{1,15,73,77}. No se dispone de comparaciones de estos tratamientos, pero la respuesta, como mínimo por lo que respecta a la eficacia, podría obtenerse en el ensayo clínico RACE (*Riociguat Versus Balloon Pulmonary Angioplasty in Non-operable Chronic thromboEmbolic Pulmonary Hypertension*), actualmente en curso (NCT02634203). En este grupo concreto de pacientes, tal vez la combinación de APB y fármacos específicos para la HAP sea la forma apropiada de tratamiento. Por último, es preciso considerar el caso de los pacientes con una enfermedad limítrofe proximal-distal. No hay todavía un abordaje claramente definido para estos pacientes, pero se ha ensayado con éxito una estrategia combinada de EAP y APB¹⁰¹. Según afirman Lang et al.¹⁵, es posible que el tratamiento futuro de la HPTEC consista en el uso de EAP, APB y un tratamiento médico dirigido combinados, simultáneos o en secuencia según las necesidades del paciente.

CONCLUSIONES

A pesar de los importantes avances que se han producido en los tratamientos farmacológicos, la HP, y en especial la HAP, continúa siendo una enfermedad incurable. Los tratamientos intervencionistas y quirúrgicos se han utilizado como medidas paliativas en una fase

avanzada del curso de la enfermedad. La demostración clara de la seguridad y la eficacia de cualquier tratamiento intervencionista existente se ha visto limitada por la falta de estudios prospectivos y controlados, el éxito relativo de los tratamientos específicos para la HAP en los últimos años y, sobre todo, la falta de capacitación/conocimiento experto respecto a estas intervenciones en todo el mundo. Sin embargo, el hecho de que estas estrategias mejoren la hemodinámica y la calidad de vida y prolonguen la supervivencia en una población de alto riesgo de pacientes con HAP es algo que no debe pasarse por alto. Mientras esperamos la introducción de nuevos tratamientos dirigidos eficaces, se deberá tener en cuenta estas estrategias adicionales para intentar una mejor asistencia al VD cuando se produce una insuficiencia. Por otra parte, la APB, tras la demostración de su eficacia y su seguridad, está pasando rápidamente a ocupar un lugar definitivo en el algoritmo de tratamiento de la HPTec inoperable. Personalmente, propongo encarecidamente que estas estrategias quirúrgicas o intervencionistas estén disponibles en los centros de HP de referencia.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer a Juan Pablo Sandoval su inestimable ayuda en la corrección del manuscrito.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.01.020>.

BIBLIOGRAFÍA

- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 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). *Eur Respir J*. 2015;46:903–975.
- Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2004;351:1425–1436.
- Galiè N, Corris PA, Frost A, et al. Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D60–D67.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familiar, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 2010;122:156–163.
- Farber HW, Miller DP, Poms AD, et al. Five-year outcomes of patients enrolled in the REVEAL Registry. *Chest*. 2015;148:1043–1054.
- Leopold JA. Catheter-based therapies for patients with medication-refractory pulmonary arterial hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e003332.
- Bhamra-Ariza P, Keogh AM, Muller DW. Percutaneous interventional therapies for the treatment of patients with severe pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:611–618.
- Sandoval J, Gomez-Arroyo J, Gaspar J, Pulido-Zamudio T. Interventional and surgical therapeutic strategies for pulmonary arterial hypertension: beyond palliative treatments. *J Cardiol*. 2015;66:304–314.
- Sandoval J, Gaspar J, Peña H, et al. Effect of Atrial Septostomy on the Survival of Patients with Severe Pulmonary Arterial Hypertension. *Eur Respir J*. 2011;38:1343–1348.
- Kuhn BT, Javed U, Armstrong EJ, et al. Balloon dilation atrial septostomy for advanced pulmonary hypertension in patients on prostanoid therapy. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85:1066–1072.
- Baruteau AE, Belli E, Boudjemline Y, et al. Palliative Potts shunt for the treatment of children with drug-refractory pulmonary arterial hypertension: updated data from the first 24 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47:e105–e110.
- Rothman AM, Arnold ND, Chang W, et al. Pulmonary artery denervation reduces pulmonary artery pressure and induces histological changes in an acute porcine model of pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e002569.
- Chen SL, Zhang FF, Xu J, et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1092–1100.
- Chen SL, Zhang H, Xie DJ, et al. Hemodynamic, functional, and clinical responses to pulmonary artery denervation in patients with pulmonary arterial hypertension of different causes: phase II results from the Pulmonary Artery Denervation-1 study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e002837.
- Lang I, Meyer BC, Ogo T, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26:160119.
- Rozkovec A, Montanes P, Oakley CM. Factors that influence the outcome of primary pulmonary hypertension. *Br Heart J*. 1986;55:449–458.
- Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, et al. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant*. 1996;15:100–105.
- Austen WG, Morrow AG, Berry WB. Experimental studies of the surgical treatment of primary pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1964;48:448–455.
- Weimar T, Watanabe Y, Kazui T, et al. Impact of differential right-to-left shunting on systemic perfusion in pulmonary arterial hypertension. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;81:888–895.
- Rashkind WJ, Miller WW. Creation of an atrial septal defect without thoracotomy. A palliative approach to complete transposition of the great arteries. *JAMA*. 1966;196:173.
- Park SC, Neches WH, Mullins CE, et al. Blade Atrial Septostomy: Collaborative Study. *Circulation*. 1982;66:258.
- Rich S, Lam W. Atrial septostomy as palliative therapy for refractory primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1983;51:1560–1561.
- Sandoval J, Torbicki A. Atrial Septostomy. In: Voelkel NF, Schranz D, eds. *Right Ventricle in Health disease*. Humana Press; 2015:419–437.
- Stümper O, Gewillig M, Vettukattil J, et al. A modified technique of stent fenestration of the atrial septum. *Heart*. 2003;89:1227–1230.
- Chiu JS, Zuckerman WA, Turner ME, et al. Balloon atrial septostomy in pulmonary arterial hypertension: effect on survival and associated outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34:376–380.
- Pan X, Wang C, Zhang Y, et al. Short-term efficacy of atrial septostomy in the treatment of idiopathic pulmonary arterial hypertension patients complicating with right heart failure. *Zhonghua xin xue Guan Bing za zhi*. 2015;43:319–322.
- Velázquez Martín M, Albarrán González-Trevilla A, Jiménez López-Guarch C, García Tejada J, Martín Asenjo R, Escribano Subías P. Use of Atrial Septostomy to Treat Severe Pulmonary Arterial Hypertension in Adults. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:78–81.
- Guerrero M, Cajigas H, Awdish R, Greebaum A, Khandelwal A, Sandoval J. First-in-man experience with cryoplasty during graded balloon atrial septostomy to reduce spontaneous closure in a patient with severe pulmonary arterial hypertension. *EuroIntervention*. 2014;9:1235–1236.
- Malaczynska-Rajpold K, Araszkiwicz A, Mularek-Kubzdela T. Balloon atrial septostomy in pulmonary arterial hypertension: A beneficial effect on the control of rhythm abnormalities. *Cardiol J*. 2016;23:539–540.
- Giannakoulas G, Savvoulidis P, Grosomanidis V, Mouratoglou SA, Karvounis H, Hadjimiltiades S. Atrial septostomy and disease targeting therapy in pulmonary hypertension secondary to neurofibromatosis. *BMC Pulm Med*. 2016;16:175.
- Chen YW, Pan HC, Wang KY, Liang KW. Consecutive sessions of rescue balloon atrial septostomy for an idiopathic pulmonary arterial hypertension patient with refractory right heart failure - Usefulness of intracardiac echocardiography guidance. *Acta Cardiol Sin*. 2017;33:310–314.
- Sandoval J, Gaspar J. Atrial septostomy and other interventional procedures. In: Peacock AJ, Naeije R, Rubin LJ, eds. *In: Pulmonary Circulation. Diseases and their treatment 3 rd ed*. London: Hodder Arnold Ltd; 2011. p. 391–404.
- Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients non-responsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:297–304.
- Allcock RJ, O'Sullivan JJ, Corris PA. Atrial septostomy for pulmonary hypertension. *Heart*. 2003;89:1344–1347.
- Troost E, Delcroix M, Gewillig M, Van Deyk K, Budts W. A modified technique of stent fenestration of the interatrial septum improves patients with pulmonary hypertension. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;73:173–179.
- Sandoval J, Rothman A, Pulido T. Atrial septostomy for pulmonary hypertension. *Clin Chest Med*. 2001;22:547–560.
- Hausknecht MJ, Sims RE, Nihill MR, et al. Successful palliation of primary pulmonary hypertension by atrial septostomy. *Am J Cardiol*. 1990;65:1045–1046.
- Rothman A, Beltran D, Kriett JM, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy as a bridge to transplantation in primary pulmonary hypertension. *Am Heart J*. 1993;125:1763–1766.
- Moscucci M, Dairywala IT, Chetcuti S, et al. Balloon atrial septostomy in end-stage pulmonary hypertension guided a novel intracardiac echocardiographic transducer. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2001;52:530–534.
- Prieto LR, Latson LA, Jennings C. Atrial septostomy using a butterfly stent in a patient with severe pulmonary arterial hypertension. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;68:642–647.
- Demerouti E, Manginas A, Rammos S, Athanassopoulos G, Karatasakis G, Pavlides G. Postpartum pulmonary arterial hypertension: two cases covering a wide spectrum of presentations. *Hellenic J Cardiol*. 2012;53:472–475.
- Roy AK, Gaine SP, Walsh KP. Percutaneous atrial septostomy with modified butterfly Stent and intracardiac echocardiographic guidance in a patient with syncope and refractory pulmonary arterial hypertension. *Heart Lung Circ*. 2013;22:668–671.
- Baglini R. Atrial septostomy in patients with end-stage pulmonary hypertension. No more needles but wires, energy and close anatomical definition. *J Interv Cardiol*. 2013;26:62–68.
- Micheletti A, Hislop A, Lammers A, et al. Role of atrial septostomy in the treatment of children with pulmonary arterial hypertension. *Heart*. 2006;92:969–972.

45. Lammers AE, Derrick G, Haworth SG, Bonhoeffer P, Yates R. Efficacy and long-term patency of fenestrated amplatzer devices in children. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;70:578–584.
46. O'Loughlin AJ, Keogh A, Muller DW. Insertion of a fenestrated Amplatzer atrial septostomy device for severe pulmonary hypertension. *Heart Lung Circ.* 2006;15:275–277.
47. Fraisse A, Chetaille P, Amin Z, Rouault F, Humbert M. Use of Amplatzer fenestrated atrial septal defect device in a child with familial pulmonary hypertension. *Pediatr Cardiol.* 2006;27:759–762.
48. Althoff TF, Knebel F, Panda A, et al. Long-term follow-up of a fenestrated Amplatzer atrial septal occluder in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2008;133:283–285.
49. Baglini R, Scardulla C. Reduction of a previous atrial septostomy in a patient with end-stage pulmonary hypertension by a manually fenestrated device. *Cardiovasc Revasc Med.* 2010;11:2649–11.
50. Rajeshkumar R, Pavithran S, Sivakumar K, Vettukattil JJ. Atrial septostomy with a predefined diameter using a novel occlutech atrial flow regulator improves symptoms and cardiac index in patients with severe pulmonary arterial hypertension. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;90:1145–1153.
51. Kerstein D, Levy PS, Hsu DT, et al. Blade balloon atrial septostomy in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 1995;91:2028–2035.
52. Law MA, Grifka RG, Mullins CE, Nihill MR. Atrial septostomy improves survival in select patients with pulmonary hypertension. *Am Heart J.* 2007;153:779–784.
53. TefikKaragöz. Alper Akin. Hayrettin. HakanAykan. NRGTM RF powered transseptal needle: a useful technique for transcatheter atrial septostomy and Fontan fenestration: report of three cases. *Bosn J Basic Med Sci.* 2014;14:259–262.
54. Potts WJ, Smith S, Gibson S. Anastomosis of the aorta to a pulmonary artery; certain types in congenital heart disease. *J Am Med Assoc.* 1946;132:627–631.
55. Blanc J, Vouthé P, Bonnet D. Potts shunt in patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2004;350:623.
56. Baruteau AE, Serraf A, Lévy M, et al. Potts shunt in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension: long-term results. *Ann Thorac Surg.* 2012;94:817–824.
57. Esch JJ, Shah PB, Cockrill BA, et al. Transcatheter Potts shunt creation in patients with severe pulmonary arterial hypertension: initial clinical experience. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:381–387.
58. Guo K, Langleben D, Afilalo J, et al. Anatomical considerations for the development of a new transcatheter aortopulmonary shunt device in patients with severe pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2013;3:639–646.
59. Sayadpour Zanjani K. Radiofrequency perforation may increase the safety of transcatheter Potts shunt creation. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:938.
60. Latus H, Apitz C, Moysich A, et al. Creation of a functional Potts shunt by stenting the persistent arterial duct in newborns and infants with suprasystemic pulmonary hypertension of various etiologies. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33:542–546.
61. Nootens M, Kaufmann E, Rector T, et al. Neurohormonal activation in patients with right ventricular failure from pulmonary hypertension: relation to hemodynamic variables and endothelin levels. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:1581–1585.
62. Velez-Roa S, Ciarka A, Najem B, Vachiery JL, Naeije R, van de Borne P. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. *Circulation.* 2004;110:1308–1312.
63. Ciarka A, Doan V, Velez-Roa S, Naeije R, van de Borne P. Prognostic significance of sympathetic nervous system activation in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:1269–1275.
64. Ciarka A, Vachiery JL, Houssière A, et al. Atrial septostomy decreases sympathetic overactivity in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2007;131:1831–1837.
65. Bristow MR, Zisman LS, Lowes BD, et al. The pressure-overloaded right ventricle in pulmonary hypertension. *Chest.* 1998;114(1 Suppl):101S–106S.
66. Laks MM, Juratsch CE, Garner D, Beazell J, Criley JM. Acute pulmonary artery hypertension produced by distention of the main pulmonary artery in the conscious dog. *Chest.* 1975;68:807–813.
67. Juratsch CE, Jengo JA, Castagna J, Laks MM. Experimental pulmonary hypertension produced by surgical and chemical denervation of the pulmonary vasculature. *Chest.* 1980;77:525–530.
68. Chen SL, Zhang YJ, Zhou L, et al. Percutaneous pulmonary artery denervation completely abolishes experimental pulmonary arterial hypertension in vivo. *EuroIntervention.* 2013;9:269–276.
69. Ling Zhou, Juan Zhang, Xiao-Min Jiang, et al. pulmonary artery denervation attenuates pulmonary arterial remodeling in dogs with pulmonary arterial hypertension induced by dehydrogenized monocrotaline. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2015;8:2013–2023.
70. Chen Liu, Xiao-Min Jiang, Juan Zhang, et al. Pulmonary artery denervation improves pulmonary arterial hypertension induced right ventricular dysfunction by modulating the local renin-angiotensin aldosterone system. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;10:192.
71. Rubin LJ. Pulmonary Artery Denervation for Pulmonary Artery Hypertension. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8:2024–2025.
72. Hoepfer MM, Galie N. Letter by Hoepfer and Galie regarding article, "Hemodynamic, functional, and clinical responses to pulmonary artery denervation in patients with pulmonary arterial hypertension of different causes: phase II results from the Pulmonary Artery Denervation-1 study". *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9:e003422.
73. Kim NH. Group 4 pulmonary hypertension. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Cardiol Clin.* 2016;34:435–441.
74. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation.* 2016;133:859–871.
75. Lang IM, Dorfmueller P, VonkNoordegraaf A. The pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13 Suppl 3:S215–S221.
76. Jenkins D, Madani M, Fadel E, et al. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017;26:160111.
77. Pepke-Zaba J, Ghofrani H-A, Hoepfer MM. Medical management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017;26:160107.
78. Quezada Loaiza CA, Velázquez Martín MT, Jiménez López-Guarch C, et al. Trends in Pulmonary Hypertension Over a Period of 30 Years: Experience From a Single Referral Centre. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:915–923.
79. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). Results from an International Prospective Registry. *Circulation.* 2011;124:1973–1981.
80. Freed DH, Thomson BM, Berman M, et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:383–387.
81. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2001;103:0–13.
82. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5:756–762.
83. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J.* 2012;76:485–488.
84. Inami T, Kataoka M, Shimura N, et al. Pulmonary Edema Predictive Scoring Index (PEPSI), a New Index to Predict Risk of Reperfusion Pulmonary Edema and Improvement of Hemodynamics in Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:725–736.
85. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5:748–755.
86. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, et al. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart.* 2013;99:1415–1420.
87. Velázquez Martín M, Albarrán González-Trevilla A, Alonso Charterina S, et al. Balloon Pulmonary Angioplasty for Inoperable Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Preliminary Experience in Spain in a Series of 7 Patients. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:535–537.
88. Roik M, Wretowski D, Łabyk A, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty driven by combined assessment of intra-arterial anatomy and physiology—multimodal approach to treated lesions in patients with non-operable distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension - technique, safety and efficacy of 50 consecutive angioplasties. *Int J Cardiol.* 2016;203:228–235.
89. Olsson KM, Wiedenroth CB, Kamp JC, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience. *Eur Respir J.* 2017;49:1602409.
90. Kurzyna M, Darocha S, Pietura R, et al. Changing the strategy of balloon pulmonary angioplasty resulted in a reduced complication rate in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A single centre European experience. *Kardiol Pol.* 2017;75:645–654.
91. Shimura N, Kataoka M, Inami T, et al. Additional percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *Int J Cardiol.* 2015;183:138–142.
92. Collaud S, Brenot P, Mercier O, et al. Rescue balloon pulmonary angioplasty for early failure of pulmonary endarterectomy: the earlier the better? *Int J Cardiol.* 2016;222:39–40.
93. Tsugu T, Murata M, Kawakami T, et al. Amelioration of right ventricular function after hybrid therapy with riociguat and balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2016;221:227–229.
94. Inami T, Kataoka M, Shimura N, et al. Incidence, avoidance, and management of pulmonary artery injuries in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *Int J Cardiol.* 2015;201:35–37.
95. D'Armini AM. Diagnostic advances and opportunities in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2015;24:253–262.
96. Kawakami T, Ogawa A, Miyaji K, et al. Novel angiographic classification of each vascular lesion in chronic thromboembolic pulmonary hypertension based on selective angiogram and results of balloon pulmonary angioplasty. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9:e003318.
97. Yanagisawa R, Kataoka M, Inami T, et al. Efficacy of 360-degree three-dimensional rotational pulmonary angiography to guide percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *EuroIntervention.* 2014;9:1483.
98. Inohara T, Kawakami T, Kataoka M, et al. Lesion morphological classification by OCT to predict therapeutic efficacy after balloon pulmonary angioplasty in CTEPH. *Int J Cardiol.* 2015;197:23–25.
99. Ogo T, Fukuda T, Tsuji A, et al. Efficacy and safety of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension guided by cone-beam computed tomography and electrocardiogram-gated area detector computed tomography. *Eur J Radiol.* 2017;89:270–276.
100. Koike H, Sueyoshi E, Sakamoto I, et al. Quantification of lung perfusion blood volume (lung PBV) by dual-energy CT in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) before and after balloon pulmonary angioplasty (BPA): preliminary results. *Eur J Radiol.* 2016;85:1607–1612.
101. Wiedenroth CB, Liebetrau C, Breithecker A, et al. Combined pulmonary endarterectomy and balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35:591–596.