

Hipertensión arterial pulmonar

Dr. Pedro Trujillo¹

ESPECIAL
CARDIOPATÍAS
CONGÉNITAS
DEL ADULTO

Palabras clave: ADULTO
CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS-clasificación
CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS-fisiopatología
COMPLEJO DE EISENMENGER
HIPERTENSIÓN PULMONAR-fisiopatología
HIPERTENSIÓN PULMONAR-quimioterapia

Key words: ADULT
HEART DEFECTS, CONGENITAL-classification
HEART DEFECTS, CONGENITAL-physiopathology
EISENMENGER COMPLEX
HYPERTENSION, PULMONARY-physiopathology
HYPERTENSION, PULMONARY-drug therapy

Definición y clasificación

La circulación pulmonar normal es un circuito aislado de alto flujo y baja presión, resultado final de un proceso de evolución de los mamíferos dirigido a optimizar el intercambio gaseoso. Esta evolución se ha acompañado de una remodelación progresiva del ventrículo derecho, transformándolo en un generador de flujo, de paredes finas, incapaz de soportar bruscos incrementos de la poscarga⁽¹⁾.

La presión arterial pulmonar media (PAPm) normal, en reposo, es de 13 mmHg (entre 8 y 20), independientemente del sexo y de la edad. La resistencia vascular pulmonar (RVP) normal es 55 dynas·s·cm⁻⁵ (entre 12 y 100) y su correlación en unidades Wood se infiere a partir de la equivalencia una unidad Wood = 80 dynas·s·cm⁻⁵ (1).

Se define hipertensión arterial pulmonar (HP) como aquella condición hemodinámica y fisiopatológica caracterizada por un aumento de PAPm \geq 25 mmHg en reposo, estimada mediante el cateterismo cardíaco derecho (CCD) (2,3).

Existe una clasificación hemodinámica y otra clínica de la HP, ambas recientemente corregidas en el 5° Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar, celebrado en Niza, Francia, en febrero de 2013. La clasificación hemodinámica (tabla 1) está basada exclusivamente en la información obtenida directamente del CCD (flujo pulmonar, presión capilar pul-

monar y RVP) e identifica tres grupos, HP precapilar, HP poscapilar e HP combinada (pre y pos). Aporta información conceptual y es de gran utilidad para dilucidar el o los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la HP estudiada.

La clasificación clínica de la HP ha evolucionado en forma paralela al conocimiento patológico de las enfermedades que subyacen a este síndrome. Fue propuesta por primera vez en el año 1973 por la Organización Mundial de la Salud en Ginebra (Suiza) y revisada sucesivamente en Evian (Francia) en 1998 y Venecia (Italia) en el año 2003. En Dana Point 2008 (California, Estados Unidos) la clasificación clínica se consolidó con algunos cambios, identificándose cinco grupos de HP con diferente mecanismo patogénico, evolución y tratamiento⁽⁴⁻⁸⁾:

- El grupo 1 es una entidad poco frecuente con una prevalencia de 15 personas por millón de habitantes; esta HP puede ser idiopática, heredable, asociada a medicamentos o toxinas y a situaciones clínicas diversas, por ejemplo: conectivopatías, hipertensión portal, cardiopatías congénitas (CC) e infección por VIH, entre otras.
- El grupo 2 es la HP asociada al paciente con cardiopatía o valvulopatía izquierda. Cerca de un 40% de los pacientes con enfermedad del lado izquierdo del corazón presentan HP y constituyen

1. Profesor Adjunto de la Cátedra de Cardiología, Centro Cardiovascular Universitario.

Cardiólogo Intervencionista del Servicio de Hemodinamia de Adultos del Instituto de Cardiología Integral- Médica Uruguaya.

Tabla 1. Clasificación hemodinámica de la HP*

HP precapilar	PAPm \geq 25 mmHg	G1: HP
	Pcp \leq 15 mmHg	G3: HP por enfermedad pulmonar
	GC N o D [‡]	G4: HP tromboembólica crónica
	RVP > 3 uW	G5: HP por mecanismo no aclarado
HP poscapilar aislada	PAPm \geq 25 mmHg	G2: debido a cardiopatía izquierda
	Pcp > 15 mmHg	
	GC N o D [‡]	
HP pos-pre capilar combinada	Pcp > 15 mmHg	
	GDP \geq 7 mmHg	
	RVP > 3 uW	

* Clasificación y definición de Niza (en negrita se destacan los cambios respecto a Dana Point).

† En los cortocircuitos sistémico-pulmonares, anemia, hipertiroidismo, pueden poseer GC alto⁽²⁾.

GC: gasto cardíaco; PAP: presión arterial pulmonar; HP: hipertensión arterial pulmonar; Pcp: presión enclavamiento pulmonar; GDP: gradiente diastólico pulmonar (PAP diastólica-Pcp); RVP: resistencia vascular pulmonar.

su causa más frecuente (50%); esta HP es un marcador pronóstico y tiene importantes implicancias terapéuticas.

- El grupo 3 es la HP vinculada a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), de la cual es una complicación frecuente que afecta su pronóstico.
- El grupo 4 de HP es la enfermedad tromboembólica crónica que representa entre 5% a 10% de los casos.
- El grupo 5 es un grupo heterogéneo de causa no aclarada y mecanismos desconocidos.

En Niza 2013 se hicieron algunas modificaciones en los cinco grupos mencionados que se expresan en la tabla 2⁽⁹⁾.

Prevalencia y clasificación de las cardiopatías congénitas con HP

Se estima que de 4% a 15% de las CC desarrollarán HP y de 1% a 6% evolucionarán a síndrome de Eisenmenger. La presencia de HP tiene un impacto adverso en la calidad de vida y en la evolución de las CC⁽⁶⁻⁹⁾.

En el Registro Nacional francés de HP, las CC asociadas a HP ocupan el segundo lugar en frecuencia, luego de la HP asociada a conectivopatías⁽¹⁰⁾. Clásicamente todas las CC son consideradas causa de HP, algunas producen hipertensión pulmonar venosa, otras producen hipertensión arterial pulmonar y existe un grupo que producen HP no clasificable. Todas están representadas en la clasificación

clínica general de la HP de Niza 2013, y pertenecen respectivamente a los grupos 1, 2 y 5. Las CC productoras de HP son los cortocircuitos izquierda-derecha pre y postricuspidéos así como las anastomosis confeccionadas quirúrgicamente (cirugías paliativas) que exponen a la vasculatura pulmonar a hiperflujo e hipertensión. Las CC productoras de hipertensión venosa pulmonar son las obstrucciones al tracto de salida o entrada al ventrículo izquierdo y las miocardiopatías congénitas. En el grupo 5 se incluyen: la HP segmentaria, la transposición de los grandes vasos y aquellos pacientes con HP luego de la confección de una circulación de Fontan por ventrículo único.

Existe una subclasificación fisiopatológica y anatómica descriptiva de las CC que considera el tipo y las dimensiones del defecto, la dirección del cortocircuito, la presencia de anomalías cardíacas u extracardíacas asociadas y el estado de reparación (tabla 3)^(11,12).

Se ha propuesto también otra clasificación clínica y fisiopatológica que incluye todo el espectro de CC con HP (tabla 4)⁽¹³⁾.

La utilidad de estas clasificaciones es permitir una detallada descripción de cada condición particular, definiendo el mecanismo fisiopatológico involucrado. Sin embargo, para el uso práctico clínico, cuatro fenotipos diferentes han sido establecidos en las CC con HP. Estos difieren en el manejo, pronóstico y respuesta al tratamiento, por lo que esta clasificación es de gran utilidad (tabla 5)⁽⁹⁾.

Tabla 2. Clasificación clínica de la HP. Niza, 2013.

GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4	GRUPO 5
Hipertensión arterial pulmonar (HAP)	HP asociada a cardiopatía izquierda	HP asociada a enfermedad pulmonar y/o hipoxemia	HP tromboembólica crónica (HPTEC)	HP de mecanismo multifactorial o no aclarado
1.1 Idiopática 1.2 Heredable 1.2.1 BMPR2 1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3 1.2.3 Desconocido 1.3 Inducida por drogas y toxinas§ 1.4 HAP asociada a: 1.4.1 Conectivopatías (7-12%) 1.4.2 Infección VIH (0.5%) 1.4.3 Hipertensión portal (2-6%) 1.4.4 CPC del adulto (10%) 1.4.5 Esquistosomiasis (0.5%) 1 Enfermedad veno-oclusiva pulmonar (EVOP) y hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP) 1* HAP persistente del recién nacido	2.1 Disfunción sistólica VI 2.2 Disfunción diastólica VI 2.3 Enfermedad valvular 2.4 Obstrucción del tracto de entrada/salida del VI congénita o adquirida y cardiomiopatías congénitas	3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica 3.2 Enfermedad pulmonar intersticial difusa 3.3 Otras enfermedades pulmonares con patrones mixtos restrictivos/obstructivos 3.4 Trastornos respiratorios de sueño 3.5 Trastornos de hipoventilación alveolar 3.6 Exposición crónica a grandes alturas 3.7 Enfermedades del desarrollo pulmonar (pediatría)		5.1 Desórdenes hematológicos: anemia hemolítica crónica (talasemia, anemia falciforme, esferocitosis, estomatocitosis), alteraciones microproliferativas. Esplenectomía 5.2 Desórdenes sistémicos: vasculitis, sarcoidosis, histiocitosis, linfangioleiomiomatosis. 5.3 Desórdenes metabólicos: enfermedad de Gaucher, alteraciones tiroideas 5.4 Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosa, ERC en diálisis, HP segmentaria (pediatría)

§ Diferentes efectos de asociación de estas drogas: definitiva (aminorex, fenfluramina, dexfenfluramina, aceite de colza tóxico, benfluorex, inhibidores de la recaptación de serotonina); posible (cocaína, fenilpropanolamina, agentes quimioterápicos, interferón α y β , drogas similares a las anfetaminas); probable (anfetaminas, L-triptófano, metanfetaminas, dasatinib); improbable (anticonceptivos orales, estrógenos, tabaquismo).

5° Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar (Niza, 2013). En negrita se destacan las principales modificaciones respecto al simposio previo de Dana Point.

BMPR: receptor tipo 2 de la proteína morfogénica del hueso; ALK1: receptor quinasa 1 de la activina; ENG: endogлина (pertenecientes a la superfamilia del factor de crecimiento tumoral beta); SMAD 9: noveno miembro del gen SMAD (madres contra homólogo decapentaplégico); CAV1: caveolina-1; KCNK3: gen codificador de la superfamilia de canales de K tipo 3; VIH: virus de la inmunodeficiencia adquirida; VI: ventrículo izquierdo; ERC: enfermedad renal crónica; CPC del adulto: cardiopatías congénitas del adulto.

Anatomía de las cardiopatías congénitas asociadas a hipertensión arterial pulmonar

La comunicación interventricular (CIV) es la CC que más frecuentemente causa HP⁽¹⁴⁾. Existen múltiples tipos de CIV dependiendo de su ubicación, aunque es habitual la coexistencia de más de un defecto en el septum interventricular.

La CIV vinculada al tracto de entrada forma parte de los defectos del canal auriculoventricular (AV) y frecuentemente se asocia al síndrome de Down. Esta variante es la causa más frecuente de HP (40% de los pacientes con esta variante de CIV desarrollan HP). El tamaño de la CIV es estimado como la relación de diámetros entre la CIV y el anillo aórtico, los defectos con diámetros menores o iguales a 25% del anillo aórtico son definidos como pequeños o restrictivos. Esto limita el cortocircuito

y en este escenario es menos probable el desarrollo de HP. Los defectos con diámetros mayores a 75% del anillo aórtico son definidos como grandes y la probabilidad del desarrollo de HP aumenta significativamente.

Las comunicaciones interauriculares inducen HP menos frecuentemente⁽¹⁴⁾. Se describen cinco subtipos de CIA, las más frecuentes son: secundum (75%), primum (15%) y seno venoso superior (5%-10%). Mucho menos frecuentes son el seno coronario destechado y la CIA tipo seno venoso inferior⁽¹⁵⁾.

El retorno venoso pulmonar anómalo (RVPA) parcial funciona como un cortocircuito de baja presión, pretricuspídeo, que genera una sobrecarga de volumen al ventrículo derecho y a la circulación pulmonar de manera similar al comportamiento de

Tabla 3. Clasificación anatómica y fisiopatológica de los cortocircuitos sistémicos-pulmonares congénitos asociados a HP (tomado de referencia^{11,12})

1. Tipo
<ul style="list-style-type: none">• Cortocircuitos simples pretricuspidéos<ul style="list-style-type: none">– Comunicación interauricular (CIA): ostium secundum– Retorno venoso anómalo no obstruido parcial o total• Cortocircuito simple posttricuspidéico<ul style="list-style-type: none">– Comunicación interventricular (CIV)– Ductus arterioso permeable (DAP)• Cortocircuitos mixtos<ul style="list-style-type: none">– Describir la combinación y definir el defecto predominante• Enfermedad cardíaca congénita compleja<ul style="list-style-type: none">– Defecto septal auriculoventricular completo– Tronco arterioso– Fisiología de ventrículo único con flujo sanguíneo pulmonar no obstruido– Transposición de los grandes vasos con CIV (sin estenosis pulmonar) y/o DAP– Otros
2. Dimensión (especificar en cada defecto si existe más de una enfermedad cardíaca congénita)
<ul style="list-style-type: none">• Hemodinámica (especificar Qp/Qs): restrictiva• Anatómica:<ul style="list-style-type: none">– pequeña-moderada (CIA \leq 2 cm)– grande (CIA \geq 2 cm)
3. Dirección del cortocircuito
<ul style="list-style-type: none">• Predominantemente sistémico-pulmonar• Predominantemente pulmonar-estado de reparación• Bidireccional
4. Anomalías cardíacas y no cardíacas asociadas
5. Estado de reparación
<ul style="list-style-type: none">• No operado• Paliado (especificar tipo de cirugía y edad en el momento de la misma)• Reparado (especificar tipo de cirugía y edad en el momento de la misma)

una CIA. Estudios en autopsias demuestran que el RVPA parcial es una entidad poco frecuente, con múltiples variaciones topográficas y con una incidencia de 0,6% a 0,8% que aumenta en los pacientes con síndrome de Turner^(16,17). Además de una fuerte asociación con la CIA tipo seno venoso superior, puede presentarse en un 5% a 10% de las CIA de tipo ostium secundum⁽¹⁸⁾. Si bien existen múltiples reportes de casos de HP vinculados a RVPA en ausencia de otra CC, no existe una estimación de la relación entre HP y RVPA aislado.

El ductus arterioso permeable (DAP) representa un 5% a 10% de las CC y es un cortocircuito posttricuspidéico que puede determinar el desarrollo de HP dependiendo del tamaño y entidad del defecto. En algunas series este cortocircuito representa el 20% de las CC que desarrollan HP⁽¹²⁾.

La ventana aortopulmonar es una rara CC, similar al DAP, habitualmente la comunicación es amplia, sin restricción, por lo que evoluciona a síndrome de Eisenmenger si no se repara quirúrgicamente en etapas tempranas⁽¹⁹⁾.

El truncus arteriosus es una CC poco frecuente caracterizada por un único vaso emergente del corazón, desde donde nacen en su porción ascendente las arterias pulmonares y las arterias coronarias. La CIV está presente en forma universal. Esta CC, si no es reparada tempranamente, evoluciona a síndrome de Eisenmenger. En pacientes adultos previamente operados de esta cardiopatía, puede existir un cortocircuito residual que sea determinante en el desarrollo de HP⁽¹⁹⁾.

El ventrículo derecho con doble salida y la CIV subaórtica o subpulmonar sin obstrucción al flujo pulmonar son las CC que más frecuentemente se asocian a HP.

Las anastomosis o cortocircuitos quirúrgicos son tratamientos paliativos que se desarrollaron con el objetivo de incrementar el flujo en el circuito pulmonar en aquellas CC en las que la perfusión pulmonar estaba impedida. En las décadas de 1960 y 1970, la experiencia quirúrgica en defectos cardíacos congénitos creció y se descubrió que estas anastomosis quirúrgicas, de alto flujo y presión, comúnmente desencadenaban HP. Tres fueron las anastomosis quirúrgicas desarrolladas: Blalock Taussig y sus modificaciones, Pott y Cooley Waterston. Estas dos últimas se asocian a mayor propensión para el desarrollo de HP y por esta razón fueron abandonadas.

Fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar asociada a las cardiopatías congénitas

El desarrollo de cambios en las arterias pulmonares originados por el aumento mantenido del flujo y la presión en el circuito pulmonar es un proceso dinámico y multifactorial, con progresiva disfunción endotelial que determina vasoconstricción y remodelación del lecho vascular pulmonar⁽²⁰⁾. Los cambios tempranos en el árbol vascular pulmonar son totalmente reversibles si la cardiopatía subyacente es corregida en tiempo y forma adecuada. Si, en cambio, la cirugía correctiva se efectúa más tardíamente, luego del segundo año de vida la presión pulmonar

Tabla 4. Clasificación propuesta de la HAP en el contexto de cardiopatía congénita, basada en la fisiopatología (tomado de referencia¹³)

<i>Cortocircuitos significativos</i>	<i>Defectos con HAP-I similar</i>	<i>HAP debida a presente o pasada HVP</i>	<i>Fisiología de Eisenmenger (E)</i>	<i>Fisiología Fontan similar</i>	<i>HAP unilateral</i>	<i>Sistema de AP bipoplásica</i>
a) Para cirugía correctiva con PVR baja, sin dificultad.	a) Pequeño defecto no operado (CIA, CIV, DAP, FOP) con HAP no asociada	a) HAP posterior a cirugía correctiva de: estenosis de venas pulmonares, o enfermedad valvular aórtica/mitral, o coartación de aorta con presión enclavada y función ventricular normales.	a) Fisiología de E sin obstrucción subpulmonar con flujo derecho – izquierdo a nivel: auricular, ventricular o arterial, sin mezcla intraventricular.	a) Poscirugía de Fontan con aurícula derecha incluida.	a) Debido a una anastomosis quirúrgica creada previamente que genera HAP unilateral.	a) HAP poscirugía correctiva de T. de Fallot sin obstrucción anatómica de la circulación pulmonar.
b) Para cirugía correctiva con PVR alta, con riesgo elevado pero aceptado.	b) Pequeño defecto poscorrección con HAP no asociada	b) HAP con disfunción ventricular, presión enclavada anormal y RVP elevada	b) Fisiología univentricular funcional sin obstrucción. subpulmonar, con desaturación sistémica por mezcla intraventricular	b) Fontan con conducto lateral o extracardiaco, con aurícula derecha excluida sin fenestración.	b) Debido a un origen anómalo de una arteria pulmonar o a una rama colateral importante de la aorta que causa HAP	b) HAP poscirugía correctiva de atresia pulmonar sin obstrucción anatómica de la circulación pulmonar
c) Para cirugía correctiva con PVR alta, con riesgo muy elevado, no operable				c) Igual anatomía con fenestración		

CIA: comunicación interauricular; DSAV: defecto septal auriculoventricular; CIV: comunicación interventricular; DAP: ductus arterioso permeable; RVP: resistencia vascular pulmonar; HVP: hipertensión venosa pulmonar; HAP-I: hipertensión arterial pulmonar idiopática; FOP: foramen oval permeable.

podría disminuir sin alcanzar los valores normales^(21,22). La corrección de la CC, una vez establecida la HP, puede acelerar la progresión de la enfermedad y desencadenar una falla ventricular derecha, sugiriendo que existe un punto de “no retorno”, lo que tiene implicancias clínicas y terapéuticas de relevancia.

Los cortocircuitos pretricuspidéos y su consiguiente sobrecarga de volumen en la circulación pulmonar, así como los cortocircuitos postricuspidéos con sobrecarga de presión y volumen, generan *shear stress* anormal, aumento de la tensión circunferencial vascular y disfunción endotelial. Esto determina una alteración en la expresión de los mediadores vasoactivos, tales como endotelina 1, prostaciclina, tromboxanos y óxido nítrico,

que resultan en vasoconstricción, trombosis, apoptosis e inflamación. Por otra parte, la expresión aberrante de los factores de crecimiento de células endoteliales y fibroblastos desencadenan la remodelación vascular con hipertrofia del músculo liso, aumento de la matrix y fibrosis⁽¹²⁾. Todos estos cambios determinan el aumento de la RVP y de la presión desarrollada por el ventrículo derecho, que luego de alcanzada la presión sistólica sistémica determinan una inversión del flujo (derecha-izquierda) a través del defecto cardíaco conformando una fisiología de Eisenmenger. El incremento de la presión pulmonar en los pacientes con HP vinculada a CC se desarrolla tempranamente durante la infancia, a diferencia de lo que ocurre con otras causas de HP, y esto le ofrece

Tabla 5. Clasificación clínica

1. **Síndrome de Eisenmenger.** Incluye todos los defectos intra y extracardíacos que comienzan como un cortocircuito sistémico-pulmonar y que evolucionan con elevación de las RVP e inversión del flujo (pulmonar-sistémico), cianosis, eritrocitosis y afectación multiorgánica.
2. **Cortocircuitos izquierda-derecha.**
 - Corregibles
 - No corregiblesIncluye defectos moderados y grandes. RVP moderadamente elevadas, el cortocircuito de izquierda a derecha es prevalente aún y no existe cianosis.
3. **HAP con cardiopatía congénita coincidente.** Marcada elevación de la RVP en presencia de pequeño defecto cardíaco, la cual, por sí misma, no alcanza para el desarrollo de las RVP elevadas. El cuadro clínico es muy similar a la HAP-I. Cerrar el defecto está contraindicado.
4. **HAP posquirugía**
La cardiopatía congénita es reparada, pero la HAP persiste inmediatamente o se desarrolla/recurre meses o años después en ausencia de lesiones hemodinámicamente significativas posoperatorias. El fenotipo clínico es habitualmente agresivo.

RVP: resistencia vascular pulmonar; HAP: hipertensión arterial pulmonar; HAP-I: hipertensión arterial pulmonar idiopática. (Tomado de referencia ¹¹)

ventajas pronósticas a este grupo de pacientes portadores de CC. De todas maneras existen diferencias marcadas entre las diferentes CC. Existe mayor tendencia al desarrollo de HP en los defectos con sobrecarga de presión y volumen respecto a aquellos con solo sobrecarga de volumen. También existen diferencias en cuanto a la premura y propensión para el desarrollo de vasculopatía en el grupo con sobrecarga de volumen y presión, por ejemplo las cardiopatías complejas, como el truncus arterioso o la transposición de los grandes vasos desarrollan más frecuentemente y en mayor proporción HP respecto a cardiopatías simples como DAP o CIV⁽²³⁾.

En un pequeño subgrupo de pacientes con un mínimo cortocircuito de izquierda a derecha se puede desarrollar una enfermedad vascular pulmonar severa fuera de proporción respecto al tamaño del defecto, lo cual se explica por la existencia de una predisposición adicional (genética), que sumada al cortocircuito desencadenan HP.

Con respecto a las diferencias pronósticas de la enfermedad vascular pulmonar secundaria a las CC, se especula que tendría que ver con que en etapas tempranas de la vida el ventrículo derecho se adapta y remodela mejor para hacer frente a las altas presiones pulmonares, como lo hacía en la etapa fetal; de hecho, existen muchas similitudes entre el corazón en un síndrome de Eisenmenger y el corazón con circulación fetal^(22,23). La inversión del flujo (derecha a izquierda) en el cortocircuito descomprime la hipertensión de las cavidades derechas y preserva la función del ventrículo derecho, teniendo como consecuencia el desarrollo de cianosis y otras complicaciones propias del síndrome de Eisenmenger.

Síndrome de Eisenmenger

El síndrome de Eisenmenger (SE) es un desorden multisistémico, resultante del desarrollo de HP severa y mantenida en una CC. Fue detallado por primera vez por Victor Eisenmenger en 1897 para describir a un paciente con disnea desde la infancia, que muere por una hemoptisis masiva, y que en la autopsia se identifica un gran defecto septal y una vasculatura pulmonar anormal. En 1958, el Dr. Paul Wood acuña el término de síndrome de Eisenmenger para caracterizar a aquellos pacientes con HP, alta RVP y grandes defectos septales⁽²⁴⁾. Posteriormente, múltiples estudios permitieron expandirlo a otras CC. La fisiopatología de este síndrome implica el aumento progresivo de la RVP e irreversibilidad de la misma, alcanzando un punto en que la presión pulmonar excede a la presión sistémica y el flujo se invierte a través del defecto congénito, pasando a ser de derecha a izquierda (figura 1).

La hipoxemia crónica y la cianosis características de este síndrome generan numerosas consecuencias: policitemia, hiperviscosidad, trombosis, gota y dolores óseos. Asimismo, este grupo de pacientes presenta complicaciones graves, cardíacas y extracardíacas. Las complicaciones cardíacas incluyen: insuficiencia cardíaca, muerte súbita, arritmias y endocarditis infecciosa. Las complicaciones extracardíacas son: accidente cerebrovascular, absceso cerebral, tromboembolismo pulmonar y hemoptisis⁽²⁵⁾. Las causas de muerte en estos pacientes, de acuerdo a una serie analizada de 188 casos durante 31 años, fueron: muerte súbita 30%, falla cardíaca 23% y hemoptisis masiva 11%⁽²⁶⁾.

Criterios de operabilidad

Un porcentaje de pacientes con CC, y en especial con cortocircuitos de izquierda a derecha, no son detectados hasta la vida adulta y son diagnosticados tardíamente, una vez que la lesión vascular pulmonar se ha desarrollado. Además, en los países en vías de desarrollo existe falta de oportunidad para la reparación quirúrgica temprana del defecto en una proporción importante, todo lo cual determina que la presencia de una CC con HP no sea un hecho infrecuente. La reparación quirúrgica en el grupo de pacientes con resistencias pulmonares altas e HP establecida es riesgosa en un doble aspecto⁽²⁷⁾. Por un lado, la mortalidad perioperatoria es alta, y en especial la “crisis de HP”, que aunque en las últimas décadas se han desarrollado estrategias de tratamiento basadas en el uso de óxido nítrico con buenos resultados, permanece como un problema primordial⁽²⁸⁾. Por otro lado, superada la etapa aguda, si las RVP permanecen altas luego de la cirugía y la HP persiste, aunque el cortocircuito esté cerrado, el pronóstico es pobre y similar al de la HP idiopática. Más aún, la sobrevida de este grupo de pacientes (cortocircuito cerrado) es menor que la de los pacientes con cortocircuito abierto y SE⁽²⁹⁾. Todo lo cual magnifica la importancia y trascendencia de la decisión de operar en este grupo de pacientes.

Múltiples criterios han sido utilizados para definir la operabilidad de un paciente portador de CC con HP, entre ellos el examen físico, los signos de falla cardíaca, la saturación de oxígeno, los datos ecocardiográficos y radiológicos acerca del hiperflujo pulmonar. Sin embargo, el *gold standard* actual, para definir la operabilidad o la probable evolución posquirúrgica, son las medidas obtenidas por cateterismo cardíaco de los parámetros hemodinámicos basales y con test de vasorreactividad pulmonar, específicamente interesan las RVP y el índice de resistencias pulmonares/resistencias sistémicas (RP/RS)⁽³⁰⁾.

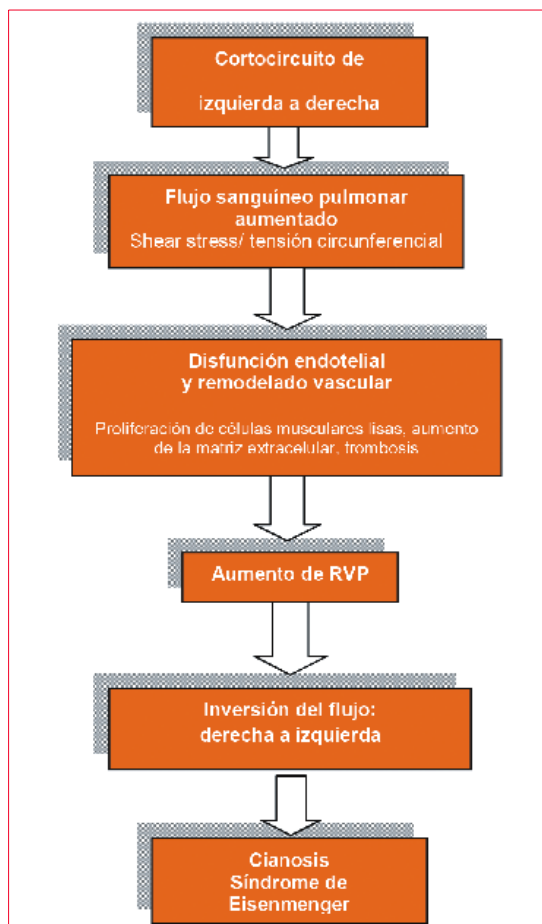


Figura 1. Esquemática de la fisiopatología del síndrome de Eisenmenger. RVP: resistencia vascular pulmonar

Basado en la opinión de expertos y en la experiencia de centros de excelencia, se determinó entonces que:

- Una RVP basal indexada menor de 6 unidades Woods/m², asociada a un índice de RP/RS menor de 0,3, sin necesidad de realizar un test de vasorreactividad, es indicativo de un buen pronóstico luego de la cirugía.

Tabla 6. Criterios de cierre de cortocircuitos cardíacos en pacientes con HAP asociada a cardiopatías congénitas*

RVP i: u. Wood/m ²	RVP: u. Wood	Corregible †
<4	<2,3	Sí
>8	>4,6	No
4-8	2,3-4,6	Decisión individualizada en centros terciarios

* Criterio: el impacto a largo plazo del cierre de defectos en pacientes con HAP y RVP aumentadas es en gran medida desconocido. Existe falta de datos en esta área controversial y debe actuarse con cautela.

†: corregible con cirugía o con un procedimiento intravascular.

RVP: resistencia vascular pulmonar; RVP i: resistencia vascular pulmonar indexada.

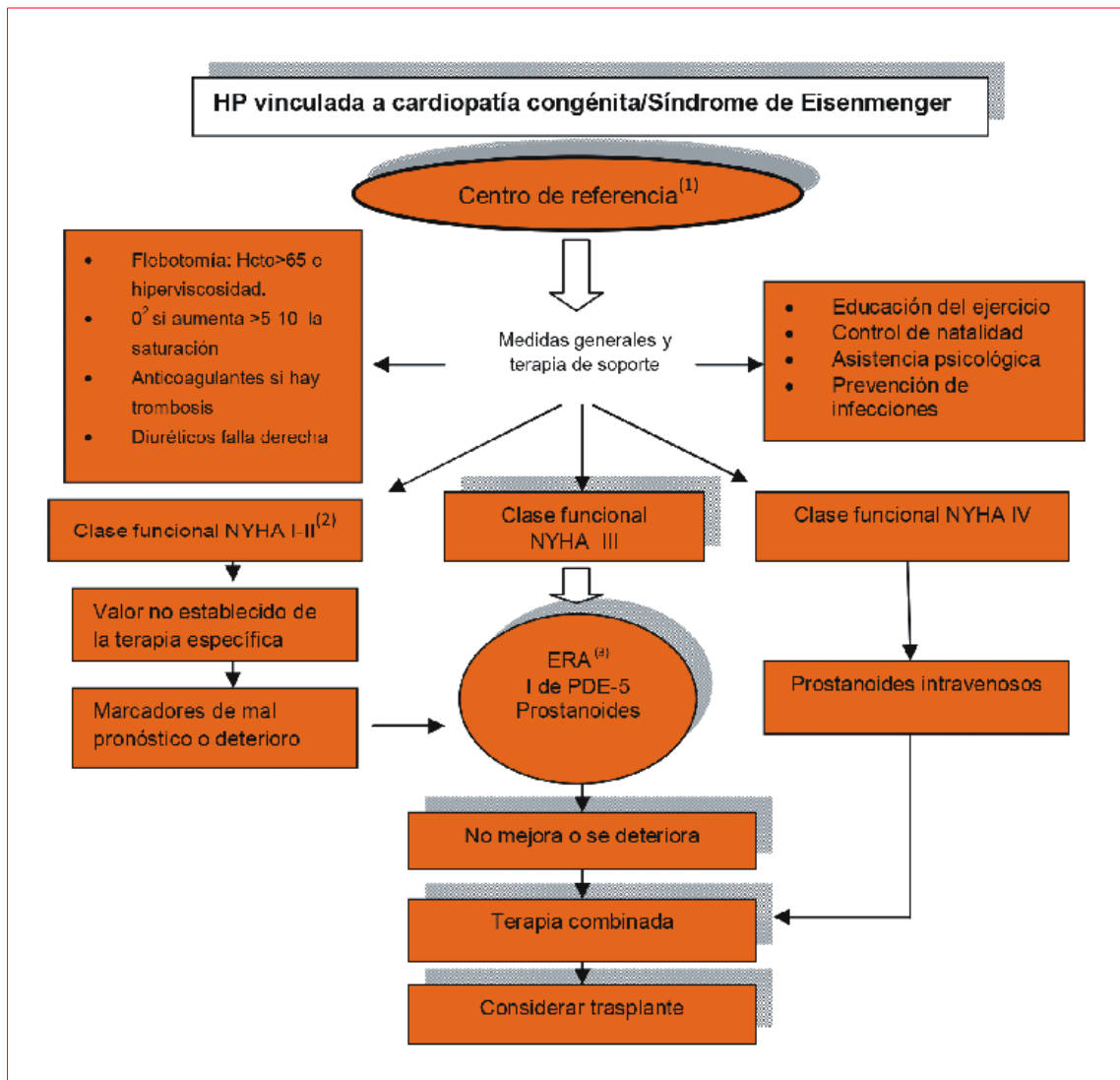


Figura 2 Algoritmo de tratamiento de la HP vinculada a cardiopatías congénitas y síndrome de Eisenmenger.

(1) Debido a la complejidad de la condición y las múltiples opciones de tratamiento se recomienda referir a centro de referencia. (2) Para pacientes que permanecen estables por prolongados periodos de tiempo, la relación eficacia/seguridad para las diferentes terapias específicas no es clara. (3) El uso de bosentán tiene mayor peso de evidencia.

ERA: antagonista del receptor de endotelina, bosentán; I de PDE-5: inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5.

Reproducido con variaciones de Galie N, Manes A, Palazzini M, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic to pulmonary shunt and Eisenmenger syndrome. Drug 2008; 68:1062.

- El uso de un test de vasoreactividad, utilizando oxígeno/óxido nítrico está indicado cuando la RVP indexada está entre 6 y 9 unidades Woods/m² y el índice de RP/RS es entre 0,3 y 0,5.
- Si bien no existe un consenso absoluto, se considerará como criterios a favor de la buena evolución posquirúrgica una disminución de 20% de las RVP indexadas y del índice de RP/RS, así como valores finales de RVP indexada menores de 6 unidades Wood/m² y relación de la RP/RS final menor de 0,3.

Recientemente ha sido publicado en el 5º Simposio Mundial de HP una modificación y simplifica-

ción de los valores mencionados arriba que se muestran en la tabla 6⁽⁹⁾.

Queda también de manifiesto que son necesarias herramientas más precisas y menos invasivas para la toma de decisiones de operabilidad en el grupo de pacientes límite de acuerdo al perfil hemodinámico. La biopsia de pulmón es útil, invasiva y, en definitiva muy poco práctica para el uso clínico en la toma de decisiones de operabilidad. Se ha postulado recientemente que las células endoteliales circulantes (CEC), ya reconocidas como un marcador no invasivo de disfunción, remodelación y daño vascular, podrían ser un biomarcador útil en la identificación de pacientes con alto riesgo de desarrollar HP irre-

versible luego de la reparación del defecto congénito⁽³¹⁾.

Tratamiento: medidas generales

Debido a la complejidad de la condición de estos pacientes, alta mortalidad, baja prevalencia y múltiples opciones de tratamiento, se recomienda que sean tratados en centros de referencia. Las medidas generales incluyen mantener una actividad física moderada, evitando los ejercicios extenuantes y la deshidratación. El embarazo está contraindicado por el alto riesgo de muerte materno-fetal y debe realizarse profilaxis de endocarditis infecciosa. Los pacientes con SE son especialmente susceptibles a la anestesia general y a la cirugía. El oxígeno suplementario domiciliario está indicado si mejora la saturación significativamente y puede mejorar los síntomas, pero no la sobrevida. Existe un riesgo aumentado de trombosis de las arterias pulmonares así como de hemoptisis⁽³²⁾, por lo que los anticoagulantes están indicados exclusivamente cuando se demuestra trombosis pulmonar en ausencia de hemoptisis o si esta es leve⁽²⁾. La hemoptisis relevante debe ser evaluada en el sentido de considerar la embolización selectiva de arterias bronquiales. La flebotomía debe ser evitada, excepto como tratamiento de la hiperviscosidad cuando el hematocrito supera el 65%.

Tratamiento específico de la HP

BREATHE (Bosentan Randomised Trial of Endothelin Antagonist-5) y su extensión a largo plazo son estudios multicéntricos, doble ciegos, randomizados y controlados con placebo, que demuestran el beneficio del uso de bosentán en los pacientes con SE, en términos de mejoría de la calidad de vida, capacidad de ejercicio, valores hemodinámicos y clase funcional, comparado con placebo, independientemente de la topografía del defecto septal (CIA y CIV). Por otra parte, en ambos estudios no se evidenció una disminución de la saturación arterial de oxígeno, demostrando ausencia de efectos negativos sobre el cortocircuito⁽³³⁻³⁵⁾.

Un metaanálisis, que incluyó a 410 pacientes, reafirmó la mejoría clínica y hemodinámica con el uso de bosentán, observándose un aumento significativo de las enzimas hepáticas, aunque no se demostraron efectos colaterales severos⁽³⁶⁾.

Existe un déficit de estudios clínicos, randomizados y controlados para el uso de otras terapias específicas de la HP; los datos disponibles de estudios pequeños señalan el beneficio del uso prolongado de epoprostenol, demostrando mejoría en la calidad de

vida, clase funcional y parámetros hemodinámicos⁽³⁷⁾.

El tratamiento con sildenafil mejora la capacidad de ejercicio, el score de disnea, la clase funcional, la calidad de vida y los parámetros hemodinámicos de los pacientes con HP asociada a CC y en el SE^(38,39).

La terapia combinada de drogas específicas es atractiva, sin embargo los resultados de los estudios en este sentido son contradictorios. Algunos trabajos confirman el beneficio sinérgico del uso de bosentán y sildenafil, así como otros no demuestran beneficio adicional^(40,41). Como concepto general debe considerarse que las terapias específicas mejoran la evolución de los pacientes con HP asociada a CC y al SE.

La utilidad de las terapias específicas en la estrategia *treat to close*, para reducir la RVP y llegar a la operabilidad en pacientes con HP asociada a CC, ha sido aceptada e incluida en las guías de Grown Up con una débil recomendación IIB nivel de evidencia C. Esto incluye la CIA o CIV con QP/QS >1,5, PVR menor o igual a 5 unidades Wood y PAP-PVR menor a los dos tercios de los valores sistémicos, en condiciones basales o luego de un test vasodilatador⁽³²⁾.

El trasplante corazón-pulmón es una opción potencial de tratamiento en este grupo de pacientes, pero está limitado por la escasez y falta de especificidad de órganos donantes.

En la figura 2 se esquematiza en forma global el tratamiento de los pacientes con HP asociada a CC y al SE.

Bibliografía

1. **Naeije R.** Physiology of the pulmonary circulation and the right heart. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15(6):623-3.1
2. **Galiè N, Hoepfer M, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barberá JA, et al.** Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Versión corregida el 27 de abril de 2011. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62(12): 1464.e1-e58.
3. **Chatterjee K, De Marco T, Alpert JS.** Pulmonary hypertension. hemodynamic diagnosis and management. *Arch Intern Med* 2002;162(17):1925-33.
4. **Barst R, Rubin LJ.** World Symposium on Pulmonary Hypertension, 4th. Dana Point, California, feb. 11-14, 2008.
5. **Marelli AJ, Therrien J, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Pilote L.** Planning de specialized of adult congenital heart disease patients: from numbers to guidelines; an epidemiologic approach. *Am Heart J* 2009; 157(1):1-8.

6. **Duffels MG, Engelfriet PM, Berger RM, van Loon RL, Hoendermis E, Vriend JW, et al.** Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol* 2007; 120(2):198–204.
7. **Lowe BS, Therrien J, Ionescu-Ittu 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.
8. **Engelfriet PM, Duffels MG, Möller T, Boersma E, Tijssen JG, Thaulow E, et al.** Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart* 2007; 93(6): 682-7.
9. **Simonneau G, Gatzoulis M, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al.** Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(25 Suppl):D34-41.
10. **Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al.** Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(9):1023–30.
11. **Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al.** Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1Suppl): S43-54.
12. **Adatia I, Kothari SS, Feinstein JA.** Pulmonary hypertension associated with congenital heart disease: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest* 2010; 137(6 Suppl):52S-61S.
13. **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(1):22-5.
14. **Steele PM, Fuster V, Cohen M, Ritter DG, Mc-Goon DC.** Isolated atrial septal defect with pulmonary vascular obstructive disease—long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation* 1987; 76(5):1037-42.
15. **Webb G, Gatzoulis MA.** Atrial septal defects in the adult: recent progress and overview. *Circulation*. 2006; 114(15):1645-53.
16. **Hoffman JI, Kaplan S.** The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(12): 1890-900.
17. **Healey JE Jr.** An anatomic survey of anomalous pulmonary veins: their clinical significance. *J Thorac Surg* 1952; 23(5):433-44.
18. **Ellis AR.** Partial anomalous pulmonary venous connections and the Scimitar Syndrome. In: Gatzoulis MA, Webb GD, Daubeney PEF, eds. *Diagnosis and Management of Adult Congenital Heart Disease*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2011.
19. **Kiefer TL, Bashore T.** Anatomy of Congenital Heart Disease Lesions Associated With Pulmonary Arterial Hypertension. *Adv Pulm Hipertens* 166-170. Disponible en: www.phaonlineuniv.org/journal.
20. **Humbert M, Sitbon O, Simonneau G.** Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1425–1436.
21. **Balint OH, Samman A, Haberer K, Tobe L, McLaughlin P, Siu SC, et al.** Outcomes in patients with pulmonary hypertension undergoing percutaneous atrial septal defect closure. *Heart* 2008; 94(9):1189-93.
22. **Hopkins WE.** The remarkable right ventricle of patients with Eisenmenger syndrome. *Coron Artery Dis* 2005; 16: 19-25.
23. **Rosenzweig EB, Barst RJ.** Congenital heart disease and pulmonary hypertension: pharmacology and feasibility of late surgery. *Prog Cardiovasc Dis* 2012;55(2):128-33.
24. **Hopkins WE, Waggoner AD.** Severe pulmonary hypertension without right ventricular failure: the unique hearts of patients with Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol* 2002; 89:34-8.
25. **Wood P.** The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversal shunt. *Br Med J* 1958; 2(5099): 755-62.
26. **DeFilippis AP, Law K, Curtin S, Eckman JR.** Blood is thicker than water: the management of hyperviscosity in adults with cyanotic heart disease. *Cardiol Rev* 2007; 15(1):31-4.
27. **Daliento L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G, et al.** Eisenmenger syndrome factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998; 19(12):1845-55.
28. **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.
29. **Bando K, Turrentine MW, Sharp TG, Sekine Y, Aufiero TX, Sun K, et al.** Pulmonary hypertension after operations for congenital heart disease: analysis of risk factors and management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1600-7.
30. **Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP.** Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 1996;15: 100-5.
31. **Lopes AA, O’Leary PW.** Measurement, interpretation and use of haemodynamic parameters in pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease. *Cardiol Young* 2009; 19:431-5.

32. **Smadja DM, Gaussem P, Mauge L, Israel-Biet D, Dignat-George F, Peyrard S, et al.** Circulating endothelial cells: a new candidate biomarker of irreversible pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease. *Circulation* 2009; 119: 374-8.
33. **Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot N, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al.** ESC guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010; 31(23): 2915-57.
34. **Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al.** Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114(1): 48-54.
35. **Gatzoulis MA, Beghetti M, Galiè N, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al.** Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol* 2008; 127(1):27-32.
36. **Berger RM, Beghetti M, Galiè N, Gatzoulis MA, Granton J, Lauer A, et al.** Atrial septal defects versus ventricular septal defects in BREATHE-5, a placebo-controlled study of pulmonary arterial hypertension related to Eisenmenger's syndrome: a subgroup analysis. *Int J Cardiol* 2010; 144(3): 373-8.
37. **Lee YH, Song GG.** Meta-analysis of randomized controlled trials of bosentan for treatment of pulmonary arterial hypertension. *Korean J Intern Med* 2013; 28(6):701-7.
38. **Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ.** Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999; 99: 1858-65.
39. **Zhang ZN, Jiang X, Zhang R, Wu BX, Zhao QH, Wang Y, et al.** Oral sildenafil treatment for Eisenmenger syndrome: a prospective, open-label, multicentre study. *Heart* 2011; 97: 1876-81.
40. **Chau EM, Fan KY, Chow WH.** Effects of chronic sildenafil in patients with Eisenmenger syndrome versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2007; 120: 301-5.
41. **D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Sarubbi B, Santoro G, Grimaldi N, et al.** Bosentan-sildenafil association in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger physiology. *Int J Cardiol* 2012; 155(3): 378-82.
42. **Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, Vejlstrup NG, Søndergaard L.** Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J* 2010; 31(9):1124-31.