

# Clasificación clínica de la hipertensión arterial pulmonar

*Maria de Jesus R Rosas Romero,<sup>1</sup> Ricardo Campos Cerdá,<sup>2</sup> Jaime Eduardo Morales Blanhir<sup>3</sup>*

**RESUMEN.** La hipertensión pulmonar es una patología de la circulación pulmonar. Su presencia, se relaciona a alteraciones intrínsecas del endotelio vascular pulmonar, a la presencia de enfermedades cardiacas, pulmonares o sistémicas. El diagnóstico preciso del origen de la hipertensión pulmonar permite establecer un adecuado plan de tratamiento, así como determinar el pronóstico de la enfermedad. En los pacientes con hipertensión pulmonar, ya sea idiopática o asociada con otras etiologías, existe disnea de esfuerzo. La presencia de falla cardíaca derecha (generalmente de curso progresivo) manifestada por reducción del gasto cardíaco o elevación de la presión auricular derecha, se asocia con deterioro clínico y mal pronóstico. La rapidez con que esto ocurre es variable, y generalmente está relacionado a la edad de inicio, así como las condiciones asociadas. Los pacientes con hipertensión pulmonar y enfermedad cardiovascular izquierda comúnmente tienen una evolución lenta y progresiva, mientras que los pacientes con síndrome de CREST (calcinosis, Raynaud, esclerodactilia y telangiectasia) o hipertensión portal presentan un curso rápido, generalmente fatal. Durante las últimas décadas, se desarrollaron clasificaciones basadas en las características clínicas, etiología y pronóstico de la hipertensión pulmonar, con el propósito de dirigir la investigación sobre las opciones diagnósticas y terapéuticas de la enfermedad. El esfuerzo iniciado en Ginebra en 1973 durante el Primer Simposium Mundial sobre Hipertensión Pulmonar, sentó las bases de la clasificación desarrollada en Venecia Italia en 2003 durante el Tercer Simposium sobre Hipertensión Pulmonar, misma que actualmente pretende dirigir la investigación y conocimiento de la misma.

**Palabras clave:** Hipertensión arterial pulmonar idiopática, hipertensión arterial pulmonar, hemangiomatosis capilar pulmonar, enfermedad veno-oclusiva pulmonar, clasificación de Evian, clasificación de Venecia.

**ABSTRACT.** Pulmonary hypertension is defined by the elevation of the pulmonary pressure above the normal reference values. Its presence, is related to progressive and often fatal intrinsic modifications in pulmonary circulation, or to the presence of other cardiac, pulmonary and systemic diseases. Diagnosis of the pulmonary hypertension etiology permits to establish the treatment and prognosis of the disease. Patients with pulmonary hypertension, idiopathic or related to other diseases, develop exertional dyspnea. Presence of right heart failure (generally with progressive course) manifested with reduced cardiac output or elevation of right atrial pressure, is associated with bad prognosis. The velocity of the progression is often variable, and frequently related with age and comorbid conditions. Patients with pulmonary hypertension and left cardiac disease have an slow and progressive evolution, whereas patients with CREST syndrome (calcinosis, Raynaud phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly, and telangiectasia) or portal hypertension develop unresponsive and fatal disease. During last decades, classifications of pulmonary hypertension have been developed, based on etiology, clinical presentation and prognosis, with the objective of clinical investigation on diagnostic and therapeutic options. The first classification described in Geneva in 1973 during the First World Symposium of Pulmonary Hypertension create the bases of the last classification of Venice, Italy in 2003 during the Third World Symposium of Primary Pulmonary Hypertension, actually guides investigation and understanding of pulmonary hypertension.

**Key words:** Idiopathic pulmonary arterial hypertension, pulmonary arterial hypertension, pulmonary capillary hemangiomatosis, pulmonary veno-occlusive disease, Evian classification, Venice classification.

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se define, como: a) presión pulmonar media  $> 25$  mmHg en reposo y de  $30$  mmHg durante el ejercicio, b) además de lo anterior, requiere demostrarse una presión capilar pulmonar  $< 15$  mmHg. Puede ser el resultado de enfermedades relacionadas con la circulación pulmonar, o secundaria a enfermedades que afectan de forma indirecta la circulación pulmonar. El pronóstico dependerá de la causa que origine la HAP, por lo tanto, el diagnóstico preciso de la misma es importante para determinar el plan terapéutico a seguir.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Co-Investigador en Cardioneumología.

<sup>2</sup> Residente de Cardioneumología.

<sup>3</sup> Profesor Titular del Curso de Cardioneumología.

Departamento de Neumología, INNSZ

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. Jaime Eduardo Morales Blanhir. Departamento Neumología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán». Vasco de Quiroga Núm. 15, Tlalpan 14000, México, DF. México

Se han propuesto múltiples formas de clasificación de HAP. En la primera mitad del siglo XX, se describieron las primeras características clínicas de la enfermedad. Posteriormente, en la década de los 70, se realizó la primera clasificación de la enfermedad, donde se determinó la presencia de hipertensión primaria y secundaria a otras causas. En la reunión mundial sobre HAP realizada en Evian, Francia en septiembre de 1998, avalada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se propuso una clasificación más descriptiva que la anteriormente aceptada.<sup>2</sup>

Se describieron una serie de factores asociados a un mayor riesgo de desarrollar HAP. El mecanismo exacto por el que estos factores producen HAP no se ha establecido con exactitud. Teniendo en cuenta que el riesgo absoluto es generalmente bajo, es muy probable que la susceptibilidad individual desempeñe un papel importante. Se clasifican en *factores definitivos* (demostrados por grandes estudios, desempeñando un papel importante en el desarrollo de HAP), *factores muy probables* (en estudios de grandes series de casos que han demostrado su asociación con HAP); *factores probables* (se basa en series de casos, registros u opiniones expertas), y *factores improbables* (incluyen factores de riesgo que se han propuesto, pero para los que no se ha encontrado asociación aun cuando se han realizado estudios controlados).<sup>3</sup>

El diagnóstico requiere demostrar una elevación de la presión pulmonar superior a los valores establecidos, estos últimos se obtuvieron por medio de estudios hemodinámicos como el cateterismo cardíaco derecho en sujetos sanos, sin factores que interfieran con la respuesta hemodinámica, como lo son alteraciones auriculares-ventriculares izquierdas, o condiciones que incrementen el gasto cardíaco. Estos cambios permiten establecer que en un paciente se puede presentar hipertensión en el sistema venoso pulmonar, pero la resistencia vascular pulmonar encontrarse normal (*Cuadro 1*).

Existen situaciones donde en presencia de alteraciones en el corazón izquierdo, producen un gradiente retrógrado de presión sobre la circulación pulmonar, pero la capacidad de distensión del lecho vascular pulmonar permite mantener el gasto cardíaco, disminuyendo las resistencias vasculares pulmonares; efecto similar es observado en situaciones de gasto cardíaco elevado. Esto demuestra la necesidad de realizar estudios de hemodinámica pulmonar para determinar las presiones vasculares de los pacientes.<sup>4</sup>

Se han desarrollado múltiples técnicas no invasivas para determinar las presiones vasculares pulmonares, dentro de las que se encuentran la ecocardiografía Doppler, estudios de angiorresonancia y resonancia magnética nuclear cardiaca.<sup>4,5</sup>

Existen además, pacientes en quienes la respuesta hemodinámica durante el reposo se encuentra normal,

**Cuadro 1.** Perfil hemodinámico de tres pacientes hipotéticos con hipertensión pulmonar.

<b>A</b>	<b>Hipertensión pulmonar en pacientes con HAPI</b>	
	Presión arterial pulmonar (mmHg)	60/20 (35)
	Presión de oclusión pulmonar (mmHg)	10
	Gasto cardíaco (L/min)	5.0
	Resistencia vascular pulmonar (U Wood)	5
<b>B</b>	<b>Hipertensión pulmonar en pacientes con falla diastólica ventricular izquierda</b>	
	Presión arterial pulmonar (mmHg)	60/20 (35)
	Presión de oclusión pulmonar (mmHg)	20
	Gasto cardíaco (L/min)	5.0
	Resistencia vascular pulmonar (U Wood)	3
<b>C</b>	<b>Hipertensión pulmonar en pacientes con gasto cardíaco elevado</b>	
	Presión arterial pulmonar (mmHg)	60/20 (35)
	Presión de oclusión pulmonar (mmHg)	15
	Gasto cardíaco (L/min)	10.0
	Resistencia vascular pulmonar (U Wood)	2

HAPI, hipertensión arterial pulmonar idiopática

Estos perfiles demuestran la necesidad de realizar el diagnóstico de hipertensión pulmonar por medio de cateterismo cardíaco derecho. A) El paciente tiene un patrón hemodinámico consistente con hipertensión pulmonar idiopática con resistencias vasculares incrementadas. B) Paciente con hipertensión pulmonar y presión de oclusión elevada, que mantiene el gasto cardíaco y resistencia vascular pulmonar elevada. C) Paciente con hipertensión pulmonar, en quien existe un estado hiperdinámico con gasto cardíaco elevado, presión de oclusión ligeramente elevada pero con resistencias vasculares pulmonares cerca de la normalidad.

desarrollando durante el ejercicio importantes cambios de hipertensión pulmonar. Se ha propuesto este comportamiento como etapas iniciales de la enfermedad.<sup>6</sup>

El objetivo de la clasificación de Evian, y actualmente de la propuesta en Venecia 2003 durante el Tercer Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar, es individualizar las diferentes categorías que comparten similitudes fisiopatológicas, presentación clínica y opciones terapéuticas.

## HISTORIA

La HAP fue descrita hace más de 100 años, y se han determinado las características clínicas de la enfermedad en los últimos 50 años. Romberg y cols, en 1891 publicó la primera descripción de hipertensión pulmonar en un paciente con hipertrofia ventricular derecha y cardiomegalia, determinando la presencia de esclerosis de la circulación pulmonar, con diagnóstico final de arteritis pulmonar sifilítica. En 1901, Ayerza y cols, demostraron cianosis asociada a insuficiencia cardíaca derecha, describiendo la enfermedad como «cardiacos negros».<sup>7</sup>

Word y cols en 1950, durante el estudio por cateterismo cardíaco de 152 casos con sospecha de cardiopatías congénitas, definieron 6 casos de hipertensión pulmonar, determinados como primarios. Dresdale y cols, describieron 3 casos de mujeres jóvenes con disnea grave, hipertrofia ventricular derecha, incremento de tamaño vascular pulmonar en estudios de imagen y elevación de la presión pulmonar por medio del cateterismo cardíaco derecho, considerando estos casos como HAP de posible origen primario. Durante la década de 1960, en Europa se incrementó el número de casos con hipertensión pulmonar secundario al uso de Aminorex® e inició en extenso el estudio de esta patología.<sup>8</sup>

En Suiza durante 1967, se observó un incremento de los casos de hipertensión pulmonar, donde no se demostraron causas pulmonares o cardíacas que pudieran explicarlo, por lo que se clasificó la enfermedad como hipertensión pulmonar primaria.<sup>9,10</sup>

## CLASIFICACIÓN DE LA OMS

En la hipertensión pulmonar se han propuesto diferentes clasificaciones para su diagnóstico, tratamiento y pronóstico. La clasificación original fue establecida en Ginebra, durante el Primer Simposium Internacional de la OMS sobre Hipertensión Pulmonar en 1973, donde se clasificó en dos categorías de acuerdo a las causas conocidas hasta ese momento: hipertensión pulmonar primaria (HPP) o HAP secundaria, dependiendo de la ausencia o presencia de causas identificables o factores de riesgo. El diagnóstico de HPP fue de exclusión cuando se habían descartado las posibilidades secundarias de la enfermedad.

La HPP se clasificó en tres categorías de acuerdo a sus patrones histopatológicos:

- Arteriopatía plexogénica
- Tromboembolismo recurrente
- Enfermedad veno-oclusiva

Dicha clasificación permitió establecer las primeras alteraciones fisiopatológicas de la enfermedad, así como determinó la mortalidad de la misma.<sup>11</sup>

En 1981, el NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute por sus siglas en inglés) en los Estados Unidos creó el Registro Nacional de los Pacientes con Hipertensión Pulmonar, cuyos primeros trabajos fueron presentados en 1987, donde se describieron los patrones epidemiológicos y se determinaron las primeras características clínicas de la enfermedad.<sup>12</sup>

En 1994, el Grupo del Estudio Internacional de Hipertensión Arterial Pulmonar demostró el rol de los supresores de apetito en esta enfermedad. El reporte sobre los efectos secundarios de estos medicamentos, incluyen-

do las anomalías valvulares cardíacas retiraron esas drogas del mercado en Europa y Norteamérica.<sup>7</sup>

## CLASIFICACIÓN DE EVIAN

En 1998, durante el Segundo Simposium de Hipertensión Pulmonar en Evian, Francia, se propuso una clasificación clínica para HAP (*Cuadro 2*). El objetivo de la clasificación de Evian fue individualizar la expresión biológica de la enfermedad, por medio de categorías que comparten similitudes en los mecanismos fisiopatológicos, presentación clínica y opciones terapéuticas. Tal clasificación fue útil para estandarizar el diagnóstico y tratamiento, realizar ensayos clínicos con grupos homogéneos y analizar las recientes anomalías patológicas en poblaciones específicas de pacientes.<sup>13</sup>

Esta clasificación cuenta con 5 categorías donde la HAP se agrupó de acuerdo a las opciones terapéuticas dirigidas a la etiología:

- Hipertensión arterial pulmonar
- Hipertensión venosa pulmonar
- Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxemia
- Hipertensión pulmonar causada por enfermedad tromboembólica crónica
- Hipertensión pulmonar causada por enfermedades que afectan directamente a la vasculatura pulmonar

En la primera categoría se incluyeron aquellas patologías con hipertensión arterial pulmonar que compartían características patobiológicas y patológicas con lesiones de las arteriolas pulmonares. Un segundo grupo incluyó enfermedades con alteraciones en corazón izquierdo que presentaban repercusiones en forma retrógrada sobre la circulación pulmonar. El tercer grupo incluyó patologías que desarrollan hipoxemia, en el adulto como en el recién nacido. Un cuarto grupo que incluyó patologías con antecedente u origen trombótico o embólico ya sea de grandes, medianos o pequeños vasos. Un quinto grupo que incluyó enfermedades como sarcoidosis, esquistosomiasis o la hemangiomatosis capilar pulmonar.<sup>9</sup>

Adicionalmente, se desarrolló una clasificación funcional derivada de la clasificación propuesta por la Asociación de Corazón de Nueva York (NYHA), que permitió realizar comparaciones de la severidad del cuadro clínico de la enfermedad. Esta clasificación permite establecer la gravedad de la enfermedad y estadificar las intervenciones terapéuticas, así como determinar los puntos finales de investigación sobre las intervenciones terapéuticas en HAP. La principal diferencia entre la clasificación de clase funcional de la NYHA y la clasificación propuesta por la OMS es la inclusión de pa-

**Cuadro 2.** Clasificación clínica de hipertensión pulmonar; Evian Francia, 1998.

1. Hipertensión arterial pulmonar
  - 1.1 Hipertensión pulmonar primaria
    - a) Esporádica
    - b) Familiar
  - 1.2 Relacionada a
    - a) Enfermedad vascular de la colágena
    - b) Cortocircuitos congénitos sistémico-pulmonares
    - c) Hipertensión portal
    - d) Infección por virus de inmunodeficiencia humana
    - e) Drogas/toxinas
      - Anorexigénicos
      - Otros
    - f) Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
    - g) Otros
2. Hipertensión venosa pulmonar
  - 2.1 Enfermedad cardiaca auricular-ventricular izquierda
  - 2.2 Valvulopatía izquierda
  - 2.3 Compresión extrínseca de venas pulmonares centrales
    - a) Mediastinitis fibrosante
    - b) Adenopatías/tumores
  - 2.4 Enfermedad pulmonar veno-oclusiva
  - 2.5 Otros
3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxemia
  - 3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
  - 3.2 Neumopatía intersticial difusa
  - 3.3 Enfermedades de la ventilación asociadas a trastornos del sueño
  - 3.4 Enfermedades con hipovenilación alveolar
  - 3.5 Exposición crónica a grandes alturas
  - 3.6 Enfermedad pulmonar neonatal
  - 3.7 Displasia alveolo-capilar
  - 3.8 Otros
4. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad tromboembólica crónica
  - 4.1 Obstrucción tromboembólica de arterias pulmonares proximales
  - 4.2 Obstrucción de arterias pulmonares distales
    - a) Embolismo pulmonar (trombos, tumores, parásitos, material extraño)
    - b) Trombosis *in situ*
    - c) Enfermedad de células falciformes
5. Hipertensión pulmonar debida a enfermedades que afectan directamente a la vasculatura pulmonar
  - 5.1 Inflamatoria
    - a) Esquistosomiasis
    - b) Sarcoidosis
    - c) Otros
  - 5.2 Hemangiomatosis capilar pulmonar

cientes con síncope como clase funcional IV en esta última (*Cuadro 3*).

Durante el simposium, también se identificaron aquellos factores de riesgo asociados a la presencia de hiper-

**Cuadro 3.** Clasificación funcional en la hipertensión pulmonar de la Organización Mundial de la Salud (WHO).

- Clase I.** Pacientes con hipertensión pulmonar sin limitación en la actividad física
- Clase II.** Pacientes con hipertensión pulmonar con leve limitación de la actividad física; están sin limitación en reposo, la actividad física ordinaria produce disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope
- Clase III.** Pacientes con hipertensión pulmonar con limitación marcada de la actividad física; sin limitación en reposo, la actividad física ordinaria produce disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope
- Clase IV.** Pacientes con hipertensión pulmonar con incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin síntomas. Estos pacientes manifiestan signos de falla cardiaca derecha y síncope. La disnea o fatiga pueden estar aun presentes en reposo. La incomodidad se encuentra presente por cualquier grado de actividad física.

La actividad física ordinaria no causa disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope. Modificado de la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA)

tensión pulmonar primaria, los cuales incluyen aquellos medicamentos, enfermedades y condiciones médico-demográficas con asociación definitiva, probable y poco probable<sup>14</sup> (*Cuadro 4*).

## CLASIFICACIÓN DE VENECIA

En el 2003 el Tercer Simposium Mundial sobre HAP realizado en Venecia Italia, proporcionó la oportunidad para evaluar el impacto y utilidad de la clasificación de Evian y proponer algunas modificaciones. Por medio de cuestionario a los expertos sobre la enfermedad se valoró la aceptación de la clasificación para la utilización en la práctica clínica, para evaluación y estudio básico. Dicha evaluación afirmó la aceptación de la clasificación de Evian para su utilización clínica, especialmente en centros de investigación de la enfermedad, así como su gran utilidad en la práctica clínica y orientación en la investigación (*Cuadro 5*).

Durante la reunión en Venecia, se acordó mantener la arquitectura de la clasificación, sin embargo, se realizaron algunas modificaciones de acuerdo a los avances en el estudio de la HAP:

- a. Se utilizaron los avances en estudios genéticos para determinar la permanencia en los grupos propuestos
- b. Se retiró el término de hipertensión arterial pulmonar primaria (HAPP), y se introdujo el término hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI)
- c. Se reclasificó la enfermedad pulmonar veno-oclusiva (EPVO) y la hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP)

**Cuadro 4.** Factores de riesgo y condiciones asociadas con hipertensión arterial pulmonar, Evian, Francia 1998.

A. Drogas y toxinas
1. Definitivos
Aminorex
Fenfluramina
Dexfenfluramina
Aceite tóxico
2. Muy probables
Anfetaminas
L-triptófano
3. Probables
Meta-anfetaminas
Cocaína
Agentes quimioterapéuticos
4. Improbables
Antidepresivos
Anticonceptivos orales
Terapia con estrógenos
Tabaquismo
B. Condiciones médico-demográficas
1. Definitivas
Género
2. Posibles
Embarazo
Hipertensión sistémica
3. Improbables
Obesidad
C. Enfermedades
1. Definitivas
Infección por virus de inmunodeficiencia humana
2. Muy probable
Hipertensión portal/enfermedad hepática
Enfermedades vasculares de la colágena
Cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos
3 Posibles
Enfermedades tiroideas

- d. Consideración de la clasificación de cortocircuitos sistémicos pulmonares congénitos.  
e. Actualización de los factores de riesgo

*Estudios genéticos en hipertensión pulmonar.* De acuerdo a los avances en las bases genéticas de la hipertensión pulmonar, se ha considerado la participación de criterios genéticos para la modificación de su clasificación, comentados en el capítulo anterior de biopatología.<sup>15-19</sup>

*Hipertensión arterial pulmonar idiopática.* Inicialmente, la HAP descrita como primaria, estaba relacionada a la ausencia de enfermedades que secundariamente desarrollaran hipertensión pulmonar. Sin embargo, en los últimos años, se han descrito diferentes entidades con HAP que incluyen antecedentes de supresores de apetito, enfermedades del tejido conectivo, hipertensión portal, in-

**Cuadro 5.** Clasificación clínica de hipertensión pulmonar; Venecia, Italia, 2003.

1. Hipertensión arterial pulmonar
Idiopática
Familiar
Asociada con:
Enfermedad vascular de la colágena
Cortocircuitos congénitos sistémico-pulmonares
Hipertensión portal
Infección por virus de inmunodeficiencia humana
Drogas/toxinas
Anorexigénicos
Otros (enfermedades tiroideas, enfermedad con depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, enfermedades mieloproliferativas, esplenectomía)
Asociado con alteraciones venosas o capilares
Hemangiomatosis capilar pulmonar
Enfermedad veno-oclusiva pulmonar
2. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad cardiovascular izquierda
Enfermedad cardiaca auricular o ventricular izquierda
Enfermedad cardiaca valvular izquierda
3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxemia
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Neumopatía intersticial difusa
Enfermedades de la ventilación asociadas a trastornos del sueño
Enfermedades con hipovenilación alveolar
Exposición crónica a grandes alturas
Alteraciones del desarrollo
4. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad embólica y/o tromboembólica crónica
Obstrucción proximal tromboembólica de arterias pulmonares
Obstrucción distal tromboembólica de arterias pulmonares
Embolismo pulmonar no trombótico (tumor, parásitos, material extraño)
5. Misceláneos
Sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis, compresión de vasos pulmonares (adenopatías, tumores, mediastinitis fibrosante)

fección por VIH, quienes comparten similitudes clínicas y patológicas con la forma primaria o idiopática.

En la clasificación de Evian, se abandonó el término de forma HAP secundaria, ya que no proporcionaba orientación clínica para diferenciar las etiologías de la HAP; como anteriormente se mencionó, compartían muchas similitudes clínicas con la forma primaria o idiopática. En Venecia, se abandonó el término de HAPP, llamándola HAPI, que consiste actualmente en dos subgrupos prin-

cipales: 1) Hipertensión arterial pulmonar idiopática esporádica, 2) Hipertensión arterial pulmonar familiar. Por otro lado, se desarrolló la clasificación de la HAP asociada a condiciones o factores de riesgo.<sup>20</sup>

*Enfermedad pulmonar veno-oclusiva y la hemangiomatosis capilar pulmonar.* Ambas, son condiciones poco frecuentes de HAP, en un inicio catalogadas en otros grupos etiológicos. Sin embargo, comparten similitudes en su comportamiento clínico, en estudios diagnósticos y respuesta al tratamiento farmacológico. Ambas desarrollan cambios histológicos en las arterias pulmonares de pequeño calibre, con fibrosis de la íntima, hipertrofia de la media y lesiones plexiformes; ambas condiciones pueden desarrollar edema pulmonar durante la terapia con epoprostenol, y la presentación clínica es similar a HAPI. Finalmente, las condiciones o factores de riesgo asociadas son similares a HAPI, que incluyen el antecedente de esclerodermia, infección por VIH y el uso de anorexígenos. Inclusive, en casos aislados se ha reportado la presencia de mutaciones en el gen BMPR2 y recurrencia familiar de la enfermedad veno-oclusiva pulmonar.<sup>19,21</sup>

*Clasificación de los cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos.* Basado en la clasificación de Evian, se estratificaron los cortocircuitos de acuerdo a la etiología, dimensiones y corrección (*Cuadro 6*). Los cambios histopatológicos vasculares pulmonares que acompañan a las

**Cuadro 6.** Clasificación de los cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos, Venecia 2003.

1. Tipo I
Simple
Defectos del septum auricular (ASD)
Defectos del septum ventricular (VSD)
Persistencia del conducto arterioso
Drenaje venoso pulmonar anómalo total o parcial no obstruido
Combinado
Describe la combinación y define el defecto predominante si existe
Complejo
Tronco arterioso
Ventrículo único con flujo pulmonar no obstrutivo
Defectos septales auriculoventriculares
2. Dimensiones
Pequeñas (ASD $\leq$ 2.0 cm, y VSD $\leq$ 1.0 cm)
Grandes (ASD $>$ 2.0 cm y VSD $>$ 1.0 cm)
3. Asociado a anomalías extracardíacas
4. Estado de corrección
No corregido
Parcialmente corregido (edad)
Corregido: espontáneo o quirúrgico (edad)

enfermedades cardíacas congénitas son similares a los presentados en la HAPI, que incluyen hipertrofia de la media, proliferación y fibrosis de la íntima, lesiones plexiformes y en ocasiones arteritis necrozante. En sus etapas iniciales, existen resistencias vasculares pulmonares disminuidas acompañadas de flujo sanguíneo pulmonar elevado. Estas alteraciones en el flujo sanguíneo inducen cambios endoteliales y producen hipertensión pulmonar; además se demostró que el tamaño del defecto está relacionado con la gravedad de la hipertensión, defecto de gran diámetro desarrollan HAP grave de difícil control. Por otro lado, en niños, la presencia de HAP a pesar de no manifestar grandes defectos de izquierda a derecha ha propuesto la posibilidad de presentar enfermedad idiopática más que asociada a enfermedad congénita.<sup>22-24</sup>

*Factores y condiciones de riesgo.* En la clasificación de Evian se describieron condiciones donde por medio de diversos reportes se asociaban diferentes patologías con la presencia de HAP. La hipertensión portal, infección por VIH, enfermedades de la colágena se demostraron como factores importantes en el desarrollo de HAP, con comportamiento clínico similar al de HAPI.<sup>25-28</sup>

En Venecia, se agruparon estos factores de riesgo y condiciones asociadas a hipertensión pulmonar, se estratificaron de acuerdo al riesgo que confiere su presencia. Se estableció el rol del tabaquismo, uso de contraceptivos orales, la obesidad y las enfermedades tiroideas sobre la probabilidad de desencadenar HAP.

## CONSIDERACIONES ACTUALES DE LA CLASIFICACIÓN DE VENECIA

### Hipertensión arterial pulmonar

La HAP, incluye un primer grupo sin causa identificable llamada HAPI, se puede presentar en forma esporádica o familiar (HAPF). El segundo subgrupo incluye condiciones o enfermedades de causas conocidas que tienen en común la localización de lesiones en la capa muscular de las arteriolas pulmonares pequeñas, entre ellas se encuentran la HAP producida por fármacos, hipertensión portopulmonar, relacionada con VIH, enfermedad vascular de la colágena y enfermedades con afección sistémica.

Aunque el mecanismo responsable del remodelado de las arteriolas pulmonares en estas condiciones son desconocidas, ellos comparten hallazgos morfológicos similares, presentación clínica, y menor respuesta clínica al tratamiento en infusión continua de epoprostenol (particularmente HAPI y HAP asociadas con el espectro de enfermedades de la colágena).<sup>29-32</sup>

En esta categoría también se incluyen las patologías con afección capilar, por sus implicaciones fisiopatológicas.

cas y respuesta terapéutica se asemejan a la hipertensión pulmonar idiopática, dentro de las que se encuentran la enfermedad pulmonar veno-oclusiva y la hemangiomatosis capilar pulmonar.

#### *Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad cardiovascular izquierda*

Esta categoría consiste predominantemente, de enfermedad valvular izquierda, o cardiomiopatías que requieren terapias dirigidas a mejorar el funcionamiento cardíaco más que terapia para mejorar la respuesta vascular pulmonar. En este rubro, no se realizaron grandes modificaciones durante el tercer simposium, sólo se reclasificaron las lesiones inflamatorias y tumores que producen compresión extrínseca que afecta la circulación pulmonar (mediastinitis fibrosante, adenopatías, tumores mediastinales). El tratamiento con epoprostenol puede ser peligroso en los pacientes con hipertensión venosa pulmonar, ya que se han reportado casos de edema pulmonar durante el tratamiento con el mismo.<sup>33</sup>

#### *Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxemia*

En esta categoría predomina la hipoxemia en sangre arterial como resultado de enfermedad pulmonar crónica, alteraciones en el control de la ventilación, o residencia a grandes alturas. El incremento de la presión pulmonar media que se presenta en este grupo de enfermedades es leve ( $\leq 35$  mmHg). La sobrevida dependerá de la evolución de la enfermedad pulmonar de base más que por sus cambios hemodinámicos pulmonares. La terapia con oxígeno suplementario a largo plazo mejora la sobrevida de los enfermos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En las personas nativas de grandes altitudes, el cambio de residencia al nivel del mar mejora significativamente la hipertensión pulmonar. Las enfermedades congénitas y neonatales, se incluyeron en el apartado de anormalidades del desarrollo, que incluyen la enfermedad pulmonar neonatal y displasia alveolo-capilar.<sup>34-36</sup>

#### *Hipertensión pulmonar debida a enfermedad embólica y/o tromboembólica crónica*

Incluye la enfermedad tromboembólica crónica proximal secundaria a trombos organizados en las arterias pulmonares mayores, misma que se puede beneficiar con tratamiento quirúrgico por medio de tromboendarterectomía. La enfermedad embólica periférica es difícil de distinguir de HAPI y su tratamiento está basado en vasodilatadores. En ambos casos, está indicada la anticoagulación.

También incluyen la enfermedad embólica en sus diferentes etiologías.<sup>37,38</sup>

#### *HAP causada por enfermedades misceláneas*

En esta categoría se encuentran involucradas todas aquellas patologías con proceso inflamatorio u obstructivo que afectan indirectamente la vasculatura pulmonar. Inicialmente clasificada de esta forma en Evian, Francia, actualmente en la clasificación de Venecia tomó el apartado de enfermedades misceláneas, ya que se excluyeron la HCP que generalmente se presenta de forma similar a EPVO; y se incluyeron las enfermedades que producen compresión extrínseca de la vasculatura pulmonar, como adenopatías, tumores y mediastinitis fibrosante.<sup>39</sup> La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido se incluyó en este grupo de enfermedades.<sup>40</sup>

### **CONCLUSIÓN**

El estudio de la hipertensión pulmonar ha evolucionado importantemente en los últimos 50 años. Inicialmente clasificada como primaria y secundaria en Ginebra Suiza, permitió sentar las bases de la clasificación actual. No fue hasta 1998 en Evian, Francia, durante el Segundo Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar donde se estableció la base de la clasificación actual de la hipertensión pulmonar. El objetivo fue individualizar las diferentes categorías que comparten similitudes en los mecanismos fisiopatológicos, presentación clínica y opciones terapéuticas. Aceptada y ampliamente utilizada, se utilizó en diferentes centros de especializados, así como por el área de Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos y la Agencia Europea de Evaluación de Drogas para investigar las opciones farmacológicas de tratamiento.

Aunque la clasificación de Evian sirvió muy bien a la comunidad de hipertensión pulmonar, se realizaron pequeños cambios en el Tercer Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar. La clasificación clínica revisada en Venecia, Italia, durante 2003 preservó la estructura y el espíritu de la clasificación de Evian. Sin embargo, se introdujeron algunos cambios de acuerdo a los avances en la compresión de los procesos fisiopatológicos y comportamiento de la HAP con las opciones terapéuticas propuestas. Estas modificaciones pretenden hacer más comprensible, fácil de seguir y útil como herramienta en el seguimiento de la HAP.

A pesar de los grandes esfuerzos que se han realizado hasta el momento para clasificar a la enfermedad y determinar las opciones de tratamiento y seguimiento de la enfermedad, algunas de las recomendaciones que existen actualmente están basadas en opiniones de exper-

tos cuando la evidencia científica no es suficiente o consistente para proporcionar recomendaciones sólidas. Aún queda por determinar la utilidad clínica de la clasificación de Venecia, y efecto de ésta sobre el comportamiento clínico y la investigación científica en la hipertensión pulmonar.

## REFERENCIAS

1. The International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. The International Primary Pulmonary Hypertension Study (IPPHS). *Chest* 1994; 105(Suppl): 37S-41S.
2. Appelbaum L, Yigla M, Bendayan D. Primary pulmonary hypertension in Israel. A national survey. *Chest* 2001; 119: 1801-6.
3. Sáenz de la Calzada C, Sánchez V, Velásquez MT. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en tromboembolismo e hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 194-210.
4. McQuillan B, Picard M, Leavitt M. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographical normal subjects. *Circulation* 2001; 104: 2797-802.
5. Leung JA, Debatin JF. Three-dimensional contrast-enhanced magnetic resonance angiography of the thoracic vasculature. *Eur Radiol* 1997; 7: 981-9.
6. Raeside D, Smith A, Brown A. Pulmonary artery pressure measurement during exercise testing in patients with suspected pulmonary hypertension. *Eur Resp J* 2000; 16: 282-7.
7. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 352: 719-25.
8. Saldanha MBS. Nossas diretrizes em hipertensão pulmonar. *J Bras Pneumol* 2005; 31: 20.
9. McLaughlin VV. Classification and epidemiology of pulmonary hypertension. *Cardiol Clin* 2002; 22: 327-41.
10. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336: 111-17.
11. Hatano S, Strasser T. Primary pulmonary hypertension. Report on a WHO meeting. Geneva: World Health Organization. 1975.
12. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BG, Detre KM. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-23.
13. Rich S. Primary pulmonary hypertension. The world symposium of primary pulmonary hypertension 1998. World Health Organization [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/resources/publications/en](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/publications/en)
14. Rubin JL. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004; 126: 7S-10S.
15. Lane KB, Machado RD, Pauciulo N. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF- $\beta$  receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2000; 26: 81-4.
16. Newman JH, Wheeler L, Lane KB. Mutation in the gene for BMPR2 as a cause for primary pulmonary hypertension in a large kindred. *N Engl J Med* 2001; 345: 319-24.
17. Humbert M, Deng Z, Simonneau G. BMPR2 germline mutations in pulmonary hypertension associated with fenfluramine derivatives. *Eur Resp J* 2002; 20: 518-23.
18. Runo JR, Vnencak JCL, Prince M. Pulmonary veno-occlusive disease caused by an inherited mutation in BMPR2. *Am J Crit Care Med* 2003; 167: 889-94.
19. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2001; 108: 1141-50.
20. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 5S-12S.
21. Morse JH, Barst RJ, Horn E. Pulmonary hypertension in scleroderma spectrum of disease: lack of bone morphogenetic protein receptor-2 mutations. *J Rheumatol* 2002; 29: 2379-81.
22. Kidd L, Driscoll D, Gersony W. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with ventricular septal defects. *Circulation* 1993; 88: 138-51.
23. Morse JH, Barst RJ, Fotino M. Familial pulmonary hypertension: immunogenetic findings in four Caucasian kindreds. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 787-92.
24. Daliento L, Somerville J, Presbitero P. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998; 19: 1845-55.
25. Simonson JS, Schiller NB, Petri M. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1989; 16: 918-25.
26. Mukerjee D, St George D, Coleiro B. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1088-93.
27. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991; 100: 520-8.
28. Kim KK, Factor SM. Membranoproliferative glomerulonephritis and plexogenic pulmonary arteriopathy in a homosexual man with acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol* 1987; 18: 1293-6.
29. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Fallon H. Pulmonary-hepatic vascular disorders. *Eur Respir J* 2004; 24: 861-880.
30. Petitpretz P, Brenot F, Azarian R. Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection. Comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1994; 89: 2722-7.
31. Brenot F, Herve P, Petitpretz P. Primary pulmonary hypertension and fenfluramine use. *Br Heart J* 1993; 70: 537-41.
32. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chick CL. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003; 123: 344-50.
33. Humbert M, Maitre S, Capron F. Pulmonary edema complicating continuous intravenous prostacyclin in pulmonary hypertension.

- nary capillary hemangiomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1681-5.
34. Weitzenblum E, Sautgeau A, Ehrhart M. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 993-8.
35. British Medical Research Council Party. Long-term domiciliary oxygen therapy in hypoxic cor pulmonale complicating bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1: 681-5.
36. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. *Ann Intern Med* 1980; 93: 391-8.
37. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakahibara N. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1457-64.
38. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1735-43.
39. Schraufnagel DE, Sekosan M, McGee T. Human alveolar capillaries undergo angiogenesis in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 1996; 9: 346-50.
40. McLaughlin VV, Gentner DE, Panella MM. Compassionate use of continuous prostacyclin in the management of secondary pulmonary hypertension: a case series. *Ann Intern Med* 1999; 130: 740-3.

