

# Clasificación actual de la hipertensión pulmonar

Norma Naval\*

## Resumen

La clasificación de la hipertensión pulmonar (HP) ha pasado por una serie de cambios desde la primera clasificación propuesta en 1973 en la Conferencia Internacional sobre Hipertensión Pulmonar Primaria (HPP) en Ginebra (Suiza), hasta la actualidad. De todos modos, las tendencias de los Simposios fueron siempre crear categorías de HP que compartan similitudes en los mecanismos fisiopatológicos, presentación clínica, y enfoques terapéuticos. Además de facilitar la mejor atención de los pacientes con esta patología, la ventaja de la "clasificación clínica" es haber permitido la realización de ensayos clínicos en un grupo bien definido de pacientes con una patogénesis subyacente compartida con la aprobación de 8 medicamentos diferentes en todo el mundo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP).

En el 4º Simposio Mundial de 2008 sobre HP celebrado en Dana Point, California (EEUU), se modificaron ligeramente las anteriores clasificaciones para reflejar con precisión la información publicada en los últimos 5 años y para aclarar algunas áreas. Las modificaciones aprobadas en esta reunión, principalmente, conciernen al Grupo 1, la HAP.

*Insuf Card 2011 (Vol 6) 1:30-38*

**Palabras clave:** Hipertensión arterial pulmonar - Clasificación - Dana Point 2008

## Summary

### *Current classification of pulmonary hypertension*

*The classification of pulmonary hypertension (PH) has gone through several changes since the first classification proposed in 1973 at the International Conference on Primary Pulmonary Hypertension (PPH) in Geneva (Switzerland). Anyway, symposia always trended to create categories of PH based on similarities in pathophysiological mechanisms, clinical manifestation and therapeutic approaches. In addition to providing the best care of patients with this condition, the advantage of "clinical classification" relays on allowing the design of clinical trials in a well-defined group of patients with a shared underlying pathogenesis with the approval of 8 different drugs at all the world for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH).*

*Within the 4<sup>th</sup> World Symposium on PH held in 2008, at Dana Point, California (USA), classifications were slightly modified to reflect accurately the information published in the last 5 years, as well as to clarify some areas.*

*Changes approved at this meeting, mainly concern the Group 1, PAH.*

**Keywords:** Pulmonary hypertension - Classification - Dana Point 2008

---

\* Médico neumonólogo recertificado.

Médico de planta permanente Hospital "Ángel C. Padilla". San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.

Médico neumonólogo del departamento de Hipertensión Pulmonar del Instituto de Cardiología Tucumán. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.

Ex Docente de la Universidad Nacional de Tucumán. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.

**Correspondencia:** Dra. Norma Naval.

Los Ceibos 1136. CP: 4107. Yerba Buena. Tucumán. República Argentina.

Tel.: (0381) 4250194 - (0381) 4637141

E-mail: grellet-naval@arnet.com.ar

Recibido: 08/08/2010

Aceptado: 25/02/2011

## Resumo

### Classificação atual da hipertensão pulmonar

A classificação da hipertensão pulmonar (HP) passou por diversas alterações desde a classificação proposta pela primeira vez, em 1973, na Conferência Internacional sobre hipertensão pulmonar primária (HPP), em Genebra (Suíça). Enfim, simpósios sempre tenderam a criar categorias de HP com base em similaridades nos mecanismos fisiopatológicos, manifestações clínicas e condutas terapêuticas. Além de proporcionar o melhor atendimento dos pacientes com esta condição, a vantagem de “classificação clínica”, relés que permite o desenho de ensaios clínicos em um grupo bem definido de pacientes com uma patogênese comum subjacente, com a aprovação de oito diferentes drogas em todos os o mundo para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP).

Dentro do quarto Simpósio Mundial de HP, realizada em 2008, em Dana Point, Califórnia (EUA), a classificação foi ligeiramente modificada para refletir com precisão as informações publicadas nos últimos cinco anos e para clarificar algumas áreas. As modificações aprovadas nesta reunião, principalmente preocupação do Grupo 1, a HAP.

**Palavras-chave:** Hipertensão pulmonar - Classificação - Dana Point 2008

## Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se define como un grupo de enfermedades caracterizadas por el aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar que conduce a la falla del ventrículo derecho y a la muerte prematura<sup>1</sup>.

El diagnóstico se define hoy día con más claridad, de acuerdo a una nueva clasificación clínica, junto con el consenso alcanzado sobre la aplicación de algoritmos con distintas pruebas diagnósticas y procedimientos que permiten excluir otras etiologías y garantizan un diagnóstico más preciso de la HAP.

Las explicaciones que se exponen a continuación pretenden favorecer la comprensión y la correcta aplicación clínica de la nueva clasificación.

La clasificación inicial de la hipertensión pulmonar (HP) aparece en 1973, en una conferencia internacional sobre hipertensión pulmonar primaria (HPP) celebrada en *Genebra (Suiza)* y respaldada por la Organización Mundial de la Salud.

Se designaron sólo 2 categorías: hipertensión pulmonar primaria e hipertensión pulmonar secundaria, dependiendo de la ausencia o presencia de causas identificables o factores de riesgo<sup>2,3</sup>.

El diagnóstico de HPP era de exclusión tras descartar todas las causas de HP.

A partir de entonces, sufrió una serie de modificaciones. En 1998, veinticinco años más tarde, durante el *Segundo Congreso Mundial sobre HP* celebrado en *Evian (Francia)*, se propuso una clasificación de la HP basada en datos clínicos<sup>4</sup> (Tabla 1).

El propósito de la clasificación de Evian era individualizar diferentes categorías de HP que compartían similitudes en los mecanismos fisiopatológicos, la presentación clínica y las opciones terapéuticas.

Se trataba de una clasificación mucho más amplia, con 5 categorías principales, y el término secundario fue abandonado, ya que se utilizaba para describir una serie muy

Tabla 1. Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar (Evian 1998)

Grupo 1. Hipertensión pulmonar arterial (HP 1 <sup>a</sup> - HP 2 <sup>a</sup> )
Grupo 2. Hipertensión pulmonar venosa
Grupo 3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o a hipoxemia
Grupo 4. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad tromboembólica crónica
Grupo 5. Hipertensión debida a enfermedades de la vasculatura pulmonar

Adaptada del *Executive Summary* from the *2<sup>o</sup> World Symposium on Pulmonary Hypertension Evian* (Francia) 1998, auspiciado por la Organización Mundial de Salud.  
HP: hipertensión pulmonar.

heterogénea de enfermedades.

Una clasificación de este tipo es fundamental para estandarizar el diagnóstico y el tratamiento, y para desarrollar ensayos clínicos con grupos homogéneos de pacientes que comparten una misma biopatogenia.

La clasificación clínica no excluye otro tipo de clasificaciones, como la patológica basada en hallazgos histológicos o la clasificación funcional basada en la severidad de los síntomas.

En 2003, el *Tercer Congreso Mundial sobre HP* celebrado en *Venecia (Italia)* brindó la oportunidad de valorar el impacto y la utilidad de la clasificación de Evian, manteniendo la estructura general y los fundamentos de esta clasificación clínica<sup>5</sup> (Tabla 3).

Sin embargo, se propusieron algunos cambios:

- Abandonar el término hipertensión pulmonar primaria y sustituirlo por hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI), hipertensión arterial pulmonar familiar (HAPF) si hay antecedentes familiares de HAP, o hipertensión arterial pulmonar asociada (HAPA) si están presentes otras causas, como enfermedades del tejido conectivo o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

- Reclassificar la enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) y la hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP).

- Actualizar los factores de riesgo y enfermedades asociadas con la HAP.

**Tabla 2. Objetivos de Dana Point 2008**

- 1- Introducir modificaciones en la clasificación.
- 2- Actualizar y dar fuerza de asociación a los factores de riesgo.
- 3- Revisar la definición.
- 4- Redefinir el test de vasorreactividad pulmonar agudo (TVRPA).
- 5- Agregar al algoritmo terapéutico nuevas drogas aprobadas y su grado de recomendación.

4º Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar. Dana Point, California, febrero 2008.

Simonneau et al. Classification and Epidemiology. J Am Coll Cardiol 2009; 54 (1 Suppl S):43-54.

- Proponer algunas pautas para mejorar la clasificación de los cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos.

El objetivo de estas modificaciones fue hacer que la clasificación clínica de Venecia resultara más comprensible y fácil de seguir, y que se utilizara como herramienta habitual de trabajo.

El Segundo y Tercer Simposio Internacional sobre HP, tuvieron gran impacto al:

- Reclassificar la enfermedad en 5 grupos, siendo el grupo 1 el que reúne las HAP (tanto las idiopáticas como las asociadas a diversas causas).

- En el grupo 1, las características clínicas, anatómopatológicas y opciones terapéuticas de las HAP, son semejantes.

- Actualizar los factores de riesgo y enfermedades asociadas con la HAP.

- Permitir realizar ensayos clínicos con la aprobación de 8 nuevas drogas.

El 4º Simposio Mundial celebrado en 2008 en Dana Point, California (EEUU), redefinió la HP, modificó parcialmente la clasificación de Venecia, actualizó algunos factores de riesgo y condiciones asociadas con la HAP, dándoles categoría de “fuerza de asociación” y dio grados

de recomendación al tratamiento<sup>6</sup> (Tabla 2).

La reunión de Dana Point modificó ligeramente las anteriores clasificaciones clínicas, con cambios que competen principalmente al grupo 1, la hipertensión arterial pulmonar.

La mayoría de los expertos (63%) consideró que la modificación de la clasificación de Venecia fue necesaria para actualizar la información publicada en los últimos 5 años, y aclarar algunas áreas en duda.

En la Tabla 3 aparece la nueva clasificación.

Las 5 categorías de HP correspondientes a la “clasificación clínica” comparten características patológicas y biopatogénicas, así como similares opciones terapéuticas (Figura 1).

## Grupo 1. Hipertensión arterial pulmonar

La hipertensión arterial pulmonar ha sido el punto clave de la clasificación de la HP desde 1973.

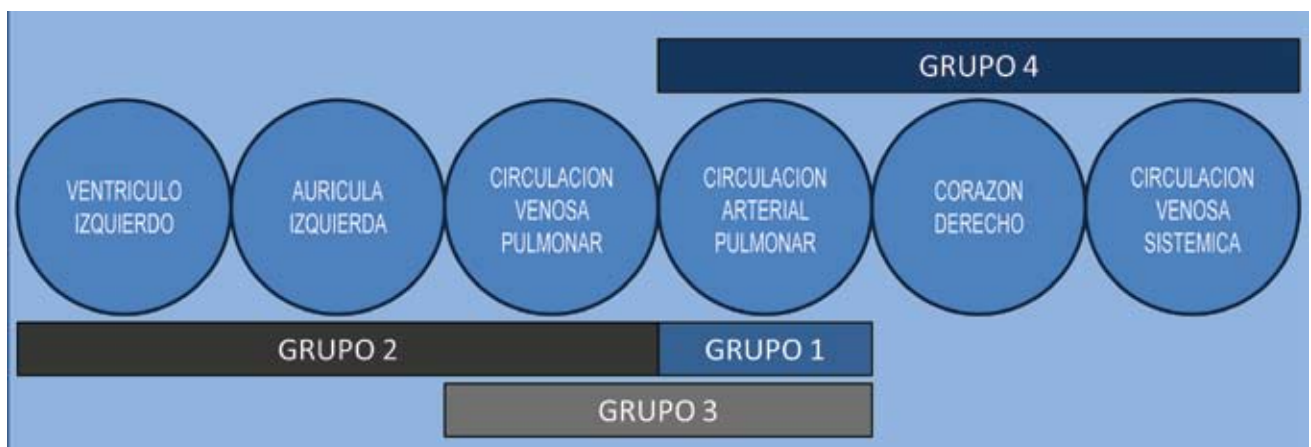
En esta puesta al día, el objetivo es revisar el grupo 1.

### 1.1. HAP idiopática

La HAP idiopática (HAPI) corresponde a la enfermedad esporádica en la que no hay historia familiar de HAP, ni una causa de riesgo identificable.

### 1.2. HAP hereditaria

Cuando la HAP se produce en un contexto familiar, las mutaciones de línea germinal en el gen que codifica el receptor tipo 2 de la proteína morfogénica del hueso (BMPR2), un miembro de la familia del factor beta transformador del crecimiento (TGF beta), pueden ser detectadas en aproximadamente el 70% de los casos<sup>7</sup>. La mutación se transmite en forma autosómica dominante



**Figura 1.** Hipertensión pulmonar: ¿Dónde está el problema? Grupo 1: existe afectación exclusiva del árbol arterial pulmonar con resistencias arteriales pulmonares elevadas y presiones de llenado del ventrículo izquierdo normales (HAP). Grupo 2: el problema radica en presiones de llenado del ventrículo izquierdo elevadas que generan hipertensión venosa pulmonar, ya sea por disfunción sistólica, diastólica o valvulopatía. Grupo 3: caracterizado por enfermedad pulmonar, el problema clave es un desequilibrio de ventilación/perfusión (V/Q). Grupo 4: corresponde a enfermedad tromboembólica crónica. Grupo 5: agrupa causas misceláneas, en donde el mecanismo puede ser multifactorial, poco claro o no establecido (por lo que no se muestra).

Modificado de Saavedra LE y col. Revisión contemporánea: hipertensión pulmonar. Avances Cardiol 2009;29(2):165-178.

Tabla 3. Cuadro comparativo de la clasificación de la hipertensión pulmonar: Venecia 2003 - Dana Point 2008

Clasificación clínica de la Hipertensión Pulmonar 3º Congreso Mundial HP - Venecia 2003	Clasificación clínica de la Hipertensión Pulmonar 4º Congreso Mundial HP - Dana Point 2008
<p><b>Grupo 1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)</b>            1.1. Idiopática (HAPI)            1.2. Familiar (HAPF)            1.3. Asociada a: (HAPA)              1.3.1. Enfermedades del tejido conectivo              1.3.2. Cardiopatías congénitas con cortocircuito izquierda-derecha              1.3.3. Hipertensión portal              1.3.4. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)              1.3.5. Fármacos/toxinas              1.3.6. Otros: trastornos tiroideos, enfermedades por depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía            1.4. Asociada con alteración capilar o venosa significativa              1.4.1. Enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP)              1.4.2. Hemangiomatosis capilar pulmonar            1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido</p> <p><b>Grupo 2. Hipertensión pulmonar con enfermedad cardíaca izquierda</b>            2.1. Enfermedad auricular o ventricular del lado izquierdo del corazón            2.2. Enfermedad valvular del lado izquierdo del corazón</p> <p><b>Grupo 3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o a hipoxemia</b>            3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)            3.2. Enfermedad pulmonar intersticial            3.3. Síndrome de apneas durante el sueño            3.4. Hipoventilación alveolar            3.5. Exposición crónica a grandes alturas            3.6. Enfermedad pulmonar del neonato            3.7. Displasias pulmonares</p> <p><b>Grupo 4. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad tromboembólica crónica</b>            4.1. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales            4.2. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares distales            4.3. Embolia pulmonar no trombótica: (tumor, huevos y/o parásitos, material extraño) Trombosis <i>in situ</i></p> <p><b>Grupo 5. Hipertensión pulmonar debida a misceláneas</b>            5.1. Sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis, compresión de vasos pulmonares (adenopatías, tumor, mediastinitis fibrosante).</p>	<p><b>Grupo 1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)</b>            1.1. Idiopática (HAPI)            1.2. Hereditaria              1.2.1. BMPR2              1.2.2. ALK1, endogлина (con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria)              1.2.3. Desconocida            1.3. Inducida por drogas y toxinas (metanfetaminas)            1.4. Asociada con (HAPA)              1.4.1. Enfermedades vasculares del colágeno              1.4.2. Enfermedades cardíacas congénitas              1.4.3. Hipertensión portal              1.4.4. Infección por VIH              1.4.5. Esquistosomiasis              1.4.6. Anemia hemolítica crónica            1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido</p> <p>1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) y/o hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP)</p> <p><b>Grupo 2. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardíaca izquierda</b>            2.1. Disfunción sistólica            2.2. Disfunción diastólica            2.3. Enfermedad valvular</p> <p><b>Grupo 3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o a hipoxemia</b>            3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)            3.2. Enfermedad pulmonar intersticial            3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo            3.4. Síndrome de apneas durante el sueño            3.5. Hipoventilación alveolar            3.6. Exposición crónica a grandes alturas            3.7. Displasias pulmonares</p> <p><b>Grupo 4. Hipertensión pulmonar por enfermedad tromboembólica crónica (HPTEC)</b></p> <p><b>Grupo 5. Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no claros</b>            5.1. Desórdenes hematológicos: trastornos mieloproliferativos, esplenectomía            5.2. Trastornos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans: linfangioleiomiomatosis, vasculitis.            5.3. Trastornos metabólicos: enfermedades por depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, desórdenes tiroideos.            5.4. Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica en diálisis.</p>

con penetrancia variable.

Más raramente, se han identificado mutaciones en el receptor de activina-kinasa tipo 1, o endogлина (ALK 1), también miembro de la familia del factor de crecimiento transformante beta, en los pacientes con HAP, principalmente en los con telangiectasia hemorrágica hereditaria. Las mutaciones del BMPR2 también se han detectado entre el 11% y el 40% de los casos de HAP, aparentemente idiopática sin historia familiar<sup>8</sup>.

Por otro lado, en el 30% ó menos de las familias con HAP, no se ha identificado ninguna mutación del BMPR2.

*De manera que todos los pacientes con mutaciones en la*

*línea germinal, como la del BMPR2 tienen una enfermedad hereditaria, tanto si es el primer caso identificado, posiblemente una mutación de novo, o si otros miembros de la familia ya fueron diagnosticados con HAP previamente.*

Por estas consideraciones, se decidió abandonar el término "HAP familiar" en la nueva clasificación y sustituirlo por el término "HAP hereditarias".

"Las formas hereditarias" de HAP incluyen entonces, la hipertensión arterial pulmonar idiopática, HAPI, con mutaciones en la línea germinal (principalmente BMPR2, pero también del ALK 1 ó endogлина) y los casos fami-

liares, HAPF, con o sin mutaciones identificadas de línea germinal.

### 1.3. HAP inducida por fármacos y toxinas

Una serie de factores de riesgo identificados para el desarrollo de HAP, incluidos en las clasificaciones de Evian y Venecia<sup>5</sup>, fueron recategorizados en la reunión de Dana Point<sup>6</sup>.

Los factores de riesgo para la HAP incluyen “cualquier factor o condición que se sospecha que predisponen o desempeñan un papel facilitador en el desarrollo de la enfermedad”. Pueden incluir medicamentos y productos químicos, enfermedades, o fenotipo (edad, sexo).

En la actual clasificación, los “factores de riesgo” fueron categorizados de acuerdo a la fuerza de su asociación con HP y su probable papel causal, como: definitivos o establecidos, muy probables, posibles, e improbables.

Se presentan en la Tabla 4.

Los términos “definitivos” o “establecidos” indican una asociación entre una droga y la HAP, demostrada en grandes estudios epidemiológicos multicéntricos, o durante una epidemia, como ocurrió con los supresores del apetito en los años ‘60.

Una “muy probable asociación” define estudios de un solo centro, caso-control, o una serie de casos múltiples, que demuestran una asociación entre las causas de riesgo y la HAP.

El término “posible asociación” define drogas con mecanismos de acción similares a los de las categorías “definitiva” o “probable”, pero que aún no han sido estudiadas (por ejemplo, los medicamentos utilizados para tratar el trastorno por déficit de atención).

Por último, la “asociación improbable” se define como aquella en que la droga estudiada en estudios epidemiológicos no ha demostrado asociación con HP.

*Aminorex, fenfluramina y sus derivados y el aceite tóxico de colza (aceite vegetal adulterado, España 1981) representan los únicos factores de riesgo para HAP identificados como con asociación “definitiva”<sup>5</sup>.*

Un reciente estudio europeo retrospectivo de más de 100 casos de HAP asociada con la exposición a la fenfluramina, mostró que la enfermedad comparte las mismas características clínicas, funcionales, hemodinámicas, y hasta genéticas de la HAPI, lo que sugiere que la exposición a la fenfluramina es un disparador potencial de HAP aunque sin influencia en su curso clínico<sup>9</sup>.

El estudio de vigilancia más reciente de hipertensión pulmonar en los Estados Unidos (*Surveillance of Pulmonary Hypertension in America - SOPHIA*), que enroló 1335 sujetos, entre los años 1998 y 2001 confirmó también la asociación de la ingesta de fenfluramina y dexfenfluramina con el desarrollo de HAP<sup>10</sup>.

El estudio SOPHIA examinó también el consumo de algunos inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos y ansiolíticos, y no encontró mayor riesgo para el desarrollo de HAP<sup>10</sup>.

Tabla 4. Factores de riesgo y condiciones asociadas a hipertensión pulmonar (Dana Point 2008)

Fármacos y toxinas	
<b>Establecidos</b>	Aminorex Fenfluramina Dexfenfluramina Aceite de colza tóxico
<b>Muy probables</b>	Anfetaminas L-triptófano Metanfetaminas
<b>Posibles</b>	Cocaína Fenilpropanolamina Agentes quimioterápicos Inhibidores de recaptación de serotonina
<b>Improbables</b>	Antidepresivos Anticonceptivos orales Tratamiento estrogénico Tabaco
Condiciones médicas y demográficas	
<b>Establecidos</b>	Sexo
<b>Posibles</b>	Embarazo Hipertensión sistémica
<b>Improbables</b>	Obesidad
Enfermedades	
<b>Establecidos</b>	Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana
<b>Muy probables</b>	Hipertensión portal/enfermedad hepática Enfermedades del colágeno Cortocircuitos congénitos izquierda-derecha
<b>Probables</b>	Enfermedades de la tiroides

Sin embargo, un estudio reciente caso-control del uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en mujeres embarazadas después de 20 semanas de gestación, mostró un mayor riesgo (OR: 6,1) en la descendencia de desarrollo de HP persistente del recién nacido, una forma de HAP<sup>11</sup>.

Basándose en este estudio, los ISRS pueden desempeñar un papel en el desarrollo de HP, al menos en asociación con el embarazo, siendo reclasificados en la categoría “posible”.

El *Hypericum perforatum*, también conocido como hiperico o hierba de San Juan (en inglés, *St. John's wort*) (planta común en los terrenos de baja y media altura. Se encuentra prácticamente en toda Europa, hasta el este de Rusia, y se ha aclimatado en numerosas partes del mundo: China, Australia, Norte de Africa y América), demostró que agentes antiobesidad de venta libre que contienen fenilpropanolamina también aumentan el riesgo de desarrollar HAPI.

El uso de anfetaminas representa un “muy probable” factor de riesgo para HAP, aunque se utilizan con frecuencia en

combinación con la fenfluramina.

Un reciente estudio retrospectivo sugiere una fuerte relación entre el uso de metanfetamina (inhalada, fumada, oral o intravenosa) y la aparición de HAPI<sup>12</sup>.

Basado principalmente en los resultados de este estudio, el uso de la metanfetamina se considera ahora un factor de riesgo “muy probable” para el desarrollo de HAP.

#### 1.4. HAP asociada

El término “*asociada*” se utiliza cuando hay un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de HAP en presencia de una condición predisponente. Debido a que el riesgo absoluto de los “factores de riesgo” conocidos para la HAP es en general bajo, la susceptibilidad individual o la predisposición genética posiblemente desempeñen un papel importante.

##### 1.4.1. HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo

La HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo (ETC) representa un subgrupo clínico importante, cuya prevalencia está bien establecida sólo para la esclerosis sistémica (ES). Dos recientes estudios prospectivos, utilizando la ecocardiografía como método de detección y el cateterismo cardíaco derecho para la confirmación, encontraron una prevalencia de HAP asociada a ES de entre el 7% y el 12%, y pronóstico notablemente peor que el de los pacientes con HAPI, a pesar del uso de modernas terapias<sup>13,14</sup>.

Es importante destacar que la HAP no es la única causa de HP en la esclerosis sistémica. La hipertensión pulmonar por fibrosis pulmonar<sup>15</sup> y por disfunción diastólica izquierda no es infrecuente<sup>16</sup>, como también la afectación cardíaca primaria en el curso de la enfermedad<sup>17</sup>.

Estas observaciones subrayan la importancia de una evaluación completa cuando la HP aparece en el paciente con esclerodermia y la necesidad de cateterismo cardíaco derecho para confirmar el diagnóstico, clasificar con precisión su etiología y determinar el tratamiento adecuado.

##### 1.4.2. HAP asociada a infección por VIH

La hipertensión arterial pulmonar es una complicación rara, pero bien establecida, de la infección por el VIH<sup>18</sup>. La prevalencia actual de la HAP asociada a VIH evaluada recientemente es de 1:1200 (0,46%)<sup>19</sup> y no difiere de los datos epidemiológicos de la década de 1990, cuando el tratamiento con terapia antirretroviral altamente activa no estaba todavía disponible.

Las características clínicas, hemodinámicas e histológicas de la HAP asociada a VIH son similares a los observadas en HAPI.

El mecanismo para el desarrollo de la HP sigue siendo incierto. Las células endoteliales pulmonares carecen de receptores de membrana para facilitar el ingreso del VIH, por lo que no se encuentran virus o fragmentos de ADN en las biopsias. Se sospecha fuertemente una acción citotóxica indirecta del virus a través de segundos mensajeros,

como citoquinas, factores de crecimiento, endotelina, o proteínas virales.

En un número considerable de casos, la normalización de la hemodinamia pulmonar se puede obtener con el tratamiento específico indicado en la HAP, lo que es muy poco frecuente en HAPI<sup>20</sup>.

##### 1.4.3. HAP asociada a hipertensión portopulmonar

El desarrollo de HAP asociada con presión elevada en la circulación portal se conoce como hipertensión portopulmonar<sup>21,22</sup>. La hipertensión portal, más que la presencia de la enfermedad hepática subyacente, es el principal factor de riesgo determinante para el desarrollo de hipertensión portopulmonar.

Estudios hemodinámicos prospectivos han demostrado que el 2% al 6% de los pacientes con hipertensión portal tienen HP<sup>23</sup>. El cateterismo derecho es absolutamente obligatorio para el diagnóstico definitivo de hipertensión portopulmonar. Varios factores pueden aumentar la presión arterial pulmonar (PAP) en el marco de enfermedad hepática avanzada, por ejemplo: el alto flujo asociado con el estado circulatorio hiperdinámico, y el aumento de la presión capilar pulmonar (presión de enclavamiento o *wedge*) debido a la sobrecarga de líquidos y/o a la disfunción diastólica. La resistencia vascular pulmonar (RVP) suele ser normal en estos casos.

Los cambios patológicos en las arterias pequeñas parecen ser idénticas a las observadas en HAPI.

Un estudio multicéntrico reciente de caso-control identificó 2 factores de riesgo para el desarrollo de hipertensión portopulmonar: sexo femenino y hepatitis autoinmunes, mientras la infección por hepatitis C se asoció con un menor riesgo<sup>24</sup>.

Un gran estudio de cohorte sobre hipertensión portopulmonar mostró que el pronóstico a largo plazo se relaciona con la presencia y la gravedad de la cirrosis y de la función cardíaca<sup>25</sup>.

##### 1.4.4. HAP asociada a cardiopatías congénitas

La hipertensión pulmonar es frecuente en los pacientes adultos con cardiopatía congénita (CC), sobre todo aquellos con grandes *shunts* sistémico-pulmonares, si no se tratan.

Muchos de ellos desarrollan algún grado de HAP incluso después de que el defecto cardíaco haya sido corregido con éxito. En estos casos no queda claro, si las lesiones vasculares pulmonares irreversibles estaban presentes antes de la intervención quirúrgica o si la enfermedad vascular pulmonar progresó a pesar de la corrección del defecto. Normalmente, una corrección temprana previene el desarrollo subsiguiente de la HAP.

La exposición persistente de la vasculatura pulmonar al aumento del flujo sanguíneo, así como al aumento de la presión, puede resultar en arteriopatía pulmonar obstructiva, lo que conduce a aumento de RVP que dará por resultado la inversión del *shunt*.

El síndrome de Eisenmenger representa la forma más avanzada de HAP asociada con enfermedad cardíaca

congénita, con un primer gran cortocircuito sistémico-pulmonar que induce enfermedad vascular pulmonar progresiva y la consiguiente HAP, posterior inversión de la dirección de la derivación, hipoxemia y cianosis central. Los cambios histopatológicos y biopatológicos observados en pacientes con HAP asociada a *shunts* congénitos sistémico-pulmonares, como la disfunción endotelial de las arteriolas pulmonares, son similares a los observados en las formas idiopáticas o asociadas de HAP.

La prevalencia de HAP asociada a *shunts* congénitos sistémico-pulmonares en Europa y América del Norte ha sido estimada entre 1,6 y 12,5 casos por millón de adultos, con un 25 a 50% de esta población afectada por el síndrome de Eisenmenger<sup>26</sup>.

En Dana Point, se decidió actualizar la clasificación anatómica y fisiopatológica de la CC con *shunts* sistémico-pulmonares para proporcionar una información más detallada de cada condición, aunque resulta demasiado compleja para la práctica clínica. La clasificación clínica, de fácil manejo, reconoce 4 tipos (Tabla 5).

#### 1.4.5. HAP asociada a esquistosomiasis

Otra modificación importante de la nueva clasificación es la inclusión en el grupo 1 de la HP asociada con la esquistosomiasis.

En la clasificación anterior, esta forma de HP estaba categorizada en el grupo 4, como HP debida a trombosis crónica y/o enfermedad embólica, ya que se pensaba que la obstrucción embólica de las arteriolas pulmonares por los huevos de *schistosoma* era el principal mecanismo responsable de HP.

Sin embargo, las publicaciones más recientes indican que la HP asociada con esquistosomiasis puede tener una presentación clínica similar a la HAPI<sup>27</sup>, hasta con desarrollo de lesiones plexiformes en la histología. El mecanismo de HAP en los pacientes con esquistosomiasis probablemente sea multifactorial. Puede incluir HPP, una frecuente complicación de esta enfermedad y la inflamación vascular local con formación de granulomas intra y extravasculares como resultado de la impactación de huevos de *schistosoma*, mientras que obstrucción mecánica por los huevos parece desempeñar un papel de menor importancia<sup>28</sup>.

La HAP asociada a la esquistosomiasis es frecuente en los países pobres en los que la infección es endémica, como la región nordeste de Brasil. Se estima que más de 200 millones de personas están infectadas con cualquiera de las 3 especies de *schistosoma* y que entre el 4% y el 8% de los pacientes desarrollarán enfermedad hepatoesplénica.

La prevalencia de HAP determinada por hemodinamia en pacientes con enfermedad hepatoesplénica fue de 4,6%, y la de hipertensión post-capilar de 3,0%, lo que refuerza la necesidad del estudio hemodinámico para el correcto diagnóstico de HAP en la esquistosomiasis<sup>29</sup>.

#### 1.4.6. HAP asociada a anemia hemolítica crónica

La anemia hemolítica crónica clasificada en Venecia en el grupo 1 en "otros", representa actualmente una nueva subcategoría de HAP. Desde entonces hay creciente evi-

Tabla 5. Clasificación clínica de los *shunts* sistémico-pulmonares

- A.** Síndrome de Eisenmenger: incluye todos los *shunts* con grandes defectos que llevan al aumento severo de la RVP y resultan en *shunt* bidireccional o invertido.
- B.** HAP asociada con *shunt* sistémico-pulmonares: incluye moderados/grandes defectos con leve a moderado aumento de la RVP y *shunt* sistémico-pulmonar prevalente.
- C.** HAP con pequeños defectos: generalmente comunicaciones interventriculares  $\leq$  de 1cm o auriculares  $\leq$  de 2 cm. El cuadro clínico es muy similar a la HAPI.
- D.** HAP después de cirugía cardíaca correctiva: la cardiopatía congénita ha sido bien corregida pero la HAP permanece después de la cirugía o reaparece meses o años después en ausencia de lesiones residuales significativas.

RVP: resistencia vascular pulmonar. HAP: hipertensión arterial pulmonar. HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática.

dencia de que la HAP es una complicación de las anemias hemolíticas crónicas hereditarias y adquiridas, incluyendo la enfermedad de células falciformes (ECF)<sup>30,31</sup>, talasemia<sup>32</sup>, esferocitosis hereditaria<sup>33</sup>, estomatocitosis<sup>34</sup>, y anemia hemolítica microangiopática<sup>35</sup>.

La hipertensión pulmonar se ha descrito con mayor frecuencia en pacientes con ECF con lesiones histológicas semejantes a las encontradas en HAPI, incluso las plexiformes; sin embargo, la prevalencia de HAP no está claramente establecida.

Se detectó HP por ecocardiografía entre el 9% y el 32% de los pacientes con ECF<sup>31</sup>, muchos de los cuales pueden ser falsos positivos de no confirmarse por cateterismo cardíaco derecho<sup>36</sup>. Una proporción sustancial de pacientes con ECF tiene hipertensión pulmonar venosa: 46% en un estudio de 26 pacientes con ECF e HP. Otros presentan un estado hiperquinético con elevación moderada de la presión arterial pulmonar media y resistencia vascular pulmonar normal<sup>37</sup>. Así, la prevalencia de HAP es sin duda mucho menor que el 32%.

Actualmente, se encuentran en curso estudios epidemiológicos de detección mediante ecocardiografía y confirmación hemodinámica directa con cateterismo derecho en todos los pacientes con sospecha de HP, para evaluar la prevalencia exacta de HAP en la ECF.

El mecanismo de HAP en ECF sigue siendo incierto. Una hipótesis probable es que como resultado de la hemólisis crónica se consuman altas tasas de óxido nítrico y se produzca un estado de resistencia a la bioactividad de óxido nítrico. En consecuencia, el GMPc de las células del músculo liso, un potente segundo mediador vasodilatador y antiproliferativo, no se activa.

### Grupo 1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomas capilar pulmonar

La enfermedad venooclusiva pulmonar (oclusión extensa y difusa de vénulas y venas pulmonares) y la hemangio-

matosis capilar pulmonar (HCP) (proliferación capilar anormal) son dos entidades infrecuentes y difíciles de clasificar, pero reconocidas como causas de HP<sup>38</sup>.

En la clasificación de Evian, estas 2 entidades fueron puestas en 2 grupos diferentes, distintos de HAP<sup>4</sup>. Sin embargo, estudios patológicos mostraron que EVOP y HCP comprometen en forma similar el parénquima pulmonar (con hemosisiderosis pulmonar, edema intersticial, y dilatación linfática) y las arteriolas pulmonares, con remodelado por fibrosis de la íntima e hipertrofia de la capa media.

Las similitudes en las características patológicas y de presentación clínica sugieren que estos trastornos pueden superponerse. En consecuencia, en la clasificación de Venecia, La EVOP y la HCP fueron colocadas juntas como un subgrupo de las HAP<sup>5</sup>.

La EVOP y la HCP fueron incluidas en el grupo 1, en primer lugar, porque los cambios histológicos en las pequeñas arterias pulmonares también se encuentran en HAP. En segundo lugar, las presentaciones clínicas de EVOP/HCP y de HAP son a menudo indistinguibles y no reconocidas antes de la muerte<sup>1</sup>. En tercer lugar, EVOP/HCP comparten con la HAP factores de riesgo similares que incluyen la esclerodermia<sup>39</sup>, la infección por el VIH<sup>40</sup>, y el uso de anorexígenos. En cuarto lugar, porque se han descrito casos familiares tanto para EVOP como para HCP<sup>38</sup>.

Por último, las mutaciones en BMPR2, el gen asociado con HAP familiar y HAPI, han sido documentadas en pacientes con EVOP<sup>41</sup>.

Dejar EVOP y HCP en conjunto en el mismo subgrupo se apoya también en un reciente estudio clinicopatológico<sup>42</sup> de 38 muestras entre autopsias, biopsias quirúrgicas y neumonectomías de 35 pacientes diagnosticados con EVOP (n=30) o HCP (n=5). La HCP se identificó en 24 (73%) pacientes diagnosticados de tener EVOP, ya sea como focos perivenulares o afectación difusa del parénquima pulmonar. En 5 pacientes con diagnóstico de HCP, 4 mostraron los cambios característicos venosos y arteriales de EVOP. Estos hallazgos sugieren que la HCP podría ser un proceso angioproliferativo frecuentemente asociado con EVOP.

Sin embargo, aunque pueden presentarse de manera similar a HAPI, hay una serie de importantes diferencias como los crepitantes y dedos en palo de tambor en el examen, las opacidades en vidrio esmerilado, el engrosamiento septal y adenopatías mediastínicas en la TAC de tórax<sup>43,44</sup>, macrófagos cargados de hemosiderina en el lavado broncoalveolar<sup>45</sup>, y una menor capacidad de difusión de monóxido de carbono con marcada hipoxemia en pacientes con EVOP o HCP<sup>46</sup>. También el manejo clínico, la respuesta al tratamiento y el pronóstico de la EVOP/HCP son bastante diferentes a la HAP.

Recientemente se compararon 24 pacientes con evidencia histológica de EVOP con o sin HCP y 24 pacientes seleccionados al azar con HAPI, HAP familiar, o asociada a anorexígenos<sup>46</sup>. Entre los 16 pacientes con HAP por EVOP que recibieron tratamiento específico principalmente con epoprostenol por vía intravenosa continua, o terapias orales con bosentan y bloqueantes de los canales de calcio, 7

(43,8%) desarrollaron edema pulmonar.

Dada la evidencia actual, se decidió que EVOP/HCP debe ser una clara categoría, pero no completamente separados de los HAP.

Por tanto, en la clasificación actual, EVOP/HCP son designadas como 1 prima (1').

## Conclusiones

La clasificación actual de *Dana Point* (2008), sigue siendo una *clasificación clínica de HP*, y difiere de la clasificación de Venecia (2003) en detalles puntuales.

El propósito desde el Segundo Simposio Mundial de Evian (Francia) 1998, fue siempre agrupar formas de HP con fisiopatología, presentación clínica y tratamiento similar, facilitando este enfoque clínico la mejor atención de la patología.

Puntualmente, en las enfermedades del grupo 1, están presentes *cambios patológicos equivalentes* que obstruyen la microcirculación pulmonar y sugieren que el espectro de enfermedades asociadas a la HAP *comparte procesos biopatológicos*.

## Referencias bibliográficas

1. Simonneau G, Galiè N, Rubin L, et al. Clinical classification of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S5-12.
2. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997;336:111-117.
3. Hatano S, Strasser T. World Health Organization 1975 primary pulmonary hypertension. Geneva: WHO; 1975.
4. Fishman AP. Primary pulmonary arterial hypertension: a look back. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S2-4.
5. Bortman G. Presentación clínica y clasificación actual de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2009; 4 (1): 27-32.
6. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54;1(Suppl S):S43-54.
7. Cogan JD, Pauciulo MW, Batchman AP, et al. High frequency of BMPR2 exonic deletions/duplications in familial pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:590-598.
8. Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germ line mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF beta-family. *J Med Genet* 2000;37:741-745.
9. Souza R, Humbert M, Szymf B, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with fenfluramine exposure: report of 109 cases. *Eur Respir J* 2008;31:343-348.
10. Walker AM, Langleben D, Korelitz JJ, et al. Temporal trends and drug exposures in pulmonary hypertension: an American experience. *Am Heart J* 2006;152:521-526.
11. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006;354:579-587.
12. Chin KM, Channick RN, Rubin LJ. Is methamphetamine use associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension? *Chest* 2006;130:1657-1663.
13. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Early detection of



- pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52:3792-3800.
14. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1088-1093.
  15. Launay D, Mouthon L, Hachulla E, et al. Prevalence and characteristics of moderate to severe pulmonary hypertension in systemic sclerosis with and without interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2007;34:1005-1011.
  16. de Groote P, Gressin V, Hachulla E, et al. Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:31-36.
  17. Meune C, Avouac J, Wahbi K, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-Doppler echocardiography during routine care: a controlled study of 100 consecutive patients. *Arthritis Rheum* 2008;58:1803-1809.
  18. Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, Sepkowitz DA. HIV-related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases. *Chest* 2000;118:1133-1141.
  19. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:108-113.
  20. Degano B, Yaïci A, Le Pavec J, et al. Long-term effects of bosentan in patients with HIV-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008;33:92-98.
  21. Hervé P, Lebrec D, Brenot F, et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998;11:1153-1166.
  22. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB, on behalf of the ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders Scientific Committee. Pulmonary-hepatic vascular disorders. *Eur Respir J* 2004;24:861-880.
  23. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006;44:1502-1510.
  24. Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, et al. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology* 2008;48:196-203.
  25. Le Pavec J, Souza R, Herve P, et al. Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:637-643.
  26. Galiè N, Manes A, Palazzini M, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic to pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs* 2008;68:1049-1066.
  27. Lapa MS, Ferreira EV, Jardim C, Martins Bdo C, Arakaki JS, Souza R. Clinical characteristics of pulmonary hypertension patients in two reference centers in the city of Sao Paulo. *Rev Assoc Med Bras* 2006;52:139-143.
  28. de Cleva R, Herman P, Pugliese V, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in patients with hepatosplenic Manson's schistosomiasis. Prospective study. *Hepatogastroenterology* 2003;50:2028-2030.
  29. Lapa M, Dias B, Jardim C, et al. Cardio-pulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. *Circulation* 2009;119:1518-1523.
  30. Castro O, Hoque M, Brown BD. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: cardiac catheterization results and survival. *Blood* 2003;101:1257-1261.
  31. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004;350:886-895.
  32. Aessopos A, Stamatelos G, Skoumas V, Vassilopoulos G, Mantzourani M, Loukopoulos D. Pulmonary hypertension and right heart failure in patients with beta-thalassemia intermedia. *Chest* 1995;107:50-53.
  33. Smedema JP, Louw VJ. Pulmonary arterial hypertension after splenectomy for hereditary spherocytosis. *Cardiovasc J Afr* 2007;18:84-89.
  34. Jaïs X, Till SJ, Cynober T, et al. An extreme consequence of splenectomy in dehydrated hereditary stomatocytosis: gradual thrombo-embolic pulmonary hypertension and lung-heart transplantation. *Hemoglobin* 2003;27:139-147.
  35. Stuard ID, Heusinkveld RS, Moss AJ. Microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1972;287:869-870.
  36. Parent F, Egels S, Stzymf B, et al. Haemodynamic characteristics of patients with sickle cell disease and suspected pulmonary hypertension on the basis of a tricuspid regurgitation jet velocity  $\geq 2.5$  m/s on Doppler echocardiography. *Eur Respir J* 2006;28:544s.
  37. Anthi A, Machado RF, Jison ML, et al. Hemodynamic and functional assessment of patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1272-1279.
  38. Montani D, Price LC, Dorfmueller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009;33:189-200.
  39. Dorfmueller P, Humbert M, Perros F, et al. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Hum Pathol* 2007;38:893-902.
  40. Escamilla R, Hermant C, Berjaud J, Mazerolles C, Daussy X. Pulmonary veno-occlusive disease in a HIV-infected intravenous drug abuser. *Eur Respir J* 1995;8:1982-1984.
  41. Runo JR, Vnencak-Jones CL, Prince M, et al. Pulmonary venoocclusive disease caused by an inherited mutation in bone morphogenetic protein receptor II. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:889-894.
  42. Lantuejoul S, Sheppard MN, Corrin B, Burke MM, Nicholson AG. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathologic study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30:850-857.
  43. Resten A, Maitre S, Humbert M, et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:65-70.
  44. Dufour B, Maitre S, Humbert M, Capron F, Simonneau G, Musset D. High-resolution CT of the chest in four patients with pulmonary capillary hemangiomatosis or pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:1321-1324.
  45. Rabiller A, Jaïs X, Hamid A, et al. Occult alveolar haemorrhage in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2006;27:108-113.
  46. Montani D, Achouh L, Dorfmueller P, et al. Pulmonary venoocclusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:220-233.