



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHÁVEZ”

TÍTULO:

DESCRIPCIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR EN

NIÑOS CARDIÓPATAS SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDIACA EN EL

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dr. Josué Martínez Guerrero

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Juan Eberto Calderón Colmenero

ASESOR DE TESIS:

Dr. Javier Figueroa Solano



CIUDAD DE MÉXICO, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TÍTULO

DESCRIPCIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR EN NIÑOS
CARDIÓPATAS SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDIACA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGÍA.



Dr Carlos Sierra Fernández

Director de enseñanza

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Dr Juan Eberto Calderón Colmenero

Jefe de servicio de cardiología pediátrica

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Dr Javier Figueroa Solano

Profesor Titular de Cardiología Pediátrica

Médico adscrito al servicio de terapia intensiva postquirúrgica cardiovascular pediátrica

Asesor de tesis

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Dr Josué Martínez Guerrero

Médico Residente de Cardiología Pediátrica

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

ÍNDICE

Resumen	<i>pág. 3</i>
Abreviaturas	<i>pág. 4</i>
Marco teórico	<i>pág. 8</i>
1. Antecedentes	<i>pág. 8</i>
1.1 Definiciones	<i>pág. 8</i>
1.2 Clasificación	<i>pág. 16</i>
1.3 Epidemiología	<i>pág. 57</i>
2. Planteamiento del problema	<i>pág. 61</i>
3. Justificación	<i>pág. 61</i>
4. Preguntas de investigación	<i>pág. 62</i>
5. Objetivos	<i>pág. 62</i>
6. Hipótesis	<i>pág. 63</i>
7. Material y métodos	<i>pág. 63</i>
8. Análisis estadístico	<i>pág. 64</i>
9. Consideraciones al tamaño de la muestra	<i>pág. 64</i>
10. Definiciones operacionales.	<i>pág. 64</i>
11. Consideraciones éticas	<i>pág. 65</i>
12. Conflicto de intereses	<i>pág. 65</i>
13. Limitaciones	<i>pág. 65</i>
14. Resultados	<i>pág. 66</i>
15. Discusión	<i>pág. 71</i>
16. Conclusiones	<i>pág. 73</i>
17. Bibliografía	<i>pág. 74</i>
18. Anexos	<i>pág. 92</i>

DEDICATORIA

A mi madre presente en todo momento.

RESUMEN

Título: Descripción y clasificación de la hipertensión pulmonar en niños cardiopatas sometidos a cirugía cardíaca en el Instituto nacional de cardiología.

Objetivo: Describir la frecuencia de niños sometidos a cirugía de corazón con una cardiopatía potencialmente hipertensa pulmonar. Cuantificar el número de pacientes con cardiopatía potencialmente con HP de acuerdo con las clasificaciones existentes en esta población.

Métodos: Se incluirá toda la población existente en la base de datos personal del investigador (registro de los niños sometidos a cirugía cardíaca de enero de 1995 a diciembre del 2020) que cumplan los criterios de selección. Para determinar la proporción de cardiopatías potencialmente con HP: primero, se tomará sólo una vez a cada enfermo con el diagnóstico de la cardiopatía con la que nació; segundo, se capturará a aquellos enfermos quienes tengan una cardiopatía potencialmente generadora de HP; tercero, para saber que el enfermo era hipertenso pulmonar se revisará su expediente clínico y seleccionarán aquellos con reporte ecocardiográfico prequirúrgico y PSAP estimada mayor de 50 mmHg; cuarto, acorde con su cardiopatía, se agruparán a los enfermos según el tipo de HP que posea conforme a las clasificaciones empleadas; quinto, de estos enfermos, se revisará quienes posean estudio hemodinámico antes de la cirugía y reclasificarán según sus variables hemodinámicas. Las clasificaciones empleadas serán tres: la última versión de la clasificación de la OMS (Nice, Francia), la clasificación de Panamá y la clasificación de Schulze y Beghetti.

Resultados: De enero de 1995 a diciembre del 2020 se revisaron 7390 expedientes y se clasificaron en pacientes con cardiopatía potencialmente con hipertensión pulmonar a 4792 (66.6%) de los cuales 3661 (76.9%) tienen reporte de ecocardiograma. De ellos 1291 (35.3%) con diagnóstico de HP por este método. Se llevaron a cabo 2355 cateterismos que corresponde a 32.8% del total de casos estudiados de los cuales 943 pacientes se corroboró el diagnóstico de hipertensión pulmonar, 830 de ellos habían sido clasificados como cardiopatía potencialmente con hipertensión pulmonar. De los pacientes clasificados como cardiopatía potencialmente no hipertensa pulmonar se reportaron 113 pacientes con hipertensión pulmonar corroborada por cateterismo. De los pacientes con hipertensión pulmonar el 77.7% se clasificó como ligera, 19.8% como moderada y 2.4% como severa. Del 58% al 65% de los pacientes clasificados como potencialmente hipertensos pulmonares pertenecieron al grupo de cortocircuitos sistémicos pulmonares en donde se incluye CIV, CIA; CAP, incluido en las tres clasificaciones estudiadas, seguido por el grupo de patología por corazón izquierdo.

Conclusiones: Se realizaron 2355 cateterismos prequirúrgicos en pacientes con cardiopatía congénita de los cuales se corroboró la presencia de hipertensión pulmonar en 943. De los clasificados como cardiopatía potencialmente con hipertensión pulmonar solo el 17% se corroboró el diagnóstico por cateterismo. La mayoría de los pacientes con cardiopatía congénita potencialmente con hipertensión pulmonar pertenecen al grupo de cortocircuitos sistémicos pulmonares (Grupo que se encuentra en las 3 clasificaciones estudiadas), y corresponde a patologías tales como comunicación interventricular, comunicación interatrial, conducto arterioso persistente, entre otros. Dentro del grupo de los pacientes clasificados como potencialmente no hipertensos pulmonares se encontró un porcentaje con hipertensión pulmonar por cateterismo, por lo que se debe de clasificar a detalle cada patología y personalizar de acuerdo con cada paciente.

ABREVIATURAS

AD	Aurícula derecha
AHC	Anemia hemolítica crónica
AI	Aurícula izquierda
Ao	Aorta
Ao-P	Aorto-pulmonar
AP	Atresia pulmonar
AP c/CIV	Atresia pulmonar con comunicación interventricular
BNP	Péptido natriurético cerebral
CATVP	Conexión anómala total de venas pulmonares
CAPVP	Conexión anómala parcial de venas pulmonares
CAV	Canal atrioventricular
CC	Cardiopatía congénita
CCD	Cateterismo cardiaco derecho
CIA	Comunicación interauricular
CIV	Comunicación interventricular
CPC	Cor Pulmonale Crónico
DPD	Diferencia de presión diastólica
ECC	Ensayo clínico controlado
ECI	Enfermedad cardiaca izquierda
ERH	Enfermedad respiratoria e hipoxemia
ETC	Enfermedad del tejido conectivo
ET-1	Endotelina-1
ETEC	Enfermedad tromboembólica crónica
EVOP	Enfermedad veno-oclusiva pulmonar
EVP	Enfermedad vascular pulmonar
FEVI	Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo
FOP	Foramen oval permeable

GC	Gasto cardiaco
GDP	Gradiente diastólico pulmonar
GTP	Gradiente transpulmonar
HAP	Hipertensión arterial pulmonar.
HAP-CC	HAP asociada a cardiopatía congénita
HAP-E	HAP asociada a esquistosomiasis
HAP-EC	HAP asociada a enfermedades de la colágena
HAPF	HAP familiar
HAPI	HAP idiopática
HAP-M	Hipertensión arterial pulmonar asociada a medicamentos
HAP-VIH	HAP asociada al virus de la inmunodeficiencia humana
HCP	Hemangiomas capilar pulmonar
HP	Hipertensión pulmonar
HP_A	Hipertensión pulmonar activa
HPOP	Hipertensión portopulmonar
HP-ECI	HP debida a enfermedad cardiaca izquierda
HP-ECI-A	HP-ECI activa
HP-ECI-a	HP-ECI aislada
HP-ECI-c	HP-ECI combinada
HP-ECI-P	HP-ECI pasiva
HP-ECI-pc	HP-ECI poscapilar
HP-ECI-pp	HP-ECI pre y poscapilar
HP-ECI-R	HP-ECI reactiva
HP-MMD	HP con mecanismos multifactoriales o no definidos.
HPP	Hipertensión pulmonar primaria
HP-P	HP pasiva
HP-PRH	HP debida a enfermedades respiratorias y/o hipoxemia

HP-PTE	HP debida a patología embólica y/o trombótica crónica
HP-PVP	HP debida a patología que afecta la vasculatura pulmonar
HP-R	HP reactiva
HPS	HP secundaria
HVP	Hipertensión venosa pulmonar
IC	Índice cardiaco
INC	Instituto Nacional de Cardiología
IRSS	Inhibidor de la reabsorción selectiva de serotonina
IRVP	Índice de resistencia vascular pulmonar
IRVS	Índice de resistencia vascular sistémica
IT	Insuficiencia tricuspídea
OMS	Organización Mundial de la Salud
ON	Óxido nítrico
PAD	Presión del atrio derecho (media)
PAI	Presión del atrio izquierdo (media)
PAP	Presión arterial pulmonar
PCA	Persistencia del conducto arterioso
PEAP	Presión de enclavamiento de la arteria pulmonar (media)
PDAP	Presión diastólica de la arteria pulmonar
PD₂VD	Presión diastólica 2 (final) del ventrículo derecho
PD₂VI	Presión diastólica 2 (final) del ventrículo izquierdo
PMAP	Presión media de la arteria pulmonar
PMAP/PMAS	Cociente entre PMAP y PMAS
PMAS	Presión media arterial sistémica
PSAP	Presión sistólica de la arteria pulmonar
PSAP/PSAS	Cociente entre PSAP y PSAS
PSAS	Presión sistólica de la arteria sistémica
Qp	Flujo pulmonar

Qs	Flujo sistémico
RN	Recién nacido
RVP	Resistencia vascular pulmonar
RVS	Resistencia vascular sistémica
SE	Síndrome de Eisenmenger
TAC	Tronco arterioso común
TEC	Trombo-embolia crónica
TF	Tetralogía de Fallot
TGA	Transposición de grandes arterias
TGA c/CIV	Transposición de grandes arterias con CIV
UW	Unidades Wood
VAP	Ventana Aorto-pulmonar
VD	Ventrículo derecho
VI	Ventrículo izquierdo
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

MARCO TEÓRICO

1. ANTECEDENTES

1.1. DEFINICIONES

1.1.1. Definición hipertensión pulmonar

En el sentido más simple, hipertensión pulmonar (HP) significa presión arterial pulmonar (PAP) arriba de lo normal. El diagnóstico descansa en determinar dicha elevación de la PAP.¹

La presencia de HP podría reflejar una afección precapilar, como en el caso de la enfermedad vascular pulmonar (EVP); capilar, secundario a una gamma de patologías de diversa índole; o poscapilar, por elevación “pasiva” obligada de la PAP consecuencia de un incremento de la presión de llenado de las cavidades izquierdas del corazón o una combinación de ellas.¹

La primera definición oficial de HP fue y sigue siendo la hemodinámica, propuesta en el 1er Simposium Mundial de HP. Esta reunión, patrocinada por la OMS, se realizó como consecuencia del incremento en la incidencia de pacientes con HP, asociada al empleo de supresores del apetito. Los enfermos emulaba la clínica e histopatología de la HP primaria (HPP) —ahora llamada hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI)—. De tal forma que el enfoque de la reunión fue dirigido a unificar y establecer, de acuerdo con el entendimiento más avanzado que se tenía en aquel momento, la nomenclatura, clasificación, epidemiología, fisiopatología, histopatología, cuadro clínico y farmacología de la circulación pulmonar de esa rara y poco entendida enfermedad, más que de cualquier otra forma de HP.^{2,3}

La definición tomó la información obtenida del cateterismo cardiaco de sujetos jóvenes en reposo sin ninguna evidencia de patología cardiopulmonar.^{1,2} Algunos pacientes con hemodinámica normal, presentaban una marcada elevación de la PAP con el ejercicio. Se consideró que esta condición indicaba la etapa inicial de la EVP. Es decir, así como se puede tener respuesta hipertensiva sistémica al ejercicio, se consideró que una condición similar podía ocurrir en la vasculatura pulmonar. Con esta información el consenso definió la HP como la presencia de una presión media de la arteria pulmonar (PMAP) > 25 mmHg en reposo y/o > 30 mmHg durante el ejercicio en presencia de una presión de enclavamiento de la arteria pulmonar (PEAP) normal (\leq 15 mmHg).¹⁻³ Cabe aclarar que en la década de los 70's, la HP se dividía en sólo dos tipos: la HPP y la HP secundaria (HPS). Ambas eran definidas como arriba se mencionó, la diferencia entre ellas era que, para el clínico, la HPP indicaba una condición de causa desconocida y en la HPS, existía al menos un factor de riesgo, factor asociado o causa que explicaba la elevación de la PMAP.

La definición del primer Simposium soportó el paso del tiempo por más de 30 años⁴, sin embargo, fue desafiada durante el 4to Simposium Mundial de HP, en Dana Point, California, EEUU; hubo varias razones para ello:

- 1) La definición no tomaba en cuenta otras formas de HP
- 2) El umbral de PMAP > 25 en reposo no refleja el límite superior de lo normal
- 3) La HP clínicamente relevante puede estar presente a pesar de PMAP < 25 mmHg

- 4) El punto de corte de 30 mmHg durante el ejercicio, fue elegido arbitrariamente y no apoyado en la evidencia.
- 5) El tipo de ejercicio efectuado durante el estudio hemodinámico no estaba estandarizado
- 6) Es común que exista HP cuando se tiene una presión de enclavamiento de la arteria pulmonar (PEAP) elevada.

Algunos de estos puntos son considerados en el trabajo de Kovacs y cols.⁵ Ellos efectuaron una revisión extensa de la literatura en inglés, alemán y francés desde 1947. Las palabras de búsqueda fueron: “cateterismo cardiaco derecho en personas sanas”. Cuarenta y siete estudios en conjunto incluyeron 1187 individuos. Un meta-análisis de estos datos mostró que la PMAP en reposo era de 14.3 ± 3.3 mmHg. Estos valores fueron independientes de la edad. Siguiendo uno de los abordaje más habituales para definir normalidad (media \pm dos desviaciones estándar), el limite superior de lo normal se dejó en 20 mmHg, aún sabiendo que 2 a 3 individuos por cada 100, quedarían fuera de estos valores, pudiendo tener más de 20 mmHg y no presentar síntomas. Es decir, como es lo común en medicina, existe una zona gris donde un valor dado puede ser considerado alto o patológico, pero clínicamente ser normal.

Los hallazgos de Kovacs desafiaron el componente de HP durante el ejercicio de la vieja definición. El problema con el consenso de 1973 fue que el nivel de corte de 30 mmHg durante el ejercicio no estaba apoyado por evidencia confiable. Kovacs y cols.⁵ demostraron que en personas < 50 años de edad, la PMAP de 35 mmHg puede ser considerado normal durante el ejercicio sub-máximo o máximo. En contraste, y más importante aún, fue que los valores de la PMAP durante el ejercicio son en gran parte, dependientes de la edad. Presumiblemente secundario a una mayor rigidez del ventrículo izquierdo (VI) y los vasos pulmonares. La PMAP \geq 30 mmHg, durante el ejercicio ligero se presenta en aproximadamente 50% de sujetos mayores de 50 años de edad aparentemente sanos. Así, 45 mmHg de PMAP parecería ser normal en dicha población. De esta forma, muchos individuos han sido etiquetados incorrectamente como hipertensos pulmonares (falsos positivos), siendo que tan sólo se trataba de una respuesta fisiológica al ejercicio. No hay duda que algunos pacientes podrían tener una hemodinámica normal o casi normal en reposo, con sintomatología de HP durante el ejercicio. Sin embargo, hasta ese momento no había suficientes datos que permitieran delimitar adecuadamente el extremo superior normal durante el ejercicio y así diferenciar adecuadamente entre la hemodinámica normal y anormal durante dicha actividad. Tomando en cuenta todo esto, fue imposible sostener que más de 30 mmHg durante el ejercicio forme parte de la definición de HP (tabla 1); nuevas investigaciones están siendo realizadas en esta área.^{6,7}

Con respecto a la definición de HP en reposo, se propuso introducir el término “HP limítrofe” para pacientes con PMAP de 20 a 25 mmHg, pero este término fue eventualmente rechazado por considerar que se comenzarían a estudiar a los pacientes, antes de tener el diagnóstico. Por lo tanto, la definición se quedó como PMAP \geq 25 mmHg en reposo para cualquier tipo de HP. Esta definición cubre todos los tipos de HP y es dividida en la forma precapilar y poscapilar si tiene PEAP \leq 15 o $>$ 15 mmHg respectivamente.⁴

En la actualidad se desconoce cómo clasificar a los pacientes con PMAP de 20 mmHg a 25 mmHg. La presión de la arteria pulmonar en estos rangos son con frecuencia encontrados en pacientes con enfermedad pulmonar crónica^{8,9} o enfermedad cardiaca izquierda^{10,11} y resulta que, aún estas formas leves de presión pulmonar elevada son clínicamente importantes porque están asociadas con la gravedad de los síntomas y un mal pronóstico. Como ya se mencionó, el término HP limítrofe fue propuesto en el

4to Simposium Mundial para esas condiciones que no tienen una hemodinámica pulmonar normal, pero como no cumple con la definición de HP, no ha sido aceptada ampliamente. Sin embargo, durante la evolución de la enfermedad pulmonar, estos pacientes deben haber pasado por un periodo donde la PMAP estaba entre 20 y 25 mmHg. Los pacientes no son diagnosticados comúnmente en esta etapa inicial de dicha patología. Hoepfer¹² describe que todos los ensayos clínicos recientes en el campo de la HAP han utilizado la definición de PMAP > 25 mmHg en reposo, como un criterio de inclusión. Los pacientes con PMAP más bajas no se han incluido en estos estudios.

Es muy importante que el diagnóstico de HP esté basado en mediciones obtenidas de un cateterismo cardiaco derecho (CCD). El ecocardiograma es una herramienta invaluable y a menudo el primer paso hacia el diagnóstico de HP. Sin embargo, el tratamiento no debería ser instituido sólo con un ecocardiograma, sin la confirmación de las mediciones invasivas. El ecocardiograma tiene una tendencia a sobreestimar la PAP, en especial cuando son normales o ligeramente elevadas. Una PSAP de 35 a 50 mmHg obtenida por ecocardiografía deberían tomarse con cuidado, ya que el cateterismo cardiaco derecho no puede confirmar la HP en más del 50% de estos casos.^{13,14}

Según Hoepfer,¹² la terminología de EVP y HP es confusa. Aunque cualquier tipo de HP ocurre por definición en la arteria pulmonar, el término HAP se ha reservado para algunas formas bien definidas de HP, mientras que las restantes son agrupadas con el término HP. Esto no siempre es usado de manera rígida, pero es importante especificar el tipo de HP porque diagnóstico, tratamiento y pronóstico difieren sustancialmente.

Como consecuencia, resulta fundamental distinguir entre HAP y HP debida a enfermedad cardiaca izquierda (HP-ECI). Para ello el CCD provee la información sobre la hemodinámica de la función del ventrículo derecho (VD) y la presión de llenado del VI. En ausencia de obstrucción de venas pulmonares, aurícula izquierda (AI) o válvula mitral, no existe gradiente entre la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo (D₂VI), la presión de la AI (PAI) ni la del sistema venoso pulmonar. Así, en estas condiciones, la PEAP es la medición empleada para evaluar la presión diastólica final del VI y con ella su función diastólica.

Antes del último Simposium Mundial de HP en Nice, Francia, la constelación hemodinámica de la HP-ECI correspondía a una PMAP > 25 mmHg, aunada con una PEAP > 15 mmHg y un gradiente transpulmonar (GTP) ≤ 12 mmHg. Definido éste como:

$$\text{GTP} = \text{PMAP} - \text{PEAP}^{15}$$

De tal modo que, la HP en estos casos era llamada HP-ECI pasiva (HP-ECI_P) o simplemente hipertensión pulmonar pasiva (HP_P). Sin embargo, algunos pacientes desarrollan un grado de HP_P “fuera de proporción” (muy elevada) para el grado de disfunción del VI. En estos enfermos, tanto la PEAP como el GTP están elevados (>15 mmHg y > 12 mmHg respectivamente). Dicha condición era considerada como una HP-ECI activa (HP-ECI_A), o también HP-ECI reactiva (HP-ECI_R) o sencillamente HP reactiva (HP_R), en contraste a la HP_P en la cual la PEAP está elevada y el GTP es normal (≤ 12 mmHg).¹⁵ Ver tabla 2 .

Ahora bien, en la última reunión mundial sobre HP, realizada en Nice, Francia, se propuso un cambio en la terminología y una nueva definición para los diferentes subtipos de HP-ECI.¹⁶ Se sugirió que se abandone el término HP-ECI “fuera de proporción” y se utilice los términos de HP-ECI poscapilar (HP-ECI-pc) o aislada (HP-

ECI-a) y el de HP-ECI-pc con un componente precapilar agregado (HP-ECI-ppc), o también llamada HP-ECI combinada (HP-ECI-c). Para distinguirlas se decidió emplear la diferencia entre la presión diastólica de la arteria pulmonar (PDAP) y la PEAP llamado gradiente diastólico pulmonar (GDP) o diferencia de presión diastólica (DPD).¹⁶

Las razones para modificar la nomenclatura fueron las siguientes:

- 1) Entender los factores determinantes de la HP-ECI. No hay duda que la carga impuesta por una PEAP crónicamente elevada, aumenta la PAP por transmisión retrógrada pasiva de dicha presión.¹⁷⁻¹⁹ No obstante, en algunos pacientes, este componente puramente mecánico de congestión venosa puede disparar algunos mecanismos —sea por la aparición de una vasoconstricción pulmonar, disminución en la disponibilidad óxido nítrico (ON), incremento de la expresión de la endotelina, desensibilización a la vasodilatación inducida por el péptido natriurético o cierto grado de remodelación vascular—. ²⁰ En esta etapa la PMAP excede lo esperado para el nivel de PEAP. Aunque dichos cambios no están bien entendidos, podrían llevar al desarrollo de una EVP con el consecuente incremento de la poscarga del VD y falla del mismo. ¹⁶⁻²⁰
- 2) La heterogeneidad existente en definiciones y terminologías. Muchos intentos han sido descritos con el fin de diferenciar el componente mecánico (pasivo) del componente activo, para lo cual se han usado diferentes términos, desde pasivo vs reactivo, reversible vs irreversible, móvil vs fijo, respondedor vs no-respondedor, hasta proporcional vs fuera de proporción.²¹ Esto lleva a definiciones inciertas y confusión. La definición de pasivo vs reactivo poco a poco ha sido sustituida por la de “proporcionada” vs “fuera de proporción”, pero este término nunca ha sido delimitado por ningún criterio hemodinámico, aunque se asume que “fuera de proporción” está en relación al valor de la PEAP.
- 3) La confusión entre HAP vs HP precapilar.¹⁶ El término HP-ECI “fuera de proporción” puede confundirse con HAP. Como resultado, esto podría fomentar que los médicos ofrezcan a algunos pacientes con HP-ECI, la terapia aprobada para la HAP, a pesar de la falta de evidencia.²² Contrario a esto, en casos de cirugía compleja (trasplante, colocación de aparatos de asistencia ventricular y algunos casos de cirugía valvular), podría ser considerado de muy alto riesgo quirúrgico debido a la HP significativa que pudieran padecer. Además, las pruebas de vaso-reactividad son efectuadas sin claros lineamientos, acerca de cuáles vasodilatadores deberían ser usados para efectuar las pruebas y los cambios esperados en la resistencia vascular pulmonar (RVP) y/o el GTP.¹⁶ Como consecuencia se podría llegar a un uso inapropiado de la terapia para la HAP.
- 4) Las diferentes presentaciones hemodinámicas¹⁶. Una forma conveniente de aclarar la definición sería contar con una descripción simple de la potencial presentación hemodinámica de la HP-ECI, como sigue:
 - PEAP elevada, sin EVP (ausencia de cambios significativos en la circulación pulmonar)
 - PEAP elevada con EVP
 - PEAP normalizada (pero antes elevada) con persistencia de la EVP.

El último puede ser encontrada en pacientes quienes se han sometido a diuresis forzada en presencia de insuficiencia cardiaca con FEVI normal, fibrilación auricular y enfermedad valvular corregida.

Por otro lado, los motivos para emplear un nuevo parámetro hemodinámico que diferenciara la HP-ECI-pc de la HP-ECI-ppc fueron las siguientes:^{16-18,23,24}

- 1) Se requiere detectar, cuando exista, un cambio en la circulación pulmonar que sea independiente de la PEAP y medible con CCD. Algunas características claves de tal variable deberían considerar los siguientes aspectos:
 - reflejar los cambios de la circulación pulmonar y ser un claro marcador de EVP
 - ser tan independiente como sea posible de los cambios en la PEAP
 - ser mínimamente afectada por los cambios del flujo sanguíneo y el volumen latido
 - reflejar cambios en la distensibilidad de la arteria pulmonar
- 2) Si bien, la resistencia vascular pulmonar (RVP), el GTP y DPD tienen las ventajas de ser fácilmente obtenidos del CCD, el componente precapilar de la HP-ECI podría no ser adecuadamente descrito por los tres.
- 3) Aunque la RVP es usada comunmente en la práctica clínica, tiene la desventaja de ser una variable compuesta con un numerador y denominador interdependientes y, por tal motivo, altamente sensible a los cambios del flujo y de las presiones de llenado. Además, no refleja cambios de la circulación pulmonar en reposo.
- 4) Al comparar las pendientes entre las presiones pulmonares (sistólica, diastólica y media) contra la PEAP, un incremento de ésta, tiene un efecto más pronunciado en la PSAP y la PMAP que en la PDAP a un volumen latido constante; el impacto es aún mayor cuando el volumen latido aumenta. Que la PDAP sea menos afectada por los cambios de la PEAP, podría ser explicado por tener una menor sensibilidad a la distensibilidad de los vasos. Por otro lado, cuando se correlacionan los gradientes de presión (GTP y DPD) contra la PEAP, la pendiente de la DPD no sufre cambios al incrementar la presión de llenado —es prácticamente una línea horizontal—, contrario a lo que sucede con el GTP, el cual se ve gravemente afectado (incrementa) a mayor presión de llenado del VI. Por lo tanto, la DPD parece ser el parámetro que mejor determina la presencia de EVP.

En sujetos normales la DPD es de 1 a 3 mmHg y en individuos con patología cardiaca izquierda la DPD se mantiene en ≤ 5 mmHg en la mayoría de los casos.^{18,23}

En el estudio retrospectivo de Rapp AH,²³ 406 pacientes con insuficiencia cardiaca y $RVP \geq 200$ dinas/seg/cm⁻⁵ fueron comparados con 406 pacientes con la misma patología y $RVP < 200$ dinas/seg/cm⁻⁵. Se cateterizaron para valorar la enfermedad cardiaca izquierda (ECI). En aquellos pacientes con $RVP < 200$ dinas/seg/cm⁻⁵ la PDAP y la PEAP fueron similares. La DPD se mantuvo en ≤ 5 mmHg en 94% de los casos. Cuando las RVP eran ≥ 200 dinas/seg/cm⁻⁵, aproximadamente la mitad de los pacientes tuvieron una DPD > 5 mmHg. Sin embargo, una PSAP < 40 mmHg estuvo asociada con un incremento de la DPD > 5 mmHg en menos del 20%.

Esto sugiere que cuando la HP se desarrolla en la ECI, la DPD incrementa > 5 mmHg en la mitad de los casos y que el incremento en la PDAP es, de alguna manera no

relacionada a los cambios de la PEAP. Por lo tanto, la DPD podría ser vista como un potencial marcador de cambios en la circulación pulmonar.

El papel de la DPD ha sido estudiado en una gran cohorte en un solo centro para la evaluación de la HP.²⁴ En este estudio retrospectivo de 3107 pacientes, la población fue separada de acuerdo a la definición de HP pasiva y reactiva, este último referido como HP “fuera de proporción”. La HP-ECI explicó el 35% de todos los casos de HP. Más de la mitad (55%) presentaron HP-ECI pasiva y 45% tuvieron HP-ECI reactiva. A través de un análisis de curva ROC una DPD ≥ 7 mmHg fue identificada como predictor independiente del desenlace. Posteriormente los autores definieron como HP “fuera de proporción” a aquellos que tenían un GTP >12 mmHg y una DPD ≥ 7 mmHg, lo cual representó el 16% de todos los pacientes con HP-ECI. La mediana de la supervivencia para este grupo fue de 78 meses vs el grupo con una DPD < 7 mmHg (101 meses; $p = 0.01$). Así, la sobrevida de los pacientes con elevado GTP y DPD fue similar a aquella reportada para los pacientes con HAP (grupo I de la OMS). Además, una elevada DPD estuvo asociada con remodelación vascular pulmonar más avanzada en una pequeña muestra de pacientes a quienes tuvieron biopsia pulmonar. El estudio tiene limitaciones importantes, además de su naturaleza retrospectiva, hubo pacientes con DPD negativas y un número desconocido de pacientes con GTP < 12 mmHg pero DPD > 7 mmHg.

Así las cosas, la recomendación hecha en la última reunión mundial de HP en Nice, Francia,¹⁶ proponen que el término “fuera de proporción” debería ser abandonado junto con las nomenclaturas alternativas en los pacientes con HP-ECI y, en su lugar utilizar con base en el valor de la DPD (Tabla 3), los siguientes:

- 1) HP-ECI-pc o aislada (PEAP > 15 mmHg y DPD ≤ 7 mmHg)
- 2) HP-ECI-ppc o combinada (PEAP > 15 mmHg y DPD > 7 mmHg)

Además, reconocen que aún quedan huecos en el conocimiento, como por ejemplo, explorar la utilidad del GTP y DPD para predecir el desenlace, para lo cual son requeridos estudios multicéntricos. Consideran también que una colaboración con la Sociedad Internacional de Transplante de Corazón-Pulmón podría ayudar a establecer una nomenclatura común y desarrollar ésta en el contexto específico del transplante y los aparatos de asistencia ventricular. Es de vital importancia porque muchos enfermos con ECI avanzada son los más propensos a desarrollar HP combinada. Lo mismo sucede con los lineamientos para estandarizar la vasoreactividad en los pacientes con HP-ECI.

1.1.2. Definición de hipertensión pulmonar en pediatría.

A primera vista, definir HP parece un problema sencillo y resuelto, pero a decir verdad, una definición hemodinámica que cubra todas las formas y manifestaciones de HP a cualquier edad aún no está disponible^{4,12,25-27} por los siguientes motivos:

- a) los valores son establecidos para pacientes adultos que viven a nivel del mar o a baja altura sobre el nivel del mar.
- b) los habitantes de grandes alturas sobre el nivel del mar, manejan presiones mayores que los habitantes cercanos al mar, con algunas excepciones.^{28,29}
- c) aunque la definición de HP en adultos es aplicable a pacientes pediátricos, se excluyen los < 3 meses de edad.
- d) en la vida posnatal, la disminución de las resistencias pulmonares en la altura, es más lenta que a nivel del mar^{30,31} y este aspecto debe tenerse en cuenta

para la definición de la HP en la etapa de recién nacido (RN) y para la evaluación del niño que nace a moderada o gran altura.

- e) Los valores empleados para definir HP asumen una fisiología biventricular, la cual no es aplicable a pacientes con fisiología univentricular, en quienes también puede existir EVP con PMAP < 25 mmHg.²⁵

Lamentablemente no hay estudios amplios que establezcan con precisión los valores normales de la presión pulmonar en < 3 meses de edad a nivel del mar, a cualquier edad pero a moderada o gran altura,²⁶ ni en enfermos con fisiología univentricular.²⁵

Como se ha mencionado, la definición ha sufrido algunos cambios desde el 1er Simposium Mundial de HP en la década de los 70's hasta el 5to Simposium Mundial de HP en Nice, Francia; su resumen fue publicado en el 2013.³² En él la HP en pacientes pediátricos³³ quedó definida como en los adultos, con la siguiente aclaración; a saber:

“La definición de HP en los niños es la misma que en los adultos. Por lo tanto, la resistencia vascular pulmonar está excluida de la definición de HP. Dado que, la PAP absoluta cae luego del nacimiento alcanzando niveles comparables al adulto a los 2 meses de haber nacido, de los 3 meses de edad en adelante, en aquellos niños que nacieron a término y se encuentran a nivel del mar, se considera HP cuando la PMAP es de o excede los 25 mmHg en presencia de un flujo sanguíneo equitativo a los segmentos de ambos pulmones. Esta definición no lleva ninguna implicación de la presencia o ausencia de EVP; las RVP sólo son importantes para el diagnóstico y tratamiento de EVP en el niño con HAP-CC”

De acuerdo a esto, los RN y lactantes < 3 meses de edad, no entrarían en la definición de Nice, Francia. Con todo, existe una propuesta publicada por el Dr. Barst³⁴:

“La definición de HAP secundaria a EVP según la reunión de Dana Point CA, USA en el 2008, es la misma para el niño y el adulto: PMAPm \geq 25 mmHg con PEAP normal (\leq 15 mmHg) con un incremento en la RVP \geq 3 UW. Si la definición es aplicable al lactante y RN está en debate, porque estos enfermos tienen normalmente una PMAS < 70 mmHg. Por lo tanto, sería más conveniente definir la HP en estos grupos como la relación entre PMAP/PMAS o la PSAP/PSAS. Así, una relación > 0.4 indicaría HP en dichos pacientes. Para los niños con CC sometidos a reparación quirúrgica, una PMAP \geq 25 mmHg o un cociente PMAP/PMAS > 0.5 es indicativo de HAP posoperatoria”.

Además, aunque el valor de la RVP aumentada, no está ya en la definición de HP, entre los cardiólogos pediatras es particularmente importante en niños con cardiopatía no reparada. En las CC con cortocircuito de izquierda a derecha es de vital importancia evaluar las causas hemodinámicas de la HAP porque la elevación de la PAPm se puede deber a un incremento en el flujo sanguíneo pulmonar, un incremento en las RVP. Como ésta no puede ser medida directamente, se utiliza para ello el cociente de dividir la caída de la presión en el circuito pulmonar entre el flujo sanguíneo que pasa a su través. La RVP es así derivada de la fórmula:

$$RVP = PMAP - PAI / Qp.$$

De la ecuación se deduce claramente que un incremento en la PMAP se debe a tres factores como son, el aumento de las RVP, del Qp o de la PAI (subrogado de la presión venosa pulmonar).³⁵⁻³⁹

Así la HAP debería sólo referirse a EVP y no a la etapa donde la HAP es hipercinética (secundario al hiperflujo pulmonar por el cortocircuito sistémico pulmonar de izquierda a derecha).³⁵

Por otro lado, y para finalizar, en el escenario de los niños posoperados de cirugía cardíaca, Taylor, Laussen⁴⁰ y Mullen⁴¹ consideran que de no contar con un catéter en la arteria pulmonar, se defina HP posoperatoria con una PSAP > 35 mmHg⁴², estimada por IT a través del ecocardiograma o tomar el cociente de PSAP/PSAS > 0.5 ya antes referido.^{34,43}

Así las cosas, a pesar de todo el progreso en el campo de la hipertensión pulmonar (HP), como podemos ver, no hay una definición unificada y globalmente aceptada de esta condición, pero nos podemos quedar con lo siguiente:

1. HP es una elevación sostenida de la PMAP de 25 mmHg o más, medida por CCD en reposo.
2. La HP se divide en HP precapilar (PMAP \geq 25 mmHg con PEAP \leq 15 mmHg) y poscapilar (PMAP \geq 25 mmHg con PEAP > 15 mmHg).
3. La HP poscapilar o HP-ECI, se subdivide en aislada si la DPD es \leq 7 o combinada cuando la DPD es > 7 mmHg.
4. Lo anterior es aplicable a pacientes pediátricos \geq 3 meses de edad; en caso contrario, puede emplearse el cociente de presiones sistólicas (PSAP/PSAS) o presiones medias (PMAP/PMAS) > 0.4 .
5. En el niño posoperado de cirugía cardíaca, también aplica lo ante dicho, sea medido a través de un catéter colocado directamente en la arteria pulmonar, CCD o, de no contar con ninguno, la estimación de la PSAP por gradiente de IT medido por ecocardiografía > 35 mmHg. Aunque consideran que en este grupo, el cociente de presiones sistólicas o medias deben ser > 0.5 .
6. Aunque lo anterior aplica en pacientes que viven a nivel del mar o baja altura sobre el mismo, al no contar con estudios suficientes realizados a medianas o grandes alturas sobre el nivel del mar, su aplicación a estas poblaciones tiene riesgo de estar sujeta errores.

1.2. CLASIFICACIÓN

1.2.1. Origen de la clasificación de la HP

Aunque durante siglos se creyó que el descubrimiento de la circulación pulmonar tuvo su origen en Europa por Miguel Servet, Antonio Vesalius, Christopher Colombo y William Harvey, un texto publicado en el siglo XIII (300 años antes de las contribuciones de los arriba mencionados), titulado *Commentary on the anatomy of Canon of Avicena*, en la librería del estado Prusiano en Berlín, escrito por el médico Ibn Al-Nafis (nacido en 1213 en Damasco), cubre con detalle, tópicos de anatomía, fisiología y patología del cuerpo humano. En él, se encuentra la primera descripción de la circulación pulmonar. Esta obra, de gran trascendencia para la ciencia, explica correctamente la composición de los pulmones al describir la interacción entre bronquios y vasos sanguíneos, es decir, entre el aire y la sangre.⁴⁴

De esas descripciones iniciales, a la fecha se sabe que, la circulación pulmonar se extiende desde la válvula pulmonar —a la salida del ventrículo derecho (VD)— hasta los orificios de las venas pulmonares en la pared posterior de la aurícula izquierda. Incluye al tronco de la arteria pulmonar, sus ramas principales, las arterias lobares, segmentarias, subsegmentarias, los pequeños vasos sanguíneos pulmonares (arteriolas, capilares y vénulas) y finalmente, las venas pulmonares. Es un lecho vascular de baja resistencia y alta capacitancia que le permite recibir la totalidad del gasto cardiaco y manejar incrementos de volumen con mínimos cambios de presión. Su función primaria es el intercambio gaseoso entre la sangre y el aire contenido en los alveolos; aunque también contribuye con otras funciones no respiratorias. A pesar de estar conectada (en serie) con la circulación sistémica, la circulación pulmonar es un circuito de mucha menor presión y resistencia, por su estructura vascular única y por estar contenida en el pulmón y éste dentro del tórax. Esta posición y su ubicación entre ambos ventrículos, ejercen sobre ella, una variedad de influencias mecánicas. El corazón y el pulmón interactúan para cumplir con una meta común: mantener el aporte de oxígeno a los tejidos.⁴⁴

Como vemos, las descripciones anatómicas de la circulación pulmonar se remontan a casi un milenio, sin embargo, la primera descripción anatomopatológica —que ahora sabemos, correspondió a un caso de HAP sin una etiología que la explicara (HPP)— fue realizada a finales del siglo XIX (1891) por el médico alemán, Ernst Von Romberg, quien la refiere en un estudio de autopsia y la denominó esclerosis vascular pulmonar.⁴⁵⁻⁴⁷ La segunda descripción, y primera de HP secundaria (HPS), fue la realizada en 1897 por Victor Eisenmenger cuando publicó el caso de un hombre de 32 años de edad con cianosis y hemoptisis a quien se le encontró después de muerto, una gran defecto interventricular.^{48,49}

Poco después, en 1901, Abel Ayerza en Buenos Aires, Argentina, describe magistralmente una enfermedad caracterizada por cianosis crónica, disnea, poliglobulia y esclerosis de la arteria pulmonar. A esta descripción de las manifestaciones clínicas —denominada Enfermedad de Ayerza por uno de sus estudiantes (Dr. FC Arrillaga)—, le siguieron las correlaciones clínico-patológicas y especulaciones de su etiología; el mismo Dr. Arrillaga atribuyó la enfermedad a una endarteritis sífilítica en 1913.⁴⁵⁻⁴⁷ La controversia en relación al papel etiológico de la espiroqueta tuvo su fin 20 años después, cuando el Dr. Oscar Brenner, en 1935,⁵⁰ realiza la primera descripción patológica de las alteraciones vasculares de la circulación pulmonar, posterior a una búsqueda exhaustiva de la literatura y análisis de la evidencia existente en el Departamento de Patología del Hospital General de Massachusetts. Él concluyó que la llamada Enfermedad de Ayerza, ni era una entidad

clínica, ni patológica. Consideró los cambios morfológicos a nivel pulmonar, como evidencia de una enfermedad pulmonar crónica y adjudicó a la insuficiencia cardíaca la responsabilidad de generar la sintomatología. Aunque propuso la afección cardíaca secundaria al daño pulmonar, no logró ver la hipertrofia ventricular derecha como adaptación del corazón a dicha sobrecarga de presión generada por la afección vascular pulmonar, probablemente porque los estudios de autopsia de la década de los 30's, daban poca luz del comportamiento funcional de la vasculatura pulmonar durante la vida.^{45-47,49}

El aspecto funcional de la circulación pulmonar comienza a ser explorado en la década de los 40's. Para ello, fue necesario esperar el año de 1929, cuando el Dr. Frossmann demostró cómo se podía tener acceso al corazón de manera segura (autointrodujo un catéter desde la vena antecubital de su brazo hasta dicho órgano). Andre F Cournand y Dickinson W Richards —que estudiaban la función pulmonar y el intercambio de gases— se percatan de la potencialidad del procedimiento del Dr. Frossmann y, posterior a colocar catéteres en el atrio derecho de perros y chimpancés, realizan el primer cateterismo cardíaco en humanos en 1940, lo cual permitió, medir el contenido de gases en sangre, tener un entendimiento más completo de la interacción corazón-pulmón, entre otras muchas cosas y, marca el inicio del estudio hemodinámico de la circulación pulmonar y la HAP en animales y seres humanos.⁴⁵⁻⁴⁷ En estos, las grandes variaciones encontradas al medir la presión y flujo de la arteria pulmonar entre individuos sanos y enfermos, llamó poderosamente la atención. La presión arterial pulmonar en enfermos con diversas patologías cardíacas o pulmonares, estaba 4 a 5 veces por arriba de los valores encontrados en voluntarios sanos.⁴⁶

Por su parte, en animales, Von Euler y Von Liljestrand descubrieron que la hipoxia (respirar aire con O₂ al 10%) era un factor que generaba hipertensión pulmonar en los gatos.⁵¹ El mismo efecto fue demostrado por Motley HL y Cournand A en 1947 en voluntarios.⁵² Siguiendo con los estudios en seres humanos, en 1951, el Dr. David Dresdale, alumno de Cournand y Richards, describe las variables hemodinámicas de la HAP sin causa aparente en 39 pacientes y acuñó el término de HPP.⁵³ Antes de dicha publicación, no existía un nombre aceptado ni único para describir esta enfermedad.⁴⁶ En ese mismo año, Dresdale, Michtom y Schultz,⁵⁴ prueban tomar el “rumbo opuesto”, al disminuir la presión arterial pulmonar en pacientes con HPP con la administración de tolazolina intravenosa. Sin embargo, las observaciones no fueron enteramente convincentes, porque la tolazolina no es un vasodilatador pulmonar exclusivo, también tiene efecto vasodilatador sistémico, surgiendo la duda que el efecto visto sobre la circulación pulmonar se debiera a vasodilatación sistémica.⁴⁶ Para eliminar esta incertidumbre, Harris P y cols. recurren a la inyección intravenosa de acetilcolina, la cual es destruída durante su paso a través de los pulmones. Ellos encontraron que la acetilcolina no tenía efecto sobre la circulación pulmonar durante la normoxia. En cambio, si el tono vascular estaba previamente incrementado, por exposición de los pacientes a respirar una mezcla de aire hipóxico, se provocaba la vasodilatación de la vasculatura pulmonar.^{55,56} Poco tiempo después, Wood y cols. demuestran que la inyección intravenosa de acetilcolina también provocaba vasodilatación pulmonar en pacientes con HP secundaria a estenosis mitral.^{46,57}

El mismo Dr. Paul Wood, en 1958, introduce el término “complejo de Eisenmenger”, en referencia al caso publicado por Victor Eisenmenger, para señalar la coexistencia de un cortocircuito bidireccional o invertido a través de un defecto septal interventricular congénito y la presencia de HAP secundaria a una elevada resistencia vascular pulmonar. Él utilizó el término Síndrome de Eisenmenger (SE) para referirse a cualquier otra causa anatómica congénita de hipertensión pulmonar y cortocircuito invertido.^{48,49} Con otras palabras, podemos decir que complejo de Eisenmenger se refiere a la existencia de una triada: un defecto intracardiaco (CIV), cortocircuito

bidireccional o invertido a su través con HAP. Por su parte, SE significa cualquier otro defecto anatómico congénito con HAP y cortocircuito bidireccional o invertido.

El Dr. Paul Wood encontró que la HP era reversible en una variedad de condiciones, en especial en el contexto de la estenosis mitral. Esto lo lleva a desarrollar el concepto de HP reactiva y, propone que puede haber un factor vasoconstrictor en algunos casos de HP.⁵⁸ En esta publicación está descrita una clasificación de la HP (tabla 4) que incluye seis categorías: la HP pasiva, la hipercinética, la obstructiva, la obliterativa y la vasoconstrictiva o poligénica.

Casi simultáneo a la descripción y propuesta del término SE, se reconoció el papel preponderante de la obstrucción del lecho vascular pulmonar como responsable del aumento de la resistencia vascular pulmonar y del SE.⁴⁶ En 1958, Heath y Edwards⁵⁹ establecieron el espectro anatomopatológico de la enfermedad vascular pulmonar obstructiva. Su clasificación, realizada en pacientes con CIV, establece 6 grados de lesión vascular:

- a) la hipertrofia de la capa media (grado I)
- b) la infiltración celular de la íntima (grado II)
- c) la infiltración fibrosa (fibromuscular) de la íntima (grado III)
- d) las lesiones por dilatación, en las que una parte de la capa media del vaso se adelgaza y dilata, además de obstrucción de la luz por fibrosis (grado IV)
- e) lesiones plexiformes o angiomatoides (grado V)
- f) arteritis necrotizantes o necrosis fibrinoide (grado VI)

Este espectro de lesión vascular, no es patognomónico de la CIV ya que puede observarse en otras cardiopatías congénitas con cortocircuito sistémico-pulmonar y prácticamente en todas las formas severas de HAP. Del mismo modo, el espectro no tiene un carácter evolutivo; sin embargo, el incremento de la resistencia vascular pulmonar suprasistémica hace suponer la existencia de lesiones avanzadas (grado III en adelante).^{46,49}

Tal era el estado del conocimiento morfológico y fisiológico de la HAP cuando a finales de la década de los 60's, un abrupto incremento en la incidencia de HAP en Suiza, Alemania Federal y Austria fue reportado, sin causa cardiaca ni pulmonar que lo explicara. A esto se agregaron los cambios histopatológicos descritos para la HPP, hallados en las autopsias de estos enfermos.⁶⁰⁻⁶²

Poco tiempo después, el aminorex (un supresor del apetito) fue implicado como posible factor desencadenante de esta epidemia. Su retiro del comercio ocasionó una reducción en la incidencia de HP. Esta asociación y los hallazgos morfológicos encontrados en la vasculatura arterial pulmonar despertó gran interés y generó expectativas de encontrar el origen y/o explicación de la HPP, especialmente porque eran mujeres que, por lo demás no tenían patología detectada, exceptuando el sobrepeso real o percibido por ellas mismas. Desafortunadamente la evidencia no logró demostrar causalidad por cuatro motivos:⁶⁰⁻⁶²

- a) los intentos para reproducir la enfermedad en animales de experimentación fueron infructuosos;
- b) el aminorex no era el único agente anorexígeno que habían ingerido las pacientes;
- c) la patogénesis de la HPP no era bien entendida, ni clínica ni patológicamente;
- d) el término HPP para el clínico difería de la connotación que le daba el patólogo —para el primero era toda elevación de la presión pulmonar de causa

desconocida; para el segundo, una constelación de cambios vasculares pulmonares característicos encontrados en la autopsia—.

Un hallazgo importante que arrojó la epidemia fue el involucro o predisposición genética, derivado de observar que de muchos consumidores de aminorex, sólo pocos desarrollaron la enfermedad.

1.2.2. Primera Reunión sobre HP (Génova, Suiza, 1973).

El brote y las interrogantes mencionadas llevó a la OMS a promover una reunión (Génova, Suiza 1973)⁶⁷ de cardiólogos, investigadores y patólogos para que valoraran el estado actual de la HPP y buscaran la forma de resolver la ambigüedad, traslape de la nomenclatura entre clínicos y patólogos, así como una actualización del conocimiento de esta rara enfermedad.

Dado que los clínicos y patólogos tomaban diferentes abordajes para una misma condición y muchos pacientes con HP de diferentes causas compartían hallazgos histopatológicos comunes, resultó imposible hacer una clasificación de la HP que considerara la etiología y morfolología al mismo tiempo.³

La reunión marcó el comienzo de la clasificación actual de la HP. Los resultados, en relación con la nomenclatura y clasificación de aquel simposium se pueden resumir en tres puntos:^{3,62}

- a) La clasificación clínica y patológica deben separarse y diferenciarse entre sí (clasificación etiológica y clasificación morfológica)
- b) En pacientes con HPP se deben reconocer tres patrones patológicos: arteriopatía plexogénica, enfermedad tromboembólica y enfermedad veno-oclusiva;
- c) como la HPP es una enfermedad rara, un registro internacional debería constituirse para promover el entendimiento de la enfermedad, de sus mecanismos fisiopatológicos, etiología e historia natural.

1.2.2.1. Clasificación etiológica

Cuando el clínico era capaz de diagnosticar una causa particular, se le llamó HP de causa conocida. Todas las condiciones que se conocían como origen del llamado cor pulmonar crónico (CPC), se ubicaban en esta categoría; aunque las cardiopatías con cortocircuito de izquierda a derecha y la estenosis mitral era excluidas del CPC, quedaron incluidas dentro del grupo de HP de causa conocida. En los casos que el clínico no pueda ser capaz de identificar la etiología, se llamaro HP de causa desconocida o como tradicionalmente era, HPP.

1.2.2.2. Clasificación morfológica

Varios cambios morfológicos son observados en el pulmón dependiendo de la causa de la HP. Cuando la causa es desconocida, los patrones histopatológicos presentados eran los siguientes:

- a) enfermedad vascular pulmonar caracterizada por fibrosis íntima concéntrica, arteritis necrotizante y lesiones plexiformes;

- b) enfermedad veno-oclusiva pulmonar, en la cual los cambios patológicos ocurren principalmente en las venas y vénulas pulmonares; o
- c) tromboembolismo pulmonar

Estas tres categorías fueron aceptadas por todos los participantes, pero no se logró ningún acuerdo de cómo clasificar la hipertrofia muscular de la arteria pulmonar cuando ésta era el único hallazgo ni tampoco en los casos en quienes se presentaban dos o tres lesiones anatómicas al mismo tiempo.³

1.2.3. El Registro Nacional de los EEUU para pacientes con HP.

En 1981, por las mismas razones obtenidas de la reunión de la OMS en 1973, el Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre de los Institutos Nacionales de Salud de los EEUU en Maryland, creó un registro nacional de pacientes con HPP.^{62,63}

El registro nacional estuvo constituido por un departamento de epidemiología y estadística para analizar la información, otro de patología para el estudio de las biopsias de pulmón y el último era formado por 32 instalaciones clínicas distribuidas en los hospitales de los EEUU donde se manejaban los enfermos con HPP que “alimentaban” a los servicios antes mencionados. Para cuando el registro cerró, cumplió con más de lo que se había planeado. Se obtuvo un mayor entendimiento de la etiología, fisiopatología, diagnóstico, historia natural y tratamiento. Además, un beneficio inesperado fue que los investigadores participantes continuaron colaborando en ensayos clínicos para valorar la eficacia de diferentes vasodilatadores para el manejo de la HP secundaria.⁶²⁻⁶⁴

Las biopsias enviadas para su análisis permitieron una revisión crítica de los supuestos e interpretaciones hechas en la reunión del 1973. Con esta evidencia morfológica se eliminó aquella hipótesis que se tenía (el origen de la HPP comienza con una grave vasoconstricción pulmonar). La lesión plexiforme, piedra angular de la llamada arteriopatía plexiforme sólo se presentó en un 30% de los enfermos estudiados, de hecho, sólo en 10% de los pacientes con HPP la única lesión encontrada era la hipertrofia de la media de las arterias pulmonares pequeñas.⁶⁴ Tampoco el concepto generalizado que la proliferación excéntrica de la íntima en las pequeñas arterias pulmonares musculares era diagnóstico de embolismo pulmonar recurrente, pudo resistir el escrutinio cuidadoso de la información obtenida. Por el contrario, con la evidencia de los registros se concluyó que más bien representaba trombosis local en la cercanía de otras lesiones vasculares obliterativas o proliferativas. Por último, los hallazgos histopatológicos en la enfermedad veno-oclusiva sugirieron que el mecanismo inicial era más extenso de lo que originalmente se había considerado; en lugar de un daño confinado a las venas pulmonares pequeñas, las arterias pulmonares pequeñas y arteriolas también parecían haber sido afectadas.^{62,65}

1.2.4. Segunda reunión sobre HP en Evian, Francia, 1998.

La clasificación de la HP en primaria y secundaria no otorgaba una descripción satisfactoria de los enfermos, ya que las similitudes anatomopatológicas, patobiológicas, la respuesta al tratamiento entre la HPP y otras formas de HP no eran tomadas en cuenta. Además, los hallazgos y reevaluaciones de la anatomopatología, patogénesis e histopatología obtenidos del Registro Nacional de los EEUU, hicieron ver lo abrumador, difícil y poco práctico que era aferrarse a una clasificación morfológica. Surgió así la idea de obtener mayor entendimiento y alcance si se

conseguía categorizar la enfermedad de un punto de vista clínico acompañado de una sistematizada descripción morfológica en lugar de una clasificación anatomopatológica autónoma.⁶² Una nueva clasificación basado en la anatomía, hallazgos clínicos y la similitud en al menos algunos mecanismos fisiopatológicos subyacentes era necesaria.^{62,66}

En 1973, la reunión de la OMS, se centró en la clasificación morfológica. Una modificación en la década de los 80's llevó a una clasificación histopatológica expandida. En la reunión de Evian, Francia el tiempo para la clasificación clínica había llegado, orientada hacia la prevención y el tratamiento, sustentada en el conocimiento y experiencia ganados durante décadas en relación a la morfología, fisiopatología, genética, historia natural, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad hipertensiva pulmonar.⁶²

La clasificación de la HP de Evian, fue el resultado de este nuevo abordaje de la enfermedad. Se introdujo el término HP para incluir todas las patologías que presentaran PMAP \geq 25 mmHg medida por CCD. Y se decidió dejar el término HAP exclusivamente para un subgrupo de alteraciones que compartían características similares. La clasificación de la HP comprendió 5 categorías (tabla 5) divididas de acuerdo a la intervención terapéutica empleada para tratar la causa:^{62,67}

- a) Grupo I Hipertensión arterial pulmonar (HAP);
- b) Grupo II Hipertensión venosa pulmonar (HVP);
- c) Grupo III Hipertensión pulmonar asociada a patología respiratoria y/o hipoxemia (HP-PRH);
- d) Grupo IV Hipertensión pulmonar debido a patología embólica y/o trombótica crónica (HP-PETC);
- e) Grupo V Hipertensión pulmonar debido a patología que afecta directamente la vasculatura pulmonar (HP-PVP).

Dentro de cada categoría hay subgrupos que reflejan diversas causas, factores de riesgo y/o sitios de daño.^{62,67}

1.2.4.1. Grupo I. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

El primer subgrupo dentro de esta categoría corresponde a la HAP de causa desconocida denominado HPP que significa "no explicado". Se mantiene el empleo de este término por el uso y familiaridad que tiene; implica los casos familiares y esporádicos. Esta categoría está dominada por enfermedades de causa conocida que tienen en común la localización de las lesiones en las pequeñas arterias musculares pulmonares y arteriolas. Es decir, los segmentos precapilares de la vasculatura pulmonar. Entre estas se encuentran los casos de HAP relacionadas con medicamentos (HAP-M), la HAP relacionada con enfermedades de la colágena (HAP-EC), la HAP porto-pulmonar o simplemente hipertensión porto-pulmonar (HPP), la HAP asociada con cardiopatías con cortocircuito sistémico-pulmonar (HAP-CC), la HAP relacionada con el virus de la inmunodeficiencia humana (HAP-VIH), la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN) y un último grupo etiquetado como "otras".^{62,67,68}

Aunque el mecanismo responsable de la localización precapilar de las lesiones vasculares pulmonares es desconocida, así como la remodelación de las arterias pulmonares, los hallazgos morfológicos compartidos y la respuesta favorable a la infusión continua de epoprostenol (prostaciclina) en la HPP ha estimulado la realización de ensayos clínicos controlados (ECC) en otros tipos de HAP, en especial

en el subgrupo de HAP-EC (esclerodemia)⁶⁸. Por último, esta categoría incluye muchas oportunidades de prevención. Reconocer causas evitables como el empleo de agentes anorexígenos y detectar pacientes quienes genéticamente son vulnerables a la HP.^{62,67,68}

1.2.4.2. Grupo II. Hipertensión venosa pulmonar (HVP).

Esta categoría consiste principalmente de enfermedades miocárdicas o valvulares que requieren tratamiento directo para mejorar la eficacia miocárdica o liberar el defecto mecánico valvular, más que tratamiento vasodilatador. De hecho, el empleo de epoprostenol en estos casos es peligroso.⁶²

Esta categoría también incluyó compresiones extrínsecas de las venas pulmonares y la enfermedad veno-oclusiva pulmonar (EVOP), la cual clínicamente simula HPP.^{62,67,68}

1.2.4.3. Grupo III. Hipertensión pulmonar asociada con patología respiratoria y/o hipoxemia (HP-PRH).

Dentro de esta categoría la causa dominante es la inadecuada oxigenación de la sangre arterial, debido a una enfermedad del parénquima pulmonar, anormal patrón respiratorio o residir a grandes alturas (hipoxia hipobárica). Esta categoría muestra el papel central que tiene la hipoxemia arterial en la patogénesis de la HP y la respuesta de la circulación pulmonar a respirar aire enriquecido con oxígeno. Como regla, la supervivencia depende de la gravedad y progresión de la enfermedad más que de la hemodinámica pulmonar. La terapia con O₂ a largo plazo ha mostrado reducción de la presión arterial pulmonar en muchos, aunque no en todos, y reducción de la sintomatología en los pacientes con corto-circuito cardiaco congénito de derecha a izquierda.^{62,67,68}

Dentro de esta categoría es la inadecuada oxigenación de la sangre arterial como resultado de una enfermedad pulmonar, control inadecuado de la respiración o residir a grandes alturas. En esta categoría, el incremento de la PMAP es en general modesto (< 35 mmHg) y como regla, la supervivencia depende de la severidad de la enfermedad pulmonar más que la hemodinámica pulmonar. La oxígeno terapia por tiempo prolongado (16 a 24 hr/día) mejora la supervivencia en pacientes con EPOC. En las personas que viven a grandes alturas y desarrollan HP, su recolocación a nivel del mar rápidamente mejora la HP y sus síntomas relacionados.^{62,67}

1.2.4.4. Grupo IV. Hipertensión pulmonar debida a patología embólica y/o trombótica crónica (HP-PTE).

En contraste con las categorías previas, en la cual la microcirculación es predominantemente afectada, la patología tromboembólica generalmente afecta los segmentos más grandes y proximales del árbol arterial pulmonar. Con respecto al tratamiento de esta categoría, la intervención depende de la localización del trombo o el émbolo. Grandes cuábulos organizados en el tronco de la pulmonar, por ejemplo, requieren endarterectomía, un procedimiento de cirugía mayor. Émbolos o trombos más periféricos pueden causar lesión vascular pulmonar que puede ser indistinguible de HPP y puede ser tratado con terapia vasodilatadora (infusión continua de epoprostenol); la anticoagulación forma parte del régimen terapéutico.^{62,67,68}

1.2.4.5. Hipertensión pulmonar debida a patologías que afectan directamente la vasculatura pulmonar (HP-PVP).

Esta categoría incluye enfermedades que involucran un proceso neoplásico o inflamatorio de la microcirculación pulmonar. En la esquistosomiasis, la obstrucción mecánica de la circulación pulmonar por los huevecillos y la reacción inflamatoria local en dicho sitio son los mecanismos responsables. Un tipo diferente de efecto se ve en la sarcoidosis la cual puede “atrapar” el lecho vascular pulmonar por extensión directa del parénquima a la pared vascular adyacente o involucrar directamente la microcirculación. La hemangiomasia capilar pulmonar (HCP) muestra un proceso proliferativo que se comporta como una neoplasia benigna (una angiogenesis “mal dirigida”). Aunque se pueden traslapar, la hemangiomasia capilar pulmonar se consideró ser suficientemente diferente de la enfermedad veno-oclusiva pulmonar, para formar una subcategoría por sí misma.^{62,67,68,}

Ahora bien, aunque la reunión de HP de Evian, Francia se centró en la clasificación clínica de la HP, no menos digno de atención fue el abordaje morfológico adoptado por los patólogos: el consenso favoreció realizar un abordaje descriptivo y sistematizado de los cambios histopatológicos en la vasculatura pulmonar y los pulmones en lugar de recurrir a una codificación o clasificación.⁶⁷

La sistematización del reporte de patología no era otra ocaso que un conjunto de puntos clave a tener en cuenta al hacer la descripción: método de preparación del tejido, tamaño de la muestra, tinción, estado de inflamación y enfermedad parenquimatosa coexistente. Así, en lugar de sostener la clasificación morfológica de 1973, los patólogos de la reunión de Evian recurrieron al abordaje descriptivo del Registro Nacional de los EEUU. Esto es, un abordaje histopatológico diseñado para mejorar el entendimiento del cuadro clínico, junto con información crítica de la muestra tomada y su procesamiento (tabla 6). Recalcando que el reporte de los hallazgos morfológicos deberían ser claros y comprensibles para promover una mejor correlación clínico-patológica.^{62,67}

Por último, en la reunión de Evian, Francia, también se identificaron y clasificaron los factores de riesgo o condiciones asociadas con la HAP, acorde con la evidencia. Estos factores se dividieron en 3 grupos: medicamentos y toxinas; características demográficas de los enfermos; y, características clínicas. Cada grupo se subdividió en subcategorías acorde con la probabilidad de su ocurrencia. Se definió un factor de riesgo para HAP como cualquier condición que se sospeche favorezca o facilite el desarrollo de la enfermedad. Los factores de riesgo podían incluir medicamentos, enfermedades o fenotipos (género y edad). El término “condición asociada” fue usado cuando no se pudo establecer si un factor predisponente estaba presente antes de iniciar la HP. Ya que la probabilidad de un factor de riesgo conocido para desarrollar HAP generalmente es baja, la susceptibilidad individual o predisposición genética probablemente tengan un papel importante. Los diferentes factores de riesgo y condiciones asociadas fueron categorizados con base en la fuerza de su asociación con la HAP. “Definitivo” indica una asociación basada en varias observaciones concordantes incluyendo un estudio controlado o una epidemia inequívoca. “Muy probable” indica la existencia de varias observaciones concordantes (incluyendo grandes series de casos) que no son atribuibles a una base antes identificada. “Poco probable” significa una asociación basada en serie de casos, registros u opinión de expertos. “Improbable” indica factores de riesgo que fueron sospechados pero en quienes los estudios controlados no pudieron demostrar ninguna asociación. De acuerdo a dicha fortaleza, la tabla 7 resume los factores de riesgo y condiciones asociadas, que fueron identificadas durante la reunión de Evian.⁶⁷

Así las cosas, la nueva clasificación se consideró la herramienta adecuada para comunicar los casos de pacientes individuales, estandarizar el diagnóstico, su tratamiento y realizar ECC con mayor uniformidad de pacientes incluidos.⁶² Sin olvidar que para mantener una armonía entre la anatomopatología y esta nueva clasificación de la HP, se propuso sistematizar (más que clasificar) la descripción de las lesiones histopatológicas, para permitir un mejor entendimiento del cuadro clínico.⁶⁷

1.2.5. Tercera reunión sobre HP. Venecia, Italia 2003.

El primer aspecto de la reunión fue validar la clasificación de Evian a través de evaluar su aceptación y utilidad. El primer aspecto se logró al interrogar a través de un cuestionario a los 56 expertos invitados al congreso:

¿Considera mejor la clasificación clínica de Evian que la previa (primaria y secundaria)?

Al 88% de los 30 que contestaron, les pareció mejor. La utilidad se valoró de dos maneras. La primera, preguntando en el cuestionario:

¿Emplea la clasificación de Evian en su práctica cotidiana, en investigaciones básicas o clínicas?

El 96%, 66% y 88% respectivamente respondieron favorablemente. La segunda, tomando en cuenta su impacto, al ser utilizada por la FDA (Food and Drug Administration) y la EADE (European Agency for Drug Evaluation) para la aprobación de bosentan, teprostinil e iloprost.⁶⁸ Con esto, el grupo que trabajó sobre la epidemiología y la clasificación en esa reunión consideró válida la clasificación clínica de Evian y, por lo tanto, conveniente mantener su arquitectura general y filosofía.⁶⁸

El segundo aspecto de la reunión fue mejorar y actualizar la clasificación de Evian. Para lo cual se evaluaron los avances logrados en el entendimiento de la HP y con ello 5 aspectos fueron tomados en cuenta:

- 1) Valorar si una clasificación genética para la HP era requerida;
- 2) Determinar la conveniencia de mantener o no el término HPP;
- 3) Reclasificar la EVOP y HCP;
- 4) Actualizar los nuevos factores de riesgo para HAP, y;
- 5) Clasificar las cardiopatías con corto-circuitos sistémico-pulmonar.

1.2.5.1. Consideración de una clasificación genética para la HP

Antes de contestar esta pregunta, se valoró qué se sabe y qué no se sabe en relación a la genética de la HP severa. Un punto muy importante fue que los estudios genéticos había demostrado que las mutaciones en BMPR2 no eran suficientes por sí mismas para causar la enfermedad clínica, la probabilidad de desarrollarla era menor del 20%. Estas observaciones realzan el papel crítico de otros factores genético-ambientales para conferir susceptibilidad a la HP. De tal manera que, como el conocimiento del papel de los genes en varias formas de HP se mantiene en una etapa inicial, era prematuro recomendar una clasificación genética de la misma.⁶⁸

1.2.5.2. Abandono del término HPP

Como en los últimos 20 años se reconocieron varias codiciones o alteraciones (medicamentos supresores del apetito, enfermedades del tejido conectivo, hipertensión portal o infección por el VIH) relacionadas con la enfermedad vascular pulmonar con características clínicas y patológicas similares a la HPP, pero agrupadas en la categoría de HPS, la cual incluía enfermedades vasculares pulmonares intrínsecas que emulaban la HPP, así como desórdenes que afectan, a la circulación venosa pulmonar o la circulación arterial pulmonar por alteración de la estructura o función del aparato respiratorio, se decidió eliminar el término HPS de la clasificación de Evian, por prestarse a confusión sin utilidad para el diagnóstico o tratamiento. En contraste, el término HPP fue retenido debido a su uso común y familiar (emblemático durante más de 50 años de investigación clínica y científica).⁶⁷ Sin embargo, el principal problema con el término “primario” era que implica la existencia de algo secundario, para distinguir la primera de las otras. Así, durante la reunión de Venecia se propuso abandonar el término HPP y reemplazarlo por HAPI. La primera categoría en la clasificación de Evian modificada ahora consiste en 3 subgrupos: 1) HAPI; 2) HAP familiar (HAP-F); 3) HAP relacionada a factores de riesgo o asociada con alguna condición particular.⁶⁸

1.2.5.3. Reclasificación de la EVOP y HCP

Tanto la EVOP como la HCP son condiciones raras, pero cada vez más reconocidas como causa de HP. Esta dos entidades habían sido incluídas en grupos separados de HP. Por un lado, la EVOP se asignó al grupo HVP (el cual consiste principalmente por enfermedad miocárdica o valvular izquierda) y, por el otro, la HCP se incluyó en el último grupo de HP (debido a enfermedades que afectan directamente la vasculatura pulmonar).⁶⁸

El reporte de patología de Pietra y cols.⁶⁹ mostró los aspectos similares de estas dos patologías, en especial los del parénquima pulmonar (hemosiderosis pulmonar, edema intersticial y dilatación de linfáticos), la hipertrofia de la media y fibrosis de la íntima de las arterias pulmonares. Estas similitudes junto con la presentación clínica y la ocurrencia de edema pulmonar durante el tratamiento con epoprostenol, sugirieron que estos desórdenes podrían traslaparse. De hecho, la EVOP, la HCP y la HAP comparten cambios histopatológicos similares (fibrosis de la íntima, hipertrofia de la media y lesiones plexiformes). Aún más, la presentación clínica de la EVOP y HCP son muy parecidas a la HPP. Por último, también se ha reportado una ocurrencia familiar para ambas alteraciones (EVOP e HCP). Todo esto sugiere que EVOP, HCP e HAP podrían formar parte del espectro de una sola enfermedad. Por tales motivos pareció lógico incluírlos en el mismo grupo de la categoría HAP. Así, en la nueva clasificación de Venecia, la categoría HAP comprendió un nuevo subgrupo llamado: HAP asociado con afección venoso o capilar pulmonar. Probablemente requiera manejo similar a los otros subgrupos de HAP. Pero el peor curso clínico y el alto riesgo de edema pulmonar con el empleo de epoprostenol son diferencias a tenerse en cuenta. Por lo tanto, en cuanto estos pacientes son diagnosticados, deberían colocarse en lista de espera de trasplante pulmonar.⁶⁸

1.2.5.4. Actualización de los factores de riesgo y condiciones asociadas con HAP.

Después de la reunión de Evian, dos estudios epidemiológicos prospectivos fueron hechos en los EEUU.^{70,71} El primero (SNAP, por sus siglas en inglés: Surveillance of

North American Pulmonary Hypertension) demostró la asociación entre el empleo de la fenfluramina y sus derivados por un periodo de más de 6 meses, con el desarrollo de HPP (OR ajustado = 7.5).⁷⁰ Otra observación interesante en el estudio SNAP fue la inesperada proporción elevada (11.4%) de empleo de anorexígenos en los casos de HAPS. El segundo estudio (SOPHIA, por sus siglas en inglés: Surveillance Of Pulmonary Hypertension In America) demostró una asociación entre el antecedente de haber consumido fenfluramina en los últimos 5 años y el desarrollo de HPP (OR de 2.7 y un IC del 95% de 1.5 a 4.8) más que de HP debida a TEP.⁷¹

Otros reportes aparecieron relacionando algunas condiciones hematológica con HAP (asplenia secundaria a esplenectomía quirúrgica); se cree que la pérdida de la función de “filtro” del bazo, permite la circulación de eritrocitos anormales lo que podría disparar la activación de plaquetas. Otras hemoglobinopatías representan otros posibles factores de riesgo para desarrollar HAP. La enfermedad de células enfermas es una bien conocida alteración de los eritrocitos relacionada con la aparición de HAP. La beta-talasemia también se ha relacionado con la HAP. Las enfermedades mieloproliferativas crónicas (policitemia vera, trombocitosis esencial, mielofibrosis con mielometaplasia acompañando una leucemia mieloide crónica o el síndrome mielodisplásico) también se han asociado con HAP.⁶⁹

Inesperada HAP ha sido reportada en pacientes con ciertas enfermedades raras, genéticas o metabólicas como la enfermedad de Von Gierke, enfermedad de Gaucher y la enfermedad de Osler-Weber-Rendu (Telangiectasia hemorrágica hereditaria).⁶⁸

1.2.5.5. Clasificación de los cortocircuitos sistémico-pulmonares de las cardiopatías congénitas.

El SE es la condición más avanzada de una cardiopatía con cortocircuito de izquierda a derecha dejada a su evolución natural. Este término, acuñado por el Dr Paul Wood,⁴⁸ actualmente se emplea para describir todas las cardiopatías con cortocircuitos sistémico pulmonares que provocan HAP y ésta, con el tiempo, un cortocircuito bidirección o invertido a través de dicho defecto.⁶⁹

El involucro de la vasculatura pulmonar en estas cardiopatías congénitas comúnmente sigue un periodo durante el cual la resistencia pulmonar es baja y el flujo sanguíneo pulmonar es alto. En estos pacientes se considera que la fricción causada por el alto flujo, daña el endotelio vascular y produce enfermedad hipertensiva pulmonar. Los cambios histopatológicos vasculares pulmonares que acompañan a este tipo de cardiopatías, son indistinguibles de aquellos con HAPI; las lesiones incluyen hipertrofia de la capa media, proliferación fibrosa de la íntima y, en los casos más severos, lesiones plexiformes y arteritis necrotizante.⁷² Contrario a esto, en algunos niños el mecanismo de HAP es menos claro porque lesiones similares han sido encontradas en portadores de un pequeño defecto con cortocircuito de izquierda a derecha, sugiriendo que en ellos la HAP pudiera ser idiopática, más que causada por un flujo sanguíneo pulmonar alto debido a la cardiopatía. Esta hipótesis se apoya en el reporte de casos de niños con HAP importante con CIA pequeña cuyas madres tuvieron HAPI.⁷³

En la reunión de Venecia, se consideró qué factores determinaban el desarrollo del SE. El primero de ellos fue el tipo de lesión. No era lo mismo tener una sola lesión que dos o ser portador de una cardiopatía “compleja” (CAV, tronco arterioso común o corazones funcionalmente univentriculares con flujo pulmonar aumentado). En general, la probabilidad de desarrollar SE depende del tipo de lesión, tamaño del mismo y magnitud del cortocircuito. Dentro de los defectos cardiacos simples, la CIV

es la anomalía más frecuente seguido por la CIA y PCA.⁷⁴ El segundo factor a considerar fue el tamaño de la lesión. La historia natural de pacientes con CIV, muestra que 3% de los pacientes que tuvieron un defecto pequeño o moderado (≤ 1.5 cm de diámetro) y que cerca del 50% de los pacientes con un defecto grande (> 1.5 cm de diámetro), desarrollaron SE.⁷⁴ Enfocando la atención exclusivamente en la CIA y CIV, las dividieron en lesiones pequeñas (CIA ≤ 2 cm y CIV ≤ 1 cm) y lesiones grandes (CIA > 2 cm y CIV > 1 cm). El tercer factor, del cual no dan detalles en la publicación,⁶⁸ son las anomalías extracardiacas. Por último, dado que, por un lado, una corrección temprana generalmente previene el desarrollo de HAP, por el otro, algunas cardiopatías desarrollan más tempranamente la enfermedad (CAV) y, en algunos pacientes, la HAP severa puede ser detectada después de la corrección de los defectos cardíacos,⁶⁹ la modificación o no de la historia natural de la enfermedad (no operado, corrección parcial de la cardiopatía o corrección total, sea por cierre espontáneo o quirúrgico) fue considerado el cuarto factor.⁶⁸

En resumen, entre los pacientes con cortocircuito sistémico-pulmonar, una gran heterogeneidad puede ser observada dependiendo del tipo de lesión (simple, combinada o compleja), el tamaño del defecto (grande o pequeña), la presencia de anomalías extracardiacas y la modificación o no de la historia natural de la enfermedad. Tabla 9. Estas diferencias podrían explicar la variabilidad observada entre estos pacientes con respecto a la respuesta a la terapia vasodilatadora y la evolución de la enfermedad.⁶⁸

La clasificación que surgió de la conferencia de Venecia preservó la estructura de la clasificación de Evian. Sin embargo, algunos cambios fueron introducidos acorde con los avances, entendimiento y manejo de la HP. Además, el último grupo, cuya etiqueta se cambió por la de “misceláneos”, incluye algunas condiciones raras asociadas con HP de varias y múltiples etiologías -sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis, compresión de vasos pulmonares (adenopatías, tumores o mediastinitis fibrosa)-. Estas modificaciones buscan hacer la clasificación clínica más comprensiva, fácil de seguir y útil como herramienta.⁶⁸

1.2.6. Cuarta reunión sobre HP. Dana Point, California 2008.

La HAP ha sido el foco de la clasificación de HP desde la primera clasificación en 1973. La nomenclatura de los subgrupos y condiciones asociadas han evolucionado desde entonces y ligeras modificaciones fueron hechas en Dana Point, California.⁷⁵ Tabla 10.

1.2.6.1. HAP

1.2.6.1.1. HAP idiopática y heredable

La HAPI corresponde a una enfermedad esporádica en la cual no hay una historia familiar ni un factor de riesgo identificable. Cuando la HAP ocurre en un contexto familiar, las mutaciones en el gen del receptor tipo 2 de la proteína morfogenética del hueso (BMP2, *bone-morphogenic protein receptor type 2*), —miembro de una familia de proteínas del factor de crecimiento transformante β (TGF- β , *transforming growth factor β*)—, pueden ser detectados en el 70% de los casos. También se han identificado mutaciones más raras en pacientes con HAP como las halladas en los genes que codifican el receptor de la activina similar a cinasa tipo 1 (ALK-1, *activin receptor-like kinase type 1*) o la endogлина (ENG), ambos miembros de la misma familia, en especial en casos de telangiectasia hemorrágica hereditaria.^{75,76}

Dado que en 11 a 40% de los enfermos con HAPI sin historia familiar, se han detectado mutaciones en el BMPR2, la distinción entre mutación familiar (BMPR2) e idiopática ya no es apropiada. Todos los enfermos con mutación BMPR2 tienen enfermedad heredable, si el paciente es el primer caso identificado, es muy probable que algún otro miembro de la familia tenga la enfermedad. Además, en 30% o menos de las familias con HAPI, la mutación BMPR2 no ha sido identificada.⁷⁵

Por tal motivo, se decidió abandonar el término HAP familiar en la nueva clasificación y reemplazarlo con el término HAP heredable. De tal forma que, la HAP heredable incluyen HAPI con mutaciones específicas y casos familiares sin mutaciones identificadas.⁷⁵

1.2.6.1.2. HAP inducido por medicamentos y toxinas

Factores de riesgo para HAP incluyen cualquier condición que se sospeche juegue un papel que facilite o predisponga el desarrollo de la enfermedad. Los factores de riesgo podrían ser: medicamentos, sustancias químicas, enfermedades, fenotipos particulares (género, edad). Además fueron categorizados como definitivos, probables, posibles e improbables, basados en la presencia o no de asociación con la HP, su magnitud y probable rol causal.⁷⁵

En la clasificación de Dana Point, la categorización de los factores de riesgo y la probabilidad de desarrollar HAP se modificaron. Una “asociación definitiva” se definió como una epidemia -la ocurrida con los supresores del apetito en los 60’s- o grandes estudios epidemiológicos multicéntricos que demuestren la asociación entre el factor de riesgo y la HAP. Una asociación “probable” se estableció si la información provenía de un estudio de casos y controles de un solo centro o un reporte de múltiples casos. “Posible” se definió como medicamentos con mecanismos similares de acción (como aquellos en las categorías “definitivos” y “probable”), pero los cuales no han sido estudiados, por ejemplo, medicamentos para tratar el déficit de atención. Finalmente, asociación “improbable” fue definida como aquellos medicamentos que han sido evaluados en estudios epidemiológicos y no ha sido demostrada una asociación con la HAP.⁷⁵

Aminorex, derivados de la fenfloramina y el aceite tóxico de las semillas de rape, son los únicos factores de riesgo identificados como “definitivos” para desarrollar HAP. Un estudio retrospectivo de más de 100 casos de HAP asociado con la exposición a fenfloramina, mostró que esta categoría comparte condiciones genéticas, hemodinámicas, funcionales y clínicas con la HAPI, sugiriendo que la exposición a fenfloramina representa un factor desencadenante de HAP.⁷⁷

El estudio SOPHIA confirmó la asociación de fenfloramina y dexfenfloramina con el desarrollo de HAP. Un nuevo hallazgo fue que, la llamada hierba de San Juan, y medicamentos para la obesidad que contenían fenilproanolamina también incrementaron el riesgo de desarrollar HAPI (OR 3.6 y 5.2 respectivamente).⁷⁸ Un estudio de casos y controles de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina empleados en mujeres con embarazos de más de 20 semanas de gestación incrementaron el riesgo (OR = 6.1) de desarrollar HPPRN, cosa que no fue demostrado en el estudio de SOPHIA.^{78,79} Basado en el estudio de casos y controles, los inhibidores de recaptación selectiva de serotonina, podrían jugar un papel en el desarrollo de HP, al menos en asociación con el embarazo se recategorizaron en el grupo “posible”. Las anfetaminas representan un factor de riesgo muy probable para HAP. En general no se toman solas sino combinadas con fenfluraminas. Un estudio

retrospectivo⁸⁰ sugirió una fuerte relación con el empleo de metaanfetamina y la ocurrencia de HAPI. Apoyado en este estudio, el uso de metamfetamina ahora es considerado un factor de riesgo probable para el desarrollo de HAP. Tabla 11.

1.2.6.1.3. HAP asociada con enfermedades del tejido conectivo.

La esclerosis sistémica es la enfermedad del tejido conectivo que más se asocia al desarrollo de HAP, dos estudios han establecido la prevalencia de la HAP entre el 7 y el 12% con CCD.^{81,82} A largo plazo, el desenlace de los pacientes con HAP asociada con esclerosis sistémica es peor al de pacientes con HAPI, a pesar del uso de terapia moderna.⁷⁵

Algo importante que se puntualizó en Danna Point, es que la HAP no era la única explicación para la HP en la esclerosis sistémica. La fibrosis pulmonar y disfunción diastólica, debido a la afección pulmonar y cardíaca de la enfermedad también participan en el desarrollo de HP. Por eso el CCD, para determinar su etiología y el tratamiento continua siendo muy importante.⁷⁵

La prevalencia de HAP en el Lupus y la enfermedad mixta del tejido conectivo se desconoce, pero probablemente es menos frecuente que en la esclerosis sistémica.⁷⁵

1.2.6.1.4. Infección por VIH.

La HP es una complicación rara pero bien conocida de los enfermos con VIH.⁸³ La prevalencia de HAP en este grupo de enfermos se ha mantenido sin cambios antes y después de la terapia retroviral (0.5% con un IC 95%: 0.10% al 0.50%; 0.46% con un IC 95%: 0.32% a 0.64%).^{84,85} La HAP asociada con el virus VIH tiene características clínicas, hemodinámicas e histológicas con aquellas vistas en HAPI. El mecanismo por el cual se establece la lesión es incierto. Se pueden beneficiar del empleo de bosentan o epoprostenol a largo plazo en infusión. Algo que diferencia la HAP de estos enfermos de la HAPI, es que en varios enfermos se ha reportado la normalización de la PAP posterior al tratamiento referido, contra lo esporádico que sucede en la HAPI.⁷⁵

1.2.6.1.5. Hipertensión portopulmonar.

El desarrollo de HAP asociada con la hipertensión portal es conocida como HPOP. El grado de hipertensión portal es el principal factor de riesgo que determina el desarrollo de HPOP, más que el grado de afección hepática. La prevalencia va del 2 al 6%.^{86, 87} El CCD es indispensable porque puede haber un flujo elevado asociado con un estado circulatorio hiperdinámico con presión capilar pulmonar elevada por sobrecarga de líquidos y/o disfunción diastólica. Las RVP generalmente es normal. El género femenino y la hepatitis autoinmune pudieran ser factores que aumenten el riesgo de desarrollar HAP en estos enfermos.⁷⁵

1.2.6.1.6. Cardiopatías congénitas.

Una proporción importante de pacientes con cardiopatías congénitas, en particular aquellas con cortocircuito de izquierda a derecha, desarrollarán HAP si se dejan evolucionar según su historia natural de la enfermedad. La exposición persistente a un incremento de flujo y presión provocará el desarrollo de una arteriopatía obstructiva pulmonar, que generará una inversión del cortocircuito. El SE es definido como una

cardiopatía congénita con una gran cortocircuito de izquierda a derecha que induce una enfermedad vascular progresiva e HAP, la cual invierte el cortocircuito y provoca cianosis central.⁴⁸ Este síndrome es la forma más avanzada de HAP asociada con CC. Los cambios patobiológicos e histopatológicos (disfunción endotelial de la vasculatura pulmonar) vistos en pacientes con HAP-CC, son similares a aquellos observados en HAPI u otras formas asociadas de HAP.⁷⁵

Se ha reportado que una gran proporción de pacientes con cardiopatía desarrollan HAP.^{88,89} La prevalencia de HAP asociada con cortocircuito sistémico-pulmonar debido a una cardiopatía congénita en EEUU y Europa se ha estimado de 1.6 a 12.5 casos por millón de adultos; el 25 al 50% de estos enfermos presentan SE.⁹⁰

En la reunión de Dana Point se decidió actualizar la clasificación patológica y fisiopatológica de las CC con cortocircuito sistémico pulmonar de Venecia, para dar una descripción más detallada de cada condición. Tabla 12. Dado que, la clasificación anatómica y fisiopatológica puede ser muy compleja para ser usada en la práctica clínica, se propuso una clasificación basada en cuatro fenotipos distintos que pueden ser reconocidos en estos enfermos.⁷⁵ Tabla 13.

1.2.6.1.7. Esquistosomiasis.

Otra importante modificación de la nueva clasificación es la inclusión de HAP-E en el grupo 1. En la clasificación previa, esta forma de hipertensión formaba parte del grupo 4. La obstrucción embólica de las arterias pulmonares por los huevecillos de los esquistosomas se consideraba era el mecanismo responsable para el desarrollo de HP. Sin embargo, ahora se sabe que la HAP-E puede tener una presentación similar a la HAPI, con hallazgos histológicos parecidos, que incluyen el desarrollo de lesiones plexiformes. El mecanismo de la HAP es probablemente multifactorial. Puede incluir desde HPOP, una frecuente complicación de esta enfermedad, inflamación vascular local como resultado de los huevecillos de esquistosoma impactados, mientras que la obstrucción por los huevecillos parecería jugar un papel de menor importancia.⁷⁵

1.2.6.1.8. Anemia hemolítica crónica.

La AHC representa una nueva subcategoría de HAP; antes se categorizaban bajo el término "otras" condiciones asociadas al desarrollo de HAP. Ésta es una complicación de las anemias hemolíticas crónicas (hereditaria o adquirida), incluyendo la enfermedad de las células falciformes (ECF), talasemia, esferocitosis hereditaria, estomatocitosis y la anemia hemolítica microangiopática. La HAP ha sido descrita más frecuentemente en la ECF con lesiones histológicas similares a aquellas encontradas en la HAPI, incluyendo lesiones plexiformes. El mecanismo de la HAP en la ECF se mantiene incierto. Una hipótesis es que la hemólisis crónica produce un alto consumo de óxido nítrico y esto una alta resistencia a la bioactividad del óxido nítrico. Consecuentemente el GMP, un potente mediador de la vasodilatación y antiproliferativo no es activado.⁷⁵

1.2.6.1.9. EVOP y/o HCP

Estas dos entidades son raras pero cada vez se reconocen más como causas de HP. En la clasificación de Evian, estas dos condiciones fueron colocadas en dos grupos, ambas diferentes de la HAP. La EVOP fue incluida en la categoría de la HVP y la HCP quedó en la categoría de problemas heterogéneos que afectan directamente la

vasculatura pulmonar. Sin embargo, ahora se sabe que ambas entidades tienen cambios del parénquima pulmonar muy similares (hemosiderosis pulmonar, edema intersticial y dilatación de los vasos linfáticos) en el desarrollo de la fibrosis de la íntima de las arterias pulmonares e hipertrofia de la media. Las similitudes no sólo son patológicas, también las hay clínicas, lo que sugiere que estas dos enfermedades tal vez se traslapen. De acuerdo con todo esto, en la clasificación de Venecia, ambas enfermedades fueron colocadas en un subgrupo de la categoría HAP. Y este subgrupo a su vez, se dividía en cada una de las enfermedades. Las dos fueron incluidas en el grupo 1 por varias razones. Primero, los cambios histológicos en las arterias pulmonares pequeñas (fibrosis de la íntima e hipertrofia de la media) son encontrados en la HAP. Segundo, es difícil diferenciar la presentación clínica entre EVOP, HCP e HAP. Tercero, las tres entidades comparten factores de riesgo similares. Cuarto, se ha reportado ocurrencia familiar en la EVOP y HCP como en la HAP. Quinto, en la EVOP se ha documentado la presencia de mutación en el gen BMPR2. Todo esto sugiere que la EVOP, HCP e HAP podrían corresponder a diferentes espectros de la misma enfermedad. Recientemente se ha tomado la decisión de dejar ambas enfermedades en un solo subgrupo debido a que enfermos diagnosticados como EVOP se les identificó (afección focal o difusa perivenular del parénquima pulmonar) HCP. Y pacientes con HCP mostraron cambios venosos y arteriales de la HVOP. Por lo tanto, es muy probable que la HCP sea un proceso angioproliferativo que frecuentemente esté asociado con la EVOP.⁷⁵

Sin embargo, así como hay similitudes, también hay diferencias con la HAPI. Estas incluyen estertores y clubbing a la exploración física, opacidad en vidrio despulido, engrosamiento septal y adenopatías mediastinales en la TAC de tórax, macrófagos cargados de hemosiderina en el lavado broncoalveolar, baja capacidad de difusión del monóxido de carbono y PaO₂. Además, el tratamiento, respuesta y pronóstico de los enfermos con EVOP y HCP es completamente diferente de los pacientes con HAP. Algunos desarrollan edema pulmonar y su desenlace es peor.⁷⁵

Así, la EVOP y HCP, no son fáciles de categorizar, porque comparten características con la HAPI y, a la vez, tiene diferencias muy marcadas con ella. Por lo tanto, se decidió que formarían un solo subgrupo (EVOP/HCP), distinto de la HAP pero no por completo, para lo cual se decidió designar como 1'.

1.2.6.2. HP debida a patología cardiaca izquierda

Esta categoría representa la causa más frecuente de HP. La enfermedad valvular o ventricular del lado izquierdo podrían producir un incremento en la presión del atrio izquierdo con una transmisión retrógrada de la presión que produce un aumento de la PAP. En estos casos la RVP es normal o casi normal (< 3 UW) y el gradiente entre la PMAP y la PEAP (GTP) es <12 mmHg. En la clasificación de Venecia, 2 subcategorías fueron reconocidas en este grupo dependiendo si tenía o no patología valvular: aquella debida a enfermedad ventricular o auricular y secundaria a enfermedad valvular mitral y/o aórtica. En la clasificación de Venecia esta categoría fue denominada como PH por patología cardiaca izquierda. El nuevo nombre actual denota más favorablemente la relación causa y efecto en este grupo. Dado que ahora se sabe la existencia de disfunción diastólica del VI, se crearon 3 subcategorías dentro de este grupo: la disfunción sistólica del VI, disfunción diastólica y la enfermedad valvular.⁷⁵

En algunos pacientes con patología cardiaca izquierda, la elevación de la PAP está fuera de proporción, al esperado de acuerdo a la elevación de la presión de la AI (GTP >12 mmHg y RVP >3 UW). De 19 a 35% de pacientes que van a trasplante cardiaco tienen HP con RVP > 3UW.^{91,92} Algunos pacientes con patología cardiaca izquierda

pueden desarrollar HP grave como se ve en pacientes con HAP.⁹³⁻⁹⁵ La elevación de la PMAP y las RVP es debido a un incremento del tono vasomotor y/o a remodelación vascular pulmonar.^{96,97}

1.2.6.3. HP debida a patología pulmonar y/o hipoxia.

En esta categoría, la causa predominante de la HP es la hipoxia como resultado de la enfermedad pulmonar, patrón respiratorio inadecuado o vivir a grandes alturas. La prevalencia de HP en estas patologías se desconoce. A la estructura de esta categoría no se le hicieron cambios. El encabezado se cambió, nuevamente para indicar la relación causa-efecto.⁷⁵

La principal modificación fue agregar una categoría caracterizada por un patrón mixto (obstructivo-restrictivo). Incluye bronquiectasias crónicas, fibrosis quística y un nuevo síndrome identificado con fibrosis (especialmente en las zonas bajas del pulmón) y enfisema (en la parte superior de los pulmones).⁹⁸ En este síndrome, la HP se presenta en casi 50% de los afectados. La mayoría de los pacientes con patología del parénquima pulmonar tiene elevaciones ligeras a moderadas de la presión pulmonar. Aunque hay algunos con HP fuera de proporción a su patología pulmonar. De casi 1000 pacientes con EPOC que se sometieron a CCD, sólo 1 presentó PAPm > 40 mmHg (HP grave).⁷⁵

1.2.6.4. HP tromboembólica crónica.

En la clasificación de Venecia, el grupo 4 era muy heterogéneo e incluía obstrucción de los vasos arteriales por tromboémbolos, tumores o cuerpos extraños. Sin embargo, dependiendo del origen de la obstrucción, la presentación clínica y los hallazgos radiológicos, son a menudo diferentes y el manejo es único en cada etiología. En esta categoría, la ETEC representa la principal causa de HP. En contraste las otras etiologías, son muy raras. Por tal motivo se decidió mantener en este grupo sólo la HPTEC como parte del grupo 4. En Venecia, se dividió en dos subgrupos. Proximal, cuando era accesible para tromboendarterectomía y distal cuando no era accesible a la cirugía. En la práctica, la definición no es clara y puede variar de un centro a otro. Por lo tanto, se quitó esa división y dejó como HPTEC, sin intentar distinguir entre la proximal y distal.⁷⁵

1.2.6.5. HP con etiología poco clara o multifactorial.

El grupo 5 consiste de varias formas de HP para la cual la etiología es incierta o multifactorial.

1.2.6.5.1. Alteraciones hematológicas.

La HP ha sido reportada en varios procesos mieloproliferativos crónicos como la policitemia vera, trombocitemia esencial y leucemia mieloide crónica. Los mecanismos pueden ser: gasto cardíaco elevado, asplenia autóloga o quirúrgica, obstrucción de la circulación pulmonar por la circulación de megacariocitos, TEC (tromboembolia crónica), HPOP o insuficiencia cardíaca podrían todos jugar un papel.⁷⁵

1.2.6.5.2. Alteraciones sistémicas.

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa sistémica de origen desconocido. Cada vez más casos de sarcoidosis con HP han sido reportados. Se ha considerado que la HP es debida a la destrucción del lecho capilar por un proceso fibrótico y/o resultado de la hipoxemia crónica. No siempre el grado de HP se correlaciona con el grado de afección sistémica, por lo que se considera que otros mecanismos deben participar (compresión de las grandes arterias pulmonares por adenopatía hiliar o mediastinal, una infiltración granulomatosa directa de la vasculatura pulmonar).⁷⁵

Otra alteración es la histiocitosis pulmonar de células de Langerhans. Es una causa rara de enfermedad infiltrativa pulmonar asociada con cambios destructivos del parénquima pulmonar. La HP es un hallazgo común en estos enfermos. Los mecanismos pueden estar relacionados con la hipoxemia por la afección del parénquima y/o anormalidades de la mecánica pulmonar.⁷⁵

La linfangioleiomiomatosis es un problema multisistémico raro, que predominante afecta a las mujeres caracterizado por destrucción pulmonar, anormalidades linfáticas y tumores abdominales. La HP es poco frecuente en estos pacientes, la hipoxemia crónica y la destrucción capilar pulmonar causada por la lesión pulmonar quística, probablemente represente la causa predominante de HP.⁷⁵

La neurofibromatosis tipo 1 o enfermedad de von Recklinghausen es una enfermedad autosómica dominante que está caracterizada por sus lesiones en la piel típicas “café con leche” y los fibromas cutáneos. Se han reportado casos con HP; su mecanismo no es claro. Se piensa que la TEP y la fibrosis pulmonar puedan tener un papel.⁷⁵

1.2.6.5.3. Transtornos metabólicos.

Pocos casos con HP se han reportado en la glucogenosis hepática tipo 1 (deficiencia de la glucosa-6-fosfatasa). El mecanismo es incierto, pero se ha asociado con un cortocircuito portocaval, CIA o patología restrictiva pulmonar.

La enfermedad de Gaucher es una enfermedad rara caracterizada por una deficiencia de la glucosidasa B lisosomal lo cual produce la acumulación de un glucocerebroide en las células del retículo endotelio. Se manifiesta con hepatoesplenomegalia e infiltración de la médula ósea. Enfermedad intersticial pulmonar, hipoxia crónica, taponamiento capilar por las células de Gaucher y la esplenectomía se han considerado los posibles mecanismos.⁷⁵

En casos de hipo e hipertiroidismo se ha reportado HP en más del 40% de los afectados. Algo interesante es que en un grupo de pacientes con HAP se encontró un 49% de ellos con una enfermedad tiroidea autoinmune, sugiriendo que esta condición podría estar asociada a una susceptibilidad inmunogenética.⁷⁵

1.2.6.5.4. Misceláneas.

Un tumor en mediastino puede generar una obstrucción progresiva de las arterias pulmonares proximales e HP lo mismo que la fibrosis mediastinal. La oclusión de la microvasculatura por émbolos metastásicos tumorales representa otra rara causa de HP. Por último, la HP se ha reportado en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) mantenido con hemodiálisis por largo tiempo. Apoyado nada más en estudios ecocardiográficos, se estima una prevalancia del 40%.⁹⁹ Hay varias

explicaciones: por trastornos hormonales, metabólicos propios de la enfermedad que podrían favorecer la vasoconstricción pulmonar. La PAP también podría incrementarse por GC elevado (producto del acceso arteriovenoso, anemia concomitante y sobrecarga de líquidos).⁷⁵

1.2.7. Quinta reunión sobre HP en Nice, Francia 2013.

Desde la reunión de Evian, Francia, la HP se ha clasificado en categorías que comparten características patológicas, hemodinámica y manejo similar. Durante los congresos mundiales sucesivos, varios cambios se han realizado, por los cambios progresivos que reflejan un mejor entendimiento de la enfermedad. Sin embargo, la arquitectura y filosofía de la clasificación clínica se han mantenido sin cambios. La clasificación de la HP es ahora bien aceptada y ampliamente usada en la práctica diaria de expertos en HP. Además ha sido adoptada por el Comité de Lineamientos de las Sociedades de Cardiología y Neumología.^{100,101} Más aún, esta clasificación es usada por la FDA (Food and Drug Administration) de los EEUU y la EADE (European Agency for Drug Evaluation) para aprobar nuevas drogas para el tratamiento de la HP.¹⁰²

Durante el 5to Simposium Mundial sobre HP realizado en Nice, Francia en el año 2013, el consenso fue mantener la disposición de la clasificación clínica previa. Con base en la nueva información publicada, modificaciones y actualizaciones fueron realizadas, especialmente para el grupo 1. También se decidió, en acuerdo con el grupo de trabajo de HP en pediatría, agregar algunas especificaciones relacionadas con la HP pediátrica, para tener una clasificación completa y común para adultos y niños. Tabla 14.¹⁰²

1.2.7.1. Grupo 1: Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

En la nueva clasificación de Nice, modificaciones adicionales, a las ya realizadas desde su creación, fueron hechas.

1.2.7.1.1. HAP hereditaria.

En el 80% de las familias con HAP, se pueden identificar mutaciones de BMPR2. Un 5% de los pacientes tienen mutaciones raras como ALK1, ENG y del decapentapléptico 9 de las moléculas de señalización (Smad 9).¹⁰³ Aproximadamente un 20% de las familias con HAP no tienen mutaciones detectables en los genes asociados con la enfermedad, reconocidos en la actualidad. Recientemente dos nuevas mutaciones han sido identificadas: una mutación en caveolín-1 (CAV-1) la cual codifica la proteína de la membrana de caveola, abundante en las células del endotelio del pulmón¹⁰⁴ y el gen KCNK3, un gen que codifica los canales de potasio, miembro-3 de la súperfamilia K.¹⁰⁵ Como estos genes no están íntimamente ligados con los TGFB, podrían dar nuevas pistas en la patogénesis de la HAP.¹⁰²

1.2.7.1.2. HAP inducida por medicamentos o toxinas.

Los factores de riesgo siguen siendo categorizados de acuerdo a la fuerza de asociación. En los últimos 5 años, nuevos medicamentos han sido identificados o se han considerado potenciales factores de riesgo para HAP.¹⁰²

Benfluorex (un derivado de la fenfloramina, cuyo principal metabolito es la norfenfluramina), debido a sus propiedades farmacológicas, fue retirado del mercado en toda Europa desde 1998, excepto en Francia, donde se usó hasta el 2009. Durante dicho periodo se registraron 85 casos más asociados al medicamento.¹⁰⁶

Los problemas mieloproliferativos crónicos son causa rara de HP a través de mecanismos múltiples (grupo 5), su pronóstico ha sido transformado con el empleo de inhibidores de la tirosin-cinasa (imatinib, dasatinib y nilotinib). Aunque bien tolerados, tienen efectos colaterales, diferentes reportes de casos sugieren que el empleo de dasatinib se relacionó con el desarrollo de HP (incidencia de 0.45%). Así, dasatinib es categorizado como un factor de riesgo “probable”.¹⁰² El interferón alfa y beta (IFN < y B) también se ha reportado relacionados con el desarrollo de HAP o agravamiento de la misma en pacientes que lo reciben para el tratamiento de la hepatitis C. La mayoría de estos enfermos tienen otros factores de riesgo.¹⁰⁷ Un estudio prospectivo es requerido para determinar la asociación. En estos momentos, el IFN es considerado en la categoría de factores de riesgo “posible”.¹⁰²

Los inhibidores de la recaptación selectiva de la serotonina (IRSS) empleados durante el embarazo tienen resultados discordantes, desde no asociación hasta un incremento de 6 veces el riesgo de desarrollar HPPRN.¹⁰⁸⁻¹¹² Sin embargo, en un estudio de 30000 mujeres embarazadas que consumieron IRSS, se encontró un aumento de 2 veces el riesgo de desarrollar HPPRN en sus productos. Basado en este estudio, los IRSS se categorizan como factores de riesgo “definitivos”.¹⁰²

Otros medicamentos deben ser estudiados como son aquellos con mecanismos de acción similares a las anfetaminas, para tratar un variedad de condiciones que incluyen la obesidad (fetermine/topiramato), trastornos del déficit de atención (metilfenidato), enfermedad de Parkinson (ropinirol) y narcolepsia (mazindol).¹⁰²

Entonces, en la reunión de Nice, se agregaron nuevos medicamentos identificados como nuevos factores de riesgo, agrupados dependiendo de la magnitud de su asociación en definitivos, probables o posibles.¹⁰²

1.2.7.1.3. HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo.

El pronóstico de los pacientes con HAP asociada a esclerodermia es peor al compararse con los otros subgrupos de HAP. Datos recientes sugieren que el diagnóstico y tratamiento temprano puede mejorar el pronóstico a largo plazo.¹⁰²

1.2.7.1.4. HAP asociada con infección por VIH.

La prevalencia de la HAP asociada con infección por VIH se ha mantenido estable en la última década (0.5%). El advenimiento de la terapia anti-retroviral junto con los nuevos medicamentos para tratar la HAP, ha mejorado la supervivencia a 5 años en un 70% en la cohorte francesa.¹¹³ Es llamativo que en 20% de estos enfermos los parámetros hemodinámicos hayan normalizado después de varios años de tratamiento.¹¹⁴

1.2.7.1.5. HAP asociada con hipertensión portal.

La HAP en pacientes con HPOP se presenta en 2 a 6% de ellos. El riesgo de desarrollar HAP es independiente de la gravedad del daño hepático.¹¹⁵⁻¹¹⁶ El

pronóstico de la HPOP es peor que el de pacientes con HAPI. La supervivencia a 3 años es de 40% contra 60% respectivamente.¹¹⁷

1.2.7.1.6. HAP asociada a cardiopatías congénitas del adulto.

Un mayor número de niños con cardiopatía congénita sobreviven hasta la etapa adulta. Esto refleja el mejoramiento en el manejo quirúrgico en épocas recientes y tanto el número y complejidad de adultos con CC continua en incremento. Se estima que el 10% de los adultos con CC podrían tener HAP.¹¹⁸ La presencia de HAP tiene un impacto adverso sobre la calidad de vida y el desenlace.^{119,120}

Un fenotipo clínico bien reconocido de pacientes con sobrecarga de presión y volumen (CIV) está en mayor riesgo de desarrollar HAP temprana que aquellos que sólo tienen sobrecarga de volumen (CIA). Sin embargo hay algunas excepciones. Se considera que algún genotipo puede favorecer que algunos enfermos estén en mayor riesgo de desarrollar HAP. Así, se espera un incremento de adultos portadores de CC con HAP y menor número de nuevos casos de SE.¹²¹ La presente subclasificación clínica de HAP-CC ha evolucionado sensiblemente desde el 2008. Ésta se mantiene asentada en una base clínica, simple y ampliamente aplicable. Además, ahora está acorde con la clasificación pediátrica de Nice, asumiendo que la HAP-CC es una enfermedad para toda la vida. Tabla 15.¹⁰²

Por otro lado, en Nice se propusieron criterios para el cierre de los cortocircuitos de izquierda a derecha, lo cuales pueden representar un dilema en el manejo. Tabla 16.¹⁰² Otros tipos de HP que no están incluidos en el grupo 1; quedaron incluidos en otros grupos de la clasificación clínica general. Por ejemplo, las obstrucciones a la entrada o salida del VI se encuentran en el grupo 2; la HP segmentaria, se ubica en el grupo 5; por último, algunos son difíciles de clasificar como los enfermos con TGA u operados de swicht atrial o arterial. Todo esto refuerza la necesidad de delinear la anatomía cardiaca subyacente, la fisiología y severidad de la HAP junto con las resistencias vasculares en cada paciente en particular. Un grupo más son aquellos con circulación tipo Fontan (conexión atrio-pulmonar o cavo-pulmonar), quienes no cumplen con los criterios estándar, pero podrían tener una RVP incrementada para su fisiología. Existe evidencia reciente que hace pensar que la terapia para la HAP pudiera ser de utilidad para estos enfermos, pero necesita más evidencia antes que su recomendación pueda ser hecha.^{122,123}

1.2.7.1.7. HAP asociada con esquistosomiasis.

Inicialmente, la esquistosomiasis estuvo en el grupo 5 de la clasificación de Evian, Francia. Posteriormente se pasó al grupo 4 en la clasificación de Venecia. Luego, en Danna Point, se incluyó en el grupo 1 (HAP-E) y así conitnuó en Nice, Francia.^{67,68,75,102}

En la actualidad la esquistosomiasis es la cuasa más frecuente de HAP, afecta 200 millones de personas de los cuales el 10% desarrollan esquistosomiasis hepato-esplénica. Y el 5% de los enfermos con esquistosomiasis hepatoesplénica podrían desarrollar HAP.¹²⁴ El perfil de la HAP es similar a la HPOP con una tasa de mortalidad por arriba del 15% a 3 años.

1.2.7.2. Grupos 5. HP con mecanismo multifactoriales no claros

1.2.7.2.1. Anemia hemolítica crónica

La anemia hemolítica crónica, como pueden ser la enfermedad de células falciformes, talasemia, esferocitosis y estomatocitosis, están asociadas con un riesgo incrementado de HP. La causa de la HP no está clara y con frecuencia es multifactorial (tromboembolismo crónico, esplenectomía, gasto cardiaco elevado, enfermedad cardiaca izquierda e hiperviscosidad); el papel de la inactivación del óxido nítrico por la hemoglobina libre en el plasma, debido a hemólisis crónica es controversial.^{126,127}

La HP ha sido estudiada ampliamente y confirmada por CCD sólo en la enfermedad de células falciformes.^{127,128} Se presentó en 6.2 a 10% de los enfermos. La HP poscapilar representó la causa más frecuente con una prevalencia de 3.3 a 6.3%. La HP precapilar fue baja pero no rara (2.9 a 3.7%).

La clasificación de la HP en la enfermedad de células falciformes ha evolucionado en las diferentes reuniones mundiales, revelando la incertidumbre de las potenciales causas. En la clasificación de Evian fue colocada en el grupo 4. En Venecia y Dana Point fue transferida al grupo 1. Porque se encontró que compartió características histológicas (lesiones plexiformes), deterioro hemodinámico grave con RVP > 3UW y su respuesta a la terapia para la HAP. Sin embargo, la nueva evidencia muestra controversias: gasto cardiaco elevado (8 – 9 l/min), PAPm moderadamente elevada (30 a 60 mmHg), en aquellos con RVP elevadas, éstas fueron 3 a 4 veces menor a la vista entre los demás subgrupos de enfermos con HAP. Aunque se han empleado los derivados de las prostacilinas para tratar a estos enfermos, aún no se pueden recomendar. El empleo de sildenafil aumentó las crisis de dolor de los pacientes.¹⁰²

En resumen, la HP precapilar asociada con la enfermedad de células falciformes, parece significativamente diferente de otras formas de HAP en relación a los hallazgos patológicos, características hemodinámicas y respuesta a la terapia específicas. Por lo que se decidió mover del grupo 1 al grupo 5.¹⁰²

1.2.7.2.2. Otros grupos con cambios.

La HPPRN ha sido retirada del grupo 1 porque esta entidad lleva más diferencias que similitudes con los otros grupos de HAP. En la clasificación actual, la HPPRN está designada como 1” (uno bi-prima). En acuerdo con la clasificación pediátrica, las lesiones obstructivas de la entrada o salida del VI adquiridas o congénitas y la cardiomiopatía congénita ha sido agregada al grupo 2. No hay cambios para el grupo 3 ni para el 4. En el grupo 5, se dejó la anemia hemolítica crónica y la HP segmentaria (clasificación pediátrica).^{33,102,}

Después de ver la evolución de la clasificación de la HP, podemos resumir que, en el pasado las causas de HAP eran divididas en primaria y secundaria (todas las restantes) y actualmente la OMS ha desarrollado un sistema ampliamente aceptado que ayuda a diferenciar las causas de la enfermedad. Desde 1998, en el 2do Simposio, se propuso aplicar una clasificación clínica de la HP en cinco categorías: grupo 1, HAP; grupo 2, HVP; grupo 3, HP-PRH; grupo 4, HP-TEC; grupo 5, HPM. El propósito fue agrupar formas de HP con fisiopatología, presentación clínica y tratamiento similar. Este enfoque práctico de la clasificación se mantuvo en Venecia 2003, sólo formulando el abandono del término HPP por HAPI junto con la

reclasificación de algunas formas de HP acorde con el nuevo conocimiento. Se cambió el nombre del grupo 2, de HVP a HP-PCI. En el 2008, la clasificación de Dana Point, difirió de su predecesora en detalles puntuales dentro de los cuales resaltan: se prefirió el término hereditario en lugar de familiar, debido a la posibilidad de mutación de novo sin antecedente familiar; la esquistosomiasis y anemia hemolítica crónica se trasladan a formas específicas de HAP (grupo 1); el grupo 2, elimina la enfermedad auricular y ventricular y propone disfunción sistólica y diastólica; el grupo 3 permanece sin modificaciones; Se elimina la subclasificación de la forma distal y proximal de HP tromboembólica crónica del grupo 4. Las causas misceláneas se agrupan de acuerdo a etiologías similares.

1.2.8. Hipertensión Pulmonar en Pediatría (Nice, Francia 2013)

Dado que la distribución de las etiologías de la HP en los niños es completamente diferente a la de adultos (predominio de la HAPI y la HAP-CC),¹²⁹⁻¹³³ la mediana de la supervivencia después del diagnóstico de HAPI en el niño, es peor cuando se compara con la del adulto,¹³⁴ las estrategias terapéuticas para el adulto con HAP no han sido suficientemente estudiadas en niños (dosificación adecuada, toxicidad, etc.), ni mucho menos existe un tratamiento orientado por objetivos para ellos,³³ el equipo de trabajo pediátrico del 5to Simposium Mundial de HP en Nice, Francia hizo una revisión y discusión de la información más reciente de la HP en los pacientes pediátricos (incluyendo su clasificación) con la intención de mostrar el panorama actual de este problema.³³

La definición de HP en el niño es igual a la del adulto (ver atrás sección: “definición HP en pediatría”). Comparado con Dana Point, la clasificación de Nice resalta aspectos pediátricos, en especial porque cada vez más pacientes con patología en la edad pediátrica llegan a la etapa adulta. Así, los niños que fueron diagnosticados con HP en la etapa neonatal ahora han sobrevivido y alcanzado la segunda década de la vida. Esto ha llevado a crear una clasificación que facilite la transición de la etapa pediátrica a la adulta. Además, los objetivos de mejorar los sistemas de clasificación pediátrica incluyen la necesidad de proveer un perfil o fenotipo, introduciendo nuevos conceptos sobre causalidad, patobiología de la enfermedad, mejoramiento de la evaluación diagnóstica, correlaciones más adecuadas entre el fenotipo y la respuesta al tratamiento y lo mismo para la realización de nuevos ensayos clínicos. Como resultado, el equipo de trabajo pediátrico recomendó nuevos cambios en el último Simposium Mundial de HP en Nice, Francia.³³

En particular, la clasificación de Nice ahora incluye nuevas alteraciones genéticas causas de HAP por mutación de los siguientes genes: SMAD 9, caveolin 1, canales de potasio KCNK3 y T-box 4 (síndrome de patela pequeña).³³

La HPPRN, debido a su particular naturaleza anatómica y fisiopatológica, se movió a una nueva subcategoría dentro del grupo 1. Pasó de la subcategoría etiquetada como «1.5» a la 1” (uno biprima). Para enfatizar que tiene aspectos particulares semejantes a la categoría HAP, pero no del todo, algunas características son divergentes (inicio posterior al nacimiento, tiempo de evolución y estrategias terapéuticas).³³

En el grupo 2, se han agregado a la disfunción sistólica, diastólica y enfermedad valvular, las obstrucciones a la entrada o salida del VI. En esta categoría se encuentran: la estenosis de las venas pulmonares, cor triatriatum, membrana supraválvular mitral, estenosis mitral, estenosis subaórtica, estenosis valvular aórtica, coartación de la aorta, asociada con un incremento en la presión de llenado del ventrículo izquierdo.³³

En el grupo 3, las enfermedades debido a anomalías en el desarrollo pulmonar, se han enfatizado por un mayor conocimiento en el papel tan importante que juega el crecimiento vascular pulmonar anormal en la patogénesis de la HP y las alteraciones en la estructura en estos desórdenes. La hernia diafragmática congénita y la displasia broncopulmonar sobresalen debido a su relativa frecuencia y papel crítico de la HP en la sobrevida a largo plazo.¹³⁵⁻¹³⁷ Otros problemas en el desarrollo como la deficiencia de la proteína surfactante y la displasia alveolo-capilar, aunque relativamente raras, son ahora incluídas como importantes casos de HP. Tabla 17. En el neonato, estas anomalías comúnmente se presentan con HP severa, por lo cual deben ser evaluadas para dar un apropiado diagnóstico y tratamiento.³³

En el grupo 5, se agregó la categoría de HP segmentaria con mecanismos multifactoriales inciertos. Un ejemplo de éste es la AP con CIV y colaterales aortopulmonares o aquellas con estenosis de grado variable de una rama pulmonar.^{33,102}

Las modificaciones que se hicieron a la subclasificación de los cortocircuitos del grupo HAP-CC fueron mínimas. Sus 4 categorías continuaron igual a la de Danna Point; a saber: el tipo 1 (pacientes con SE secundario a cortocircuito de derecha a izquierda e insaturación sistémica) no requirió cambios; al tipo 2 (CC con RVP aumentada pero con saturación en reposo normal) se subdividió entre los operables y los no operables; el tipo 3 (HAP con RVP aumentada en presencia de un defecto cardiaco pequeño: CIA, CIV o PCA, que por sí mismos no provocan HAP pero siguen un curso similar a la HAPI) ya no incluyeron las dimensiones del defecto; por último, la HAP posoperatoria (CC reparadas en quienes la HAP persiste, reaparece o se desarrolla meses o años después de la cirugía) tampoco requirió cambios.^{33,102} Tabla 15.

El grupo de trabajo reconoce la existencia de lesiones en las cuales la EVHP es muy probable, pero no se reúnen los criterios específicos para definir HP y, por lo tanto, no quedan incluidos en la nueva clasificación clínica de Nice (pacientes con fisiología univentricular sometidos a cirugía de Glenn o Fontan).¹³⁸ En estos casos, el flujo no pulsátil a la arteria pulmonar generalmente no supera 25 mmHg. Sin embargo, la EVP significativa existe y podría llevar a un pobre desenlace.³³

1.2.9. Clasificación de las cardiopatías congénitas con HP.

Avances sobresalientes han sido alcanzados en el campo de las cardiopatías congénitas en las últimas décadas. Las mejoras en las técnicas diagnósticas (particularmente de imagen), en cirugía, intervencionismo y cuidados postoperatorios, han contribuido dramáticamente a disminuir la morbilidad y mortalidad de estos enfermos. Actualmente más del 85% de los pacientes que nacen con una cardiopatía congénita alcanzan la etapa adulta.²⁵ Como resultado de estos logros, algunos pacientes presentan problemas residuales durante el seguimiento, uno de ellos la HAP. La HAP lleva un riesgo bien conocido de morbilidad y mortalidad, convirtiéndola en uno de los principales desafíos para los médicos que atienden estos enfermos.

En los últimos 15 años, ha habido un avance significativo en el entendimiento de la fisiopatología, patobiología, diagnóstico y tratamiento de la HAPI. Estos avances han renovado el interés en otras formas de HAP incluyendo, enfermedades de la colágena, infección por el VIH, hipertensión portal y, por su puesto, cardiopatías congénitas con cortocircuito sistémico-pulmonar. Desde la reunión de Evian, Francia (1998), la clasificación clínica propuesta colocó la HAP-CC en el grupo 1 o también llamado grupo con HAP, donde estaba incluída la HPP. En Venecia, Italia (2003), la HPP

cambió de nombre a HAPI y la HAP-CC continuó en el mismo grupo desde entonces a la fecha (Nice, Francia, 2013).^{25,67,68,75,102}

Que un conjunto heterogéneo de condiciones, incluidas las cardiopatías con cortocircuito, se reúnan en la primera categoría, indica que comparten una enfermedad vascular típica común a todas, la cual se asume tiene características morfológicas, presentación clínica y respuesta al tratamiento similares. Estas propiedades, se considera que la distinguen de las categorías restantes. Todas las formas de HAP tienen un patrón histopatológico de remodelación común, reconocido primero en pacientes con grandes cortocircuitos sistémico-pulmonares; el proceso de remodelación fue llamado arteriopatía plexogénica, indicando la capacidad de desarrollar esta lesión característica, la cual es única para la HAP. Esta lesión vascular resalta por su incrementada muscularización, manifiesta por un lado, como hiperplasia en las arterias normalmente muscularizadas, y por el otro, como una extensión hacia las arteriolas normalmente no muscularizadas. Le sigue una lesión típica de la íntima (fibrosis laminar y lesiones plexiformes) que llevan a la oclusión de pequeñas arterias, asociado a la progresión e irreversibilidad de la enfermedad. Estas lesiones no se presentan en otros tipos de HP.^{25,66,90,139} Sin embargo, la proliferación de células endoteliales encontradas en la HAPI, no ha sido confirmada en otros tipos de HAP, sugiriendo posibles diferencias en el alterado mecanismo de crecimiento celular.⁹⁰

Una gran proporción de pacientes con CC, en especial aquellos con cortocircuito sistémico pulmonar desarrollarán HAP si se dejan sin tratamiento. La exposición persistente de la vasculatura pulmonar al flujo sanguíneo incrementado, o a la combinación aumentada de flujo y presión, podría resultar en una arteriopatía obstructiva pulmonar, la cual lleva a un incremento de su resistencia vascular. Si ésta alcanza o excede la sistémica, producirá inversión del cortocircuito. El SE es la forma más avanzada de HAP-CC, es definido como un gran cortocircuito sistémico-pulmonar que induce severa EVP y HAP con inversión del cortocircuito y cianosis central.^{49,90} La disfunción endotelial de la vasculatura pulmonar vista en pacientes con HAP-CC, son considerados similares a los de la HAPI y otras formas asociadas de HAP.^{66,90,139}

La HP puede complicar la evolución de la CC por dos mecanismos: cortocircuito sistémico-pulmonar (HP precapilar) o enfermedad cardíaca izquierda (HP poscapilar); aquél, siendo considerado el más frecuente.⁹⁰ Las cardiopatías con cortocircuito sistémico-pulmonar están incluidas en el grupo 1 de la OMS. El incremento de la presión pulmonar en este grupo está dado por sobrecarga de volumen o sobrecarga de volumen y presión a través del cortocircuito de izquierda a derecha hacia la circulación pulmonar. Por otro lado, las cardiopatías debidas a enfermedad cardíaca izquierda forman el grupo 2 de la OMS y elevan la PAP por congestión retrógrada o pasiva.¹⁰² En la clasificación de Evian, el grupo 2 correspondía a la categoría llamada HVP, donde se ubicaban las enfermedades del VI, AI y valvulopatía del mismo lado, entre otras condiciones (ver clasificación de Evian).⁶⁷ En Venecia, se cambió el nombre de este grupo por el de HP-ECI y quedó limitado exclusivamente para las enfermedades del VI, AI y valvulopatía izquierda.⁶⁸ Esta categoría se dividió en 3 subgrupos en Dana Point (disfunción sistólica del VI, disfunción diastólica del VI y patología valvular izquierda).⁷⁵ Finalmente en Nice, Francia, se le agregó una cuarta subcategoría a este grupo (obstrucciones congénitas o adquiridas a la entrada o salida del corazón izquierdo y cardiomiopatías congénitas).^{33,102}

Ahora bien, retomando la definición de HP (presencia de PMAP \geq 25 mmHg medida por CCD), ésta lleva implícita otros aspectos para hacerla válida: aplicable sí y sólo si el paciente tiene 3 o más meses de edad, medida a nivel del mar y con presencia de un flujo pulmonar equitativo en todos sus segmentos pulmonares.³³ Por tal motivo, en la última reunión de Nice, Francia (2013), se decidió incluir en el grupo 5 (HP con

mecanismos multifactoriales imprecisos), a las cardiopatías con HP segmentaria (HP de uno o más lóbulos de uno o ambos pulmones).^{33,102} Como ejemplos de HP segmentaria están la AP c/CIV y colateral(es) aorto-pulmonar(es) directa(s) o mayor(es), así como las cardiopatías con estenosis de una rama de la arteria pulmonar que incrementa el flujo contralateral.³³

De esta forma podemos concluir, que la HP de las pacientes cardiópatas se clasifica actualmente —según la OMS—, de acuerdo no sólo a dos mecanismos generadores de la misma (cortocircuitos o congestión retrógrada) sino también a otro aún no bien entendido cuya etiología, a la fecha, se considera multifactorial. Así las cosas, si la cardiopatía con cortocircuito cumple el criterio de HP con distribución de flujo sanguíneo equitativo a ambos pulmones, formará parte del grupo 1; en caso de cumplir el criterio y tener un flujo desigual, se ubicará en el grupo 5; las cardiopatía que generan HP poscapilar, por alguna de las causas mencionadas, deberán incluirse en el grupo 2.

1.2.9.1. Clasificación anatómica y fisiopatológica de las cardiopatías con cortocircuito sistémico-pulmonar.

Si bien existen varias formas de clasificar las CC, la de Tynan y Anderson es la que, con mejoras, se mantiene vigente. El llamado análisis segmentario secuencial descansa en dos aspectos muy básicos: todos los corazones tiene tres segmentos y siempre en el mismo orden o secuencia (atrios, ventrículos y grandes vasos). Además, la sangre fluye siempre en este sentido. Los pasos necesarios para clasificar las CC de acuerdo a este abordaje son: 1) situs auricular; 2) la manera como se conecta el segmento (tipo de conexión) auricular con el ventricular; 3) modo de conexión (anatomía de las válvulas de la unión atrioventricular); 4) morfología de los ventrículos (topología ventricular); 5) la relación entre ellos; 6) el tipo de conexión entre el segmento ventricular y grandes vasos; 7) su modo de conexión, y; 8) la relación de los vasos entre sí. Su utilidad a la fecha, se debe no sólo a la lógica de los principios sobre los cuales descansa, sino también al hecho de otorgarle al cardiólogo pediatra una herramienta para diagnosticar en vida, entender la fisiopatología y proponer una alteranativa terapéutica para estos enfermos. Y no sólo eso, también es compatible con los hallazgos morfológicos de los estudios de imagen, el diagnóstico intervencionista, los hallazgos quirúrgicos y la autopsia.¹⁴¹⁻¹⁴⁴

Establecer una nomenclatura para clasificar y codificar las cardiopatías congénitas ha sido un desafío. La Asociación Europea de Cardiología Pediátrica ha dedicado muchos años para finalmente describir con una lista corta y otra larga, el diagnóstico de las cardiopatías congénitas llamado Código Cardíaco Pediátrico Europeo.¹⁴⁵ Esta codificación es mucho más complicada al compararla con la clasificación hecha para las CC con HP. La desigualdad entre la sencilla categorización de ésta contra lo detallado de la codificación de las CC, así como la variedad de factores que afectan los cortocircuitos y su impacto sobre el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la HAP, llevó a la necesidad de crear una subclasificación de las cardiopatías asociadas con cortocircuitos sistémico-pulmonares que tomaran en consideración estos aspectos.¹⁴⁰

Una año después de la publicación del código mencionado, durante la reunión de HP en Venecia (2003), se propuso una subclasificación de la HAP-CC para implementar un lenguaje común capaz de describir las características de cada paciente y definir los elementos de una CC con cortocircuito que tuvieran esas implicaciones sobre el diagnóstico, pronóstico y tratamiento, así como mejorar los registros de los enfermos y facilitar la realización de ensayos clínicos. La tabla 9 muestra esta subclasificación de

los cortocircuitos propuesta en Venecia.⁶⁸ Fue relativamente simple, sobresaliendo cuatro aspectos o factores: tipo de cortocircuito, dimensión, anomalías extracardiacas asociadas y el estado de la corrección quirúrgica; a saber: ^{25,68,90,139}

- a) **Tipo de cortocircuito.** Se crearon tres categorías: simple, combinado y complejo. Un cortocircuito simple se refiere a la existencia de un sólo sitio a través del cual se establece la comunicación sistémico-pulmonar (CIA, CIV, PCA, CATVP sin obstrucción o CAPVP). La HAP y el SE pueden ser causados por CC simples (aproximadamente 30% de los pacientes). Entre éstos, el más frecuente es la CIV, seguido por la CIA y PCA.¹⁴⁶ Se estima que 10% de los pacientes con CIV de cualquier tamaño, mayores de dos años pueden desarrollar SE, comparado con 4 a 6 % de los pacientes con CIA.^{147,148} De los pacientes con grandes defectos, 50% de los que tienen CIV y 10% de los que tienen CIA, y casi todos aquellos con tronco arterioso desarrollarán HP.¹⁴⁹ En pacientes con CIA la incidencia es mayor si la CIA es tipo seno venoso (16%) al compararla con la CIA tipo ostium secundum (4%).¹⁵⁰ Un cortocircuito combinado presenta al menos dos sitios a través de los cuales se realiza el cortocircuito (CIA + CIV, CIA + PCA, CIV + PCA, CIA + CIV + PCA, CATVP sin obstrucción o CAPVP + PCA). Se debe describir el de mayor importancia. Finalmente un cortocircuito complejo implica la existencia de un defecto con cortocircuito bidireccional o mezcla intracardiaca de sangre oxigenada e insaturada (Canal AV, tronco arterioso y corazones atriouniventriculares con flujo pulmonar aumentado o sin estenosis pulmonar).
- b) **Dimensión del cortocircuito.** El desarrollo de la HAP también está relacionado al tamaño del defecto. De hecho, sólo 3% de los pacientes con CIV de tamaño pequeño o moderado desarrollarán HAP.^{151,152} En contraste, pacientes con CIV grande (> 1.5 cm de diámetro) desarrollarán HAP. En los casos de defectos pequeños (CIV < 1cm y CIA < 2 cm de diámetro efectivo, valorado por eco), el papel fisiopatológico exacto del defecto cardiaco en el desarrollo de la HAP no es conocido.¹⁴⁰ Se crearon dos subgrupos de acuerdo a las dimensiones: defectos pequeños (CIA ≤ 2 cm o CIV ≤ 1.0 cm) y grandes (CIA > 2.0 cm o CIV > 1.0 cm).
- c) **Anomalías extracardiacas.** La descripción de anomalías extracardiacas asociadas como el síndrome de Down, es necesario por obvias razones clínicas y pronósticas.¹⁴⁰ En esta categoría sólo se debe hacer la descripción de la anomalía presentada.
- d) **Estado de la reparación.** En algunos pacientes, la HAP severa puede ser detectada después de una corrección exitosa o paliación del defecto cardiaco. En muchos de estos pacientes no está claro si la lesión vascular pulmonar irreversible estaban ya presentes antes de la intervención quirúrgica o si la enfermedad vasuclar pulmonar ha progresado a pesar de la corrección o paliación exitosa.¹⁴⁰ El estado de corrección tuvo tres subdivisiones: no corregido; corregido parcialmente o paliado; y, corregido, sea espontánea o quirúrgicamente.

1.2.9.2. Modificaciones de Lucerna, Suiza a la subclasificación inicial de los cortocircuitos con HAP de Venecia.

Después de Venecia, vino una reunión de los principales expertos a nivel mundial sobre HAP-CC realizada en Lucerna, Suiza en octubre del 2004, para discutir el conocimiento actual sobre ese tópic; un libro publicado en el 2006, fue el vehículo

para dar a conocer los resultados de dicha reunión.²⁵ Se presentó una mejoría a la subclasificación propuesta en Venecia ya que la heterogeneidad de las CC, su complejidad hemodinámica e interacciones fisiopatológicas, requerían una descripción más detallada para definir apropiadamente cada condición.¹⁴⁰ En esta reunión de expertos, se mantuvo la configuración original de Venecia adicionando las características que se consideraron convenientes. También se buscó continuar con el nivel práctico pero adaptado a la complejidad de las cardiopatías. Tabla 18.

Dado que, dentro de los cortocircuitos simples existen diferencias en relación al desarrollo de la HAP (unos sólo generan sobrecarga de volumen y otros de presión y volumen), los cortocircuitos simples se subdividieron en pre y postricuspidéos. En los primeros se produce sobrecarga de volumen en el ventrículo derecho y la circulación pulmonar (CIA, CATVP sin obstrucción y CAPVP). La incidencia de HAP es más baja al compararlos con lesiones postricuspidéas, las cuales producen una combinada sobrecarga de volumen y presión (CIV grandes, PCA). Además de esta modificación, se expandió el grupo de cortocircuitos complejos al anexar la TGA c/CIV sin estenosis pulmonar y/o PCA a las ya existente y crear un subgrupo para “otras” cardiopatías.¹⁴⁰ Dicho de otra manera, la categoría “tipo” continuó con sus tres subcategorías (simple, combinada y compleja); la primera se subdividió en defectos pre (CIA, CATVP sin obstrucción o CAPVP) y postricuspidéos (CIV, PCA) y a la última se le anexó la TGA c/CIV y “otras”.

En relación a la dimensión del defecto, no sólo se limitó al tamaño anatómico, sino también incluyó la repercusión hemodinámica al considerar el gradiente de presión a través del defecto (restrictivo y no restrictivo). Un defecto sin gradiente, induce más repercusión hemodinámica que uno con más gradiente. Se consideró necesario registrar el tamaño y su gradiente, por describir mejor la magnitud del cortocircuito. Así, la característica de la dimensión se subdividió en la hemodinámica y la anatómica.¹⁴⁰

En Venecia sólo se tenían cuatro subcategorías para describir las CC con cortocircuitos. Después de la reunión de Lucerna Suiza, se creó una quinta subcategoría para diferenciarlos: la dirección del cortocircuito y así, poder definir la fisiopatología tipo Eisenmenger (cortocircuito de derecha a izquierda o bidireccional) y distinguirla de aquellos casos con HAP importante pero que aún mantienen el flujo de izquierda a derecha.¹⁴⁰

Las anomalías extracardíacas y estado de reparación se mantuvieron sin modificación. Por último, se sugirió que la descripción de cada paciente no debe limitarse a describir la subclasificación, sino también conviene agregar la clase funcional, parámetros hemodinámicos, hematocrito, saturación arterial y la capacidad funcional con la caminata de 6 minutos o prueba de esfuerzo.¹⁴⁰

A pesar de todo el trabajo realizado, la aplicación de esta subclasificación en la práctica diaria, tenía poca resonancia. Por tal motivo, en febrero del 2008, van Albada ME y Berger RMF, publicaron un artículo en el cual resaltaban y fundamentaban la necesidad de subclasificar los enfermos con HAP-CC dada la complejidad de la anatomía y comportamiento hemodinámico tan dispar dentro del grupo, proponiendo un revisión mínima indispensable de las características necesarias que permitan definir un diagnóstico, pronóstico y sus implicaciones terapéuticas.¹³⁹ Su propuesta coincidía, en su mayor parte, con la de Lucerna, Suiza del 2006.¹⁴⁰ El orden difiere un poco. En cuanto al tipo o localización del cortocircuito lo dividieron sólo en pretricuspidéico (CIA y CAPVP) y postricuspidéico (CIV, PCA y corazones funcionalmente univentriculares). Propusieron cuantificar la dimensión del defecto a través de la obtención de la relación entre flujo pulmonar y sistémico (Qp/Qs) más que medir el

tamaño del defecto; también consideraron evaluar la restricción al flujo. En relación al estado de reparación, prefirieron describir la existencia o no de una fístula sistémico-pulmonar, así como de un bandaje arterial pulmonar en lugar del término “corrección parcial”. En las anomalías extracardiacas incluyeron no sólo los síndromes y anomalías cromosómicas, también cualquier otra alteración que incremente por sí misma la PAP (alteraciones de la vía aérea, desórdenes del metabolismo, entre otros). Además, agregaron un aspecto no incluido en la clasificación de Lucerna, Suiza al que denominaron “anomalías cardíacas asociadas”. Éstas las dividieron en tres grupos: a) las que afectan la hemodinámica de la arteria pulmonar (estenosis pulmonar); b) las que afectan la llegada de las venas pulmonares al VI (estenosis mitral o atrio izquierdo dividido), y; c) las que afectan la función del VI y/o su gasto cardíaco.¹³⁹ Tabla 20. Una comparación de esta evolución de la clasificación de los cortocircuitos puede verse en el editorial de Beghetti.¹⁵³ Tabla 21.

A pesar de las sugerencias hechas por los holandeses,¹³⁹ en ese mismo año (2008) el Dr Nazzareno Galiè y cols. publican una actualización del manejo de la HAP-CC y el SE. El escrito inician explicando la clasificación de la HP y la subclasificación de la HAP-CC, a la cual no hizo cambio alguno a la publicada en el 2006.^{90,140} Esta idea se plasma en la reunión de Danna Point en el 2009 con un sólo cambio, en la evaluación hemodinámica de la dimensión, se sugiere medir el Qp/Qs.⁷⁵ Tabla 12. Por último, en Nice, Francia, ya no se menciona nada al respecto de esta subclasificación de los cortocircuitos.^{33,102}

1.2.9.3. Clasificación fisiopatológica o clínica de los cortocircuitos sistémico-pulmonares

El editorial de Schulze-Neick y Beghetti,¹⁵³ muestra un acuerdo con las consideraciones hechas para una subclasificación de los cortocircuitos propuesto por Albada y Berger,¹³⁹ pero presentan una idea original y práctica de cómo clasificar todas las cardiopatías congénitas con HAP. Los autores¹⁵³ mencionan que ni la anatomía sola, ni los factores hemodinámicos de forma individual predicen adecuadamente el desenlace de la HAP en pacientes con CC y los resultados varían ampliamente dependiendo de la institución, médico tratante y los pacientes por sí mismos. Se necesitan tomar todos estos aspectos en consideración cuando se decide optimizar la estrategia terapéutica. En cambio, hacen ver que la pura alternativa de la cirugía de los corazones malformados, sea corrección total, paliativa (disminución de carga al pulmón) o incluso dejar fuera de tratamiento quirúrgico a los pacientes, crea escenarios clínicos con diferentes condiciones fisiopatológicas que pueden agruparse en siete categorías. Esto es porque las diferentes condiciones fisiopatológicas que resultan de corregir (total o parcial) o no corregir la cardiopatía podrían dominar el estado clínico, su destino y la respuesta al tratamiento a un grado más importante que la sola HAP concomitante o los factores antes mencionados. ¿Cuáles son estos estados fisiopatológicos o clínicos especiales?

- a) **Cortocircuito signifactivo.** Grupo de pacientes que simplemente necesita cirugía, como opuesto aquellos pacientes que no tiene aún la típica fisiología del paciente con Eisenmenger, pero podrían ser todavía operables si su resistencia vascular pulmonar fuera más baja. Actualmente este subgrupo es muy importante, ya que la EVP podría progresar a pesar de una cirugía exitosa.
- b) **Fisiología tipo HAPI.** Pacientes con hemodinámica similar a la HAPI, específicamente aquellos con insignificante cortocircuito, quienes no han sido

sometidos a corrección quirúrgica, o aquellos quienes se han operado pero han quedado con una lesión residual mínima.

- c) **HAP debida a HVP pasada o presente.** Grupo de pacientes en quienes el lado arterial del árbol vascular pulmonar ha desarrollado algún grado de enfermedad, como reacción a la HVP, la cual existió en el pasado (lesiones obstructivas sobre el lado izquierdo del corazón con reparación exitosa). O el cual es un problema en curso o desarrollo (enfermedad miocárdica izquierda con presión al final de la diástole incrementada).
- d) **Fisiología tipo Eisenmenger.** La fisiología de Eisenmenger constituye una cuarta entidad con su propia consideración fisiopatológica importante.
- e) **Fisiología tipo Fontan.** Aquellos con circulación tipo Fontan representan un 5to grupo con una fisiología muy frágil y específica. En estos pacientes, como en los otros grupos, el incremento en la RVP lleva por último a la falla de la circulación.
- f) **HAP unilateral.** Un grupo formado por aquellos enfermos con formas inusuales de malformaciones congénitas que producen HAP unilateral, principalmente debido a los cortocircuitos quirúrgicos (FSP unilateral), arterias colaterales sistémico-pulmonares, anomalías de la arteria pulmonar derecha o izquierda.
- g) **Árbol arterial hipoplásico.** Pacientes con RVP incrementada debido a una hipoplasia del lecho vascular pulmonar, en quienes la terapia vasodilatadora pulmonar podría ser explorada en ausencia de cualquier otra opción terapéutica.

Así, clasificando estos grupos de acuerdo a su fisiopatología subyacente, la tabla 21 muestra sus elementos comunes que determinan el curso clínico y el potencial para discusiones respecto a posibilidades de tratamiento. Esta nueva clasificación sugerida, a primera vista, podría parecer fuera de lugar con la clasificación propuesta de Evian y Venecia, como lo es el grupo con la circulación tipo Fontan, los cuales no representan pacientes con HP de acuerdo con la definición clásica y hemodinámicamente simple de una RVP de más de 3 UW/m^2 , o una PAPM de más de 25 mmHg. Cuando se examina más estrechamente, sin embargo, se hace muy evidente que este grupo inequívocamente necesita ser parte de esta clasificación, aún cuando una mínima elevación de la RVP causa un problema muy relevante, el cual es fisiopatológicamente análogo con aquellos pacientes con HAP severa clásica y resulta en consecuencias similares, tanto en síntomas, y más probablemente en terapia médica necesaria.

Una clasificación es un instrumento con el cual se trabaja. Todas las clasificaciones deben ser un elemento de simplificación, lo que implica un sesgo específico y alguna debilidad. Se necesita soportar el paso del tiempo para saber si ha sido exitosa. Si lo es, proveerá una herramienta muy útil para la investigación, uso clínico y, por último, beneficio a los pacientes. Eventualmente encontrará su lugar en recomendaciones oficiales, tales como lineamientos para el tratamiento.

La primera aceptación, aunque parcial, la encontramos en la publicación de Nazzareno Galie⁹⁰ quien reconoce que la clasificación patológica y fisiopatológica permite una descripción precisa de los cambios anatómicos y hemodinámicos causados por el cortocircuito sistémico-pulmonar que llevan a generar HAP, pero podría ser muy complejo para usarse en la práctica clínica cotidiana. A pesar que el

cuadro clínico de estos pacientes representa un continuo de posibilidades, reconoció tres fenotipos bien definidos. Tabla 19.

- 1) **Síndrome de Eisenmenger.** El cuadro clínico clásico del SE incluye todos los cortocircuitos sistémico-pulmonares causados por grandes defectos que llevan a un marcado incremento en la resistencia vascular pulmonar la cual llega a ser similar a la RVP resultando en un cortocircuito bidireccional o invertido. Usualmente después del nacimiento un periodo de falla cardíaca derecha, el cual eventualmente revierte es detectado. Los cortocircuitos posttricusúpidos son el más frecuente defecto en estos pacientes y hay involucro múltiple a órganos.
- 2) **HAP-CC.** Estos enfermos pueden tener defectos septales de moderados a importantes, el incremento de las RVP es de leve a moderado, el shunt a través del defecto se mantiene de izquierda a derecha, ni la cianosis está presente al reposo (Sat O₂ > 90%). El defecto pretricusúpido es el más frecuente.
- 3) **HAP con defectos septales pequeños.** Pacientes con HAP con defectos septales pequeños (generalmente CIV < 1 cm y CIA < 2 cm). El cuadro es muy similar al de la HAPI; la cianosis, si está presente, es leve y no hay involucro multiorgánico. Parecería un traslape entre HAPI y HAP-CC, lo importante es que el defecto cardíaco no explica la elevación de la PAPm.

En los ensayos clínicos, cuando se incluyen pacientes con SE y aquellos con HAP-CC, en general las dos quedan definidas como HAP-CC, mientras que la HAP asociada a defectos pequeños podría estar incluida como parte del grupo de HAPI.

De esta manera, a los siete fenotipos reconocidos por Beghetti, fueron reducidos a tres en la publicación de Nazzareno Galie.⁹⁰ Tabla 19. Posteriormente en Dana Point (2008) se actualizó esta clasificación y de tres se crearon 4 categorías: a) SE; b) HAP-CC; c) HAP con defectos pequeños, y; d) HAP después de una cirugía correctiva. Es muy poco lo que se menciona de este último fenotipo, el cual se considera corresponde aquellas cardiopatías congénitas que han sido corregidas quirúrgicamente, pero la HAP se mantiene presente posterior a la cirugía o recurre varios meses o años después del acto quirúrgico en ausencia de lesiones residuales significativas.^{12,75} Tabla 13. Para la reunión de Nice, Francia, se mantuvo la estructura general de esta subclasificación con sus cuatro categorías, pero se hicieron algunos ajustes a los nombres de tres de ellas: a) la categoría SE, no se modificó; b) la segunda categoría llamada HAP-CC, se modificó por el de cortocircuitos de izquierda a derecha (incluía los corregible y no corregibles); c) la tercera categoría se llamó HAP con enfermedad cardíaca congénita coincidental; y, d) a la última se le etiquetó como HAP posoperatoria.¹⁰² Tabla 15. Esta misma subclasificación se encuentra en la publicación de HP pediátrica de la misma reunión de Nice, Francia.³³

1.2.9.3. Clasificación de Panamá. Otra manera de agrupar la EVHPP

La clasificación actual de la HP de la OMS ha contribuido en gran medida al entendimiento de la enfermedad vascular pulmonar permitiendo ensayos clínicos y mejorando nuestro entendimiento de la enfermedad cardíaca congénita en los adultos sobrevivientes. Sin embargo, esta clasificación no es fácilmente aplicable a los niños con HP. Por lo tanto, un nuevo sistema de clasificación se propuso basado completamente en la práctica clínica.^{138,154}

Esta nueva clasificación de la EVHP surge en el año 2011, realizada por el equipo de trabajo del Instituto de Investigación Vascular Pulmonar (PVRI, por sus siglas en inglés: Pulmonary Vascular Research Institute) en su reunión efectuada en Panamá. Si nos ubicamos en aquél momento, las cosas estaban así: la clasificación clínica de la HP había atravesado por una serie de cambios desde la primera propuesta en 1973 por la Conferencia Internacional de la OMS sobre HPP³ hasta la de Dana Point en el 2008.⁷⁵ La clasificación inicial designó sólo dos categorías, la HPP y HPS, dependiendo de la presencia o ausencia de causas o factores desencadenantes. Veinticinco años después, un segundo Simposium Mundial de HP se realizó en Evian, Francia.⁶⁷ Basados en las investigaciones que hasta ese momento existían y los avances importantes en el entendimiento de la HP, se creó una nueva clasificación, cuyas categorías compartían características clínicas e histopatológicas similares. La clasificación se expandió de dos a cinco grupos, siendo el grupo llamado HAP el más estudiado.⁶² Mínimos cambios sufrió en la reunión de Venecia, Italia⁶⁸ y un poco más se presentaron en Dana Point, California en el 2008.⁷⁵ Esta clasificación y sus modificaciones han permitido llevar a cabo ECCs en pacientes que comparten su fisiopatología, lo que abrió la puerta para la autorización de ocho medicamentos aprobados para el tratamiento de la HAP en adultos.¹⁵⁴

1.2.9.3.1. Limitaciones de la clasificación clínica de HP de la OMS en pacientes pediátricos.

Así se encontraban las cosas y aunque la clasificación nunca fue limitada al grupo de adultos, utilizarla en todos los pacientes pediátricos podía ser menos que ideal. Razones para ello incluyen varios aspectos, algunos únicos de la HP durante la infancia:^{138,154}

- a. **Factores de riesgo no considerados.** Aún cuando la EVHP puede presentarse en la infancia o la adolescencia, podría estar relacionada con eventos perinatales o iniciar en dicho periodo (fetal, neonatal o postnatal). Cuando la EVHP inicia in útero puede producirse por un mal desarrollo del parénquima pulmonar o hipoplasia del mismo, dependiendo del momento de inicio, los cuales pudieran persistir y así generar una mala adaptación en la vida posnatal inmediata o ser terreno fértil para desarrollar la EVHP en la etapa de lactante, adolescente o adulto. Dado que, los orígenes perinatales de la hipertensión arterial sistémica y la enfermedad coronaria en el adulto son ahora bien reconocidos,¹⁵⁵ el inicio fetal de la EVHP podría no sólo ser importante en la etapa pediátrica sino también en la del adulto, en quienes sus antecedentes perinatales pudieran favorecer su desarrollo. Dado que, el origen fetal de la EVHP (mala adaptación, mal desarrollo o hipoplasia pulmonar) y la importancia que puede tener durante el desarrollo en el niño y el adulto, ha recibido poca atención, estos mecanismos importantes en la generación de EVHP, han quedado excluidos de la clasificación de la OMS, desde Evian hasta Dana Point —la última clasificación existente en aquel momento—. Cada vez más niños con variadas formas de EVHP están llegando a la etapa del adulto acompañado de dichas alteraciones presentes desde el perinato. Por último, hay factores de riesgo que pueden ser significantes en el adulto y podrían no serlo en el niño.
- b. **Heterogeneidad de factores.** La clasificación de Dana Point no considera la posibilidad que varios factores contribuyan a la EVHP en la etapa pediátrica. Por ejemplo, se puede encontrar un niño prematuro,

con una anomalía genética o cromosómica, con un defecto cardíaco congénito, así como una apnea obstructiva y una enfermedad del parénquima pulmonar.

- c. **Extrapolación inconveniente.** Las recomendaciones actuales para el tratamiento de la HP en pediatría comenzaron siendo una extrapolación de los lineamientos para el tratamiento de la HAP en el adulto (basada en la evidencia). Aunque no hay razón para creer que no puedan ser útiles en los niños, la dosificación y sus efectos a corto, mediano y largo plazo son desconocidos, incluyendo efectos potenciales sobre el crecimiento y desarrollo, los cuales no hay manera de extrapolar de los adultos. El niño no es un “adulto pequeño”.
- d. **Subclasificación inadecuada.** La subclasificación de los defectos cardíacos congénitos de la clasificación de Dana Point podrían ser menos que convenientes en todos los niños. Por ejemplo, un defecto de 1 cm, podrían ser pequeño en un adulto o adolescente, pero muy grande en un lactante. Sin embargo, sí es necesario definir tan preciso como sea posible el defecto cardíaco congénito. Es recomendable que la subclasificación clínica de la HAP-CC sean incluidos en los niños con cardiopatías congénitas.

A pesar de toda esta lista de limitaciones, la clasificación de Dana Point continuó y siguió siendo invaluable en el avance, entendimiento y tratamiento de la HP. ^{138,154}

1.2.9.3.2. Objetivos de la clasificación de Panamá.

Así, no hay duda que la clasificación de Dana Point, que en ese momento era la última, tenía limitante para clasificar la EVHP en pediatría. Desde la reunión del PVRI en Lisboa, 2010, se vio la necesidad de desarrollar un nuevo sistema para clasificar la EVHP en pediatría. En el 2011, el grupo de trabajo de dicho Instituto desarrolló una nueva clasificación de la EVHP, llamada Clasificación de Panamá. ¹³⁸

El sistema propuesto está basado totalmente en la práctica clínica, no se diseñó para tratar a los enfermos o servir de guía terapéutica. La utilidad de un sistema de clasificación descansa en su capacidad para darle sentido a las observaciones en cada niño que se valora, lo suficientemente estructurada para una clara clasificación, pero flexible para permitir la inclusión de ideas no descubiertas, algo así como la tabla periódica. Los objetivos de esta nueva clasificación fueron los siguientes:

1. Crear una clasificación que incluya e identifique todos los desórdenes pediátricos que desarrollan EVHP
2. Mejorar la estrategia diagnóstica
3. Promover una apropiada investigación clínica
4. Mejorar el entendimiento de la patogénesis, fisiología y epidemiología de la enfermedad
5. Guiar el desarrollo de modelos de la enfermedad en animales y estudios de laboratorio.
6. Fuente para la enseñanza de la EVHP

1.2.9.3.3. Esquema global de la clasificación de Panamá.

La clasificación de Panamá reconoce el valor de la clasificación de Dana Point, de hecho hay elementos que se dejaron indemnes. Se trata más de una expansión de la clasificación de Dana Point, que de una exclusión de la misma. Como se mencionó, la clasificación de Panamá hace mucho hincapié en los conceptos de mala adaptación perinatal, mal desarrollo e hipoplasia pulmonar, como factores causales de HP en pediatría. Se destaca la importancia de síndromes cromosomales, genéticos y malformaciones congénitas múltiples en la presentación de la EVHP pediátrica.

Se ha preferido el empleo del término EVHP pediátrica al de HP, para excluir pacientes con HP pero sin una RVP elevada. Esto ocurre en grandes cortocircuitos sistémico pulmonares con RVP normal. Estos niños no requieren de un medicamento para el manejo de la HP, sino más bien un cierre adecuado y oportuno del defecto. Sin embargo, no se quiso dejar fuera a los pacientes con fisiología univentricular quienes podrían tener un cuadro clínico sugestivo de elevación de la RVP, aunque su PMAP fuera < 25 mmHg. Así, se sugiere que la EVHP sea definida como una PMAP > 25 mmHg y un IRVP $> 3UW/m^2$, y en estos enfermos con un gradiente transpulmonar (GTP) > 6 mmHg (PMAP – PAI) aunque la PMAP que le acompañe sea < 25 mmHg. Se reconoce que esta última definición tiene limitaciones cuando el flujo sanguíneo pulmonar está disminuído. También se sabe que el flujo sanguíneo pulmonar podría ser difícil de estimar después de una anastomosis cavo pulmonar, debido a las múltiples fuentes de flujo sanguíneo pulmonar. Para hacer un diagnóstico diferencial con la HP-ECI, deben medirse la PCP, PAI o PD₂VI y obtenerse el GTP.¹³⁸

Los autores reconocen que no hay ningún estudio epidemiológico que haya incluido todos los datos de esta nueva clasificación. Hasta donde se sabía, los reportes a esa fecha habían excluído una u otra categoría de las presentadas en la clasificación de Panamá.¹³⁸

Los autores enfatizan que desean proveer una clasificación clínicamente útil, la cual permita la categorización de pacientes con causas multifactoriales de la EVHP, especialmente cuando se asocie a anormalidades sindromáticas o cromosómicas. Para mostrar cómo la clasificación considera la heterogeneidad de la EVHP, se incluyó la posibilidad que una enfermedad o condición pudiera aparecer en diferentes categorías. Por ejemplo, la enfermedad de células enfermas, síndrome de cimitarra o antifosfolípido que podrían causar diferentes tipos de EVHPP.^{138,154}

Para terminar, se recalca que esta nueva propuesta no fue diseñada exclusivamente como guía terapéutica, que la clasificación busca incluir categorías no descubiertas de la enfermedad o mecanismos no conocidos y, desafortunadamente en la comunidad de la cardiología pediátrica, el término cardiopatía con HAP, no implica necesariamente una HP con RVP incrementada.^{138,154}

1.2.9.3.4. Categorías de la clasificación de Panamá

La EVHP pediátrica se dividió en 10 categorías, listadas en orden de frecuencia y presentación en la práctica clínica. Tabla 23 y 24.

Categoría 1. Patología prenatal que afecta el desarrollo del pulmón. Tal vez la más sorprendente diferencia entre el inicio de la EVHPP en el adulto y en la etapa pediátrica es que, la vasculatura pulmonar, mientras está creciendo y madurando durante la vida fetal, neonatal y neonatal tardía se ve expuesta a insultos patológicos y ambientales. Esto puede ocasionar un mal desarrollo, mala adaptación o detención del

crecimiento. Los intentos naturales para recuperarse de estos insultos podrían ser afectados por las señales durante el desarrollo o maduración en curso, lo cual podría determinar una secuela diferente en el adulto que se expone a insultos similares. La unidad vascular pulmonar, está compuesta de alveolos, bronquiolos, capilares arteriolas, vénulas y canales linfáticos y el desarrollo de cada uno, depende del desarrollo de los demás.¹⁵⁶ Así, la enfermedad de un elemento de la unidad vascular-pulmonar podría afectar los otros componentes. Ejemplos, la HPPRN, la displasia broncopulmonar (DBP) y la displasia alveolo-capilar con mal alineamiento de las venas pulmonares.¹⁵⁷

En útero, la circulación pulmonar fetal está caracterizada por una alta presión de la arteria pulmonar y marcada elevación de la RVP. En las primeras horas después de nacer, eventos respiratorios y circulatorios dramáticos causan una vasodilatación pulmonar y una favorable remodelación del lecho vascular pulmonar, lo cual reduce la RVP y lleva a un incremento del flujo sanguíneo pulmonar. Si la transición se lleva a cabo con éxito, la PMAP disminuye en las primeras tres semanas de vida a 10 o 20 mmHg, similar a los niveles del adulto.¹⁵⁸ En el niño joven, el IRVP es similar al del adulto.¹⁵⁹ A pesar de esta adaptación fisiológica con reducción de la RVP, la apariencia de la ultraestructura de las células del músculo liso no se parece a la del adulto hasta cerca de los 2 años de edad.¹⁶⁰ Los factores de crecimiento fetal podrían influir en la forma y función de la vasculatura pulmonar posnatal.¹⁶¹

Muchos neonatos con EVP, podrían tener un origen fetal. En particular la asociación entre pre-eclampsia y DBP,¹⁶² y desórdenes asociados con hipoplasia pulmonar y enfermedades asociadas con EVP in útero.^{157,163-165} La hipoplasia pulmonar resulta de una detención en el crecimiento y es un concepto importante en cualquier clasificación de la EVHP en el neonato. La EVHP podría presentarse en pacientes con estas condiciones (variados grados de hipoplasia pulmonar). Ha sido bien documentado en cardiopatías congénitas,¹⁵⁶ hernia diafragmática congénita¹⁶⁶ y síndrome de Down.^{167,168} También es relevante que la alveolización y desarrollo vascular pulmonar podrían continuar durante los primeros 8 años de vida.¹⁵⁶ La tasa de crecimiento y cambios del área de sección transversal del lecho vascular pulmonar durante el nacimiento y los primeros años de vida, se desconoce. La hipoplasia pulmonar se ha encontrado en el 10% de las autopsias de neonatos y más del 50% de los neonatos con alguna anomalía congénita.^{168,169} Es posible que los diferentes insultos posnatales del lecho vascular pulmonar aún iniciando en la etapa adulta sean más frecuentes si se tiene un área de sección transversal menor a la percentila tres. Así la probabilidad de desarrollar HP a través de la vida pudiera estar relacionada con el área de sección transversal del lecho pulmonar con el que se nace. Un balance entre el área de sección transversal del enfermo y las áreas dañadas por los diferentes insultos genéticos, epigenéticos o ambientales, determinarían la aparición de HP.

Categoría 2. Mala adaptación de la vasculatura pulmonar. Esta categoría contiene exclusivamente el síndrome de HPPRN. Hay considerables debates de los orígenes de esta enfermedad, la cual puede iniciarse desde la etapa uterina.¹⁷⁰ Las observaciones de los neonatos con HPPRN, quienes mueren pocos días después de haber nacido, tienen signos patológicos de EVP crónica, sugiriendo que los eventos in útero podrían tener un papel importante en este síndrome.¹⁷⁰⁻¹⁷² Estímulos intrauterinos durante la etapa tardía del embarazo, tales como flujo sanguíneo anormal, cambios en el sustrato, disponibilidad de hormonas al pulmón, hipoxia crónica, hipertensión sistémica crónica, inflamación u otros, podrían potencialmente alterar la estructura y/o función vascular pulmonar contribuyendo a presentar anomalías de la adaptación pulmonar. Parece probable que conforme los mecanismos de la HPPRN lleguen a entenderse mejor, podría ser necesario revalorar

la clasificación. Sin embargo, al momento actual se considera que la HPPRN es un desorden en la transición de la vida intra a la extra uterina.¹⁷³⁻¹⁷⁹

Los neonatos que nacen a grandes alturas, necesitan más tiempo para adaptarse a la vida extrauterina, algunos de ellos requieren oxígeno suplementario durante una pocas semanas. La presión pulmonar se mantiene elevada para la edad a valores específicos de altura sobre el nivel del mar. Hay un retraso en la remodelación arterial pulmonar después del nacimiento en aquellos que viven a grandes alturas.¹⁸⁰ Se sabe que la HPPRN es una enfermedad de los primeros 30 días de vida y usualmente se presenta pocos días después del nacimiento y se propone que si la sintomatología se presenta después de la primera semana del nacimiento, la etiología no sería la HPPRN.

Categoría 3. Enfermedad cardiovascular pediátrica. Podría ser la principal alteración causante de EVHPP.^{129,181,182} La lista de anomalías y enfermedades es más completa en esta sección que la de Dana Point, en lo que atañe a los corto circuitos.^{139,153,183,184}

La interacción de cardiopatía congénita y factores genéticos a menudo hace difícil clasificar la causa de la EVHPP con certeza. Por ejemplo, ¿dónde deberíamos clasificar a un niño con canal AV y mutación BMP2? Según los autores, la clasificación permitirá que se aclare en el futuro conforme se hallen ligas entre la genética y la EVHP con las cardiopatías.

La EVHP persistente o tardía que se presenta posterior al intercambio funcional a nivel atrial o anatómico a nivel arterial para la transposición de grandes arterias con septum intacto, es reconocida cada vez con más frecuencia, por lo que se especifica esta condición en la clasificación.¹⁸⁵⁻¹⁸⁷

El SE clásico es bien reconocido como un desorden multisistémico, sin embargo, la diferenciación entre simple y complejo es en la clínica, extremadamente importante para la supervivencia y la clase funcional.¹⁴⁶ Algunos estudios han sugerido que el niño con SE tiene un declive clínico más rápido que el adulto.¹⁸⁸ Hay un interés creciente en los niños con corto circuito reparado con HP persistente o recurrente porque es peor que los pacientes con SE o HAPI.¹²⁹ Es por lo tanto probable que este grupo requiera redefinirse en el futuro.

La categoría titulada hipertensión venosa pulmonar, incluye a las cardiomiopatías tanto adquiridas como congénitas.^{189,190}

La EVHP que sigue a la corrección univentricular requiere las siguientes observaciones: El uso de agentes específicos para la HP es amplio en el tratamiento de niños y adultos posoperados de cirugía de Glenn o Fontan. Datos preliminares del registro español indican que el 14% de los niños que reciben sildenafil o bosentan tiene una fisiología univentricular. La interacción de la circulación pulmonar y sistémica cuando ambas circulaciones son manejadas por un solo ventrículo es compleja y la RVP juega un importante papel fisiopatológico.¹⁹¹⁻¹⁹³ Recientes estudios han sugerido que la intolerancia al ejercicio,^{194,195} la bronquitis plástica,^{196,197} y la enteropatía perdedora de proteínas¹⁹⁸ podría ser debido en parte a una RVP incrementada.^{192,199}

Exposición a la hipoxia hipobárica y cardiopatía congénita. Se incluyó enfermedad cardíaca congénita a grandes alturas bajo la categoría 9, porque las grandes alturas podrían afectar la incidencia y anatomía del conducto arterioso.²⁰⁰ Esto también concierne a los niños con trisomía 21 a esas alturas. Además, las pruebas de

reactividad vascular pulmonar (incluyendo pruebas de hiperoxia prolongada) y criterios de manejo, podrían diferir con los empleados a nivel del mar.^(26,180,200,202-204)

Categoría 4. Displasia broncopulmonar (DBP). Esta alteración es la más frecuente en los recién nacidos prematuros ventilados mecánicamente (12% de los nacimientos son prematuros), causando problemas cardiorrespiratorios y cada vez se convierte más en un problema en la etapa del adulto.^{205,206} La DBP es un desorden complejo, mucha más que una enfermedad crónica del parénquima pulmonar, secundaria a la ventilación mecánica empleada en estos pacientes. La DBP está caracterizada por una detención del crecimiento pulmonar (alveolar y vascular),²⁰⁷⁻²¹⁰ que a menudo tiene su origen prenatal.¹⁶²

Categoría 5. EVHP aislada o HAP aislada. Esta categoría es igual a la de Dana Point.^{211,212} Sin embargo, se sugiere que el término idiopático sea reservado para aquellos casos verdaderamente idiopáticos. Es decir, aquellos que no estén asociados a ninguna anomalía genética, cromosómica, medicamentos o tóxicos.²¹³

Algunos medicamentos reportados que causan HP en niños (debido a que se usan poco en pediatría) son diferentes o menos validados que los descritos en los adultos.²¹⁴⁻²¹⁹

Categoría 6. HP multifactorial asociada con síndromes o malformaciones. se reconoció que los niños que nacen con malformaciones congénitas a menudo sufren de EVHP debido a un conjunto de factores contribuyentes. Ejemplos son CHARGE, VACTERL, síndrome de Down o Di George.⁽²²⁰⁻²²⁴⁾ Además, la EVHP secundaria a cortocircuitos puede ser más rápidamente progresiva en los pacientes con síndromes genéticos.²²⁵

Categoría 7. Enfermedad pulmonar pediátrica. La co-existencia de ciertas enfermedades pulmonares con la hipoplasia pulmonar es reconocida cada vez más en los niños. La clasificación de la enfermedad pulmonar intersticial también sugiere que la hipoplasia pulmonar y la detención del crecimiento son hallazgos comunes de un número de enfermedades pulmonares intersticiales de la infancia.¹⁶⁴ La hipertensión pulmonar tiene un profundo impacto sobre el desenlace de las enfermedades pulmonares intersticiales.¹⁶⁴ Causas genéticas de la enfermedad pulmonar están reconocidas y podrían tener un impacto sobre la vasculatura pulmonar prenatal.

Categoría 8. Enfermedad tromboembólica pediátrica. Hay una baja incidencia de HP debida a enfermedad tromboembólica en el niño comparada con el adulto. Las condiciones asociadas con el tromboembolismo pulmonar en el niño son diferentes a la de los adultos.^(226,227) Aunque opciones quirúrgicas para la HP tromboembólica crónica han sido menos bien exploradas en los niños, el éxito del tratamiento quirúrgico de esta enfermedad en los adultos, debería fomentar considerarla como una alternativa en ciertos casos en la población pediátrica.^(228,229)

Categoría 9. Hipóxica hipobárica pediátrica. El equipo de trabajo con más experiencia clínica trabajando con la HP debida a vivir a grandes alturas (hipoxia hipobárica) consideró que habían evidencia suficiente como para separarla del resto de las categorías. Estas diferencias incluyen hipoxia en ausencia de enfermedad pulmonar junto con diferentes aspectos y estrategias de tratamiento.^(26,28,180,201,203-204,230-238)

Categoría 10. EVHP asociada con enfermedades sistémicas. Aquí hemos listado desórdenes los cuales podrían ser complicados por o asociados con HP como la insuficiencia renal crónica.⁽²³⁹⁻²⁴⁵⁾ Se hace ver que hay aspectos únicos de

enfermedades pediátricas como la hipertensión portal extrahepática, lo cual podría ocurrir secundario a una trombosis de la vena portal debido a la colocación de una línea umbilical y ser pasada por alto por la presencia de pruebas de función hepática normales.

Podemos concluir que la clasificación de Panamá de la EVHP es muy completa por incluir alteraciones que se presentan desde la etapa temprana del neonato hasta la adolescencia. Dicha forma de categorizar la EVHP recalca la importancia de factores prenatales y perinatales, incluyendo el mal desarrollo y la hipoplasia pulmonar, que podrían contribuir a su aparición. Se prefirió definir EVHP en lugar de HP. Fue definida como una PMAP > 25 mmHg con IRVP > 3 UW/m² para la circulación biventricular; en caso de fisiología univentricular (Glenn o Fontan) se propuso utilizar el IRVP > 3 UW/m² o un gradiente transpulmonar > 6 mmHg aunque la PMAP sea < 25 mmHg. Para incluir todos los casos con EVHP se dividió en 10 categorías, con base en la práctica clínica. A primera vista parece una calificación muy extensa y difícil de manejar. Sin embargo, al entenderla, se da uno cuenta de la claridad que implica. En la clasificación de Panamá hay traslape —lo que no sucede con la de Dana Point— ya que los pacientes tienen factores genéticos, epigenéticos, ambientales y otros aún desconocidos que disparan el desarrollo de la enfermedad vascular hipertensiva pulmonar. Así un paciente con HAPI puede tener otras agravantes como EPOC y falla diastólica del VI. Condiciones multifactoriales pueden estar en juego en los pacientes de todas las edades. Las alteraciones durante la formación in útero o durante el desarrollo posnatal pueden agregarse al espectro multifactorial de los adultos. Si esto afecta la respuesta a diferentes tratamientos requiere de más estudios.

La calificación no es perfecta, su valor dependerá sí y solo sí le es útil al clínico y le permita hablar un sólo idioma. Indudablemente la clasificación deberá sufrir modificaciones, si no se presentan, la clasificación no habrá sido exitosa.

1.2.9.4. Empleo de la clasificación clínica OMS para HP.

La HAP pediátrica es una enfermedad fatal, la cual requiere tratamiento con medicamentos específicos. Esto está en contraste con otras subclases de HP pediátrica, en las cuales la liberación de la condición subyacente es el objetivo más importante. La clasificación de la OMS ha demostrado su utilidad para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con HP, debido a que el pronóstico y las estrategias de tratamiento principalmente dependen de la subclase de HP. Por lo tanto es indispensable diagnosticar las condiciones asociadas con precisión, para valorar su participación en el desarrollo de la HP y, subsecuentemente clasificar la HP adecuadamente. Sin embargo, existía ningún estudio que describiera la complejidad del proceso diagnóstico para clasificar la HP adecuadamente. Los datos sobre la presentación clínica de la HP pediátrica eran escasos y estaban limitados a estudios sobre el desenlace del niño después del tratamiento con ciertos medicamentos. La información meticulosa acerca del proceso diagnóstico antes de comenzar el tratamiento, no existía.^{129,246-248}

El año 2009 aparece la primera publicación cuyo objetivo era describir la presentación clínica de la HP pediátrica en una cohorte de niños vistos en un centro de referencia nacional para la atención de los pacientes pediátricos con HAP y mostrar lo intrincado de cómo clasificar la HP empleando la clasificación de la OMS.²¹³

El estudio consistió de una cohorte de 63 niños (de 1993 al 2007) referidos a ese centro por la sospecha de HAP. Todos los pacientes se sometieron a un abordaje diagnóstico de HAP. La respuesta vasodilatadora pulmonar fue realizada empleando

oxígeno inhalado, óxido nítrico y/o prostaciclina. Los respondedores fueron identificados de acuerdo a los criterios definidos por Barst.²⁴⁹ El diagnóstico de HP se realizó a través de un cateterismo cardíaco derecho (PMAP > 25 mmHg con PCP < 15 mmHg) en 57 pacientes. En los 6 restantes el cateterismo no se realizó. En 3 pacientes se utilizaron los criterios ecocardiográficos de McQuillan.²⁵⁰

Las condiciones asociadas a HAP halladas en el estudio fueron: cardiopatías congénitas en 40 pacientes (63%), problemas respiratorios y/o hipoxemia en 17 pacientes (27%), enfermedad del tejido conectivo en 2 pacientes (3%) y ETEC en 1 paciente (2%). En 18 enfermos (29%), ninguna condición asociada fue identificada, por lo que se clasificaron como HAPI.

De los pacientes con más de 1 condición asociada fueron clasificados de acuerdo a la condición asociada que se juzgó era la explicación principal de la HP. En 11 de los 45 enfermos (25%), en quienes se había detectado al menos una condición asociada, la HP no pudo ser explicada por estas condiciones, aunque no se pudo descartar que la progresión de la enfermedad pudiera ser favorecido por ellas. Por lo tanto, se consideró que una enfermedad vascular pulmonar intrínseca estaba presente, así estos enfermos se les clasificó como HAPI-like.

De los 40 enfermos con cardiopatía, 27 sólo tuvieron la cardiopatía y 13 tenían además patología respiratoria. De los 27 enfermos con cardiopatía aislada, 13 se clasificaron como SE. Los otros 5 pacientes fueron clasificados como tener HAP-CC posterior al cierre de un cortocircuito (3 canales AV, una PCA y un Tronco). La corrección quirúrgica no impidió el desarrollo de la enfermedad vascular progresiva. De los 13 enfermos con cardiopatía y patología respiratoria, 5 de ellos tenían HAP severa con cortocircuito postricuspídeo de derecha a izquierda desarrollado en las primeras semanas o meses de vida. Debido a que el desarrollo de la HAP fue mucho más temprano de lo habitual, este grupo fue llamado HAP-CC rápidamente progresiva, sugiriendo la existencia de una enfermedad vascular pulmonar intrínseca. Los problemas respiratorios fueron obstructivos en los 5. Sin embargo, a pesar de recibir un tratamiento adecuado (mejoría de la ventilación), la HP persistió, por lo que se consideró que la patología respiratoria no era la explicación de la HP. En los otros 7 pacientes con CC y patología respiratoria, se consideró que la CC no era la explicación, porque al mejorar el problema obstructivo, la HP revirtió. Por lo tanto, a estos 7 pacientes se les clasificó como HP-AARH (HP asociada a alteraciones del aparato respiratorio e hipoxemia). El paciente restante de este grupo con CC y AARH, ninguna de las dos condiciones explicó la presencia de HP. Por lo tanto, se clasificó como HAPI-like.

De la patología respiratoria hallada, 15 (88%) correspondieron a problemas obstructivos y 2 (12%) a patología intersticial. Dentro de los problemas obstructivos: apnea del sueño, hipertrofia adenoidea, amigdalina y/o vías aéreas pequeñas. Estos problemas se identificaron con la medición de la desaturación nocturna y la hipercapnia compensada en la gasometría y anatomía de la vía aérea obstructiva. Cuando la HP revertía o mejoraba al corregir el problema ventilatorio y oxigenoterapia (por ejemplo, durante la anestesia administrada durante el cateterismo cardíaco), o por remoción quirúrgica de la obstrucción de la vía aérea superior (amigdalectomía), la patología respiratoria fue considerada la explicación de la HP.

Después de valorar las causas de cada condición asociada con el desarrollo de HP, la clasificación de la HP mostró: HAPI o HAPI-like en 29 enfermos (46%), HAP-CC en 23 pacientes (37%), HP-PRH en 8 pacientes (12%), HP-ETC en 2 enfermos (3%) y un solo enfermo con HP-TEP (2%).

La PMAP ($p < 0.01$) y el índice de resistencias vascular pulmonar ($p = 0.04$) fue significativamente más baja en HP-PRH que en la HAP-CC o HAPI-like. Veintisiete pacientes (43%), tuvieron una anomalía sindrómica: Sx Down 13 (21%), Noonan, velocardiofacial, Jacobsen, delección IP36 y un Sx de enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal. En 7 pacientes, se hallaron anomalías menores.

Es decir, la HP estuvo asociada a más de una condición subyacente en aproximadamente un 75% de los niños; el síndrome de Down fue el más frecuente (21%). Sin embargo, estas condiciones asociadas, incluyendo las CC, ERH y ETC, no fueron siempre la explicación de la HP. En 25% de los niños en quienes una condición asociada fue identificada, dicha condición no fue la explicación primaria de la HAP, sugiriendo la presencia de EVP intrínseca. Últimamente, casi la mitad de los niños fueron clasificados como HAPI o HAPI-L (HAPI like). En otras palabras, no por tener una condición reconocida que se asocia con HAP, esa era la causa. Por lo tanto hubo muchos con HAPI o HAPI-L. Las anomalías sindrómicas se presentaron en 43% de todos los pacientes estudiados.

En esta serie las CC fue la condición más frecuentemente asociada ($n = 40$, 62%). Sin embargo, a través de una descripción cuidadosa de la anatomía (tamaño, localización) y hemodinamia (dirección del cortocircuito, estado y condición de la reparación) de la CC, de esos 40 casos, en 17 de ellos la HAP no pudo ser explicada por la CC. Diez de los 17 casos correspondieron a HAPI-L y en los 7 restantes la ERH fue la explicación. Las cardiopatías que fueron incapaces de explicar la HAP fueron lesiones pre-tricuspidales pequeñas y pos-tricuspidales restrictivas corregidas. Es decir, la descripción anatómica y hemodinámica les permitió evaluar si la CC era o no la causa.

Los defectos pre-tricuspidales no corregidos desarrollan sólo HAP en 10 a 20% de los casos de adultos en su 3ra o 4ta década de su vida.¹¹ En niños con una lesión pre-tricuspídea, el desarrollo de HAP irreversible es extremadamente inusual.^{12,13} Lo mismo sucedió para las lesiones pequeñas pos-tricuspidales. En estos casos la vasculatura pulmonar no ha sido sujeta a presión arterial sistémica y el cc se mantiene < 1.5 .^{9,10} Además, en estos pacientes con TGA s/CIV, quienes se someten a corrección en la etapa neonatal, la HP no se desarrolla como resultado de un flujo pulmonar aumentado. Sin embargo, la combinación de TGA corregida y HAP es una rara pero conocida combinación, sugiriendo una enfermedad vascular pulmonar intrínseca en esta población específica.^{13,14} Una situación comparable aplica a pacientes con una CoAo quienes se someten a una corrección neonatal sin ninguna lesión cardíaca izquierda residual, en quienes la HAP se desarrolla más tarde. En este estudio, los pacientes con tales CC y sin otra condición asociada que la explicara una EVP intrínseca adicional fue sospechada y por lo tanto, fueron clasificados como tener HAPI-L. Desde la clasificación de Venecia, la OMS ofrece lineamientos para la subclasificación de CC en HAP-CC. Estos lineamientos se consideraron insuficientes para definir subgrupos de CC con base en la fisiopatología circulatoria compartida. Por lo tanto, un ajuste o perfeccionamiento de ellas ha sido propuesto.^{139,153} Los pacientes con una amplia variedad de cardiopatías corregidas y no corregidas, demostraron la necesidad de este ajuste.

En un interesante subgrupo de 4 pacientes con Sx de Down y un paciente con delección de cromosoma 1P36, la HP se desarrolló en el primer mes de vida en presencia de una CC con cortocircuito de derecha a izquierda y un patrón obstructivo de la vía aérea superior. A este subgrupo le denominaron HAP-CC "acelerada". En estos enfermos, tanto las RVP incrementadas como el cortocircuito de derecha a izquierda a través del defecto cardíaco, ya estaban presentes en la primera semana de vida y así persistió. Nos parece que en estos pacientes podría existir una falla de la adaptación posnatal y EVP podrían haber contribuido a la presentación específica de

HAP-CC. Aunque la obstrucción de la vía aérea alta podría explicar parte de la HP, la HP se mantuvo progresiva aún después de la mejoría de la obstrucción. Esta observación corresponde con los reportes iniciales los cuales sugieren una mayor susceptibilidad de la HP en pacientes con síndrome de Down.^{222,251}

La alta prevalencia de anomalías sindrómicas en pacientes pediátricos con HP podría indicar la presencia de mutaciones genéticas no identificadas que llevan a un incremento de la susceptibilidad intrínseca para la enfermedad vascular pulmonar.

El estudio tiene limitaciones. En 6 de 63 pacientes, el cateterismo cardiaco no fue efectuado debido a la inestabilidad clínica o respuesta positiva de la HP al tratamiento de la obstrucción respiratoria. Además, en 3 de 6 pacientes con SE, el ecocardiograma sin lugar a dudas estableció el diagnóstico. Y en los otros 3 pacientes, la velocidad de regurgitación tricuspídea sistólica máxima, determinó la presencia de HP. Este estudio no puede proveer datos epidemiológicos de la frecuencia relativa de las clases de HP en los pacientes pediátricos, tales como la HP secundario a congestión venosa pulmonar o con AAPH (alteraciones del aparato respiratorio e hipoxemia), debido a que estos pacientes no son referidos sistemáticamente al centro de expertos. Por tal motivo, el número de pacientes para estas clases de HP no son representativos de la población total. Y ciertas subclases de HP, tales como la displasia broncopulmonar, no fueron observadas. Por el contrario, aunque no está diseñado para contestar preguntas epidemiológicas, este estudio provee datos de gran valor para conocer la distribución de las condiciones asociadas en HAP pediátrica. Finalmente, el estudio describe la complejidad para diagnosticar y clasificar la HP en pacientes pediátricos. Debido a esta complejidad, la clasificación podría haber sido limitada por un juicio arbitrario. Sin embargo, estas dificultades son precisamente la que los clínicos enfrentan en su práctica diaria. Hemos tratado de aclarar la forma cómo lo hicimos, tan sistemático, como nos ha sido posible.

En conclusión, la HP en pediatría está caracterizada por una presentación clínica compleja. Condiciones asociadas pudieron ser identificadas en la mayoría de los casos. Sin embargo, estas condiciones relacionadas no fueron necesariamente la explicación de la HP, indicando la presencia de EVP intrínseca adicional en ciertos pacientes. En la valoración de las CC, una atención cuidadosa debe ser puesta a la fisiología circulatoria de los cortocircuitos, para juzgar adecuadamente su participación en el desarrollo de la HP. Las anomalías sindrómicas fueron presentes en pacientes pediátricos con HP, sugiriendo un posible papel genético en el desarrollo de la HP.

Para el pediatra general, es importante estar alerta de la HAP en el niño en riesgo para la enfermedad, tal como niños con síndrome de Down y CC, ya que la HAP es una enfermedad progresiva y fatal que requiere de tratamiento específico. Cuando el ecocardiograma revele HP, un trabajo diagnóstico adecuado es requerido para identificar condiciones asociadas, incluyendo problemas respiratorios obstructivos y CC y, para definir su papel en la HP. Los pacientes con sospecha de HAP deberían ser referidos a centros de atención especializada. Tabla 26.

Este estudio pone en evidencia lo difícil que puede ser clasificar a un paciente con HP y alternativas para soslayar este escollo.

Después de esta publicación no existe ninguna otra que haya empleado o calificado a sus enfermos empleando la clasificación de la OMS o la de Panamá. En relación a esta sólo se menciona en un artículo de revisión del 2012.²⁵² Aunque la clasificación de Panamá describe la patogenesis y la fisiopatología de la EVHP más completa, aún

no está aceptada por todos y, probablemente, debe someterse a más modificaciones en futuras reuniones.

1.3. EPIDEMIOLOGÍA

1.3.1. Epidemiología de la hipertensión pulmonar en adultos

La prevalencia de HAP en adultos es de 15-50 casos por millón. La escasa información disponible acerca de la HAP en la población infantil dificulta la tarea de determinar valores precisos para las tasas de incidencia y prevalencia (1,2). En el registro TOPP se estima una prevalencia de HAP en población pediátrica de 25-50 casos por millón, la incidencia anual estimada es de 2-3 casos por millón (3). En el registro de Países Bajos la prevalencia de HAP en población pediátrica es de 20 casos por millón y la incidencia anual es de 3 casos por millón (4).

En 216 pacientes pediátricos (≥ 3 meses y ≤ 18 años) del registro REVEAL la edad promedio al diagnóstico de HAP fue de 7 años. La relación mujeres:hombres fue 1.78 : 1. (2).

El registro TOPP estudió 362 pacientes pediátricos (≥ 3 meses y ≤ 18 años) con diagnóstico comprobado de HAP. La edad promedio al diagnóstico de HAP fue de 7.5 años. La relación mujeres:hombres fue 1.44 : 1. Las principales etiologías de HAP fueron HAP idiopática y HAP relacionada a cardiopatías congénitas, con una prevalencia del 57% y 36% respectivamente (3). En Países Bajos se estudiaron 154 pacientes con diagnóstico de HAP (excluyendo hipertensión pulmonar persistente del neonato e HAP por aumento de flujo sanguíneo con resistencia vascular normal) de enero de 1991 a enero de 2006. La edad promedio al diagnóstico de HAP fue de 2.2 años. La relación mujeres:hombres fue 1.04 : 1. De los 154 pacientes, 111 (72%) tenían HAP relacionada a cardiopatías congénitas, 36 (23%) HAP idiopática, 3 (1.94%) HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo, 3 (1.94%) hemangiomatosis capilar pulmonar, 1 (0.64%) HAP asociada a VIH. (4).

Ivy, D. D., Abman, S. H., Barst, R. J., Berger, R. M. F., Bonnet, D., Fleming, T. R., ... Beghetti, M. (2013). Pediatric Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(25), D117–D126. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.028>.

Barst, R. J., McGoon, M. D., Elliott, C. G., Foreman, A. J., Miller, D. P., & Ivy, D. D. (2012). Survival in Childhood Pulmonary Arterial Hypertension: Insights From the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management. *Circulation*, 125(1), 113–122. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026591>.

Berger, R. M., Beghetti, M., Humpl, T., Raskob, G. E., Ivy, D. D., Jing, Z.-C., ... Barst, R. J. (2012). Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *The Lancet*, 379(9815), 537–546. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61621-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61621-8).

Van Loon, R. L. E., Roofthoof, M. T. R., Hillege, H. L., ten Harkel, A. D. J., van Osch-Gevers, M., Delhaas, T., ... Berger, R. M. F. (2011). Pediatric Pulmonary Hypertension in the Netherlands: Epidemiology and Characterization During the Period 1991 to 2005. *Circulation*, 124(16), 1755–1764. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.969584>

1.3.2. Epidemiología de la hipertensión pulmonar en pacientes pediátricos.

Los pacientes pediátricos diagnosticados con hipertensión pulmonar en el periodo neonatal hasta la adolescencia están ahora sobreviviendo a la adultez (Pediatric Pulmonary Hypertension). Del registro Holandés Concor (registro nacional en Holanda de pacientes adultos con cardiopatías congénitas), se obtuvieron resultados epidemiológicos de HAP asociada a cardiopatías congénitas en adultos. De un total de 5970 pacientes adultos con cardiopatías congénitas (registrados en CONCOR hasta el 2005), se encontró una prevalencia de HAP de 4.2% (250). El 1% (60) de todos los

pacientes padecían síndrome de Eisenmenger. De toda la población en el registro, 1824 (31%) tenían defectos septales (CIA, CIV, CAV), de ellos, 112 (6.1%) pacientes padecían HAP, de los cuales 65 (58%) tenían síndrome de Eisenmenger. La alteración más prevalente dentro del grupo de pacientes con HAP y defecto septal fue CIV 47 (42%) casos, de los cuales 79% (37) padecían síndrome de Eisenmenger (esta información sugirió que los pacientes con CIV, al manifestar HAP, el desarrollo de síndrome de Eisenmenger es inminente). De los pacientes con defectos septales y HAP sin síndrome de Eisenmenger, la alteración más prevalente fue CIA con 38% (18). De todos los pacientes con HAP y CIA sólo el 29% tenían síndrome de Eisenmenger. El 41% de enfermos con canal AV, 11% con CIV, 8% con CIA tipo ostium secundum y 7% con CIA tipo ostium primum desarrollaron HAP. De los 1824 defectos septales, 899 estaban cerrados. El 47% de las cirugías fueron CIA's de las cuales el 3% desarrollaron HAP después de la corrección. En cuanto a la edad, pacientes con Eisenmenger tenían un promedio de edad de 57 años, mientras que los pacientes sin Eisenmenger tenían un promedio de edad de 36 años. Los pacientes con Eisenmenger presentaban NYHA III, mientras que los pacientes sin Eisenmenger con HAP tenían clase funcional NYHA I y II. El sexo femenino y niveles altos de presión sistólica arterial pulmonar correlacionan con mayor padecimiento funcional (NYHA). Se encontró además, una relación de la edad de cierre quirúrgico de una CIA secundum con el desarrollo de HAP post cirugía (Odds: 1.1 $p=0.01$).

En Escocia se realizó un estudio por medio de 2 bases de datos para determinar aspectos epidemiológicos de HAP en adultos (en particular incidencia y prevalencia). Este estudio comparó las estadísticas de los hospitales de Escocia con epidemiología de la unidad vascular pulmonar del país. En un periodo de 16 años (1986 a 2001) se registraron todos los diagnósticos de HAP en pacientes entre 16 y 65 años en el país por medio de los registros hospitalarios. De acuerdo a estos registros: se reportaron 374 pacientes con HAP, donde la HAPI fue responsable del 47% de los casos, HAP-EC, 29% y pacientes con HAP-CC, 24%. De estos pacientes 70% eran mujeres y 30% hombres. En los hombres, la incidencia anual fue de 2.5, 0.7 y 1.1 casos por millón para HAPI, HAP-EC y HAP-CC respectivamente. En las mujeres, 4.0, 3.4 y 2.2 casos por millón para HAPI, HAP-EC y HAP-CC respectivamente. La prevalencia al final de los 16 años de estudio fue de 52 casos por millón con sobrevidas medias de 5.6, 5.9 y 4.5 años para pacientes hombres con HAPI, HAP-EC y HAP-CC respectivamente; y 3.8, 4.9, 2.6 años para pacientes mujeres con HAPI, HAP-EC y HAP-CC respectivamente. En el registro realizado en la unidad especializada se encontró una incidencia de 7.6 casos por millón (2.6, 2.8 y 2.2 casos de HAPI, HAP-EC y HAP-CC respectivamente). La prevalencia al término del estudio fue de 26 casos por millón

Los registros de los pacientes con HAP son instrumentos para caracterizar la presentación y su historia natural, y más importante aún, ha sido útil para basar pronósticos y ensayos clínicos. A partir de 1981 se han realizado diversos registros de HAP que han servido para basar estudios en distintos países: U.S NIH (1981-1985), U.S. PHC (1982-2004, 2004-2006), Scottish- SMR (1986-2001), French (2002-2003), Chinese (1999-2004), U.S. REVEAL (2006-2009), Spanish (1998-2006, 2007-2008), UK (2001 -2009), New Chinese Registry (2008-2011), Mayo (1995-2004), Compera (2007-2011).

Se han visto cambios en el fenotipo de la enfermedad en cuanto a edad, sexo y comorbilidades, sin embargo, es probable que estos cambios sean producto de ciertos fenómenos metodológicos, por ejemplo: cada vez hay más alertas en cuanto a la enfermedad, ahora se da importancia y se detectan pacientes de mayor edad, cambios en la clasificación entre estudios, ambientes de cuidados distinto, más interés por la enfermedad y su tratamiento, uso de herramientas como ultrasonido Doppler, accesibilidad de la información.

1.3.3. Epidemiología de la hipertensión pulmonar en pacientes con cardiopatías congénitas.

Los pacientes pediátricos con hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatías congénitas (HAP-CC) han sido seguidos en varios registros de los previamente mencionados. Los primeros investigadores en hacer esta distinción fueron los suizos en 1999 en el registro 'Swiss Society for Pulmonary Hypertension'. En este registro incluye un total 23 pacientes pediátricos con HAP de los cuales 12 (53%) fueron diagnosticados como HAP-CC (1). Después en el 2006 los estadounidenses establecieron el registro Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension (REVEAL). Este registro incluye 216 pacientes pediátricos de los cuales 77 (36%) fueron diagnosticados como HAP-CC (2, 3). De los 77 pacientes con HAP-CC 10 fueron hispanos (13%) (3). En el 2008 la doctora Haworth y el doctor Hislop publicaron el establecimiento de un sistema para el seguimiento y tratamiento de HAP. El registro incluye 156 niños que pertenecen al grupo 1 de la clasificación de hipertensión pulmonar del quinto simposium de HP. De los 156 paciente 104 (66%) fueron pacientes cardiopatas de estos 49 (31%) fueron pacientes con Eisenmenger, 47 (30%) postoperados, y 8 (5%) con CC 'compleja' (4). En el 2011 el primer registro prospectivo observacional global llamado "The Tracking Outcomes and Practice in Pediatric Pulmonary Hypertension (TOPP)" incluyó a 362 pacientes con HP de los cuales 115 (32%) fueron designados HAP-CC (5) De 115 pacientes con HAP-CC 107 (93%) tenían un corto circuito sistémico pulmonar, 61 (53%) no estaban reparados, 45 (39%) reparados, 9 (8%) "never shunt" (quienes son pacientes que nunca fueron diagnosticados con un cortocircuito), y 7 (6%) con una obstrucción reparada del lado izquierdo. De los pacientes con HAP-CC 65 (57%) eran hispanos o caucásicos (5). Por ultimo en el 2011 un grupo holandés publicó un registro de 3,263 pacientes pediátricos con HP (6). De estos 111 (29%) fueron diagnosticados con HAP-CC. De los pacientes con HAP-CC 5 (5%) fueron pacientes sin cortocircuito, 4 (4%) tenían un cortocircuito pretricuspidado, 40 (36%) tenían un cortocircuito post-tricuspidado, 7 (6%) tenían una cardiopatía acelerada (son cardiopatías con una evolución más rápida de lo normal), 38 (34%) tenían un desarrollo anormal de la vasculatura pulmonar, y 17(15%) tenían HAP después de que se le cerrara el cortocircuito (6). Adicionalmente este estudio estudió la proporción de pacientes con síndromes genéticos HAP. De los 154 pacientes con HAP 27 (18%) fueron diagnosticados con síndrome de Down, 10 (6%) con velocardiocéfalo, 2 (1%) con Noonan, 4 (2%) con síndromes específicos, y 17 (11%) con síndromes no identificados (6).

Por ultimo, hay dos estudios en el cual se observa la proporción de HAP-CC de una sede hospitalaria. El primero fue echo en Turquía donde se estudio retrospectivamente a 342 pacientes con cardiopatías congénitas. Las únicas cardiopatías que se incluyeron en el estudio fueron CIA, CIV (perimembranoso o muscular), PCA y sus combinaciones. De los 342 pacientes en estudio 42 (12.3%) fueron diagnosticados con HAP-CC (7). El otro estudio fue echo en Toluca, México capital estatal ubicada a 2680 metros sobre el nivel del mar (msnm). Aquí se estudio la reversibilidad (disminución de la presión sistólica de la arteria pulmonar PSAP a niveles normales) de HAP en pacientes con PCA operados durante el año 2006 a 2011. De los 51 pacientes operados con PCA 36 (70%) tenían HAP-CC. De estos 36 pacientes se obtuvo una reversibilidad post quirúrgica en 31 (88%) de ellos (8).

1. Fasnacht MS, Tolsa JF, Beghetti M, Swiss Society for Pulmonary Arterial H. The Swiss registry for pulmonary arterial hypertension: the paediatric experience. *Swiss medical weekly*. 2007;137(35-36):510-3.
2. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*. 2010;137(2):376-87.
3. Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, Foreman AJ, Miller DP, Ivy DD. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. *Circulation*. 2012;125(1):113-22.
4. Haworth SG, Hislop AA. Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001-2006. *Heart*. 2009;95(4):312-7.
5. Berger RM, Beghetti M, Humpl T, Raskob GE, Ivy DD, Jing ZC, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet*. 2012;379(9815):537-46.
6. van Loon RL, Roofthoof MT, Hillege HL, ten Harkel AD, van Osch-Gevers M, Delhaas T, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation*. 2011;124(16):1755-64.
7. Cevik A, Olgunturk R, Kula S, Saylan B, Pektas A, Oguz D, et al. Left-to-Right Shunt with Congenital Heart Disease: Single Center Experience. *ISRN cardiology*. 2013;2013:301617.
8. Morales-Quispe JA, Espinola-Zavaleta N, Caballero-Caballero R, Merino-Pasaye LE, Solano-Gutierrez A, Rodriguez-Ortega F. Postoperative evolution of pulmonary arterial hypertension associated with patent ductus arteriosus at an altitude of 2680 meters above sea level. *Archivos de cardiologia de Mexico*. 2012;82(4):290-6.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Si bien establecer el tipo de HP carecía de utilidad práctica en el pasado, en la actualidad resulta obligado y determinante ya que el tratamiento orientado hacia un grupo específico, puede resultar perjudicial para otros. Así, medicación que incrementa el flujo arterial pulmonar, resulta contraproducente en escenarios con HP y presiones de llenado del VI elevadas o condiciones de desequilibrio entre la ventilación y la perfusión pulmonar. Por otro lado, avances en el diagnóstico y la cirugía ha resultado en la prevención de HAP en la mayoría de los niños con CC y cortocircuito congénito en los países occidentales, pero desafortunadamente este no es el caso en los países en vías de desarrollo como el nuestro. Además, una proporción significativa de pacientes con CC, quienes son tratados exitosamente y sobreviven a la etapa adulta podrían desarrollar HAP. Y no sólo eso, en la actualidad dado el fácil acceso algunos vasodilatadores pulmonares, muchos profesionales de la salud que atienden a niños con CC les ofrecen esta terapéutica sin prestar atención al tipo de HP que padezcan ni a su estado pre, trans o posquirúrgico.

La OMS ha dividido la HP en cinco categorías; el grupo llamado hipertensión arterial pulmonar (HAP) es el más frecuente y dentro de él, la HAPI y la HAP-CC son las mejor caracterizadas. Dada la amplia variedad de lesiones anatómicas y comportamiento hemodinámico dentro las cardiopatías congénitas con cortocircuitos, la OMS han propuesto clasificaciones y subclasificaciones de los mismos en busca de mejorar su categorización. A pesar de todo, esta forma de organizar la HP tiene limitantes. Pudiera no ser aplicable en pacientes a medianas y grandes alturas sobre el nivel del mar. No recomendada en niños < 3 meses de edad —en especial neonatos— y no se diga en aquellos portadores de una cardiopatía con fisiología univentricular. Algunos pacientes pueden tener diversos tipos de HP, lo que los hace difícil de clasificar. Todo lo cual ha llevado a crear clasificaciones alternativas por otros grupos para soslayar estas debilidades.

Así las cosas, por un lado tenemos la necesidad de bien clasificar la HP de estos enfermos por parte de los médicos (pediatras, cardiólogos, neumólogos, intensivistas y anestesiólogos pediatras) para ofrecer un manejo adecuado. Por el otro, la existencia de varias formas de clasificar la HP en estos enfermos, provoca falta de unanimidad y controversias en la forma de categorizarlos. Y si a esto agregamos que, si bien existen estudios epidemiológicos de los diferentes tipos de HP en pacientes pediátricos, hasta donde sabemos, no hay publicación que haya abordado las variadas formas de HP que padecen los niños con cardiopatía congénita sometidos a cirugía cardiaca, ni mucho menos empleado las múltiples maneras para clasificarla, ni un análisis de sus ventajas y desventajas. Se debe clasificar adecuadamente la HP en los niños cardiopatas sometidos a cirugía cardiaca y la mejor forma de hacerlo debería ser usada.

3. JUSTIFICACIÓN

Una vez que sepamos la frecuencia de HP en nuestra población, sus diferentes tipos dependiendo de la forma de clasificarla y analicemos las ventajas y desventajas de cada una, podremos decidir cuál es la más conveniente o proponer una alternativa si fuese el caso.

Esto, nos permitiría abordar otros estudios: por un lado, emplear la mejor clasificación y con ella investigar adecuadamente los factores asociados (incluida la altura snm y atención tardía) al grado de HP en nuestros enfermos y, por el otro, evaluar el impacto de la HP y factores relacionados con el desenlace quirúrgico en el grupo estudiado.

Por último, el conocimiento obtenido sería base sobre la cual se apoyaría la terapéutica empleada para el manejo de la HP en este grupo de niños sometidos a cirugía cardiaca, así como para futuros ensayos clínicos.

4. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- 4.1. ¿Cuál es la frecuencia de niños cardiopatas con HP sometidos a cirugía cardiaca en el INC durante los últimos 25 años?
- 4.2. ¿Con qué frecuencia se presentaron los diferentes tipos de HP de acuerdo a las clasificaciones existentes en este grupo de enfermos?
- 4.3. ¿Qué cardiopatías están asociadas con cada tipo de HP de las diferentes clasificaciones?
- 4.4. ¿Cuál de las clasificaciones es la más conveniente para nuestros enfermos?

5. OBJETIVOS

- 5.1. Describir la frecuencia de niños sometidos a cirugía de corazón con una cardiopatía potencialmente hipertensa pulmonar.
- 5.2. Cuantificar el número de pacientes con cardiopatía potencialmente con HP de acuerdo a las clasificaciones existentes en esta población.
- 5.3. Describir los tipos de cardiopatías asociadas a los diferentes grupos de HP para cada clasificación.
- 5.4. Determinar cuál de las clasificaciones es la más conveniente o proponer otra en caso necesario.

6. HIPÓTESIS

Dado que existen varias formas de clasificar los tipos de HP en pacientes con cardiopatías, y se desconce la utilidad de cada una de ellas, el presente estudio es completamente exploratorio y descriptivo; sus preguntas no requieren de una respuesta *a priori*; éstas se contestan con una descripción completa.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1. Tipo de estudio.

Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y descriptivo. Cohorte transversal.

7.2. Criterios de selección:

7.2.1. Inclusión

Población objetivo: pacientes pediátricos (< 18 años de edad), ambos sexos, con cardiopatía congénita o adquirida sometidos a cirugía cardiaca con reporte ecocariográfico donde se halla estimado la PSAP y/o cateterismo cardiaco derecho con medición de la PMAP previo a la cirugía.

Población elegible: todos aquellos enfermos sometidos a cirugía cardiaca en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez del primero de enero de 1995 al 31 de diciembre del 2020.

7.2.2. Exclusión

Registros incompletos de los pacientes.

7.3. Método

Se incluirá toda la población existente en la base de datos personal del investigador (registro de los niños sometidos a cirugía cardiaca de enero de 1995 a diciembre del 2020) que cumplan los criterios de selección.

Para determinar la proporción de cardiopatías potencialmente con HP: primero, se tomará sólo una vez a cada enfermo con el diagnóstico de la cardiopatía con la que nació; segundo, se capturará a aquellos enfermos quienes tengan una cardiopatía potencialmente generadora de HP; tercero, para saber que el enfermo era hipertenso pulmonar se revisará su expediente clínico y seleccionarán aquellos con reporte ecocardiográfico prequirúrgico y PSAP estimada mayor de 35 mmHg; cuarto, acorde con su cardiopatía, se agruparán a los enfermos según el tipo de HP que posea conforme a las clasificaciones empleadas; quinto, de estos enfermos, se revisará quienes poseean estudio hemodinámico antes de la cirugía y reclasificarán según sus variables hemodinámicas.

Las clasificaciones empleadas serán tres: la última versión de la clasificación de la OMS (Nice, Francia)¹⁰², la clasificación de Panamá¹³⁸ y la clasificación de Schulze y Beghetti.¹⁵³

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará un análisis descriptivo. Las variables categóricas se resumirán con proporciones y porcentajes; las numéricas con promedio y desviación estándar o mediana con mínimos y máximos de acuerdo a la distribución de los datos. Para determinar la gaussianidad de las variables numéricas se utilizará la prueba de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnoff. Se considerará una distribución normal cuando el valor de “p” no sea significativo ($p > 0.05$).

El juicio de los investigadores de las ventajas y desventajas será el determinante de la mejor forma de clasificar a los enfermos o la propuesta de una agrupación más conveniente.

9. CONSIDERACIONES AL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Dado que el estudio es descriptivo y trabajará con toda la población existente no es necesario el cálculo de un tamaño muestral.

10. DEFINICIONES OPERACIONALES

HP: PMAP ≥ 25 mmHg.²³⁻²⁵

HAP: HP con PEAP ≤ 15 mmHg y RVP > 3 UW.²³⁻²⁵

HAP-CC: HAP asociada a CC con cortocircuito de izquierda a derecha.²³⁻²⁵

HAPI: HAP sin causa identificable (historia familiar) ni factores de riesgo conocidos. Diagnóstico por exclusión.²³⁻²⁵

HP-ECI: HP con PEAP ≥ 15 mmHg y GC normal o disminuido, por disfunción sistólica, diastólica, enfermedad valvular u obstrucciones a la entrada y/o salida del corazón izquierdo.^{23,26}

HP-ECI-a (pc): HP-ECI con GPD < 7 mmHg.^{23,26}

HP-ECI-c (pp): HP-ECI con GPD ≥ 7 mmHg.^{23,26}

HP-MMD: PAPm ≥ 25 mmHg secundaria a alteraciones hematológicas, sistémicas, metabólicas y otras [obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosa, insuficiencia renal crónica o HP segmentaria (AP c/CIV y colaterales Ao-P o CC con una rama pulmonar naciendo de la aorta)].^{23,25,27}

EVP: enfermedad de los pequeños vasos arteriales pulmonares caracterizado por una disminución de su luz debido a un tono elevado, remodelación estructural de su pared, obstrucción intraluminal o una disminución del crecimiento y área de superficie de los vasos pulmonares.²⁷

HPPRN. Hipoxemia profunda en un RN a término durante el periodo posnatal inmediato sin evidencia radiográfica de patología del parénquima pulmonar ni anomalía cardíaca estructural por ecocardiograma, debido a una marcada elevación de la resistencia vascular pulmonar con cortocircuito extrapulmonar de sangre de derecha a izquierda a través de una PCA o FOP.²⁸

11. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Por tratarse de un estudio observacional, no se requiere de consentimiento informado del paciente, padre o tutor.

12. CONFLICTO DE INTERESES

Se declara que este trabajo no presenta conflicto de interés.

13. LIMITACIONES

Estudio que se llevó a cabo a partir de expediente físico y electrónico de forma retrospectiva con los sesgos que conlleva la información recabada y la falta de reportes de estudio completos en algunos expedientes.

14. RESULTADOS

En el período comprendido de enero de 1995 a diciembre del 2020 se encontraron un total de 7190 casos de niños con cardiopatía congénita que tuvieron estancia en la terapia postquirúrgica cardiovascular del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” y se clasificaron en dos grupos principales; aquellos con cardiopatía congénita potencialmente con hipertensión pulmonar de los cuales se reportaron 4792 pacientes que representa el 66.6% y cardiopatía potencialmente sin hipertensión pulmonar de los cuales se reportaron 2398 que representa el 33.4 % del total de pacientes estudiados (Tabla 1). Del total de pacientes con cardiopatía congénita potencialmente con hipertensión pulmonar las edades varían entre 1 día a 17.9 años (mediana de 15 meses), de los cuales 2482 (51.8%) fueron de género masculino y 2310 (48.2%) fueron de género femenino.

Tabla 1.

	n.	Porcentaje
<i>Total de expedientes revisados</i>	7390	
<i>Expedientes perdidos</i>	200	
<i>Expedientes estudiados</i>	7190	
<i>Cardiopatías potencialmente sin hipertensión pulmonar</i>	2398	33.4%
<i>Cardiopatías potencialmente con hipertensión pulmonar</i>	4792	66.6%

Pacientes con cardiopatía congénita potencialmente con hipertensión pulmonar.

Se buscaron los reportes de ecocardiograma y se encontró que de los niños potencialmente hipertensos pulmonares 3661 pacientes (76.4%) tenían reporte y 1131 (23.6%) no tenían reporte de ecocardiograma. De los pacientes que se tiene reporte de ecocardiograma 1291 tienen hipertensión pulmonar (IT >50 mmHg) y de ellos sólo a 426 se les realizó cateterismo con reporte (18 pacientes que fueron llevados a cateterismo no se encontró reporte) de ellos se confirmaron 368 con hipertensión pulmonar por cateterismo. De los niños sin hipertensión pulmonar por ecocardiograma que fueron llevados a cateterismo (Total de 666 pacientes) 333 tuvieron hipertensión pulmonar por cateterismo. (Tabla 2)

De los niños con cardiopatía congénita potencialmente hipertensiva que no tenían reporte de ecocardiograma y que fueron llevados a cateterismo con reporte en el expediente 129 tuvieron hipertensión pulmonar.

Tabla2. Diagnóstico de HP por ecocardiograma y número de pacientes en quien se corrobora el diagnóstico por cateterismo. (Cardiopatías potencialmente con HP)

	n.	Porcentaje	Cateterismo c/ reporte	HAP	No HAP
Cardiopatías potencialmente con hipertensión pulmonar	4792	66.6%			
Con reporte de ecocardiograma	3661	76.4%			
• HP por eco (IT> 50 mmHg)	1291	35.3%	426	368	36
• Sin medición de IT	15	0.9%			
• Sin HP por eco (IT <50 mmHg)	2355	64.3%	666	333	147
Sin reporte de ecocardiograma	1131	23.6%	213	129	37

Pacientes con cardiopatía congénita potencialmente sin hipertensión pulmonar

El segundo bloque de pacientes fue el de niños con cardiopatía congénita que se consideró de bajo riesgo para desarrollar hipertensión arterial pulmonar. De ellos se realizó ecocardiograma con reporte a 1736 (72.4%) y no se realizó o no se encontró reporte a 1736 niños (72.4%)

Tabla2. Diagnóstico de HP por ecocardiograma y número de pacientes en quien se corrobora el diagnóstico por cateterismo. (Cardiopatías potencialmente sin HP)

	n.	Porcentaje	Cateterismo c/ reporte	HAP	No HAP
Cardiopatías potencialmente sin hipertensión pulmonar	2398	33.4%			
Con reporte de ecocardiograma	1736	72.4%	826	96	364
Sin reporte de ecocardiograma	662	27.6%	224	17	107

De los pacientes de este grupo que tenían reporte de ecocardiograma se les realizó cateterismo con reporte a 847 niños (48.8%) y de ellos 96 pacientes confirmaron el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar. De los que no se realizó ecocardiograma o no se tiene reporte del mismo, 224 niños fueron llevados a cateterismo y se confirmó el diagnóstico de hipertensión pulmonar en 17 niños.

Cateterismos realizados

Se revisaron un total de 2355 cateterismos que corresponde al 32.8% del total de pacientes del estudio. A 721 pacientes (30.6%) no se les midió la presión de la arteria pulmonar, en 691 pacientes (29.3%) se descartó la presencia de hipertensión arterial pulmonar y se corroboró el diagnóstico de hipertensión pulmonar por cateterismo en 943 pacientes (Tabla 4).

El grado de hipertensión pulmonar en los pacientes estudiados fué; Ligera (Presión media de la arteria pulmonar >20 a <50 mmHg) en 733 niños que corresponde a 77.7%. Moderada (Presión media de la arteria pulmonar de >50 a <70 mmHg) en 187 niños que corresponde a 19.8%. Importante (Presión media de la arteria pulmonar >70 mmHg) en 23 niños que corresponde al 2.4% del total de la población estudiada.

Tabla 4 Cateterismos realizados y grado de HP por cateterismo.

	n.	Porcentaje
Total de cateterismos realizados	2355	
Pacientes con hipertensión pulmonar por cateterismo	943	40%
• HP Ligera	733	77.7%
• HP moderada	187	19.8%
• HP severa	23	2.4 %
Pacientes sin hipertensión pulmonar por cateterismo	691	29.3%
Sin medición de PAP	721	34.4%

Clasificación de pacientes con cardiopatía congénita potencialmente hipertensa.

Los pacientes que fueron clasificados como potencialmente hipertensos pulmonares (4792) fueron clasificados también de acuerdo a la última versión de la clasificación de la OMS (Nice, Francia), la clasificación de Panamá y la clasificación de Schulze y Beghetti.

De acuerdo a la clasificación de la OMS la mayoría de los pacientes, que corresponde a 315 (65.8%) entraron en el grupo de HAP por cortocircuitos (Grupo1), 668 pacientes (13.9%) se clasificaron en el grupo 2 (Enfermedad cardíaca izquierda), 136 pacientes (2.8%) en el grupo 5 que corresponde a HP segmentaria: AP c/CIV y colaterales mayores o una rama pulmonar naciendo de Ao; HP por síndrome de Cimitarra; HP secundario a corazones univentriculares: Fontan o Glenn desmantelado.

La clasificación más actualizada de Panamá reúne 11 grupos. Clasificamos a nuestros pacientes potencialmente hipertensos en los siguientes; Grupo 1.0 HAP prenatal; Por síndrome de Cimitarra 9 pacientes (0.19%) y transposición de grandes arterias sin CIV en 172 pacientes (3.6%). Del grupo 3.1 que corresponde a cortocircuitos sistémico-pulmonares entraron 2799 pacientes (58.4%), 18 pacientes (0.4%) se clasificaron dentro del grupo 3.3 (HAP posterior a cirugía univentricular desmantelada), 40 niños

(0.8%) entraron dentro del grupo 3.4 quienes desarrollan hipertensión pulmonar por anomalías de las venas pulmonares). Los pacientes clasificados dentro del grupo 3.5 son aquellos que tienen patología izquierda que condiciona hipertensión pulmonar, en este grupo se clasificaron a 668 pacientes (13.9%). El grupo 6.1 reúne a los pacientes que tienen un síndrome genético con cardiopatía congénita asociada en quienes se debe de considerar como potencialmente hipertenso pulmonar de ellos se clasificaron a 249 pacientes (5.2%). La clasificación de Panamá también aloja un rubro de pacientes en los que no se puede clasificar por las características propias de la cardiopatía (Por ejemplo, corazones univentriculares operados de fístula sistémico pulmonar y posterior a ello bandaje que condiciona hipertensión arterial pulmonar) aquí se clasificaron 837 pacientes (17.5%)

En la clasificación de Schulze y Beghetti el mayor número de pacientes potencialmente hipertensos está dentro de la clasificación de HAP por cortocircuitos sistémicos pulmonares; 3140 pacientes (65.5%), HAP por patología izquierda fueron un total de 668 pacientes (13.9%), pacientes operados de derivación cavopulmonar bidireccional y derivación cavopulmonar total desmantelados fueron 18 (0.8%), hipertensión pulmonar unilateral se clasificaron a 40 niños (0.8%). Enfermedad potencialmente hipertensiva por hipoplasia del árbol pulmonar (Grupo 7) se clasificaron a 2 pacientes (0.04%) y dentro del grupo de Schulze y Beghetti también existe un grupo destinado a aquellas cardiopatías no clasificables en los cuales se clasificaron a 874 pacientes (18.2%).

La mayoría de los pacientes clasificados se encuentran dentro del grupo de cortocircuitos sistémico-pulmonares. (Tabla 5).

Tabla 5. Clasificación de los pacientes con cardiopatía potencialmente con HP

	n.	Porcentaje
OMS		
Grupo 1. HP por cortocircuitos.	3151	65.8 %
Grupo 2. Enfermedad cardíaca izquierda	668	13.9 %
Grupo 5. HP segmentaria	136	2.8 %
Grupo 6 No clasificable	837	17.5 %
Panamá		
Grupo 1 Prenatal		
a) Cimitarra	9	0.19 %
b) TGA s/CIV	172	3.6 %
Grupo 3.1 cortocircuitos	2799	58.4 %
Grupo 3.3 Posterior a cirugía de ventrículo único (desmanelamiento de Glenn o Fontan)	18	0.4 %
Grupo 3.4 Anormalidades de la arteria pulmonar	40	0.8 %
Grupo 6.1 Síndrome asociado a cardiopatía (DOWN, Turner, CATCH-22...)	249	5.2 %
Grupo 11 No clasificable	837	17.5 %
Schulze – Neick – Beghetti		
Grupo 1. HP por cortocircuitos operables	3190	65.5 %
Grupo 3. HP por patología izquierda	668	13.9 %
Grupo 5. HP post Glenn o Fontan desmantelados.	18	0.9 %
Grupo 6 HP unilateral	40	0.8%
Grupo 7 HP por hipoplasia del árbol pulmonar	2	0.04%
Grupo 8 HP No clasificable.	874	18.2 %

15. DISCUSIÓN

La hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas (HAP-CC) en niños continúa siendo un tema para discutir ya que han surgido múltiples clasificaciones. Éstas se han ampliado y extendido en los últimos años gracias a que estudios como el presente han detallado las características demográficas y fisiopatológicas que comparten entre sí algunos grupos. Ejemplo de ello es que ahora tienen un grupo especial los niños con cardiopatía y síndrome de Down (o algún otro síndrome genético) y los corazones univentriculares con cirugía desmantelada de Glenn o Fontan. En la actualidad resulta obligado y determinante tener una adecuada clasificación de los niños con hipertensión pulmonar ya que el tratamiento orientado hacia un grupo específico puede ser perjudicial para otros. En los niños cardiopatas sometidos a cirugía cardíaca, la hipertensión pulmonar es uno de los principales factores que determinan su tratamiento quirúrgico y pronóstico.

El presente estudio corresponde a 25 años en los que se analizaron 7390 pacientes que estuvieron en la terapia postquirúrgica del hospital. La mayoría de los pacientes analizados fueron clasificados como potencialmente hipertensos, situación esperada en HAP-CC ya que las cardiopatías congénitas más comunes en el mundo son cortocircuitos sistémicos pulmonares, dichas patologías integran el grupo 1 de la clasificación de la OMS, el grupo 3.1 de la clasificación de Panamá y el grupo 1 de la clasificación de Schulze y Beghetti.

Del total de pacientes analizados, se realizó el diagnóstico de hipertensión pulmonar por ecocardiograma en 17% y diagnóstico por cateterismo (Estándar de oro) en el 40% de ellos, la mayoría corresponde a hipertensión pulmonar ligera seguido de hipertensión pulmonar moderada y en un porcentaje menor hipertensión pulmonar importante.

Si bien la mayoría de los pacientes tiene estudio de ecocardiograma, una parte importante (72% para los cardiopatas sin riesgo de hipertensión pulmonar y 23.6% para los pacientes que son potencialmente hipertensos pulmonares) no cuentan con el estudio y se comprobó que de los pacientes que no tenían reporte de ecocardiograma y que fueron llevados a cateterismo 146 pacientes tuvieron hipertensión pulmonar lo que corresponde a un 2% de la población estudiada. Por otro lado en los pacientes que se diagnosticó hipertensión arterial pulmonar por ecocardiograma y que fueron llevados a cateterismo fueron positivos para hipertensión arterial en un 30%, dicho porcentaje no es insignificante y habla que el ecocardiograma continúa siendo un método diagnóstico importante y guía para sospecha de hipertensión arterial pulmonar.

Respecto al cateterismo, continúa siendo un método importante de diagnóstico para hipertensión pulmonar, sin embargo, en nuestro estudio comprobamos que de los pacientes que clasificamos como potenciales hipertensos pulmonares solo el 28% fue llevado a cateterismo para diagnóstico de hipertensión pulmonar, situación que puede afectar el pronóstico y la supervivencia de los pacientes que se catalogaron al ingreso con riesgo de hipertensión pulmonar y que no fueron llevados a cateterismo. De los pacientes que fueron llevados a cateterismo en una parte importante no se realizó

ninguna medición para determinar si hay hipertensión pulmonar por lo que, se corrobora que clasificar al paciente como potencialmente hipertenso al ingreso es determinante para el manejo previo a la cirugía,

La clasificación de la OMS continúa siendo la más conocida y más utilizada en la mayoría de los centros hospitalarios, sin embargo, la clasificación actualizada de Panamá y de Schulze y Beghetti tienen características en común. Una de ellas es que las tres tienen un grupo de clasificación en donde se encuentran los cortocircuitos sistémico-pulmonares. La mayoría de los pacientes con cardiopatía con potencial hipertensivo pulmonar se clasificaron en este grupo corresponde a cortocircuitos sistémicos pulmonares, grupo en el cual se encuentran incluidas comunicaciones interventriculares, defectos del septum interatrial, conducto arterioso persistente entre otros.

El segundo grupo en frecuencia al cual se clasificaron los pacientes pediátricos con patología cardíaca potencialmente hipertensa fue en el que la hipertensión es secundaria a patología cardíaca izquierda; por ejemplo, estenosis mitral, coartación de aorta, interrupción de arco aórtico, entre otros, aquí se clasificaron el 13.9% del total de pacientes considerados de alto riesgo para desarrollar hipertensión pulmonar.

Se han desarrollado estudios de hipertensión pulmonar en diferentes centros, pero ninguno con la cantidad de pacientes estudiados en nuestro análisis, es importante conocer la situación de los niños con hipertensión en nuestro centro hospitalario para poder orientar las medidas necesarias para no subdiagnosticar hipertensión pulmonar ya que cambia el pronóstico y sobrevida en el postquirúrgico. Se propone realizar una clasificación al ingreso en pacientes con cardiopatía potencialmente con o sin hipertensión pulmonar y realizar un ecocardiograma con mediciones para estimar presión pulmonar ya que de los pacientes en quienes se diagnosticó HP por ecocardiograma un 30% se corroboró por cateterismo.

16. CONCLUSIONES

Se realizaron 2355 cateterismos prequirúrgicos en pacientes con cardiopatía congénita de los cuales se corroboró la presencia de hipertensión pulmonar en 943. De los clasificados como cardiopatía potencialmente con hipertensión pulmonar solo el 17% se corroboró el diagnóstico por cateterismo.

La mayoría de los pacientes con cardiopatía congénita potencialmente con hipertensión pulmonar pertenecen al grupo de cortocircuitos sistémicos pulmonares (Grupo que se encuentra en las 3 clasificaciones estudiadas), y corresponde a patologías tales como comunicación interventricular, comunicación interatrial, conducto arterioso persistente, entre otros.

Dentro del grupo de los pacientes clasificados como potencialmente no hipertensos pulmonares se encontró un porcentaje con hipertensión pulmonar por cateterismo, por lo que se debe de clasificar a detalle cada patología y personalizar de acuerdo con cada paciente.

17. BIBLIOGRAFÍA

1. Rich S. Classification and clinical features of PHT. In: Peacock AJ and Rubin LJ: **Pulmonary circulation: disease and their treatment**. Oxford University Press Inc. 2004: 147 -153.)
2. Stuart R. Pulmonary hypertension. **Branwald's Heart Disease**. A textbook of Cardiovascular Medicine. Elsevier-Saunders. 9th Ed. 2012: 1698 – 1718.
3. Hatano S and Strasser T. Primary pulmonary hypertension. **Report on a WHO meeting. Geneva, Suiza: World Health Organization, 1975: 7 – 45.**
4. Hoeper MM. The new definition of pulmonary hypertension. **Eur Respir J**. 2009; 34: 790 -791.
5. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S and Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. **Eur Respir J** 2009; 34: 888–894
6. Oudiz RJ and Rubin LJ. Exercise-Induced Pulmonary Arterial Hypertension: A New Addition to the Spectrum of Pulmonary Vascular Diseases. **Circulation**. 2008;118:2120 – 2121.
7. Tolle JJ, Waxman AB, Van Horn TL, Pappagianopoulos PP and Systrom DM. Exercise-Induced Pulmonary Arterial Hypertension. **Circulation** 2008;118: 2183-2189.
8. Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. **Eur Resp J** 2008; 31:1357 – 1367.
9. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. **Eur Respir J** 2008; 32: 1371 – 1385.
10. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. **J Am Coll Cardiol** 2001; 37: 183 -188.
11. Abramson SV, Burke JF, Kelly JJ Jr, et al. Pulmonary hypertension predicts mortality and morbidity in patients with dilated cardiomyopathy. **Ann Intern Med** 1992; 116: 888 – 895.
12. Hoeper MM. Definition, classification and epidemiology of pulmonary arterial hypertension. **Semin Respir Crit Care Med** 2009; 30: 369 - 375.
13. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, et al. NETT Research Group. Estimating pulmonary arterial pressures by echocardiography in patients with emphysema. **Eur Respir J** 2007; 30: 914 – 921.
14. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. **Am J Respir Crit Care Med** 2003; 167: 735 – 740.

15. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. **Eur Heart J** 2007; 28: 2539 – 2550.
16. Vachiéry JL, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. **J Am Coll Cardiol** 2013; 62 (45) Suppl D: D100 – 8.
17. Harvey RM, Enson Y and Ferrer MI. A reconsideration of the origins of pulmonary hypertension. **Chest** 1971; 59: 82 – 94.
18. Naeije R, Vachiery JL, Yerly P, Vanderpool R The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. **Eur Respir J** 2013; 41: 217 – 23.
19. Tedford RJ, Hassoun PM, Mathai SC, et al. Pulmonary capillary wedge pressure augments right ventricular pulsatile loading. **Circulation** 2012; 125: 289 – 297.
20. Moraes DL, Colucci WS and Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure the role of the endothelium in pathophysiology and management. **Circulation** 2000; 102: 1718 – 23.
21. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, et al. World Health Organization Pulmonary Hypertension Group 2: Pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult —a summary statement from de Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. **J Heart Lung Transplant** 2012; 31: 913 – 33.
22. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and ther European Respiratory Society (ERS) endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). **Eur Heart J** 2009; 30: 2493 – 537.
23. Rapp AH, Lange RA, Cigarroa JE, Keeley CK, Hillis DL. Relation of pulmonary arterial diastolic and mean pulmonary arterial wedge pressures in patients with and without pulmonary hypertension. **Am J Cardiol** 2001; 88: 823 - 4.
24. Gerges C, Gerges M, Lang MB, et al. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in “out of proportion” pulmonary hypertension. **Chest** 2013; 143: 758 – 66.
25. Beghetti M. Current understanding and unanswered questions. In Beghetti M, Barst RJ, Naeije R and Rubin LJ. **Pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease**. Elsevier, Munich. Urban & Fischer Verlag 2006:1–9.
26. Díaz G. Hipertensión pulmonar en niños. Aspectos generales: definición, clasificación y epidemiología. En: Díaz G, Sandoval J y Sola A. **Hipertensión pulmonar en niños**. Bogotá: Editorial Médica Distribuna, 2011: 9 – 19.
27. Sime F, Banchemo N, Penalzoza D, Gamboa R, Cruz J y Marticorena E. Pulmonary hypertension in children born and living at high altitudes. **Am J Cardiol** 1963; 11: 143 – 149.

28. Groves BM, Droma T, Sutton JR et al. Minimal hypoxic pulmonary hypertension in normal Tibetans at 3,658 m. **J Appl Physiol** 1993; 74: 312 – 318.
29. Heath D, Williams D, Rios-Dalens J, Calderón M, Gosneey J. Small pulmonary arterial vessel of Aymara Indians from the Bolivian Andes. **Histopathology** 1990; 16: 565.
30. Aparicio O, Salinas C, Farfan J, Jáuregui P, Murillo W, Villanueva J, et al. Evaluación mediante ecocardiografía doppler de la presión arterial pulmonar en niños de altura (La Paz, Bolivia 3600-4000 m). **Cuad. - Hosp. Clín.** 2007; 52 (2): 15-20 .
31. Niermeyer S. Cardiopulmonary transition in the high altitude. **High Alt Med Biol** 2003; 4 (2): 225-39.
32. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. **J Am Coll Cardiol** 2013; 62 (25) Suppl: D42 - 50.
33. Ivy DD, Abman SH, Barst R, et al. Pediatric pulmonary hypertension. **J Am Coll Cardiol** 2013; 62 (25) Suppl: D117 – 26.
34. Barst RJ, Ertel SI, Beghetti M and Ivy DD. Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults. **Eur Resp J** 2011; 37: 665 – 677.
35. Beghetti M and Tissot C. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart diseases. **Sem Respir Crit Care Med** 2009; 30: 421 – 28.
36. Sandoval J, Lupi E, Martínez-Ríos MA. Enfermedad vascular pulmonar. En: Martínez-Ríos MA. **Cateterismo cardiaco. Diagnóstico y tratamiento de las cardiopatías**. Editorial Trillas. 2da Ed. 1997: 285 – 308.
37. Beghetti M and Tissot C. Pulmonary hypertension in congenital shunts. **Rev Esp Cardiol** 2010; 63(10): 1179 – 93
38. Abman SH. Pulmonary hypertension in children: A historical overview. **Pediatr Crit Care Med** 2010; 11(2) Suppl: S4 – S9.
39. Beltrán Gámez ME. **Circulación pulmonar**. Sociedad Mexicana de Cardiología. Historia y presencia. 2013: 100 – 102.
40. Taylor MB and Laussen PC. Fundamental of management of acute posoperative pulmonary hypertension. **Pediatr Crit Care Med** 2010;11 (2) Suppl: S27 – S29
41. Mullen MP. Diagnostic strategies for acute presentation of pulmonary hypertension in children: Particular focus on use of echocardiography, cardiac catheterization, magnetic resonance imaging, chest computed tomography, and lung biopsy **Ped Crit Care Med** 2010;11(2) Suppl: S23 – S26
42. Torbicki A and Kurzyna M. Echocardiography. In Peacock AJ and Rubin LJ: **Pulmonary circulation: Disease and their treatment**. 2nd ed. Oxford University Press Inc. 2004: 89 – 99.
43. Abman SH and Kinsella JP. Persistent pulmonary Hypertension of the newborn: strategies in clinical management. In Peacock AJ and Rubin LJ: **Pulmonary**

- circulation: Disease and their treatment.** 2nd ed. Oxford University Press Inc. 2004: 484 – 494.
44. Beltrán Gámez ME. Circulación pulmonar. **Sociedad Mexicana de Cardiología. Historia y presencia.** 2013: 100 – 102.
 45. Fishman AP. Primary pulmonary arterial hypertension. A look back. **J Am Coll Cardiol** 2004; 43: 2S – 4S.
 46. Newman JH. Pulmonary Hypertension. Centennial Review. **Am J Respir Crit Care Med** 2005; 172: 1072 – 1077.
 47. Díaz GF. Aspectos generales e historia. En: Díaz GF, Sandoval J y Sola A. **Hipertensión pulmonar en niños.** Editorial Distribuna LTDA. 2011: 1 – 7.
 48. Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. **Br Med J** 1958; 2: 701 – 709, 755 – 762.
 49. Kumar RK and Sandoval J. Advanced pulmonary vascular disease: the Eisenmenger syndrome. **Cardiol Young** 2009; 19 (E-suppl. 1): 39 – 44.
 50. Brenner O. Pathology of the vessels of the pulmonary circulation. **Arch Intern Med** 1935; 56: 211 – 37, 457 -97, 724 – 52, 976 – 1014, 1190 – 241.
 51. Von Euler US, Von Liljestrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. **Acta Physiol Scand** 1946; 12: 301 – 320.
 52. Motley HL, Cournand A, Werko L, Himmelstein A and Dresdale D. The influence of short periods of induce acute anoxia upon pulmonary arterial pressures in man. **Am J Physiol** 1947; 150: 315 -320.
 53. Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ. Primary pulmonary hypertension: I. Clinical and hemodynamic study. **Am J Med** 1951; 11: 686
 54. Dresdale DT, Michtom RF, Schultz M. Recent studies in primary pulmonary hypertension including pharmacodynamic observations on pulmonary vascular resistance. **Bull N Y Acad Med** 1954; 30: 195 – 207.
 55. Harris P. Influence of acetylcholine on the pulmonary arterial pressure. **Br Heart J** 1957; 19: 272 – 86.
 56. Fritts HW, Harris P Jr., Clauss RH, Odell JE, Cournand A. The effect of acetylcholine on the human pulmonary circulation under normal and hypoxic conditions. **J Clin Invest** 1958; 37: 99 -108.
 57. Wood P, Besterman EM, Towers MK, McIlroy MB. The effect of acetylcholine on pulmonary vascular resistance and left atrial pressure in mitral stenosis. **Br Heart J** 1957; 19: 279 – 286.
 58. Wood P. Pulmonary hypertension with special refence to the vasoconstrictive factor. **Br Heart J** 1958; 4: 557 – 570.
 59. Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease: a descriptions of six grades of structural changes in the pulmonary changes. **Circulation** 1958; 18: 533 – 547.

60. Gunter HP. Pulmonary Hypertension “plexogenic pulmonary arteriopathy” and the appetite-depressant drug aminorex: Post or promper? **Bull Eur Physiopathol Resp** 1979; 15: 897 – 923.
61. Gunter HP. Aminorex pulmonary hypertension. In: Fishman AP. **The pulmonary circulation. Normal and abnormal**. Philadelphia, University of Pennsylvania Press 1990: 397 - 412.
62. Fishman AP. Clinical classification of pulmonary hypertension. **Clinics Chest Med** 2001; 22 (3): 385 – 394.
63. Fishman AP: Introduction to the National Registry on Primary Pulmonary Hypertension. In Fishman AP. **The Pulmonary Circulation: normal and abnormal**. Philadelphia, University of Pennsylvania Press, 1990: 437 – 439.
64. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA et al: Heart-Lung transplantation successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. **N Engl J Med** 1982; 306: 557- 564.
65. Wagenvoort CA: Pulmonary veno-occlusive disease. In Fishman AP: **The pulmonary circulation. Normal and abnormal**. Philadelphia, University of Pennsylvania Press 1990: 343 – 352.
66. Haworth SG. Pulmonary hypertension in the young. **Heart** 2002; 88: 658 – 664.
67. Rich S (ed): Primary Pulmonary Hypertension: **Executive summary from de World Symposium —Primary Pulmonary Hypertension 1998—**. Available from the World Health Organization via the internet (<http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>)
68. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. **J Am Coll Cardiol** 2004; 43: 5S – 12S.
69. Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. **J Am Coll Cardiol** 2004; 43 Suppl S: 25S – 32S.
70. Rich S, Rubin L, Walker AL, et al. Anorexigens and pulmonary hypertension in the United States results from the Surveillance of North American Pulmonary Hypertension. **Chest** 2000; 117: 870 – 4
71. Langleben D, Walker AB, Korelitz JJ, et al. Temporal trends in the number of reported cases of pulmonary hypertension and use of anorexigens, antidepressants and amphetamines, between 1998 and 2001 (abstr). **Am J Crit Care Med** 2004 ... in press.
72. Kidd L, Driscoll D, Gersony W, et al. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with ventricular septal defects. **Circulation** 1993; 87: 138 – 51.
73. Morse JH, Barst RJ, Fotino M. Familial pulmonary hypertension: immunogenetic findings in four caucasian kindreds. **Am Rev Respir Dis** 1992; 145: 787 -92.
74. Daliento L, Somerville J, Presbitero P, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. **Eur Heart J** 1998; 19: 1845 – 55.

75. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. **J Am Coll Cardiol** 2009; 54: S43 – 54.
76. Arteaga C. Aspectos genéticos de la hipertensión pulmonar. En: Díaz GF, Sandoval J y Sola A. **Hipertensión pulmonar en niños**. Editorial Distribuna LTDA. 2011: 21 – 38.
77. Souza R, Humbert R, Sztrymf B, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with fenfluramine exposure: report of 109 cases. **Eur Respir J** 2008; 31: 343 – 8.
78. 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 – 6.
79. Chambers CD, Hernandez-Díaz S, Van Marter LJ, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. **N Eng J Med** 2006; 354: 579 – 87.
80. Chin Km, Channick RN, Rubin LJ. Is methamphetamine use associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension? **Chest** 2006; 130: 1657 – 63.
81. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, et al. Early detection of pulmonay arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. **Arthritis Rheum** 2005; 52: 3792 – 800.
82. 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 – 93.
83. Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, Sepkowitz DA, HIV-related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases. **Chest** 2000; 118: 1133 – 41.
84. Opravil M, Pechère M, Speich R, et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension: a case control study . Swiss HIV Cohort Study. **Am J Respir Crit Care Med** 1997; 155: 990 – 5.
85. 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 – 103.
86. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalance and relation to splanchnic hemodynamics. **Gastroenterology** 1991; 100: 520 – 8.
87. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. **Hepatology** 2006; 44: 1502 – 10.
88. Besterman E. Atrial septal defect with pulmonary hypertension. **Br Heart J** 1961; 23: 587 – 98.
89. Hoffman JI, Rudolph AM. Natural history of ventricular septal defect in infancy. **Am J Cardiol** 1965; 16: 634 – 53.

90. Galie 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.
91. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-side heart disease. **Clin Chest Med** 2007; 28: 233 – 41.
92. Costard-Jackle A, Fowler MB. Influence of perioperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. **J Am Coll Cardiol** 1992; 19: 48 – 54.
93. Abramson SV, Burke JF, Kelly JJ Jr., et al. Pulmonary hypertension predict mortality and morbidity in patients with dilated cardiomyopathy. **Ann Intern Med** 1992; 116: 888 – 95.
94. Zener JC, Hancock EW, Shumway NE, Harrison DC. Regression of extreme pulmonary hypertension after mitral valve surgery. **Am J Cardiol** 1972; 30: 820 – 6.
95. Branwald E, Branwald NS, Ross J Jr., Morrow AG. Effects of mitral valve replacement on the pulmonary vascular dynamicsof patients with pulmonary hypertension. **N Engl J Med** 1965; 273: 509 – 14.
96. Delgado JF, Conde E, Sánchez V, et al. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to cronic heart failure. **Eur J Heart Fail** 2005; 7: 1011 – 6.
97. Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM, Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. **Circulation** 2000; 102: 1718 – 23.
98. Cottin V, Nunes H, Briller PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. **Eur Respir J** 2005; 26: 586 – 93.
99. Yigla M, Nakhoul F, Sabag A, et al. Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease. **Chest** 2003; 123: 1577 – 82.
100. Galiè N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. **Eur Heart J** 2004; 25: 2243 – 2278.
101. The Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. **Eur Respir J** 2009; 34: 1219 – 63.
102. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Update clinical classification of pulmonary hypertension. **J Am Coll Cardiol** 2013; 62 Suppl: D34 – 41.
103. Nasim MT, Ogo T, Ahmed M, et al. Molecular genetic characterization of SMAD signaling molecules in pulmonary arterial hypertension. **Hum Mutat** 2011; 32: 1385 – 9.

104. Austin ED, Ma L, LeDuc C, et al. Whole exome sequencing to identify a novel gene (Caveolin-1) associated with human pulmonary arterial hypertension. **Circ Cardiovasc Genet** 2012; 5: 336 – 43.
105. Ma L, Roman-Campos D, Austin E, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. **N Engl J Med** 2013; 369: 351 – 61.
106. Savale L, Chaumais M-C, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension with benfluorex exposure. **Eur Respir J** 2012; 40: 1164 – 72.
107. Savale L, Gunther S, Chaumais M-C, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. Available at: https://www.ersnetsecure.org/public/prg_congres.abstract?ww_i_presentation=63109. Accessed November 2013
108. Chambers CDE, Johnson KA, Dick LM, et al. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. **N Engl J Med** 1996; 335: 1010 – 5.
109. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Martere LJ, et al. Serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. **N Engl J Med** 2006; 354: 579 – 87.
110. Wichman CI, Moore KM, Lang TR, et al. Congenital heart disease associated with selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy. **Mayo Clin Proc** 2009; 84: 23 – 7.
111. Wijson KL, Zelig CM, Harvey JP, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn is associated with mode of delivery and not with maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors. **Am J Perinatol** 2011; 28: 19 – 24.
112. Kieler H, Artama M, Engeland A, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. **BMJ** 2011; 344: d8012.
113. Sitbon O, Yaïci A, Cottin V, et al. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in France. **Eur Heart J** 2011; 32: Suppl 1: 675 – 6.
114. 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** 2009; 33: 92 – 8.
115. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, et al. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. **Gastroenterology** 1991; 100: 520 – 8.
116. Colle IO, Moreau R, Godinho E, et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation : a prospective study. **Hepatology** 2003; 37: 401 – 9.
117. Le Pavec J, Souza R, Herve P, et al. Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors. **Am J Respir Crit Care Med** 2008; 178: 637 – 43.

118. Engelfriet PM, Duffels MG, Möller T, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect in the Euro Heart Survey on adults congenital heart disease. **Heart** 2007; 93: 682 – 7.
119. Duffels MG, Engelfriet PM, Berger RM, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. **Int J Cardiol** 2007; 120: 198 – 204.
120. Lowe BS, Therrien J, Ionescu-Iltu R, Pilote L, Martucci G, Marelli AJ. Diagnosis of pulmonary hypertension in the congenital heart disease adult population impact on outcomes. **J Am Coll Cardiol** 2011; 26: 538 – 46.
121. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Iltu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. **Circulation** 2007; 115: 163 – 72.
122. Khambadkone S, Li J, de Leval MR, Cullen S, Deanfield JE, Redington AN. Basal pulmonary vascular resistance and nitric oxide responsiveness late after Fontan-type operation. **Circulation** 2003; 107: 3204 – 8.
123. Goldberg DJ, French B, McBride MG, et al. Impact of oral sildenafil on exercise performance in children and young adults after the Fontan operation: a randomized double-blind placebo-controlled crossover trial. **Circulation** 2011; 123: 1185 – 93.
124. Lapa M, Dias B, Jardim C, Fernandes CJ, et al. Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. **Circulation** 2009; 119: 1518 – 20.
125. Bunn HF, Nathan DG, Dover GJ, et al. Pulmonary hypertension and nitric depletion in sickle cell disease. **Blood** 2010; 116: 687 – 92.
126. Miller AC, Gladwin MT. Pulmonary complications of the sickle cell disease. **Am J Respir Crit Care Med** 2012; 185: 1154 – 65.
127. Parent F, Bachir D, Inamo J, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. **N Engl J Med** 2011; 365: 44 – 53.
128. Fonseca GH, Souza R, Salemi VM, Jardim CV, Gualandro SF. Pulmonary hypertension diagnosed by right catheterisation in sickle cell disease. **Eur Respir J** 2012; 39: 112 – 8.
129. Haworth SG, Hislop AA. Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001-2006. **Heart**. 2009; 95: 312 – 7.
130. Fraisse A, Jais X, Schleich JM, di Filippo S, Maragnes P, et al. Characteristics and prospective 2-year follow up of children with pulmonary arterial hypertension in France. **Arch Cardiovasc Dis**. 2010; 103: 66 -74.
131. Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, et al. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension. **Circulation** 2012; 125: 113 – 22.
132. Berger RM, Beghetti M, Humpl T, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. **Lancet** 2012; 379: 537 – 46.

133. Barst RJ, Ertel SI, Beghetti M, Ivy DD. Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults. **Eur Respir J** 2011; 37: 665 – 77.
134. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, et. al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. **Ann Intern Med.** 1991; 115: 343 – 9.
135. Mourani PM, Abman SH. Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia: pulmonary hypertension and beyond. **Curr Opin Pediatr** 2013; 25: 329 – 37.
136. Thebaud B, Tibboel D, Pulmonary hypertension associated with congenital diaphragmatic hernia. **Cardiol Young** 2009; 19: Suppl 1: 49 – 53.
137. Rollins MD, Recent advances in the management of congenital diaphragmatic hernia. **Curr Opin Pediatr** 2012; 24: 379 – 85.
138. del Cerro MJ, Abman S, Diaz G, Heath Freudenthal A, Freudenthal F et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: report from the PRVI Pediatric Taskforce, Panama 2011. **Pulm Circ** 2011; 1: 286 – 298.
139. Van Albada ME and Berger RMF. Pulmonary arterial hypertension in congenital cardiac disease –the need for refinement of the Evian-Venice classification. **Cardiol Young** 2008; 18: 10-17.
140. Galiè N. Classification of patients with congenital systemic-to-pulmonary shunts associated with pulmonary arterial hypertension: current status and future directions. In Beghetti M, Barst RJ, Naeije R and Rubin LJ. **Pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease.** Elsevier, Munich. Urban & Fischer Verlag 2006:11–17.
141. Van Praagh R. Terminology of congenital heart disease: glossary and commentary. **Circulation** 1977; 56 (V): 139 – 43.
142. Morgan BC. Incidence, etiology and classification of congenital heart disease. **Pediatr Clin North Am** 1978; 25 (4): 721 – 3.
143. Tynan MJ, Becker AE, Macartney FJ, Jimenez MQ, Shinebourne EA and Anderson RH. Nomenclature and classification of congenital heart disease. **Br Heart J** 1979; 41(5): 544 – 53.
144. Anderson RH. Terminology. In: Anderson RH, Baker EJ, Penny D, Redington A, Rigby ML and Wernovsky G. **Pediatric Cardiology.** 3th Ed. Churchill Livingstone 2010: 1 - 14.
145. The European Paediatric Cardiac Code: the first revision. **Cardiol Young** 2002; 12(Suppl 2): 1 – 211.
146. D'Alonzo L, Somerville J, Presbitero P, et al. Eisenmenger's syndrome: factors relating to deterioration and death. **Eur Heart J** 1998; 19: 1845 – 55.
147. Besterman E. Atrial septal defects with pulmonary hypertension. **Br Heart J** 1961; 23: 587 – 98.

148. Hoffman JE, Rudolph AM. The natural history of ventricular septal defects in infancy. **Am J Cardiol** 1985; 16: 634 – 53.
149. Steele P, Fuster V, Cohen M, et al. Isolated atrial septal defect with pulmonary vascular obstructive disease: long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. **Circulation** 1987; 76: 1037 – 42.
150. Vogel M, Berger F, Krame A, et al. Incidence of secondary pulmonary hypertension in adults with atrial septal or sinus venosus defects. **Circulation** 1993; 87: 138 – 51.
151. Kidd L, Driscoll D, Gersony W, et al. Second natural history study of congenital heart defects: results of treatment of patients with ventricular septal defects. **Circulation** 1993; 87: 138 – 51.
152. Neumayer U, Stone S, Somerville J. Small ventricular septal defects in adults . **Eur Heart J** 1988; 19: 1573 – 82.
153. Schulze-Neick I, Beghetti M. Classifying pulmonary hypertension in the setting of the congenitally malformed heart –cleaning up a dog’s dinner. **Cardiol Young** 2008; 18: 22 – 25.
154. Barst R. Classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Does it need to be different from the adult classification? **Pulmonary Circulation** 2011; 1(2): 134 – 137.
155. Barker DJ. The developmental origins of adult disease. **J Am Coll Nutr** 2004; 23 Suppl 6: 588S – 95.
156. Reid LM. Lung growth in health and disease. **Br J Dis Chest** 1984;78: 113 - 34.
157. Eulmesekian P, Cutz E, Parvez B, Bohn D, Adatia I. Alveolar capillary dysplasia: A six-year single center experience. **J Perinat Med** 2005;33: 347-52.
158. Rowe R, James L. The normal pulmonary arterial pressure during the first year of life. **J Pediatr** 1957;51:1-4.
159. Lock J, Einzig S, Moller J. Hemodynamic responses to exercise in normal children. **Am J Cardiol** 1978;41:1278-84.
160. Haworth SG. Pulmonary hypertension in childhood. **Eur Respir J** 1993;6:1037-43.
161. Abman SH. Impaired vascular endothelial growth factor signaling in the pathogenesis of neonatal pulmonary vascular disease. **Adv Exp Med Biol** 2010;661:323-35.
162. Hansen AR, Barnes CM, Folkman J, McElrath TF. Maternal preeclampsia predicts the development of bronchopulmonary dysplasia. **J Pediatr** 2010;156:532-6.
163. Maeno YV, Kamenir SA, Sinclair B, van der Velde ME, Smallhorn JF, Hornberger LK. Prenatal features of ductus arteriosus constriction and restrictive foramen ovale in d-transposition of the great arteries. **Circulation** 1999;99:1209-14.

164. Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, Fan LL, Dell SD, Bean JA, et al. Di use lung disease in young children: Application of a novel classification scheme. **Am J Respir Crit Care Med** 2007;176:1120-8.
165. Inwald D, Brown K, Gensini F, Malone M, Goldman A. Open lung biopsy in neonatal and paediatric patients referred for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). **Thorax** 2004;59:328-33.
166. Kitagawa M, Hislop A, Boyden EA, Reid L. Lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia: A quantitative study of airway, artery, and alveolar development. **Br J Surg** 1971;58:342-6.
167. Cooney TP, Thurlbeck WM. Pulmonary hypoplasia in Down's syndrome. **N Engl J Med** 1982;307:1170-3.
168. Sherer DM, Davis JM, Woods JR Jr. Pulmonary hypoplasia: A review. **Obstet Gynecol Surv** 1990;45:792-803.
169. Askenazi SS, Perlman M. Pulmonary hypoplasia: Lung weight and radial alveolar count as criteria of diagnosis. **Arch Dis Child** 1979;54:614-8.
170. Murphy JD, Vawter GF, Reid LM. Pulmonary vascular disease in fatal meconium aspiration. **J Pediatr** 1984;104:758-62.
171. Geggel RL, Reid LM. The structural basis of PPHN. **Clin Perinatol** 1984;11:525- 49.
172. Haworth SG, Reid L. Persistent fetal circulation: Newly recognized structural features. **J Pediatr** 1976;88:614-20.
173. Kinsella JP, Neish SR, Sha er E, Abman SH. Low-dose inhalational nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. **Lancet** 1992;340:819-20.
174. Kinsella JP, Abman SH. Recent developments in the pathophysiology and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. **J Pediatr** 1995;126:853-64.
175. Abman SH, Chat eld BA, Hall SL, McMurtry IF. Role of endothelium- derived relaxing factor during transition of pulmonary circulation at birth. **Am J Physiol** 1990;259:H1921-7.
176. Steinhorn RH, Kinsella JP, Pierce C, Butrous G, Dilleen M, Oakes M, et al. Intravenous sildenafil in the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension. **J Pediatr** 2009;155:841-7
177. Steinhorn RH. Neonatal pulmonary hypertension. **Pediatr Crit Care Med** 2010;11 Suppl 2:S79-84.
178. Chang AC, Macrae D. Neonates with congenital cardiac defects and pulmonary hypertension. **Cardiol Young** 2009;19 Suppl 1:4-7.
179. Baquero H, Soliz A, Neira F, Venegas ME, Sola A. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: A pilot randomized blinded study. **Pediatrics** 2006;117:1077-83.

180. Peñaloza D, Sime F, Ruiz L. Pulmonary hemodynamics in children living at high altitudes. **High Alt Med Biol** 2008;9:199-207.
181. Fasnacht MS, Tolsa JF, Beghetti M. The Swiss registry for pulmonary arterial hypertension: The paediatric experience. **Swiss Med Wkly** 2007;137:510-3.
182. Adatia I, Kothari SS, Feinstein JA. Pulmonary hypertension associated with congenital heart disease: Pulmonary vascular disease: The global perspective. **Chest** 2010;137 Suppl 6:52S-61.
183. Adatia I, Mullen M, Kulik TJ. Pulmonary venous hypertension or pulmonary hypertension due to the heart disease. **Prog Pediatr Cardiol** 2009;27:35-42.
184. Kulik T, Mullen M, Adatia I. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. **Prog Pediatr Cardiol** 2009;27:25-33.
185. Cordina R, Celermajer D. Late-onset pulmonary arterial hypertension a era successful atrial or arterial switch procedure for transposition of the great arteries. **Pediatr Cardiol** 2010;31:238-41.
186. Kumar A, Taylor G, Sandor G, Paerson M. Pulmonary vascular disease in neonates with transposition of the great arteries and intact ventricular septum. **Br Heart J** 1993;69:442-5.
187. Sreeram N, Petros A, Peart I, Arnold R. Progressive pulmonary hypertension after the arterial switch procedure. **Am J Cardiol** 1994;73: 620-1.
188. van Loon RL, Hoendermis ES, Duffels MG, Vonk-Noordegraaf A, Mulder BJ, Hillege HL, et al. Long-term effect of bosentan in adults versus children with pulmonary arterial hypertension associated with systemic-to-pulmonary shunt: Does the beneficial effect persist? **Am Heart J** 2007;154:776-82.
189. Bograd AJ, Mital S, Schwarzenberger JC, Mosca RS, Quaegebeur JM, Addonizio LJ, et al. Twenty-year experience with heart transplantation for infants and children with restrictive cardiomyopathy: 1986-2006. **Am J Transplant** 2008;8:201-7.
190. Daftari B, Alejos JC, Perens G. Initial experience with sildenafil, bosentan, and nitric oxide for pediatric cardiomyopathy patients with elevated pulmonary vascular resistance before and after orthotopic heart transplantation. **J Transplant** 2010;2010:656984.
191. de Leval MR. The Fontan circulation: A challenge to William Harvey? **Nat Clin Pract Cardiovasc Med** 2005;2:202-8.
192. de Leval MR, Deaneld JE. Four decades of Fontan palliation. **Nat Rev Cardiol** 2010;7:520-7.
193. Khambadkone S, Li J, de Leval MR, Cullen S, Deaneld JE, Redington AN. Basal pulmonary vascular resistance and nitric oxide responsiveness late a er Fontan-type operation. **Circulation** 2003;107:3204-8.
194. La Gerche A, Gewillig M. What limits cardiac performance during exercise in normal subjects and in healthy fontan patients? **Int J Pediatr** 2010;2010. pii:791291.

195. Giardini A, Balducci A, Specchia S, Gargiulo G, Bonvicini M, Picchio FM. Effect of sildenafil on haemodynamic response to exercise and exercise capacity in Fontan patients. **Eur Heart J** 2008;29:1681-7.
196. Humpl T, Reyes JT, Holtby H, Stephens D, Adatia I. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: Twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study. **Circulation** 2005;111:3274-80.
197. Apostolopoulou SC, Papagiannis J, Rammos S. Bosentan induces clinical, exercise and hemodynamic improvement in a pre-transplant patient with plastic bronchitis after Fontan operation. **J Heart Lung Transplant** 2005;24:1174-6.
198. Uzun O, Wong JK, Bhole V, Stumper O. Resolution of protein-losing enteropathy and normalization of mesenteric Doppler flow with sildenafil after Fontan. **Ann Thorac Surg** 2006;82:e39-40.
199. Ovaert C, Thys D, Dewolf D, Oenckamp J, Dessy H, Moons P, et al. The effect of bosentan in patients with a failing Fontan circulation. **Cardiol Young** 2009;19:331-9.
200. Heath A, Stewart K, Mendes J, Ramirez M, Freudenthal F. Does High altitude protect against irreversible pulmonary hypertension? **PVRI Rev** 2010;2:131-3.
201. Díaz G, Márquez A: Hipertensión Pulmonar en Niños a Moderada Altura. En: Díaz G, Sandoval J, Sola A, editors. **Hipertensión Pulmonar en Niños**. Bogotá: Editorial Médica Distribuna; 2011. p. 266-84.
202. Sime F, Banchemo N, Peñaloza D, Gamboa R, Cruz J, Marticorena E. Pulmonary hypertension in children born and living at high altitudes. **Am J Cardiol** 1963;11:143-9.
203. Penaloza D, Arias-Stella J, Sime F, Recavarren S, Marticorena E. The Heart and pulmonary circulation in children at high altitudes: physiological, anatomical, and clinical observations. **Pediatrics** 1964;34:568-82.
204. Penaloza D, Arias-Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitudes: Healthy highlanders and chronic mountain sickness. **Circulation** 2007;115:1132-46.
205. Cutz E, Chiasson D. Chronic lung disease after premature birth. **N Engl J Med** 2008;358:743-5; author reply 745-6.
206. Mourani PM, Mullen M, Abman SH. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. **Prog Pediatr Cardiol** 2009;27:43-8.
207. Stenmark KR, Abman SH. Lung vascular development: Implications for the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. **Annu Rev Physiol** 2005;67:623-61.
208. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. **Semin Neonatol** 2003;8:73-81.
209. Bancalari E, Claure N. Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. **Semin Perinatol** 2006;30:164-70.

210. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. **N Engl J Med** 2007;357:1946-55.
211. Moledina S, Hislop AA, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: A national cohort study. **Heart** 2010;96:1401-6.
212. Fraisse A, Jais X, Schleich JM, di Filippo S, Maragnes P, Beghe i M, et al. Characteristics and prospective 2-year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France. **Arch Cardiovasc Dis** 2010;103:66-74.
213. van Loon RL, Roo hoo MT, van Osch-Gevers M, Delhaas T, Strengers JL, Blom NA, et al. Clinical characterization of pediatric pulmonary hypertension: Complex presentation and diagnosis. **J Pediatr** 2009;155: 176-82.
214. Mathew R, Huang J, Ka a US, Krishnan U, Sandoval C, Gewitz MH. Immunosuppressant-induced endothelial damage and pulmonary arterial hypertension. **J Pediatr Hematol Oncol** 2011;33:55-8.
215. Yildizdas D, Erdem S, Kucukosmanoglu O, Yilmaz M, Yuksel B. Pulmonary hypertension, heart failure and neutropenia due to diazoxide therapy. **Adv Ther** 2008;25:515-9.
216. Silvani P, Camporesi A, Mandelli A, Wol er A, Salvo I. A case of severe diazoxide toxicity. **Paediatr Anaesth** 2004;14:607-9.
217. Karaman MG, Atalay F, Tufan AE, Erdogan A. Pulmonary arterial hypertension in an adolescent treated with methylphenidate. **J Child Adolesc Psychopharmacol** 2010;20:229-31.
218. Lewman LV. Fatal pulmonary hypertension from intravenous injection of methylphenidate (Ritalin) tablets. **Hum Pathol** 1972;3:67-70.
219. Barst RJ, Abenhaim L. Fatal pulmonary arterial hypertension associated with phenylpropanolamine exposure. **Heart** 2004;90:e42.
220. Argueta-Morales IR, Meador LC, Nykanen DG, DeCampli WM. Infantile form of scimitar syndrome with contralateral pulmonary vein stenosis. **Pediatr Cardiol** 2010;31:550-2.
221. Salerno T, Guccione P, Malena S, Cutrera R. Horseshoe lung associated with unique left pulmonary vein: An unreported association. **Pediatr Cardiol** 2010;31:905-7.
222. Cua CL, Blankenship A, North AL, Hayes J, Nelin LD. Increased incidence of idiopathic persistent pulmonary hypertension in Down syndrome neonates. **Pediatr Cardiol** 2007;28:250-4.
223. Levine OR, Harris RC, Blanc WA, Mellins RB. Progressive pulmonary hypertension in children with portal hypertension. **J Pediatr** 1973;83: 964-72.
224. Stewart DR, Cogan JD, Kramer MR, Miller WT Jr, Christiansen LE, Pauciulo MW, et al. Is pulmonary arterial hypertension in neuro bromatosis type 1 secondary to a plexogenic arteriopathy? **Chest** 2007;132:798-808.

225. Suzuki K, Yamaki S, Mimori S, Murakami Y, Mori K, Takahashi Y, et al. Pulmonary vascular disease in Down's syndrome with complete atrioventricular septal defect. **Am J Cardiol** 2000;86:434-7.
226. Babyn PS, Gahunia HK, Massico e P. Pulmonary thromboembolism in children. **Pediatr Radiol** 2005;35:258-74.
227. Tavil B, Kuskonmaz B, Kiper N, Cetin M, Gumruk F, Gurgey A. Pulmonary thromboembolism in childhood: A single-center experience from Turkey. **Heart Lung** 2009;38:56-65.
228. Johnson JN, Driscoll DJ, McGregor CG. Pulmonary thromboendarterectomy in adolescents and young adults. **Pediatr Pulmonol** 2010;45:614-8.
229. Lambert V, Durand P, Devictor D, Planche C, Serraf A. Unilateral right pulmonary thromboendarterectomy for chronic embolism: A successful procedure in an infant. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1999;118:953-4; discussion 57.
230. Gamboa R, Marticorena E. Pulmonary arterial pressure in newborn infants in high altitude. **Arch Inst Biol Andina** 1971;4:55-66.
231. Fagan KA, Weil JV. Potential genetic contributions to control of the pulmonary circulation and ventilation at high altitude. **High Alt Med Biol** 2001;2:165-71.
232. Yaron M, Niermeyer S, Lindgren KN, Honigman B, Strain JD, Cairns CB. Physiologic response to moderate altitude exposure among infants and young children. **High Alt Med Biol** 2003;4:53-9.
233. Maggiorini M, Leon-Velarde F. High-altitude pulmonary hypertension: A pathophysiological entity to di erent diseases. **Eur Respir J** 2003;22: 1019-25.
234. Fasules JW, Wiggins JW, Wolfe RR. Increased lung vasoreactivity in children from Leadville, Colorado, a er recovery from high-altitude pulmonary edema. **Circulation** 1985;72:957-62.
235. Gabry AL, Ledoux X, Mozziconacci M, Martin C. High-altitude pulmonary edema at moderate altitude (< 2,400 m; 7,870 feet): A series of 52 patients. **Chest** 2003;123:49-53.
236. Das BB, Wolfe RR, Chan KC, Larsen GL, Reeves JT, Ivy D. High-altitude pulmonary edema in children with underlying cardiopulmonary disorders and pulmonary hypertension living at altitude. **Arch Pediatr Adolesc Med** 2004;158:1170-6.
237. Durmowicz AG. Pulmonary edema in 6 children with Down syndrome during travel to moderate altitudes. **Pediatrics** 2001;108:443-7.
238. Sui GJ, Liu YH, Cheng XS, Anand IS, Harris E, Harris P, et al. Subacute infantile mountain sickness. **J Pathol** 1988;155:161-70.
239. Levine OR, Harris RC, Blanc WA, Mellins RB. Progressive pulmonary hypertension in children with portal hypertension. **J Pediatr** 1973;83: 964-72.

240. Ivy DD, Feinstein JA, Humpl T, Rosenzweig EB. Non-congenital heart disease associated pediatric pulmonary arterial hypertension. **Prog Pediatr Cardiol** 2009;27:13-23.
241. Connor P, Veys P, Amrolia P, Haworth S, Ashworth M, Moledina S. Pulmonary hypertension in children with Evans syndrome. **Pediatr Hematol Oncol** 2008;25:93-8.
242. Nagai H, Yasuma K, Katsuki T, Shimakura A, Usuda K, Nakamura Y, et al. Primary antiphospholipid syndrome and pulmonary hypertension with prolonged survival. A case report. **Angiology** 1997;48:183-7.
243. Espinosa G, Cervera R, Font J, Asherson RA. The lung in the antiphospholipid syndrome. **Ann Rheum Dis** 2002;61:195-8.
244. Sharma S, Kirpalani AL, Kulkarni A. Severe pulmonary hypertension in a young patient with end-stage renal disease on chronic hemodialysis. **Ann Pediatr Cardiol** 2010;3:184-6.
245. Yigla M, Nakhoul F, Sabag A, Tov N, Gorevich B, Abassi Z, et al. Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease. **Chest** 2003;123:1577-82.
246. Barst RJ, Ivy D, Dingemanse J, Widlitz A, Schmitt K, Doran A, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. **Clin Pharmacol Ther** 2003; 73: 372 – 82.
247. Rosenzweig EB, Ivy D, Widlitz A, Doran A, Claussen LR, Yung D, et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. **J Am Coll Cardiol** 2005; 46: 697 – 704.
248. Yung D, Widlitz AC, Rosenzweig EB, Kerstein D, Maislin G and Barst RJ. Outcomes in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. **Circulation** 2004; 110: 660 – 5.
249. Barst RJ. Pharmacologically induced pulmonary vasodilatation in children and young adults with primary pulmonary hypertension. **Chest** 1986; 89: 497 -503.
250. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M and Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. **Circulation** 2001; 104: 2797 – 2802.
251. Chi TPL. The pulmonary vascular bed in children with Down Syndrome. **J Pediatr** 1975; 86: 533 - 8.
252. Gorenflo M, Mebus S, Adataia I, del Cerro MJ, Bonnet D, et al. Neonatal and Childhood, Pulmonary Hypertension – An Update (2012). **J Clin Exp Cardiol** 2012; S:8 – 011.
- 253.
254. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Noordegraaf AV, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez-Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA,

Trindade PT, Zompatori M and Hoepfer M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hipertensión. 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). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). **Eur Heart J** 2015. doi:10.1093/eurheartj/ehv317.

255. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy D, Adatia I, Chung WK, Hanna BD, Rosenzweig EB, Raj JU, Cornfield D, Stenmark KR, Steinhorn R, Thébau B, Fineam JR, Kuehne T, Feinstein JA, Friedberg MK, Earing M, Barst RJ, Keller RL, Kinsella JP, Mullen M, Deterding R, Kulik T, Mallory G, Humpl T, Wessel DL; on behalf of the American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and the American Thoracic Society. Pediatric Pulmonary Hypertension. Guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. **Circulation** 2015. DOI: 10.116/CIR.0000000000000329

18. ANEXOS

18.1. Tabla 1

DEFINICIONES HEMODINÁMICAS DE HP (precapilar)¹²

Conferencia	Criterio hemodinámico de HP
1er Simposium Mundial sobre Hipertensión Pulmonar (Génova, 1973)	PMAP > 25 mmHg en reposo y/o PMAP > 30 mmHg durante el ejercicio, acompañado de una PEAP ≤ 15 mmHg.
4to Simposium Mundial sobre Hipertensión Pulmonar (Danna Point, 2008)	PMAP > 25 mmHg en reposo, acompañado de una PEAP ≤ 15 mmHg.

18.2. Tabla 2

DIFERENCIAS HEMODINÁMICAS ENTRE HP PRECAPILAR Y POSCAPILAR¹²

Definición	Hallazgos hemodinámicos	Grupo de HP según la OMS
1. HP precapilar	PMAP \geq 25 mmHg y PEAP \leq 15 mmHg	1,3,4,5
2. HP poscapilar	PMAP \geq 25 mmHg PEAP $>$ 15 mmHg	2
a) pasiva	GTP \leq 12 mmHg	
b) reactiva	GTP $>$ 12 mmHg	

18.3. Tabla 3

DEFINICIÓN, PROPUESTA Y CLASIFICACIÓN DE LA HP-ECI¹⁶

Terminología	PMAP	PEAP	DPD
HP poscapilar (aislada)	> 25 mmHg	> 15 mmHg	≤ 7 mmHg
HP poscapilar y precapilar (combinada)	> 25 mmHg	> 15 mmHg	> 7 mmHg

18.4. Tabla 4.

**CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR
(Wood P)⁵⁸**

Tipo	Definición
Pasiva	Presión venosa pulmonar elevada
Hipercinética	Flujo sanguíneo pulmonar incrementado
Obstruictiva	Embolismo o trombosis pulmonar
Obliterativa	Reducción de la capacidad vascular pulmonar
Vasoconstrictiva	Reacción vasoconstrictora funcional
Poligénica	Combinación de dos o más arriba mencionadas

18.5. Tabla 5.

**CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR
(Evian, Francia 1998)⁶⁷**

1. Hipertensión Arterial Pulmonar
 - 1.1. Hipertensión pulmonar primaria
 - a) Esporádica
 - b) Familiar
 - 1.2. Relacionada a:
 - a) Enfermedades de la colágena
 - b) Cardiopatías con cortocircuito sistémico-pulmonar
 - c) Hipertensión portal
 - d) Infección por VIH
 - e) Medicamentos /toxinas
 - anorexígenos
 - otros
 - f) Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
 - g) Otros
2. Hipertensión venosa pulmonar
 - 2.1. Enfermedad cardíaca del ventrículo y/o atrio izquierdo
 - 2.2. Valvulopatía del lado izquierdo
 - 2.3. Compresión extrínseca de venas pulmonares centrales
 - a) mediastinitis fibrosa
 - b) adenopatías o tumores
 - 2.4. Enfermedad veno-oclusiva pulmonar
 - 2.5. Otros
3. Hipertensión pulmonar asociada con patología del aparato respiratorio y/o hipoxemia.
 - 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial
 - 3.3. Patrón respiratorio alterado por desórdenes del sueño
 - 3.4. Desórdenes por hipoventilación alveolar
 - 3.5. Exposición crónica a grandes alturas
 - 3.6. Enfermedad pulmonar neonatal
 - 3.7. Displasia alveolo-capilar
 - 3.8. Otros
4. Hipertensión pulmonar debido a enfermedad trombotica y/o embólica crónica.
 - 4.1. Obstrucción tromboembólica de arterias pulmonares proximales
 - 4.2. Obstrucción de arterias pulmonares distales
 - a) embolismo pulmonar (trombos, tumores, huevos y/o parásitos, cuerpos extraños
 - b) trombosis in-situ
 - c) Enfermedad de células enfermas.

5. Hipertensión pulmonar debido a desórdenes que afectan la vasculatura pulmonar.

5.1. Procesos inflamatorios

- a) Esquistosomiasis
- b) Sarcoidosis
- c) Otras

5.2. Hemangiomas capilar pulmonar

18.6. Tabla 6

DESCRIPCIÓN ANATOMO-PATOLÓGICA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR⁶⁷

Las siguientes estructuras deberían ser examinadas y descritas de la siguiente forma:

1. Vasculatura

1.1. Vasos.

Elástica, arterias pre e intra-acinarias, venas pos e intra-acinarias, capilares, linfáticos y vasos bronquiales. Se debe comentar si la luz de los vasos contiene trombos (recientes o antiguos), células anormales o componentes de la matriz.

1.2. Componentes

1.2.1. Endotelio e íntima

- a) Componentes celular (células endoteliales y células de músculo liso)
- b) Matrix (elastina, colágena, mucopolisacáridos)

1.2.2. Media

- a) patrón (excéntrico o concéntrico)
- b) Componentes celulares (músculo liso y/o otras células)
- c) Matrix

1.2.3. Adventicia

- a) Componentes celulares (fibroblastos)
- b) Matrix

1.2.4. Lesión vascular compleja

- a) Dilataciones complejas
- b) Lesiones plexiformes
- c) Necrosis fibrinoide
- d) Arteritis
- e) Hemosiderosis
- f) Granulomas

1.2.5. Células inflamatorias

- a) Tipos (neutrófilos o mononucleares)
- b) Sitios (perivascular o pared vascular)

1.3. Cuantificación

- a) Identificar arterias por el tipo de vía aérea que le acompaña.
- b) Valorar el número de vasos por alveolo
- c) Describir la proporción de vasos afectados en un nivel de vía aérea determinada.

2. Tejido Pulmonar

2.1. Componentes (vía aérea pre e intra-acinar, alveolo, intersticio y pleura. La descripción debe contener:

- a) Fuente de donde proviene el tejido (post-mortem, explantado o biopsia a cielo abierto describiendo el tamaño)
- b) Sitio donde fue tomada la muestra (lóbulo central o periférico; evitar la llingula)

- c) Preparación del tejido (la fijación con el pulmón insuflado a través de la vía aérea o inyectándolo con una aguja en el tejido biopsiado es lo preferido).

18.7. Tabla 7

FACTORES DE RIESGO Y CONDICIONES ASOCIADAS CON HAP⁶⁷

(Identificados durante la reunión de Evian y clasificados acorde con la evidencia)

1. Medicamentos y toxinas
 - 1.1. Definitivos
 - aminorex
 - fenfluramina
 - dexfenfluramina
 - aceite de semillas de colza adulterado
 - 1.2. Probable
 - anfetaminas
 - L-triptofano
 - 1.3. Posible
 - meta-anfetaminas
 - cocaína
 - agentes quimioterapéuticos
 - 1.4. Improbable
 - antidepresivos
 - anticonceptivos orales
 - tratamiento con estrógenos
 - tabaquismo
2. Condiciones médicas y demográficas
 - 2.1. Definitivo
 - género
 - 2.2. Probable
 - embarazo
 - HTA
 - 2.3. Posible
 - Obesidad
3. Enfermedades
 - 3.1. Definitiva
 - infección por VIH
 - 3.2. Probable
 - hipertensión portal / hepatopatía
 - enfermedad vascular de la colágena
 - cardiopatías con cortocircuito sistémico-pulmonar
 - 3.3. Posible
 - enfermedad tiroidea

18.8. Tabla 8

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE HIPERTENSIÓN PULMONAR (Venecia, 2003)⁶⁸

1. Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP)
 - 1.1. **Idiopática**
 - 1.2. Familiar
 - 1.3. Asociada con
 - 1.3.1. Enfermedad vascular de la colágena
 - 1.3.2. Cortocircuito sistémico-pulmonar
 - 1.3.3. Hipertensión portal
 - 1.3.4. Infección por VIH
 - 1.3.5. Medicamentos y toxinas
 - 1.3.6. **Otras** (alteraciones de la tiroides, Von Gierke, Gaucher, Osler-Weber-Randu, hemoglobinopatías, desórdenes mieloproliferativos y esplenectomía)
 - 1.4. Asociada con importante afección venosa o capilar
 - 1.4.1. Enfermedad veno-oclusiva pulmonar
 - 1.4.2. Hemangiomatosis capilar pulmonar
 - 1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
2. Hipertensión pulmonar con enfermedad cardiaca izquierda (HP-ECI)
 - 2.1. Enfermedad cardiaca del ventrículo y/o atrio izquierdo
 - 2.2. Valvulopatía del lado izquierdo
3. Hipertensión pulmonar asociada con patología pulmonar y/o hipoxemia. (HP-PRH)
 - 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial
 - 3.3. Patrón respiratorio alterado por desórdenes del sueño
 - 3.4. Desórdenes por hipoventilación alveolar
 - 3.5. Exposición crónica a grandes alturas
 - 3.6. Enfermedades pulmonares durante el desarrollo
4. Hipertensión pulmonar debido a enfermedad trombótica y/o embólica crónica. (HP-ETC)
 - 4.1. Obstrucción tromboembólica de arterias pulmonares proximales
 - 4.2. Obstrucción tromboembólica de arterias pulmonares distales
 - 4.3. Embolismo pulmonar no trombótico (tumores, huevos y/o parásitos, cuerpos extraños)
5. **Misceláneos**

Sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis, compresión de vasos pulmonares (adenopatías tumores, mediastinitis fibrosa)

Pie de tabla 8. Las principales modificaciones a la clasificación previa de Evian se encuentran en negritas. Esta incluyen: HAPI en lugar de HPP; algunos nuevos posibles factores de riesgo y condiciones asociadas han sido agregados en el subgrupo de HAP asociado con... (enfermedad por atesoramiento – glucógeno o esfingolípidos-, la telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, enfermedades proliferativas, esplenectomía); otro subgrupo ha sido adicionado a esta categoría de HAP (aquella asociada con importante afección venosa o capilar pulmonar); el último grupo, ahora llamado “misceláneos”, incluye algunas condiciones asociadas con HP de etiología múltiple (histiocitosis X, linfangiomatosis, compresión de vasos pulmonares por adenopatía, tumores o mediastinitis fibrosa).

18.9. Tabla 9

LINEAMIENTOS PARA CLASIFICAR LOS CORTOCIRCUITOS SISTÉMICO-PULMONAR CONGÉNITOS (Venecia, Italia 2003)⁶⁸

1. Tipo
 - 1.1. Simple
 - CIA
 - CIV
 - PCA
 - CATVP o CAPVP
 - 1.2. Combinados. (Describir los defectos, definir el predominante, si lo hay)
 - 1.3. Complejos
 - Tronco arterioso
 - Ventrículo único con flujo pulmonar aumentado
 - Canal AV
2. Dimensiones
 - Pequeño (CIA \leq 2 cm y CIV \leq 1 cm)
 - Grande (CIA $>$ 2 cm y CIV $>$ 1 cm)
3. Anormalidades extracardiacas asociadas
4. Estado quirúrgico
 - No corregido
 - Corregido parcialmente
 - Corregido espontáneo o quirúrgicamente

18.10. Tabla 10

**CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE HIPERTENSIÓN PULMONAR
(Dana Point, California 2009)⁷⁵**

1. Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP)
 - 1.1. Idiopática
 - 1.2. **Hereditaria**
 - 1.2.1. **BMPR2**
 - 1.2.2. **ALK1, endogлина (con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria).**
 - 1.2.3. **Desconocida**
 - 1.3. Inducido por medicamentos o toxinas
 - 1.4. Asociada con
 - 1.4.1. Enfermedad del tejido conectivo
 - 1.4.2. Infección por VIH
 - 1.4.3. Hipertensión portal
 - 1.4.4. Cardiopatías congénitas
 - 1.4.5. **Esquistosomiasis**
 - 1.4.6. **Anemia hemolítica crónica**
 - 1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
 - 1' **Enfermedad veno-oclusiva pulmonar (EVOP) y/o (HCP) hemangiomatosis capilar pulmonar**
2. Hipertensión pulmonar secundaria a patología cardiaca izquierda
 - 2.1. **Disfunción sistólica**
 - 2.2. **Disfunción diastólica**
 - 2.3. Patología valvular
3. Hipertensión pulmonar debida a patología pulmonar y/o hipoxia.
 - 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial
 - 3.3. **Otra enfermedad pulmonar con patrón obstructivo restrictivo mixto**
 - 3.4. Patrón respiratorio alterado por desórdenes del sueño
 - 3.5. Desórdenes por hipoventilación alveolar
 - 3.6. Exposición crónica a grandes alturas
 - 3.7. Enfermedades pulmonares durante el desarrollo
4. **Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica**
5. **Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no claros**
 - 5.1. **Trastornos hematológicos: esplenectomía, desórdenes mieloproliferativos.**
 - 5.2. **Trastornos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans pulmonar, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis**

- 5.3. Trastornos metabólicos: glucogenosis hepática, enfermedad de Gaucher, enfermedades de la tiroides.**
- 5.4. Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosa, ERCET con diálisis.**

Pie de tabla. Las principales modificaciones a la clasificación previa de Venecia se encuentran en negritas. Estas incluyen: HAP hereditaria en lugar de familiar con tres subcategorías (BMPR2 = receptor tipo 2 de la proteína morfogenética del hueso, ALK1 = receptor de la actividad parecido a la cinasa tipo 1 y desconocida). La esquistosomiasis y anemia hemolítica crónica formando dos subcategorías dentro del grupo 1. La enfermedad veno-oclusiva pulmonar y hemangiomatosis capilar pulmonar ambas formando una nueva subcategoría particular de dicho grupo, no como que cada una formaba una subcategoría. Disfunción sistólica y diastólica en lugar de patologías del ventrículo y/o aurícula izquierda en el grupo 2. En el grupo 3, se agregó la enfermedad pulmonar con patrón obstructivo-restrictivo o mixto. El grupo 4 quedó formado exclusivamente por la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. El último grupo, antes denominado misceláneo, ahora se denomina hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales o no muy claros. Se subdividieron en 4 grupos: trastornos hematológicos, sistémicos, metabólicos y otros.

18.11. Tabla 11

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON HAP
(Dana Point, California 2008)⁷⁵**

- 1. Definitivos:**
 - a) Aminorex
 - b) Fenfluroamina
 - c) Dexfenfluroamina
 - d) Aceite tóxico de Decolza

- 2. Probables:**
 - a) Anfetaminas
 - b) L-triptofano
 - c) Metanfetaminas

- 3. Posible:**
 - a) Cocaína
 - b) Fenilpropanolamina
 - c) Hierba de San Juan
 - d) Agentes quimioterapéuticos
 - e) Inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (ISRS)

- 4. Improbable**
 - a) Anticonceptivos orales
 - b) Estrógenos
 - c) Tabaquismo

18.12. Tabla 12

CLASIFICACIÓN ANATÓMICA Y FISIOPATOLÓGICA DE LOS CORTOCIRCUITOS SISTÉMICO-PULMONARES CONGÉNITOS, ASOCIADOS CON HAP (Dana Point, California 2009)^{12,75}

1. Tipo
 - 1.1. Pretricuspídeo simple
 - 1.1.1. Comunicación interauricular
 - 1.1.1.1. Tipo ostium secundum
 - 1.1.1.2. Tipo senos venoso
 - 1.1.1.3. Tipo ostium primun
 - 1.1.2. Conexión anómala parcial o total no obstructiva
 - 1.2. Postricuspídeo simple
 - 1.2.1. Comunicación interventricular
 - 1.2.2. Persistencia del conducto arterioso
 - 1.3. Cortocircuitos combinados (describir combinación y definir defecto predominante).
 - 1.4. Enfermedad cardiaca congénita compleja
 - 1.4.1. Canal atrioventricular
 - 1.4.2. Tronco arterioso
 - 1.4.3. Fisiología de ventrículo único con flujo pulmonar aumentado
 - 1.4.4. Transposición de las grandes arterias con CIV (sin estenosis pulmonar) y/o PCA
 - 1.4.5. Otros
2. Dimensión (especificar para cada defecto si existe más de un defecto)
 - 2.1. Hemodinámica (especificar Qp/Qs)
 - 2.1.1. Restrictivo (gradiente de presión a través del defecto)
 - 2.1.2. No restrictivo
 - 2.2. Anatomía:
 - 2.2.1. Pequeño a moderado (CIA \leq 2 cm y CIV \leq 1 cm)
 - 2.2.2. Grande (CIA $>$ 2 cm y CIV $>$ 1 cm)
3. Dirección del cortocircuito
 - 3.1. Predominantemente sistémico-pulmonar
 - 3.2. Predominantemente pulmonar-sistémico
 - 3.3. Bidireccional
4. Estado quirúrgico
 - 4.1. No corregido

- 4.2. Corregido parcialmente (especificar tipo de cirugía y edad al momento de la misma)
- 4.3. Corregido (especificar tipo de cirugía y edad al momento de la misma)

18.13. Tabla 13

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LAS CARDIOPATÍAS CON CORTOCIRCUITO SISTÉMICO-PULMONAR (Dana Point, California 2009)^{12,75}

- A. **Sx de Eisenmenger.** Incluye todos los cortocircuitos sistémicos-pulmonares debido a un gran defecto y que lleva a un incremento importante de la RVP y un cortocircuito reverso (pulmonar-sistémico) o bidireccional, cianosis, eritorcitosis y una afección multiorgánica está presente.
- B. **HAP asociada con cortocircuitos sistémico-pulmonares.** Incluye defectos medianos a grandes, las RVPs están ligera a moderadamente incrementadas, el cortocircuito sistémico-pulmonar está presente y no hay cianosis en reposo.
- C. **HAP con defectos pequeños.** Defectos pequeños (comúnmente CIV < 1 cm y CIA < 2 cm, valorado por ecocardiografía), el cuadro clínico es muy similar a la HAP idiopática.
- D. **HAP posterior a reparación quirúrgica.** La cardiopatía congénita ha sido corregida, pero la HAP está todavía presente, inmediatamente posterior a la cirugía o reaparece varios meses o años después, en ausencia de una lesión residual significativa.

18.14. Tabla 14

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR (Nice, Francia 2013)¹⁰²

1. Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP)
 - 1.1. HAP idiopática
 - 1.2. HAP hereditaria
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK1, ENG, **SMAD9, CAV1, KCNK3**
 - 1.2.3. desconocida
 - 1.3. Inducido por medicamentos o toxinas
 - 1.4. Asociada con
 - 1.4.1. Enfermedades del tejido conectivo
 - 1.4.2. Infección por VIH
 - 1.4.3. Hipertensión portal
 - 1.4.4. Cardiopatías congénitas
 - 1.4.5. Esquistosomiasis
- 1' Enfermedad veno-oclusiva pulmonar (EVOP) y/o (HCP)
hemangiomatosis capilar pulmonar
- 1'' **Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN)**
2. Hipertensión pulmonar debida a patología cardiaca izquierda
 - 2.1. Disfunción sistólica del VI
 - 2.2. Disfunción diastólica del VI
 - 2.3. Enfermedad valvular
 - 2.4. **Obstrucciones congénitas o adquiridas a la entrada o salida del corazón izquierdo y cardiomiopatía congénitas**
3. Hipertensión pulmonar debida a patología pulmonar y/o hipoxia.
 - 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial
 - 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón obstructivo restrictivo mixto
 - 3.4. Patrón respiratorio anormal durante el sueño
 - 3.5. Desórdenes por hipoventilación alveolar
 - 3.6. Exposición crónica a grandes alturas
 - 3.7. Enfermedades pulmonares durante el desarrollo
4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
5. Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no claros
 - 5.1. Trastornos hematológicas: **anemia hemolítica crónica**, esplenectomía, desórdenes mieloproliferativos.
 - 5.2. Trastornos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangioleiomiomatosis

- 5.3. Trastornos metabólicos: glucogenosis hepática, enfermedad de Gaucher, enfermedades de la tiroides.
- 5.4. Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, IRC, **HP segmentaria**

Pie de tabla 9. Las principales modificaciones a la clasificación previa de Dana Point se encuentran en negritas. En el grupo 1, la subcategoría HAP hereditaria se agregaron tres genes más (**SMAD9, CAV1, KCNK3**). La anemia hemolítica crónica del grupo 1, se cambió al grupo 5 (trastornos hematológicos). La HPPRN ahora forma una segunda subcategoría dentro del grupo 1, etiquetas con el número uno y dos comillas (1"). Al grupo 2 se agregó la categoría denominada. obstrucciones congénitas o adquiridas a la entrada o salida del VI y cardiomiopatía congénita. El grupo 3 y 4 no tuvieron modificaciones. En el último grupo se agregó la anemia hemolítica crónica en la subcategoría de trastornos metabólicos) y en la subcategoría de "otros" está la HP segmentaria.

18.15. Tabla 15

CLASIFICACIÓN CLÍNICA ACTUALIZADA DE LAS CARDIOPATÍAS CON CORTOCIRCUITO SISTÉMICO-PULMONAR (Nice, Francia 2013)¹⁰²

- A. **Sx de Eisenmenger.** Incluye todos los cortocircuitos sistémicos-pulmonares debido a un gran defecto y que lleva progresivamente a un incremento importante de la RVP y un cortocircuito reverso (pulmonar-sistémico) o bidireccional: cianosis, eritorcitis secundaria y una afección multiorgánica habitualmente está presente.
- B. **Cortocircuitos sistémico-pulmonares.**
 - * Corregible
 - * No corregiblesIncluyen defectos medianos a grandes; las RVP están ligera a moderadamente incrementadas, el cortocircuito de izquierda a derecha todavía es dominante, mientras la cianosis no se presente.
- C. **HAP con defectos cardiacos congénitos pequeños.** Elevación significativa de las RVP en presencia de un defecto cardiaco pequeño, el cual por sí mismo, no explica el desarrollo de la elevación de las RVP; el cuadro clínico, es muy similar a la HAP idiopática. El cierre del defecto está contraindicado.
- D. **HAP postoperatoria.** La CC está corregida, pero sea que la HAP persiste inmediatamente posterior a la cirugía, reaparezca o se desarrolle meses o años después de la cirugía, en ausencia de una lesión residual significativa. El fenotipo habitualmente es agresivo.

18.16. Tabla 16

**CRITERIOS PARA EL CIERRE DE LOS CORTOCIRCUITOS
EN PACIENTES CON HAP-CC
(Nice, Francia 2013)¹⁰²**

IRVP (UW/m ²)	RVP (UW)	Corregibles
< 4	< 2.3	si
> 8	> 4.6	no
4 – 8	2.3 – 4.6	evaluación individual en 3er nivel

18.17. Tabla 17

ENFERMEDADES PULMONARES DURANTE EL DESARROLLO ASOCIADAS CON HIPERTENSIÓN PULMONAR³³

1. Hernia diafragmática congenital
2. Displasia broncopulmonar
3. Displasia alveolo-capilar
4. Hipoplasia pulmonar (primaria o secundaria)
5. Alteraciones de la proteína surfactante
 - a) Deficiencia proteína B del surfactante
 - b) Deficiencia proteína C del surfactante
 - c) Mutación del cartucho A3 ligado al ATP
 - d) Mutación homeobox factor 1 de transcripción tiroidea/Nkx 2.1
6. Glucogenosis intersticial pulmonar
7. Proteinosis alveolar pulmonar
8. Linfangiectasia pulmonar

18.18. Tabla 18

CLASIFICACIÓN DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS CON CORTOCIRCUITO SISTÉMICO-PULMONAR ASOCIADAS CON HAP (Lucerna, Suiza -modificado de Venecia 2003-)¹⁴⁰

1. Tipo

1.1. Simple pretricuspídeo

- 1.1.1. CIA
 - 1.1.1.1. Ostium secundum
 - 1.1.1.2. Seno venoso
- 1.1.2. CATVP o CAPVP sin obstrucción

1.2. Simple postricuspídeo

- 1.2.1. CIV
- 1.2.2. PCA

1.3. Combinados (Definir combinación y defecto predominante)

1.4. Defecto cardiaco congénito complejo

- 1.4.1. Canal Atrioventricular
 - 1.4.1.1. Parcial (CIA tipo ostium primun)
 - 1.4.1.2. Completo
- 1.4.2. Tronco arterioso
- 1.4.3. Fisiología univentricular sin estenosis pulmonar
- 1.4.4. TGA c/CIV (sin estenosis pulmonar y/o PCA)
- 1.4.5. Otras

2. Dimensión (especificar para cada defecto si fuera el caso)

2.1. Hemodinámico

- 2.1.1. Restrictivo (gradiente de presión a través del defecto)
- 2.1.2. No restrictivo

2.2. Anatómico

- 2.2.1. Pequeño a moderado (CIV < 1 cm, CIA < 2 cm)
- 2.2.2. Grande (CIA > 2 cm , CIV > 1 cm)

3. Dirección de cortocircuito

- 3.1. Predominantemente sistémico-pulmonar
- 3.2. Predominantemente pulmonar-sistémico
- 3.3. Bidireccional

4. Anormalidades extracardiacas asociadas

5. Estado de la reparación

- 5.1. No operada
- 5.2. Paliada (especificar tipo de cirugía y edad en aquél momento)
- 5.3. Reparada (especificar tipo de cirugía y edad en aquél momento)

18.19. Tabla 19

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS CON CORTOCIRCUITO SISTÉMICO-PULMONAR ASOCIADAS CON HAP⁹⁰

- A. Sx de Eisenmenger.** Gran defecto con cortocircuito bidireccional o invertido , cianosis, eritrocitosis secundaria, etc.
- B. HAP-CC.** Defectos moderados a grandes, prevalente cortocircuito sistémico-pulmonar, saturación arterial > 90%.
- C. HAP con defectos pequeños.** Cuadro clínico y fisiopatológico similar a la HAPI.

18.20. Tabla 20

CARACTERÍSTICAS DE LA HP ASOCIADA A CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS¹³⁹

Presencia de cortocircuito sistémico-pulmonar

Sí/no

Previamente (edad y duración)

(nota: si tal cortocircuito no existe -no ha existido en la historia- entonces otra forma de HP que esté descrita en el primer grupo de la clasificación de Venecia debería ser considerada).

Localización de cortocircuito.

A nivel pretricuspidé (CIA o CIA tipo seno venoso)

A nivel postricuspidé (CIV, PCA, corazones atrioventriculares)

Dirección del cortocircuito.

Sistémico-pulmonar

Pulmonar-sistémico

Bidireccional

Tamaño del defecto (Anatómico y funcional; ambos al momento actual y en la etapa inicial)

Cuantificación del cortocircuito en termino de relación del flujo pulmonary /flujo sistémico (Qp/Qs)

Restricción: hay una caída de presión después del defecto postricuspidé.

Estado de la reparación.

Corrección y edad de la corrección

Bandaje de la arteria pulmonary: edad y duración del badaje

Cortocircuito quirúrgico: tipo y duración (Pott's, Waterston, Blalock-Taussig).

Cortocircuito residual (cuantificación y localización)

Anomalías cardíacas asociadas.

Que afecten la hemodinámica pulmonar (estenosis pulmonar)

Que afecten el flujo venoso pulmonar (estenosis mitral, atrio izquierdo dividido disfunción ventricular)

Que afecte la función ventricular y/o el gasto cardíaco

Anomalías extracardiacas asociadas.

Incluyendo síndromes, anomalías cromosómicas, anomalías de la vía aérea, alteraciones metabólicas y así sucesivamente.

Una descripción completa de la hemodinámica pulmonar al momento del examen y, de ser posible, en la etapa inicial también es recomendable, como lo es una historia clínica en relación a las intervenciones y lo oportuno, para establecer completamente el impacto de la malformación cardíaca sobre el desarrollo de la arteriopatía pulmonar.

18.21. Tabla 21

**COMPARACIÓN DE LAS CLASIFICACIONES DE LOS CORTOCIRCUITOS
SISTÉMICO-PULMONARES ASOCIADOS CON HAP¹⁵³**

Aspecto	OMS (2003)⁶⁸	Galiè (2006, 2008)^{140,90}	van Albada (2007)¹³⁹
1. Tipo	simple combinada compleja	pre y postricuspídea combinada compleja	pre y postricuspídea combinada compleja
2. Dimensión del cortocircuito	pequeña grande	pequeña grande restrictiva no restrictiva	— — restrictiva no restrictiva Qp/Qs
3. Dirección del cortocircuito	—	izquierda derecha bidireccional	izquierda derecha bidireccional
4. Estado quirúrgico	ninguna parcial completa	ninguna parcial completa	ninguna FSP bandaje completa
5. Anormalidades cardiacas asociadas	—	—	estenosis AP estenosis VP disfunción VI
6. Anormalidades extracardiacas asociadas	ausente presente	ausente presente	ausente presente

FSP: fistula sistémico-pulmonar; AP: arteria pulmonara; VP: vena pulmonary; VI: ventrículo izquierdo.

18.22. Tabla 22.

UNA NUEVA CLASIFICACIÓN DE LA HAP EN LOS CORAZONES MALFORMADOS CONGÉNITAMENTE, BASADOS EN LA FISIOPATOLOGÍA CIRCULATORIA¹⁵³

- 1. Cortocircuito significativo**
 - a) para cirugía correctiva; RVP es baja y no representa un problema
 - b) para cirugía correctiva; RVP elevada, riesgo incrementado, pero aceptado.
 - c) Para cirugía correctiva; RVP elevada, riesgo muy alto, no operable.

- 2. Fisiología tipo HAPI**
 - a) Lesión pequeña (FOP, CIA, CIV, PCA) no operada ni relacionada hemodinámicamente con la HAP
 - b) Lesión residual pequeña posterior al cierre quirúrgico de un cortocircuito, ni hemodinámicamente relacionado con la HAP

- 3. HAP debida a pasada o presente HVP**
 - a) Después de una cirugía correctiva de una estenosis venosa pulmonar, o enfermedad valvular aórtica o mitral, o coartación con presión en cuña normal y función ventricular izquierda normal.
 - b) HAP debida a una disfunción del VI con cuña anormal y RVP aumentada.

- 4. Fisiología tipo Eisenmenger**
 - a) Fisiología de Eisenmenger clásica, sin obstrucción subpulmonar; cortocircuito predominante de derecha a izquierda a nivel auricular, ventricular o arterial, sin mezcla interventricular.
 - b) Fisiología univentricular, sin obstrucción subpulmonar; la desaturación sistémica es debida a mezcla interventricular.

- 5. Fisiología tipo Fontan.**
 - a) Después de una cirugía de Fontan intracardiaco
 - b) Después de una cirugía de Fontan extracardiaco sin fenestración
 - c) Después de una cirugía de Fontan extracardiaco con fenestración

- 6. HAP unilateral.**
 - a) debido a un cortocircuito quirúrgico creado para incrementar el flujo pulmonar , el cual ha llevado a HAP del lado de la fistula.
 - b) Debido a un origen anómalo de una de las ramas pulmonares o colaterales directas de la aorta que causen HAP.

- 7. Árbol arterial hipoplásico.**
 - a) Después de una corrección total de Fallot, sin obstrucción anatómica importante del sistema vascular pulmonar.
 - b) Después de una cirugía correctiva de una atresia pulmonar sin una obstrucción anatómica mayor del sistema vascular pulmonar.

18.23. Tabla 23

CAUSAS MÁS COMUNES DE HIPERTENSIÓN PULMONAR EN PEDIATRÍA*

1. Neonatal

- 1.1. Hipertensión arterial pulmonar persistente (idiopática)
- 1.2. Síndrome de distress respiratorio y subsecuente enfermedad pulmonar crónica
- 1.3. Infección (por ejemplo, estreptococo)
- 1.4. Enfermedad estructural (por ejemplo, hernia diafragmática congénital)

2. Cardíacas

- 2.1. Cortocircuitos de izquierda a derecha (CIA, CIV, PCA, CAV, VAP)
- 2.2. TGA
- 2.3. Lesiones obstructivas (CATVP, EoM, SCIH, CMHO, CMD)

3. Adquiridas

- 3.1. Hipoxia crónica (grandes alturas, fibrosis quística)
- 3.2. Escoliosis
- 3.3. Obstrucción de la vía aérea (hipertrofia amigdalina, estenosis traqueal)
- 3.4. Vasculítica (enfermedad del tejido conectivo, enfermedad de células enfermas)

4. Idiopática

- 4.1. Esporádica (20% de origen genético)
- 4.2. Familiar (80% de origen genético)

*Falta referencia. Lo tome de Hooper.

18.24. Tabla 24

**RESUMEN DE LA CLASIFICACIÓN DE PANAMÁ DE LA ENFERMEDAD
VASCULAR PULMONAR PEDIÁTRICA¹³⁸**

1. Patología prenatal que afecta el desarrollo del pulmón.
2. Mala adaptación de la vasculatura pulmonar
3. Patología cardiovascular
4. Displasia broncopulmonar
5. HAP aislada
6. Síndromes o malformaciones congénitas
7. Patología pulmonar
8. Patología tromboembólica
9. Hipoxia hipobárica
10. Patologías con afección sistémica

18.25. Tabla 25

CLASIFICACIÓN DE PANAMÁ DE LA ENFERMEDAD VASCULAR HIPERTENSIVA PULMONAR PEDIÁTRICA (EVHPP)¹³⁸

1. EVHP prenatal o durante el desarrollo
 - 1.1. Asociada con alteraciones maternas o placentarias
 - 1.1.1. Pre-eclampsia
 - 1.1.2. Corioamnioitis
 - 1.1.3. Ingestión de antiinflamatorios no esteroideos durante el embarazo
 - 1.2. Asociada con mal desarrollo fetal de la vasculatura pulmonar
 - 1.2.1. Asociado con hipoplasia pulmonar fetal
 - 1.2.1.1. Hipoplasia pulmonar idiopática
 - 1.2.1.2. Hipoplasia pulmonary familiar
 - 1.2.1.3. Hernia diafragmática congenital
 - 1.2.1.4. Fusión hepatopulmonar
 - 1.2.1.5. Síndrome de Cimitarra
 - 1.2.1.6. Asociado con compression pulmonar fetal
 - 1.2.1.6.1. Oligohidramnios
 - 1.2.1.6.2. Onfalocele/gastrosquisis
 - 1.2.1.6.3. Adenomatosis quística
 - 1.2.1.6.4. Masa o tumors fetales
 - 1.2.1.7. Asociado con malformaciones esqueléticas
 - 1.2.2. Asociado con mal desarrollo o detención del crecimiento pulmonar
 - 1.2.2.1. Displasia acinar
 - 1.2.2.2. Displasia alveolar congenital
 - 1.2.2.3. Displasia alveolo-capilar con y sin mal alineamiento de venas pulmonares
 - 1.2.2.4. Linfangiectasia
 - 1.2.2.5. Anormalidades de la arteria pulmonar
 - 1.2.2.6. Anormalidades de las venas pulmonares
 - 1.3. Asociado con mal desarrollo cardiaco fetal
 - 1.3.1. Cierre prematuro del foramen oval o conducto arterioso
 - 1.3.1.1. Idiopático
 - 1.3.1.2. Inducido por medicamentos
 - 1.3.2. Defecto cardiaco congenito asociado o causa de EVHP en el feto
 - 1.3.2.1. Transposición de grandes arterias sin CIV
 - 1.3.2.2. Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico sin CIA
 - 1.3.2.3. Conexión anómala total de venas pulmonares obstructiva
 - 1.3.2.4. Atresia de vena pulmonar común
2. Mala adaptación vascular pulmonar (Hipertensión Pulmonar persistente del recién nacido: HPPRN)
 - 2.1. Idiopática
 - 2.2. Asociada con:
 - 2.2.1. Sepsis
 - 2.2.2. Aspiración de meconio
 - 2.2.3. Cardiopatía congenita

- 2.2.4. Hernia diafragmática congénita
- 2.2.5. Trisomía (13, 18, 21)
- 2.2.6. Medicamentos (diazóxido) o toxinas

3. Enfermedad cardíaca pediátrica

3.1. Cortocircuito sistémico-pulmonar

- 3.1.1. Sin cortocircuito pulmonar-sistémico
 - 3.1.1.1. Operable
 - 3.1.1.2. Inoperable
- 3.1.2. Síndrome de Eisenmenger clásico
 - 3.1.2.1. Lesión simple (CIA, PCA, CIV)
 - 3.1.2.2. Lesión compleja (Tronco, TGA + CIV, ventrículo único)
- 3.1.3. Defecto pequeño con PAP o IRVP elevada fuera de proporción al tamaño del defecto
 - 3.1.3.1. Asociado con hipoplasia pulmonar
 - 3.1.3.2. Asociado con EVHP idiopática o hereditaria

3.2. Posterior a la cirugía

- 3.2.1. Cierre del cortocircuito
 - 3.2.1.1. Persistente
 - 3.2.1.2. Recurrente
- 3.2.2. Corrección de TGA (atrial o arterial) sin CIV
- 3.2.3. Corrección de una obstrucción del corazón izquierdo
- 3.2.4. Corrección total de Tetralogía de Fallot
- 3.2.5. Corrección de Atresia Pulmonar con CIV y MAPCA's
- 3.2.6. Fístula aórto-pulmonar

3.3. Posterior a procedimiento paliativo para fisiología univentricular

- 3.3.1. Etapa I (Norwood, Norwood modificado, Sano, bandaje de las arterias pulmonares, híbrido, colocación de stent en el conducto)
- 3.3.2. Anastomosis cavo-pulmonar (Glenn)
- 3.3.3. Anastomosis cavo-pulmonar total (Fontan)

3.4. Anormalidades de arterias o venas pulmonares

- 3.4.1. Arterias pulmonares
 - 3.4.1.1. Origen de una rama pulmonar de la aorta
 - 3.4.1.2. Aislamiento unilateral, origen ductal o ausencia de una rama pulmonar
- 3.4.2. Venas pulmonares
 - 3.4.2.1. Complejo de Cimitarra
 - 3.4.2.2. Estenosis de venas pulmonares
 - 3.4.2.3. Síndrome de Cantú

3.5. Hipertensión venosa pulmonar

- 3.5.1. Patología congénita a la entrada o salida del corazón izquierdo (IAo o EoAo; IM o EoM; Eo supra-avalvular mitral, cor triatriatum, EoVP, Complejo de Shone, cardiomiopatía congénita, fibroelastosis endomiocárdica, hipoplasia del VI, SVIH con CIA restrictiva)
- 3.5.2. Patología adquirida del corazón izquierdo (valvulopatía mitral por fiebre reumática, pos-endocarditis o artritis reumatoride; cardiomiopatía dilatada, restrictiva o hipertrófica; pericarditis constrictiva)

4. Dislasia Broncopulmonar
 - 4.1. Asociada a hipoplasia vascular pulmonar
 - 4.2. Asociada a estenosis de vena pulmonar
 - 4.3. Asociada a disfunción diastólica del VI
 - 4.4. Asociada a cardiopatía congénita con cortocircuito sistémico-pulmonar
 - 4.4.1. Colaterales aorto-pulmonares
 - 4.4.2. CIA
 - 4.4.3. PCA
 - 4.4.4. CIV
 - 4.5. Asociada a hipercarbia y/o hipoxia significativa

5. EVHPP o HAP aislada
 - 5.1. Idiopática
 - 5.2. Heredada
 - 5.2.1. BMPR2
 - 5.2.2. Alk 1, endoglin
 - 5.2.3. Causa genética no identificada
 - 5.3. Medicamentos o toxinas
 - 5.3.1. Asociación definitiva (aceite tóxico)
 - 5.3.2. Asociación muy probable (anfetamina)
 - 5.3.3. Asociación poco probable (cocaína, metilfenidato, diazóxido, ciclosporina, fenilpropanolamina)
 - 5.4. Enfermedad veno-oclusiva pulmonar y/o hemangiomas capilares pulmonares
 - 5.4.1. Idiopática
 - 5.4.2. Heredada

6. Asociada con síndromes o malformaciones congénitas múltiples (multifactorial)
 - 6.1. Síndromes con cardiopatía congénita
 - 6.2. Síndromes sin cardiopatía congénita

7. Enfermedad pulmonar pediátrica
 - 7.1. Fibrosis quística
 - 7.2. Neumopatía intersticial, deficiencia de surfactante, etcétera.
 - 7.3. Alteración del patrón respiratorio durante el sueño
 - 7.4. Neumopatía restrictiva

- 7.5. EPOC

- 8. Enfermedad tromboembólica
 - 8.1. Asociada con un catéter venoso central
 - 8.2. Asociada con cables de marcapaso transvenosos
 - 8.3. Asociada con derivación ventrículo-atrial para la hidrocefalia
 - 8.4. Asociada con la Enfermedad de células enfermas
 - 8.5. Asociada con fibroelastosis endocárdica primaria
 - 8.6. Asociada con síndrome anticardiolipina/antifosfolípidos
 - 8.7. Asociada con acidemia metil malónica y homocistinuria
 - 8.8. Asociada con tumores: osteosarcoma y tumor de Wilms
 - 8.9. Pos-esplenectomía

- 9. Exposición a hipoxia hipobárica
 - 9.1. Edema pulmonar a grades Alturas
 - 9.2. Mal de la montaña subaguda infantil
 - 9.3. Enfermedad de Monge
 - 9.4. Asociada con
 - 9.4.1. HPPRN
 - 9.4.2. Cardiopatía congénita
 - 9.4.3. HAP aislada

- 10. Enfermedades con afección multisistémica
 - 10.1. Hipertensión portal
 - 10.1.1. Cortocircuito congenito porto-sistémico/ porto-cava extrahepático (Ejemplo: Síndrome de Abernethy, isomerismo izquierdo, trisomía 21, atresia de vena porta o trombosis)
 - 10.2. Enfermedad hematológica
 - 10.2.1. Anemias hemolíticas (beta-Talasemia, enfermedad de células enfermas)
 - 10.2.2. Post esplenectomía
 - 10.3. Enfermedad oncológica
 - 10.3.1. Asociada con malignidad
 - 10.3.2. Enfermedad veno-oclusiva post-quimioterapia o trasplante de médula ósea.

- 10.4. Enfermedad endócrino/metabólico
 - 10.4.1. Enfermedad de Gaucher
 - 10.4.2. Enfermedades por atesoramiento de glucógeno
 - 10.4.3. Hiperglicemia no cetósica
 - 10.4.4. Síndrome de depleción mitocondrial
 - 10.4.5. Mucopolisacaridosis
 - 10.4.6. Hipo e hipertiroidismo

- 10.5. Enfermedades autoinmunes
 - 10.5.1. POEMS
 - 10.5.2. Enfermedad mixta del tejido conectivo
 - 10.5.3. Esclerodemia (limitada y difusa)
 - 10.5.4. Dermatomiositis
 - 10.5.5. Lupus eritematoso sistémico (LES)
 - 10.5.6. Síndrome antifosfolípido/anticardiolipina
 - 10.5.7. Artritis juvenil de inicio sistémico
 - 10.5.8. Enfermedad veno-oclusiva pulmonar con LES

- 10.6. Enfermedades infecciosas
 - 10.6. Esquistosomiasis
 - 10.7. Infección por VIH
 - 10.8. Tuberculosis pulmonar

- 10.7. Insuficiencia renal crónica
 - 10.7.1. Predialítica con hemodiálisis o diálisis peritoneal
 - 10.7.2. Enfermedad veno-oclusiva pulmonar después del trasplante renal

*Falta referencia Panamá

18.26. Tabla 26

CLASIFICACIÓN DE LA HP POSOPERATORIA

1. Por resistencia vascular pulmonar incrementada
2. Por flujo pulmonar aumentado con resistencias normales
3. Flujo y resistencias vasculares aumentadas
4. Presión venosa pulmonar incrementada

18.27. Tabla 27

CLASIFICACIÓN DE LA HP Y CONDICIONES ASOCIADAS²¹³

HAPI Clase I Venecia (18 casos)	HAPI-like Clase I Venecia (11 casos)	HAP-CC Clase I Venecia (23 casos)	HAP-ETC Clase I Venecia (2 casos)	HP-PRH Clase III Venecia (8 casos)
HP-ETE Clase IV Venecia (1 caso)				

18.28. Tabla 28**RESUMEN DE ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS**

ESTUDIO (# pacientes)	Cohorte	HAP-I	HAP-ETC	HAP-CC
US PHC (578)	>18 años	48% (277)	30% (173)	11% (64)
SCOTTISH SMR (374)	16-65 años	47% (176)	30% (112)	23% (86)
FRENCH (674)	>18 años	39% (263)	15% (101)	11% (74)
US REVEAL (3,515)	>3 meses	46% (1617)	25% (879)	10% (351)
SPANISH (1,028)	>14 años	30% (308)	15% (154)	16% (164)
NEW CHINESE REGISTRY (956)	>18 años	35% (334)	19% (182)	43% (411)
MAYO(484)		46% (HAP/HAP-I) (223)	24% (116)	20% (97) (OTROS)

HAP-I (hipertensión arterial pulmonar ideopática), HAP-ETC (hipertensión arterial pulmonar por enfermedad de tejido conectivo) HAP-CC (hipertensión arterial pulmonar por cardiopatía congénita).
 Tabla adaptada de "Pulmonary arterial hypertension, Epidemiology and Registries".

18.29. Tabla 29

REGISTRO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HAP y HAP-CC

Resigto	Autor	Tiempo	# de pacientes pediaticos con HAP	# de pacientes pediaticos con HAP-CC	Mujeres
Suizo	Fasnacht, M. S. et al	1999-2005	23	12	11 (47%)
REVEAL	Barst, R. J. et al	2006-2011	216	77	63 (69%)
Reino unido	Haworth, S.G. y Hislop A.A.	2001 - 2006	216	104	57 (55%)
Holandés	van Loon, R. L et al	1991 - 2006	2845	111	61 (54%)
TOPP	Berger, R.M. et al	2008 - 2010	365	115	61 (54%)

18.30. Tabla 30

DISTINCIÓN HEMODINÁMICA ENTRE HP PRE Y POSCAPILAR*

Definición	Criterio hemodinámico	Grupos de HP de la OMS
HP precapilar	PMAP > 25 mmHg PEAP ≤ 15 mmHg	1, 3, 4, 5
HP poscapilar	PMAP > 25 mmHg PEAP > 15 mmHg	2
a) pasiva	GTP ≤ 12 mmHg	
b) activa/reactiva	GTP > 12 mmHg	

*Hoeper MM. Definition, classification and epidemiology of pulmonary arterial hypertension. Semin Respir Crit Care Med 2009; 30: 369 - 375.

18.31. Tabla 31

MECANISMOS DE HP-ECI*

Fenómenos presentados

Incremento pasivo de la PMAP	Componente adicional además del aumento	EVP significativa con falla cardiaca
------------------------------	---	--------------------------------------

pasivo de la PMAP

derecha y muerte

Mecanismos involucrados:

Pérdida de la distensibilidad de la AI

Disfunción endotelial

Remodelación vascular

Disminución del ON

Distensibilidad vascular disminuida

Disfunción diastólica

Aumento de la actividad de la ET-1

Respuesta bloqueada a los vasodilatadores

Carga pulsátil impuesta por la PEAP

Vasoconstricción

Regurgitación mitral inducida por el ejercicio

Disminución de la vasodilatación inducida por el BNP

*Tomado del artículo de HP-ECl (Vachiéry).