

HIPERTENSIÓN PULMONAR EN CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS DEL ADULTO

Verónica Hernández Jiménez, M^a Teresa Río Ramírez, M^a Antonia Juretschke Moragues

RESUMEN

El pronóstico y la supervivencia de las cardiopatías congénitas han mejorado enormemente desde que la cirugía reparativa se ha extendido y, además, con escasa mortalidad, de forma que el 85 % de estos enfermos alcanzan la edad adulta. Esto ha hecho necesario el establecimiento de nuevas pautas de manejo de los problemas que van a encontrar en estos enfermos los especialistas no pediátricos, en especial el tratamiento de la hipertensión pulmonar (HAP). Esta situación va a aparecer frecuentemente en aquellos enfermos con cortocircuito crónico izquierda-derecha y la probabilidad de que aparezca va a depender del tamaño y la localización del defecto. Con el aumento de las resistencias pulmonares, la dirección del flujo cambia, apareciendo el cuadro conocido como síndrome de Eisenmenger. Este síndrome tiene muchas características propias, entre otras su relativo buen pronóstico, por lo que merece ser tratado de forma específica.

INTRODUCCIÓN

Hoy día, se estima que el 85 % de los niños nacidos con cardiopatías congénitas (CC) sobreviven hasta la edad adulta. El espectro de las CC del adulto se está modificando y casi todos los pacientes que llegan a la edad adulta presentan lesiones residuales, secuelas o complicaciones que pueden tener carácter evolutivo⁽¹⁾. Las CC del adulto suponen un desafío para cardiólogos, neumólogos y para el resto del personal sanitario implicados en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de dichos pacientes.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se define como la elevación de la presión arterial

pulmonar media > 25 mmHg en reposo, con resistencia vascular pulmonar (RVP) > 3 unidades Wood y con presión capilar pulmonar < 15 mmHg. La HAP es frecuente en los pacientes adultos con CC (aproximadamente el 10 %) y es un factor implicado en el pronóstico y la supervivencia de estos pacientes. Se sabe que la HAP en las CC tiene diferentes mecanismos patogénicos, objetivos terapéuticos y pronóstico respecto a la HAP idiopática (HAPI). La HAP asociada a las CC está incluida en el grupo I de la clasificación actual de la DANA POINT de la HAP⁽²⁾.

Las CC que pueden dar lugar a HAP pueden ser simples o complejas (Tabla 1). Además, las CC asociadas a HAP se pueden agrupar en dos categorías: CC que afectan al corazón izquierdo y producen una elevación de la presión pulmonar postcapilar, y CC con cortocircuito izquierda-derecha intra o extracardíaco, que inducen elevación de la presión precapilar. En este capítulo nos vamos a centrar en esta última categoría.

La HAP en las CC suele ser debida a un flujo pulmonar excesivo en las primeras etapas de la vida a través de un cortocircuito sistémico-pulmonar preexistente de gran tamaño. Con el paso del tiempo, la presión pulmonar aumenta progresivamente por los cambios estructurales y funcionales en la vasculatura pulmonar y, cuando alcanza los valores de la presión arterial sistémica, tiene lugar la inversión de la dirección del cortocircuito (bidireccional o bien derecha-izquierda), con la aparición de hipoxemia y cianosis. Esta situación se denomina síndrome de Eisenmenger (SE) y se sitúa en el extremo del espectro de la HAP. El SE afecta a alrededor del 1-2 % de los pacien-

TABLA 1. Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar en cardiopatías congénitas

Cardiopatías congénitas que afectan al corazón izquierdo:

- Estenosis mitral
- Estenosis del tracto de salida del VI
- *Cor triatriatum*
- Estenosis de venas pulmonares

Cardiopatías congénitas con cortocircuito sistémico pulmonar:

- Cardiopatías simples
 - Comunicación interauricular
 - Comunicación interventricular
 - Ductus arterioso persistente
 - Drenaje venoso pulmonar anómalo sin obstrucción de venas pulmonares
- Cardiopatías complejas
 - Canal auriculoventricular completo
 - Ventriculo único
 - *Truncus arteriosus*
 - Transposiciones complejas
 - Ventriculo derecho de doble salida
 - Otras cardiopatías complejas

tes con CC⁽⁵⁾; aparece en casi todos los pacientes no intervenidos de *Truncus arteriosus*, en el 50 % de las comunicaciones interventriculares (CIV) de > 1,5 cm y en el 10 % de los pacientes con comunicación interauricular (CIA) (Tabla 2). En algunos casos, especialmente en las CIA y las CIV de pequeño tamaño, que nunca han presentado sobrecarga de volumen, aparecen una HAP severa. En estos pacientes, la HAP debe interpretarse y manejarse como una HAPI coincidente con un cortocircuito de bajo flujo.

El desarrollo de enfermedad vascular obstructiva pulmonar depende de múltiples factores: a) tamaño y localización del cortocircuito (pre o postricúspide); b) grado de sobrecarga de presión y volumen en el lecho vascular pulmonar; c) edad en el momento del diagnóstico; d) cirugía o intervención pre-

via; e) edad a la que se realizó la cirugía; f) anomalías intra y extracardíacas asociadas y g) susceptibilidad individual y factores genéticos. En pacientes con CC pueden existir otros factores favorecedores del desarrollo de HAP: la presencia de enfermedad pulmonar restrictiva, la hipoxemia, la policitemia, la hipoventilación, la exposición a grandes alturas, la predisposición genética, como la trisomía 21. La HAP en pacientes con CC tiene mejor pronóstico que la HAPI.

FISIOPATOLOGÍA

El estado del lecho vascular pulmonar en pacientes con HAP asociada a CC es a menudo el principal determinante de las manifestaciones clínicas, la evolución y la posibilidad de tratamiento quirúrgico⁽⁴⁾. La enfermedad vascular pulmonar es una enfermedad de las pequeñas arteriolas pulmonares caracterizada por una obliteración progresiva de la luz vascular que implica una creciente elevación de las RVP, lo que produce un incremento de la postcarga del ventrículo derecho y, posteriormente, disfunción VD y la aparición de insuficiencia cardíaca.

Las RVP caen tras el nacimiento debido al inicio de la ventilación y la oxigenación. Durante los tres primeros meses de vida, la capa muscular de las arteriolas pulmonares se adelgaza progresivamente para adaptarse a las condiciones normales de la circulación pulmonar. En algunos niños con grandes comunicaciones sistémico-pulmonares, la presión sistémica es transmitida al lecho pulmonar y no se produce el adelgazamiento de la media de las arterias pulmonares, manteniéndose RVP elevadas después del nacimiento y, al llegar a la edad escolar o adulta, las RVP quedarán finalmente fijas por cambios obliterativos en el lecho vascular pulmonar⁽⁶⁾; este comportamiento es más frecuente en los niños que viven en grandes altitudes. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes, las RVP disminuyen inicialmente, produciendo un incremento del cortocircuito izquierda-derecha. El incremento del flujo pulmonar debido a un cortocircuito da lugar a un

TABLA 2. Frecuencia del síndrome de Eisenmenger en las cardiopatías no corregidas

Tipo de cardiopatía	Frecuencia al nacer (%)	Incidencia del S. Eisenmenger (%)
CIA	8	10-20
CIV	23-34	15
DAP	2,4-4,5	15
Transposición con CIV o DAP	5-6	75
Defecto septal AV	5-10	90
<i>Truncus arteriosus</i>	< 1	100

CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; DAP: ductus arterioso persistente; AV: aurículoventricular.

TABLA 3. Fisiopatología de la HAP en las CC

Cortocircuito izquierda-derecha
–
Hiperaflujo pulmonar
–
Disfunción endotelial y remodelado vascular
–
Aumento de las resistencias vasculares
–
Inversión del cortocircuito
–
Síndrome de Eisenmenger

aumento de presión cuando se supera la capacidad del lecho vascular pulmonar. La exposición crónica de la vasculatura pulmonar al incremento de presión y de flujo sanguíneo provoca un exceso del estrés tangencial o de cizallamiento sobre las paredes vasculares que desencadena la disfunción endotelial y liberación de sustancias vasoactivas, produciendo cambios funcionales y estructurales (Tabla 3). Estos cambios son conocidos como arteriopatía pulmonar plexiforme.

La arteriopatía plexiforme es una forma específica de arteriopatía pulmonar que ocurre más frecuentemente en pacientes con CC con un flujo pulmonar aumentado. Difiere de otras formas de arteriopatía pulmonar, como la arteriopatía hipóxica o la arteriopatía pul-

monar congestiva, no sólo por las lesiones vasculares específicas, sino también por el curso evolutivo de la enfermedad⁽⁶⁾. En las fases iniciales de la arteriopatía plexiforme, los cambios estructurales son reversibles y desaparecen una vez corregida la cardiopatía. Sin embargo, si no se corrige el cortocircuito y persiste el hiperaflujo pulmonar, la enfermedad progresará hasta un punto en el que los cambios se hagan irreversibles.

Llama la atención la variabilidad que presentan pacientes con CC similares tanto en el momento de aparición como en la velocidad de progresión de la enfermedad vascular pulmonar. Se han implicado factores genéticos que podrían explicar esta diferente evolución⁽⁷⁾; varios estudios se han centrado en el gen *BMPR2* y concluyen que la presencia de mutaciones de este gen puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de HAP. En un estudio realizado con pacientes con HAP de diferente etiología se detectó un 6% de mutaciones del gen *BMPR2* en pacientes con HAP asociada a CC⁽⁸⁾.

VALORACIÓN NO INVASIVA DE LA HAP EN LAS CC

La historia clínica y la exploración física son los pilares básicos en la valoración de un paciente con una CC. Si existe HAP asociada a un gran cortocircuito izquierda-derecha, los signos y síntomas que encontremos son

reflejo de la malformación cardiaca responsable.

En la exploración física, aparece una onda *a* prominente en el pulso venoso yugular por la contracción auricular derecha vigorosa debida a la distensibilidad reducida del ventrículo derecho; a veces existen grandes ondas *c-v* sistólicas, que sugieren insuficiencia tricúspide. En la auscultación, se oye un soplo sistólico eyectivo suave pulmonar, precedido de un clic de apertura seguido del refuerzo del componente pulmonar del segundo ruido; también puede oírse un soplo protodiastólico decreciente de insuficiencia pulmonar. Si existe dilatación y disfunción ventricular derecha se auscultará un soplo sistólico de insuficiencia tricúspide en el borde paraesternal izquierdo inferior y un 3^{er} ruido del lado derecho.

Los síntomas están relacionados con la disminución del gasto cardiaco (fatiga e intolerancia al esfuerzo), con la insuficiencia cardiaca congestiva, con el desarrollo de arritmias e hipoxemia. Los pacientes suelen presentar una capacidad funcional adecuada hasta la segunda década de la vida; posteriormente presentan una reducción progresiva de la tolerancia al esfuerzo y cianosis.

En pacientes con un gran cortocircuito izquierda-derecha y RVP elevadas, el ECG suele mostrar ondas P picudas por sobrecarga auricular derecha, desviación a la derecha del eje del QRS y diferentes grados de hipertrofia ventricular derecha. Pueden registrarse también arritmias auriculares.

La *radiografía de tórax* refleja la magnitud de la derivación y el grado de hipertensión pulmonar. Si la derivación es moderada, aparece cardiomegalia con crecimiento ventricular izquierdo y plétora pulmonar. Los pacientes con un gran cortocircuito, y aquellos en situación de Eisenmenger, desarrollarán dilatación de arterias pulmonares centrales con «recorte» de la vasculatura pulmonar periférica. La presencia de calcificación de la arteria pulmonar es una señal inequívoca de HAP de larga evolución. Si la causa del Eisenmenger es una CIV o un DAP, el índice cardiotorácico será normal o

ligeramente aumentado; si la cardiopatía subyacente es una CIA, el índice cardiotorácico estará aumentado por dilatación auricular.

La *ecocardiografía* es una técnica imprescindible para el diagnóstico de las cardiopatías congénitas y para la evaluación de la HAP. Proporciona el diagnóstico de la cardiopatía subyacente en la mayoría de los pacientes (alta sensibilidad); es una técnica diagnóstica fiable, ampliamente disponible y de bajo coste. Ofrece información sobre la severidad y el pronóstico de la HAP en estos pacientes. Las variables habituales en el estudio ecocardiográfico de un paciente con HAP asociada a una cardiopatía son:

- Presión sistólica de la arteria pulmonar: la estimación de la presión por medio del Doppler se basa en el principio de conservación de la energía y requiere para su cálculo un chorro de regurgitación tricúspide. En general, la correlación con la presión pulmonar calculada por hemodinámica es alta aunque el ecocardiograma tiende a sobreestimar sus valores. Si existe flujo de insuficiencia pulmonar, también se pueden calcular la presión arterial pulmonar diastólica y la media.
- Estudio del flujo pulmonar que, en ausencia del flujo de regurgitación tricúspide, puede sugerir la presencia de HAP.
- Estudios morfológico y funcional del ventrículo derecho.
- Estudios morfológico y funcional del ventrículo izquierdo.
- Presencia de derrame pericárdico.

Las *pruebas de función respiratoria* en estos enfermos suelen demostrar una alteración restrictiva leve, con aumento del volumen residual; en ocasiones aparecen un defecto mixto y disminución de la difusión⁽⁹⁾. La afectación del intercambio gaseoso, fundamentalmente la hipoxemia, es en parte debida al cortocircuito y la consecuente mezcla de sangre no oxigenada, y en parte a las alteraciones de la ventilación/perfusión (V/Q) secundarias a la plétora pulmonar y a los cambios estructura-

les propios de la HAP. Esta hipoxemia empeora en el decúbito, probablemente por alteraciones $V/Q^{(10)}$ y, fundamentalmente, con el ejercicio, por aumento del flujo a través del cortocircuito.

Las pruebas de esfuerzo incluyen el test de la marcha y la ergoespirometría. El test de la marcha es preferida por su fácil aplicabilidad y característicamente, en los enfermos con SE, una desaturación de más de 10 puntos no es un factor de mal pronóstico ya que en ellos es habitual la desaturación con el ejercicio.

En la ergoespirometría se demuestra, en enfermos con cortocircuito izquierda-derecha, que el consumo máximo de oxígeno y el umbral anaeróbico están reducidos⁽¹¹⁾. La respuesta ventilatoria está marcadamente elevada al inicio del ejercicio para compensar la cuantía de sangre que pasa por el cortocircuito y es un factor predictivo de mortalidad, sobre todo en enfermos no cianóticos⁽¹²⁾. Esto produce un descenso de la presión de dióxido de carbono al final de la espiración, con un aumento de la presión de oxígeno y un aumento del equivalente respiratorio que suele mantenerse hasta iniciar la recuperación. La $PaCO_2$ y el pH suelen permanecer inalterables, sugiriendo que los mecanismos de control respiratorio no se afectan por las altas presiones existentes en el lecho pulmonar.

Los adultos con SE consideran satisfactoria su capacidad para el ejercicio a pesar de presentar valores de consumo máximo de oxígeno significativamente más bajos⁽¹³⁾ que otros enfermos portadores de CC. La capacidad de ejercicio se correlaciona estrechamente con los niveles de BNP y tiene valor pronóstico.

VALORACIÓN HEMODINÁMICA DE LA HAP EN LAS CC

Los adultos con HAP asociada a CC se pueden agrupar en tres categorías:

- Pacientes en situación de Eisenmenger: la mayoría padecen defectos distales a la válvula tricúspide. No son susceptibles de ningún procedimiento de reparación.

- Pacientes con cortocircuito restrictivo, sin hiperflujo pulmonar pero que sin embargo han desarrollado HAP. Este grupo se maneja de forma similar a los pacientes con HAPI.

Pacientes con un cortocircuito no restrictivo, generalmente supratricuspídeo que desarrollan HAP severa pero mantienen un flujo izquierda-derecha. Al llegar a la edad adulta, es frecuente que mantengan esta situación de HAP hiperkinética sin llegar a la fisiología de Eisenmenger. Este grupo es el más numeroso y su evolución natural es peor que la del SE. En estos pacientes, la reparación de la cardiopatía sería eficaz si disminuyesen las presiones pulmonares tras el cierre del cortocircuito. Si la presión pulmonar permaneciese elevada después de la reparación, la supervivencia disminuiría drásticamente y el pronóstico sería más sombrío que la HAP hiperkinética no reparada. En este último grupo es fundamental el estudio de reversibilidad previo a la reparación del cortocircuito sistémico-pulmonar⁽¹⁴⁾.

Peculiaridades del cateterismo derecho en las CC

Los hallazgos clínicos y electrocardiográficos no distinguen entre elevaciones reversibles e irreversibles de las RVP. Por otra parte, la ecocardiografía permite diagnosticar la presencia de HAP pero no proporciona un cálculo del todo exacto de la presión pulmonar ni de las RVP. El cateterismo cardiaco es la prueba fundamental para confirmar el diagnóstico de HAP, determinar la severidad y el grado de reversibilidad⁽¹⁵⁾. Permite el cálculo preciso de: presiones pulmonares y presiones sistémicas, presión capilar pulmonar, resistencias pulmonares y sistémicas y el gasto cardiaco. En pacientes sin cortocircuitos, el flujo pulmonar (Q_p) y el sistémico (Q_s) son iguales y se pueden calcular por el método de termodilución o por el método de Fick. En el estudio hemodinámico de los pacientes con CC existen una serie de particularidades⁽¹⁶⁾:

1. Para estimar el gasto cardiaco en presencia de un cortocircuito sistémico-pulmonar es recomendable el método de Fick, que es el método más exacto en pacientes con bajo gasto cardiaco y con regurgitación tricúspide. Según el método de Fick, el gasto cardiaco es el resultado del cociente entre el consumo de oxígeno (ml/min) y la diferencia en el contenido de oxígeno de la sangre arterial y de la mezcla venosa. El inconveniente de este método es la dificultad para obtener una medición precisa del consumo de oxígeno. La imprecisión de las medidas del consumo de oxígeno supone hasta un 10% de variación en el gasto cardiaco calculado. El cálculo de la diferencia en el contenido de oxígeno entre la sangre arterial y la mezcla venosa implica también un grado de imprecisión; si el cortocircuito es infratricuspidé se extrae la sangre de la aurícula derecha, si el defecto es supratricuspidé hay que utilizar la mezcla de las cavas, algo problemático por el contenido variable de oxígeno de la cava inferior (la sangre venosa renal tiene un alto contenido en oxígeno y la hepática, muy bajo); para su cálculo se pueden utilizar varios métodos: la media aritmética de las dos cavas, la utilización de la cava superior o una fórmula matemática ($3/4$ saturación de la cava superior + $1/4$ saturación de la cava inferior).
2. Si existe estenosis de una rama de la arteria pulmonar o si el cortocircuito se dirige preferentemente a una de las ramas, las RVP no pueden ser calculadas con fiabilidad. También resultará complicado el cálculo de las resistencias vasculares sistémicas (RVS) en presencia de una coartación aórtica.

Estudio hemodinámico de reversibilidad

El estudio de reversibilidad de la HAP en pacientes con cortocircuito sistémico-pulmonar con HAP hipercinética antes del cierre del defecto es fundamental. En general, se considera que, cuando la RVP es < 6 U Wood, la

HAP es reversible y subsidiaria de corrección si el Q_p/Q_s es $> 1,5$. Si la RVP es mayor, hay que hacer un estudio más minucioso de reversibilidad⁽¹⁷⁾.

Test vasodilatador

Una respuesta positiva a los diferentes fármacos vasodilatadores indica que los cambios estructurales en el lecho vascular están en fases iniciales y, por tanto, reversibles. Para el paciente con HAP, se considera una respuesta positiva al test vasodilatador si se obtiene una disminución de las RVP entre 20 y el 30%, una caída de la presión arterial pulmonar media de al menos 10 mmHg respecto al valor basal, con un gasto cardiaco mantenido o aumentado. En pacientes con HAP asociada a CC, se está utilizando también la relación RVP/RVS, si se obtiene una relación RVP/RVS $< 0,33$ tras el test vasodilatador se puede proceder a la cirugía correctora⁽¹⁸⁾. Los fármacos utilizados en el test vasodilatador son fármacos de acción rápida: oxígeno al 100%, óxido nítrico, iloprost inhalado, epoprostenol intravenoso, tolazolina y sildenafil.

Además, la respuesta hemodinámica en el test vasodilatador puede ayudar a seleccionar el fármaco más efectivo para manejar la HAP en el postoperatorio inmediato.

Oclusión temporal del defecto

El objetivo es valorar la respuesta hemodinámica tras la oclusión temporal del cortocircuito izquierda-derecha, habitualmente una CIA tipo *ostium secundum*. Se considera una respuesta positiva, si la presión pulmonar disminuye entre el 25-40%, sin disminución de la presión sistémica ni aumento de la presión capilar pulmonar ni datos de claudicación del VD.

Las recomendaciones generales en la evaluación del paciente con HAP asociada a CC se recogen en las guías del AHA/ACC sobre las CC del adulto⁽¹⁹⁾.

SÍNDROME DE EISENMENGER

La tríada cortocircuito sistémico-pulmonar, enfermedad vascular pulmonar y cianosis se

denomina SE. El desarrollo de enfermedad vascular pulmonar en el Eisenmenger es consecuencia de un incremento del flujo pulmonar y para su diagnóstico se deben excluir otras causas de HAP.

La clínica suele comenzar a partir de la 3ª década de la vida; los síntomas de insuficiencia cardíaca aparecen más tardíamente que en la HAPI pero la cianosis lo hace más precozmente. La supervivencia de los pacientes con SE es mejor que la de los pacientes con HAPI. La supervivencia estimada a los 30 y los 50 años de edad en pacientes con SE es del 75 y del 55 %, respectivamente⁽²⁰⁾.

La principal causa de muerte en estos enfermos es la muerte súbita de origen cardíaco. Otras causas de fallecimiento son la insuficiencia cardíaca congestiva y, en ocasiones, la hemoptisis masiva. El pronóstico depende tanto de la gravedad de la HAP como de la cardiopatía congénita subyacente. Son factores predictores de mal pronóstico el inicio precoz de los síntomas, una cardiopatía congénita compleja de base, la capacidad funcional reducida, clínica de síncope, el desarrollo de arritmias supraventriculares, la presión auricular derecha media elevada y el síndrome de Down⁽²¹⁾. El pronóstico también depende del grado de hipoxemia. La hipoxemia crónica provoca un aumento de la síntesis de eritropoyetina y, secundariamente, aumenta el número de eritrocitos. La hipoxemia crónica y la eritrocitosis secundaria dan lugar a una serie de complicaciones en diferentes órganos y sistemas:

- *Alteraciones hematológicas:* eritrocitosis secundaria; déficit de hierro (por sangrías de repetición y por desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina hacia la derecha). Clínicamente el paciente puede presentar un síndrome de hiperviscosidad (somnolencia, cefalea, visión borrosa, amaurosis fugaz, parestesias, mialgias...). Entre las anomalías de la hemostasia más frecuentes se encuentran: fibrinolisis acelerada, trombocitopenia, retracción anormal del coágulo, hipofibrinogenemia, prolongación del tiempo de protrombina y prolongación del tiempo parcial de tromboplastina. El paciente puede sufrir tanto fenómenos hemorrágicos (hemorragias mayores y menores) como fenómenos trombóticos. Los trombos en las arterias pulmonares proximales aparecen en más del 50 % de los pacientes con SE⁽²²⁾.
- *Trastornos neurológicos:* accidentes cerebrovasculares; se considera que la eritrocitosis secundaria, las flebotomías de repetición y la microcitosis podrían favorecer su aparición; abscesos cerebrales⁽¹⁷⁾: son más frecuentes en pacientes con cortocircuitos derecha-izquierda y posiblemente sean debidos al paso de la sangre venosa a la circulación sistémica sin pasar por el filtro pulmonar.
- *Alteraciones osteoarticulares:* acropaquias (común en pacientes con hipoxemia de otras etiologías); cifoescoliosis que puede agravar la función pulmonar de estos pacientes; osteoartropatía hipertrófica, que consiste en el engrosamiento del periostio con formación de tejido óseo a lo largo de la metáfisis y diáfisis de los huesos largos y que se manifiesta con artralgias.
- *Hiperuricemia y gota:* la hiperuricemia es debida a una disminución de la excreción de ácido úrico y puede provocar crisis gotosas, nefropatía litiásica por ácido úrico.
- *Alteraciones renales:* la hiperviscosidad sanguínea por la eritrocitosis y la vasoconstricción arteriolar producen glomeruloesclerosis, disminución del filtrado glomerular y aumento progresivo de las cifras de creatinina. El primer signo de disfunción renal es la albuminuria; si la enfermedad evoluciona puede acabar en una insuficiencia renal establecida. El grado de disfunción renal depende de la severidad de la eritrocitosis y del tiempo de evolución de la cianosis. Otra consecuencia de la cianosis crónica a nivel renal es la acidosis tubular renal, que suele aparecer en pacientes de mayor edad.

- *Alteraciones dermatológicas*: acné, lenta cicatrización de las heridas cutáneas.
- *Alteraciones en las vías biliares*: litiasis biliar por cálculos de bilirrubinato cálcico y episodios de colecistitis.

MANEJO TERAPÉUTICO

Medidas generales

Los enfermos con SE presentan un frágil equilibrio entre las presiones en el circuito pulmonar y circulación sistémica que condiciona la cuantía del cortocircuito y con ello la cantidad de sangre que se oxigena y el aporte de sangre oxigenada a órganos vitales⁽²³⁾. Por tanto, una de las primeras medidas a tomar es evitar toda intervención que pueda desestabilizar este equilibrio. En principio, hay que evitar y tratar enérgicamente todas las situaciones que conlleven una disminución de la presión sistémica⁽¹⁸⁾, como son episodios de deshidratación, exposición al calor excesivo (saunas o duchas calientes), ejercicios moderado/severos y consumo importante de alcohol; se deben evitar las situaciones que puedan aumentar las presiones pulmonares y disminuir la presión inspiratoria de oxígeno como, por ejemplo, la exposición crónica a las alturas.

Parecen seguros los viajes en avión en enfermos no críticos y no se deben limitar⁽²⁴⁾.

Tampoco se recomiendan los bloqueantes de canales del calcio⁽¹⁷⁾. Se deben tratar enérgicamente las arritmias y los procesos infecciosos.

Merecen una mención especial los siguientes apartados:

- *Insuficiencia respiratoria crónica*: siempre debe valorarse una desaturación que se corrige con oxígeno. En las demás situaciones, la oxigenoterapia no parece tener un papel significativo puesto que la fisiopatología se basa en el cortocircuito más que en las alteraciones V/Q. Además, varios estudios realizados con oxígeno domiciliario no han conseguido demostrar diferencias significativas en los parámetros

hemodinámicos, capacidad de ejercicio, ni calidad de vida⁽²⁵⁾. Aun así, se suele indicar la oxigenoterapia cuando el enfermo cumple criterios de hipoxemia severa.

- *Poliglobulia y síndrome de hiperviscosidad*: su presencia determina un empeoramiento de la calidad de vida y la muerte temprana de muchos de los enfermos con SE. Si desarrollan síntomas severos, la hiperviscosidad sanguínea debe tratarse con flebotomías cuidadosas y con reposición simultánea de líquidos⁽²⁶⁾ y evitando el déficit de hierro y microcitos⁽²⁷⁾.
- *Embarazo*: debe desaconsejarse totalmente y, en caso de producirse, es indicación absoluta de aborto terapéutico debido al alto riesgo de muerte materna. La mortalidad materna es debida a la incapacidad de las resistencias pulmonares a acomodarse a los cambios hemodinámicos del embarazo, parto y postparto. Es en este período donde suelen acontecer la mayoría de las complicaciones. También el feto sufre un riesgo muy importante por el escaso aporte de oxígeno de la sangre materna, que disminuye aún más durante la gestación al caer las resistencias sistémicas. Sólo un 15-25 % de las gestaciones progresan^(13,17,28). Tampoco la contracepción es fácil de plantear: la terapia hormonal está contraindicada por aumento del riesgo de trombosis y la esterilización quirúrgica conlleva el riesgo de una intervención en estos enfermos. Lo más recomendable es la esterilización por histeroscopia⁽²⁹⁾.
- *Cirugía no cardíaca*: el riesgo perioperatorio es elevado (19 %) y no es adscribible a la naturaleza de la anestesia sino a la envergadura de la cirugía⁽³⁰⁾ y la situación cardíaca del enfermo. En general deben evitarse y sólo deben realizarse en centros con experiencia en el manejo de estos pacientes.
- *Trombosis y anticoagulación*: la frecuente presencia de trombos en las arterias pulmonares, las alteraciones de la cascada de la coagulación y el riesgo de hemoptisis

masivas hacen muy difícil la clara indicación de anticoagulación. Esta contraindicación en casos con episodios de hemoptisis significativas^(13,31).

Tratamiento específico de la HAP en las CC

La estrategia de tratamiento específico de los pacientes con HAP asociado a un cortocircuito sistémico-pulmonar y, en particular, los pacientes con SE, se basa principalmente en experiencia clínica, más que en estudios aleatorizados. De hecho, el único estudio controlado en pacientes con SE ha sido publicado recientemente⁽³²⁾.

Como se ha descrito previamente, en los pacientes con HAP asociado a CC es necesario valorar la respuesta vasodilatadora positiva mediante el test agudo vasodilatador. Sin embargo, no hay evidencia de que el tratamiento crónico con calcioantagonistas tenga un papel destacado y favorable en estos pacientes. En particular, en los pacientes con SE, el efecto vasodilatador sistémico e inotrópico negativo puede dar lugar a un aumento del cortocircuito derecha-izquierda y a una situación de insuficiencia cardíaca por bajo gasto.

En los últimos años se han publicado múltiples estudios controlados que han incluido principalmente a pacientes con HAPI o asociada a conectivopatía. Sólo un escaso número de éstos han incluido a pacientes con CC. El uso de los diferentes fármacos específicos tiene su base racional en que comparten similitudes patogénicas, biopatológicas e histológicas con otras formas de HAP del grupo I de la clasificación de DANA POINT. Los fármacos disponibles en la actualidad para su uso se describen a continuación.

Fármacos inhibidores de los receptores de la endotelina

La endotelina-1 (ET-1) juega un papel muy importante en la patogénesis de la HAP, habiéndose descrito una elevación significativa en plasma en pacientes con SE⁽³³⁾.

El *bosentan* es un fármaco oral que bloquea los receptores ET-A y ET-B de la ET. Estudios preliminares no controlados, con reducido número de pacientes, mostraron un efecto beneficioso del *bosentan* en pacientes muy sintomáticos, mejorando la clase funcional, la capacidad de ejercicio y el perfil hemodinámico, con un perfil de seguridad bueno tanto a corto como a largo plazos⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾. Recientemente se ha publicado el estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo BREATHE-5⁽⁵²⁾, en el que se evaluaron la eficacia y seguridad del *bosentan* en pacientes HP asociada a CC con fisiología de Eisenmenger. En dicho estudio, 54 pacientes en clase funcional III, fueron aleatorizados a *bosentan* (n = 37) y placebo (n = 17) durante 16 semanas. Los objetivos primarios fueron evaluar la seguridad del fármaco y los cambios en el perfil hemodinámico. Se observó que el grupo de pacientes asignados a *bosentan* no deterioraron significativamente la saturación sistémica de oxígeno, evidenciándose además una mejoría significativa del índice de RVP, de la clase funcional y de la capacidad de ejercicio (> 34 metros en el test de la marcha). El perfil de seguridad fue bueno, y sólo un paciente del brazo de *bosentan* presentó una elevación de las transaminasas 3 veces superior al valor normal. En el estudio abierto de seguimiento, se mantuvo la respuesta favorable a las 24 semanas⁽⁵⁷⁾.

El *sitaxsentan* es un inhibidor selectivo de los receptores ET-A de la endotelina. En el estudio STRIDE-1⁽⁵⁸⁾, de los 178 pacientes incluidos en CF II-IV, el 24% presentaban HP asociada a CC. Aunque no se han publicado los resultados del subgrupo de CC específicamente, tras las 12 semanas de seguimiento, globalmente se objetivó un efecto beneficioso en la clase funcional, la capacidad de ejercicio y el perfil hemodinámico.

Inhibidores de la PDE-5

El *sildenafil* es un potente inhibidor selectivo de la fofodiesterasa tipo-5 ampliamente presente en el lecho vascular pulmonar, que

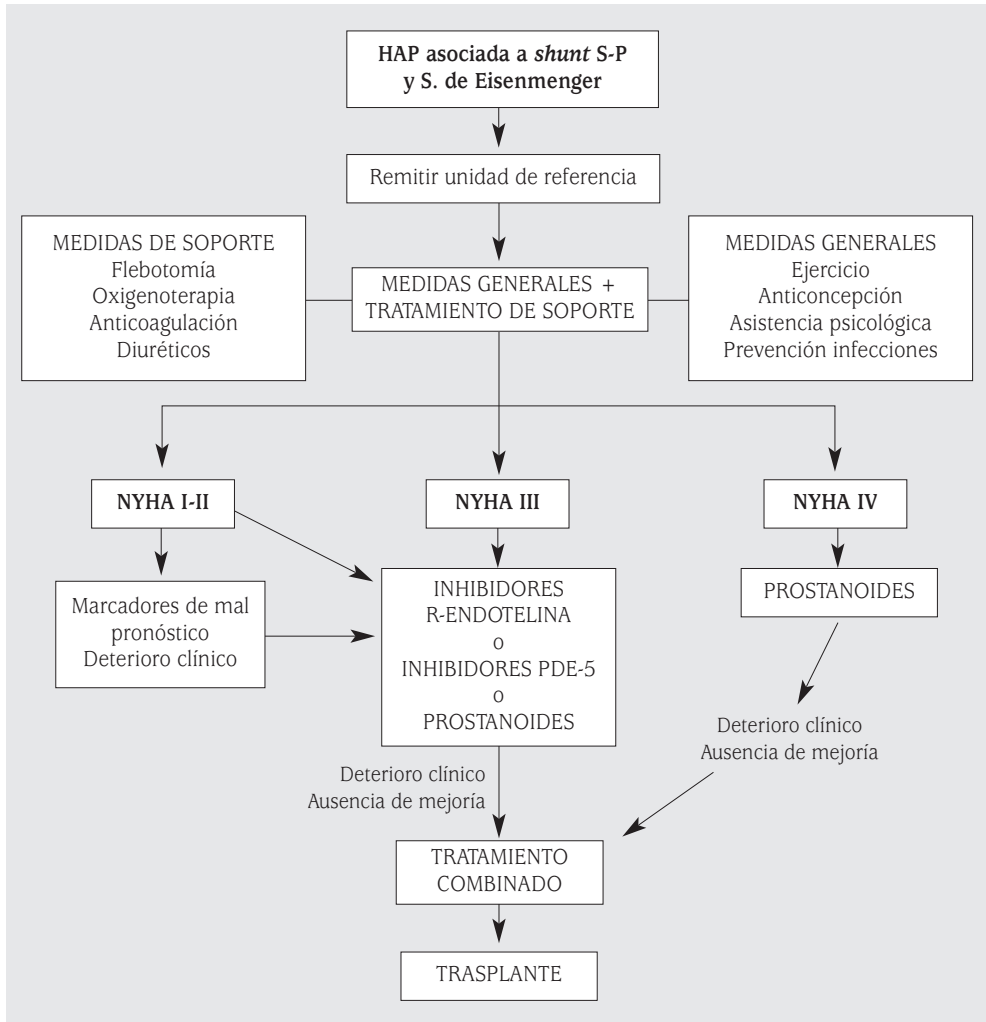


FIGURA 1. Algoritmo terapéutico de la HAP asociada a CC (*Shunt* sistémico-pulmonar y SE).

incrementa los niveles de GMPc y ejerce un efecto beneficioso, produciendo vasodilatación selectiva en la circulación pulmonar. Se ha descrito también un efecto antiproliferativo a nivel de las células musculares lisas del lecho vascular pulmonar.

Se han descrito experiencias clínicas favorables, en grupos de pacientes con HP asociada a CC muy sintomáticos, aunque son muy limitadas⁽³⁹⁾. El ensayo clínico SUPER-1⁽⁴⁰⁾: 278 pacientes con HP idiopática, asociada a colagenosis o a CC corregidas quirúrgicamente en

clase II-IV de la NYHA, demostró el efecto beneficioso del sildenafil con dosis de 20 mg al día en la clase funcional, capacidad de esfuerzo y perfil hemodinámico. En el ensayo, un 6% de pacientes presentaban HP asociada a CC corregidas quirúrgicamente, describiéndose el efecto beneficioso en todos los subgrupos etiológicos.

En un estudio observacional reciente, el *tadalafil* también mostró beneficio en la clase funcional y en los parámetros hemodinámicos en un grupo pequeño de 16 pacientes con SE⁽⁴¹⁾.

Prostaciclina y análogos

El *epoprostenol* se administra por vía intravenosa y ha demostrado su efecto beneficioso mejorando la clase funcional, capacidad de esfuerzo, los parámetros hemodinámicos y la supervivencia en pacientes con HPI⁽⁴²⁾. Basados en la experiencia clínica favorable, Rosenzweig y cols.⁽⁴³⁾ describieron el efecto beneficioso del *epoprostenol* en 20 pacientes con HP asociada a CC, mejorando la clase funcional, la capacidad de esfuerzo y la severidad del perfil hemodinámico tras un año de seguimiento. Sin embargo, la administración de *epoprostenol* está limitada por las serias complicaciones que se derivan del sistema de administración del fármaco, como la infección, la trombosis o el desplazamiento del catéter, todas ellas potencialmente fatales.

La eficacia del *treprostinil* administrado por vía subcutánea fue evaluada en el estudio llevado a cabo por Simonneau y cols.⁽⁴⁴⁾. En dicho estudio, el 25 % de los pacientes presentaron HP asociada a CC. Aunque no se han publicado los datos en este subgrupo de los pacientes, se describió un efecto beneficioso en la población global de estudio.

Existe una experiencia muy limitada con *iloprost* inhalado a largo plazo en los pacientes con CC, y su uso principal se ha dirigido al manejo postoperatorio de la HAP en la cirugía de las CC.

El *beraprost* es un análogo de la prostaciclina que se administra por vía oral. En el estudio randomizado europeo⁽⁴⁵⁾ no se objetivó beneficio clínico ni hemodinámico en el subgrupo de pacientes con HP asociada a CC. Actualmente no está aprobado su uso por la Agencia Europea del Medicamento.

Tratamiento combinado

La experiencia del tratamiento combinado en pacientes con HP asociada a CC es muy limitada. Dada la ausencia de datos publicados, el tratamiento combinado debe valorarse individualmente, en centros con experiencia.

Trasplante pulmonar/cardiopulmonar

El trasplante pulmonar con reparación del defecto cardiaco o el cardiopulmonar se reser-

va como opción terapéutica para aquellos pacientes con indicadores de mal pronóstico (insuficiencia cardiaca derecha, clase funcional IV, hipoxemia severa, síncope), refractarios al tratamiento médico. El momento de inclusión en lista de espera es controvertido, y debe realizarse teniendo en cuenta los limitados resultados del trasplante en estos pacientes y la aceptable supervivencia a largo plazo.

El algoritmo terapéutico se muestra en la figura 1.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oliver JM, Mateos M, Bret M. Evaluación de las cardiopatías congénitas en el adulto. *Rev Esp Cardiol*. 2003; 56 (6): 607-20.
2. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated in clinical classification of pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S43-54.
3. Bouzas B y Gatzoulis MA. Hipertensión arterial pulmonar en adultos con cardiopatía congénita. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58 (5): 465-9.
4. Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease. *Circulation*. 1958; 18: 533.
5. Burchenal JEB, Loscalzo J. Endothelial dysfunction and pulmonary hypertension. *Primary Cardiol*. 1994; 20: 28.
6. Berger RMF. Possibilities and impossibilities in the evaluation of pulmonary vascular disease in congenital heart defects. *Eur Heart J*. 2000; 21 (1): 17-27.
7. Beghetti M. Congenital heart disease and pulmonary hypertension. *Rev Por Cardiol*. 2004; 23: 273-81.
8. Roberts KE, McElroy JJ, Wong WPK. BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Eur Respir*. 2002; 24: 371-74.
9. MacArthur CG, Hunter D, Gibson GJ. Ventilatory function in the Eisenmenger syndrome. *Thorax*. 1979; 34 (3): 348-53.
10. Sandoval J, Alvarado P, Martínez-Guerra ML, et al. Effect of body position on pulmonary gas exchange in Eisenmenger's Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159: 1070-3.
11. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al. Principles of Exercise Testing and Interpretation. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

12. Dimopoulos K, Okonko DO, Diller GP, et al. Abnormal ventilatory response to exercise in adults with congenital heart disease relates to cyanosis and predicts survival. *Circulation*. 2006; 113 (24): 2796-802.
13. Trojnarśka O, Gwizdala A, Katarzynski S, et al. Evaluation of exercise capacity with cardiopulmonary exercise test and B-type natriuretic peptide in adults with congenital heart disease. *Cardiol J*. 2009; 16 (2): 133-41.
14. Palenzuela H, Pérez H, Carballés F. Limitaciones del cateterismo cardiaco como predictor de reversibilidad en la hipertensión pulmonar severa asociada a comunicaciones interventriculares. *Rev Peru Pediatr*. 2008; 61(3): 151-56.
15. Escribano P, Jiménez C. Hipertensión Pulmonar. *Monocardio* n° 1. 2007; Vol IX: 34-42.
16. Steele PM, Fuster V, Cohen M, et al. Isolated atrial septal defect with pulmonary vascular obstructive disease-long term follow up and prediction outcome after surgical correction. *Circulation*. 1987; 76: 1037-42.
17. Haneda K, Sato N, Topo T, et al. Late results alter correction of ventricular septal defect with severe pulmonary hypertension. *Tohoku J Exp Med*. 1994; 174: 41-8.
18. Daliendo L, Somerville J, Presbitero P, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J*. 1998; 19: 1845-55.
19. Warners, et al ACC/AHA 2008 Guidelines for the management of adults with congenital Heart disease. *JACC*. 2008; 52 (23).
20. Diller GP, Dimopoulos K, Broberg C. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J*. 2006; 27 (14): 1737-42.
21. Cantor WJ, Harrison DA, Moussadaji JS, et al. Determinants of survival and length in survival in adults in Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol*. 1998; 84: 677-81.
22. Perloff JK, Hart EM, Greaves SM, et al. Proximal pulmonary arterial and intrapulmonary radiologic features of Eisenmenger syndrome and primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 2003; 92: 182-7.
23. Vongpatanasian W, Brickner ME, Hillis LD, et al. The Eisenmenger syndrome in adults. *Ann Intern Med*. 1998; 128: 745-55.
24. Broberg CS, Uebing A, Cuomo L, et al. Adult patients with Eisenmenger syndrome report flying safely on commercial airlines. *Heart*. 2007; 93(12): 1599-603.
25. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 1682-87.
26. Perloff JK, Marelli AJ, Miner PD. Risk of stroke in adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation*. 1993; 87: 1954-59.
27. DeFilippis AP, Law K, Curtis S, et al. Blood is thicker than water: the management of hyperviscosity in adults with cyanotic heart disease. *Cardiol Rev* 2007; 15 (1): 31-4.
28. Makaryus AN, Forouzes AS, Johnson M. Pregnancy in the patient with Eisenmenger's syndrome. *MT Sinai J Med*. 2006; 73: 1033-36.
29. Andersson S, Erikson S, Mints M. Hysteroscopic female sterilization with Essure in an outpatient setting. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009; 88: 743-6.
30. Martín JT, Tautz TJ, Antognini JF. Safety of regional anesthesia in Eisenmenger's syndrome. *Reg Anesth Pain Med*. 2002; 27: 509-13.
31. Broberg C, Ujita M, Babu-Narayan S, et al. Massive pulmonary artery thrombosis with haemoptysis in adults with Eisenmenger's syndrome: a clinical dilemma. *Heart*. 2004; 90: 1-4.
32. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al, for the Bosentan Randomized trial of Endothelin Antagonist Therapy. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger's Syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled study. *Circulation*. 2006; 114; 48-54.
33. Giaid A, Yangisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1993; 328: 1732-9.
34. Apostolopoulou SC, Manginas A, Cokkinos DV, et al. Effect of the oral endothelin antagonist bosentan on the clinical, exercise, and hemodynamic status of patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease. *Heart*. 2005; 91: 1447-52.
35. Schulze-Neick I, Gilbert N, Ewert R, et al. Adult patients with congenital heart disease and pulmonary arterial hypertension: first open prospective multicenter study of bosentan therapy. *Am Heart J*. 2005; 150: 716.
36. Diller GP, Dimopoulos K, Kaya MG, et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of bosentan in adults with pulmonary arterial hyper-

- tension associated with congenital heart disease. *Heart*. 2007; 93: 974-6.
37. Gatzoulis MA, Begghetti M, Galie N, et al. Long-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger's Syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol*. 2008; 127: 27-32
 38. Langleben D, Hirsh, Shalit M, et al. Sustained Symptomatic, Functional, and Hemodynamic Benefit With the Selective endothelin-a receptor antagonist, sitaxsentan, in patients with pulmonaryarterial hypertension A 1-Year Follow-up Study. *Chest*. 2004; 126: 1377-81.
 39. Chau EMC, Fan KYY, Chow WH. Effects of chronic sildenafil in patients with Eisenmenger's syndrome *versus* idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2007; 120: 301-5.
 40. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al, for the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2148-57.
 41. Mukhopadhyay S, Sharma M, Rmakrshnan S, et al. Phosphodiesterase-5 inhibitor in Eisenmenger's syndrome: a preliminary observational study. *Circulation*. 2006; 114: 1807-10.
 42. Barst RJ, Rubin LJ, Lon WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Eng J Med*. 1996; 334: 296-302.
 43. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst R. Long Term Prostacyclin for Pulmonary Hypertension with associated Congenital Heart Defects. *Circulation*. 1999; 99: 1858-65.
 44. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 800-4.
 45. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double blind placebo controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 1496-502.