

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas y síndrome de Eisenmenger



Juan Calderón-Colmenero^{a,*}, Julio Sandoval Zárate^b y Miguel Beltrán Gámez^c

^a Departamento de Cardiología Pediátrica, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México, D.F., México

^b Subdirección de Investigación, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México, D.F., México

^c Departamento de Cardiología, Hospital Tijuana, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales del Gobierno y Municipio del Estado de Baja California, Tijuana, Baja California, México

Recibido el 13 de agosto de 2014; aceptado el 14 de noviembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Cardiopatías
congénitas;
Hipertensión arterial
pulmonar;
Terapia
vasodilatadora;
Síndrome de
Eisenmenger;
México

Resumen La hipertensión arterial pulmonar es una complicación frecuente de las cardiopatías congénitas (CC). Es reconocido que las CC son las malformaciones más frecuentes al nacimiento con una prevalencia que va de 6 a 8 por 1,000 recién nacidos vivos. En nuestro país se calcula que cada año nacen de 12,000 a 16,000 niños con algún tipo de malformación cardíaca. En los pacientes no corregidos con cortocircuitos de izquierda a derecha el aumento de la presión pulmonar provoca incremento en las resistencias pulmonares y desencadena una disfunción endotelial y remodelación vascular, consecuencia de alteraciones en los mediadores vasoactivos que provocan vasoconstricción, inflamación, trombosis, proliferación y apoptosis celular así como fibrosis. Como consecuencia hay un incremento progresivo de las resistencias pulmonares y de la presión del ventrículo derecho. Finalmente ocurre que el flujo sanguíneo se invierte y se desarrolla el síndrome de Eisenmenger, la forma más avanzada de hipertensión arterial pulmonar consecutiva a CC. La frecuencia de hipertensión arterial pulmonar secundaria a CC ha disminuido en países desarrollados no así en países en vías de desarrollo tanto por un diagnóstico tardío como por falta de infraestructura hospitalaria o de recursos humanos para la atención de los pacientes portadores de CC. Con el advenimiento del tratamiento farmacológico para la hipertensión arterial pulmonar, se han vislumbrado nuevas oportunidades terapéuticas, siendo cada vez más cotidiano que se sumen al tratamiento intervencionista o quirúrgico en pacientes con hipertensión arterial pulmonar secundaria a CC. Se requiere conocer los factores fisiopatológicos involucrados así como llevar a cabo una cuidadosa evaluación para definir la mejor estrategia terapéutica.

© 2014 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia. Juan Badiano 1, Colonia Sección XVI, Tlalpan, CP 14080, México, DF, México. Teléfono: +55 732911; fax: +55 731994.

Correo electrónico: juanecalderon@yahoo.com.mx (J. Calderón-Colmenero).

KEYWORDS

Congenital heart disease;
Pulmonary hypertension;
Vasodilatador therapy;
Eisenmenger syndrome;
Mexico

Pulmonary hypertension associated with congenital heart disease and Eisenmenger syndrome

Abstract Pulmonary arterial hypertension is a common complication of congenital heart disease (CHD). Congenital cardiopathies are the most frequent congenital malformations. The prevalence in our country remains unknown, based on birthrate, it is calculated that 12,000 to 16,000 infants in our country have some cardiac malformation. In patients with an uncorrected left-to-right shunt, increased pulmonary pressure leads to vascular remodeling and endothelial dysfunction secondary to an imbalance in vasoactive mediators which promotes vasoconstriction, inflammation, thrombosis, cell proliferation, impaired apoptosis and fibrosis. The progressive rise in pulmonary vascular resistance and increased pressures in the right heart provoked reversal of the shunt may arise with the development of Eisenmenger's syndrome the most advanced form of Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. The prevalence of Pulmonary arterial hypertension associated with CHD has fallen in developed countries in recent years that is not yet achieved in developing countries therefore diagnosed late as lack of hospital infrastructure and human resources for the care of patients with CHD. With the development of targeted medical treatments for pulmonary arterial hypertension, the concept of a combined medical and interventional/surgical approach for patients with Pulmonary arterial hypertension associated with CHD is a reality. We need to know the pathophysiological factors involved as well as a careful evaluation to determine the best therapeutic strategy.

© 2014 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

Introducción

La cardiopatía congénita (CC) se define como aquella anomalía estructural evidente del corazón o de los grandes vasos intratorácicos con una repercusión real o potencial. Es bien conocido que las CC son las malformaciones más frecuentes al nacimiento con una prevalencia que va de 6 a 8 por 1,000 recién nacidos vivos¹⁻⁴. Los avances en el diagnóstico y tratamiento de las CC en las pasadas décadas han dado como resultado que un importante porcentaje de pacientes con dicha dolencia alcancen la vida adulta⁵. La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una de las complicaciones más temidas en las CC; la exposición crónica de la vasculatura pulmonar a un mayor flujo como acontece en las cardiopatías con lesión pretricuspidéa como la comunicación interauricular, o cortocircuitos asociados a una mayor presión como ocurre en las malformaciones postricuspidéas (p. ej. comunicación interventricular) dan como resultado la remodelación del lecho vascular lo que condiciona un incremento de las resistencias vasculares pulmonares hasta que finalmente se establece el síndrome de Eisenmenger que representa la forma más avanzada de la hipertensión pulmonar (tabla 1).

En 1897, el Dr. Víctor Eisenmenger refirió el caso de un hombre de 32 años que presentaba cianosis y disnea desde la niñez y que fallece por un episodio masivo de hemoptisis. Los hallazgos de la autopsia fueron: la presencia de un gran defecto en el tabique interventricular, hipertrofia marcada del ventrículo derecho y ateromatosis de las arterias pulmonares⁶. Tiempo después este síndrome fue definido y caracterizado por Paul Wood en 1958 como: «...aquella hipertensión pulmonar a nivel sistémico debida

a resistencias vasculares pulmonares elevadas con un flujo bidireccional o reverso a través de un defecto septal»⁷. Este síndrome es un trastorno generalizado que condiciona alteraciones en la sangre, endocrinas, de la cinética de las bilirrubinas, afecta a los riñones, huesos, pulmones, lechos vasculares sistémicos y coronarios, y al sistema nervioso central.

Diversos registros europeos coinciden en señalar que son las CC de las etiologías más frecuentes que condicionan HAP. De acuerdo con la información del registro holandés de hipertensión pulmonar pediátrica recabada entre 1991-2005 y que incluyó a 3,263 pacientes, la HAP secundaria a CC representó alrededor del 80% de los casos, seguido por la HAP secundaria a problemas respiratorios⁸. En el registro Tracking Outcomes and Practice in Pediatric Pulmonary Hypertension (TOPP) de 317 pacientes que tenían HAP, el 36% se asoció a CC. En otro registro, el Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL), que incluyó a 216 pacientes menores de 18 años, la HAP secundaria a CC fue del 34.6% (77 pacientes)^{9,10}.

Dependiendo de la edad de corrección de la CC, aun en aquellos pacientes en los que se logra una reparación total, existe un riesgo potencial de desarrollar HAP¹¹. En el registro alemán, que incluye tanto a pacientes sometidos a corrección como aquellos que no lo fueron, la prevalencia de HAP varía de un 3% en pacientes con persistencia del conducto arterioso a un 100% en pacientes con ventana aortopulmonar¹². El riesgo de desarrollar síndrome de Eisenmenger varía según el tipo de cardiopatía; en pacientes con comunicación interauricular no corregida es de un 10-17%, se eleva a un 50% en pacientes con comunicación interventricular y alcanza un 90% en aquellos con defecto de la tabicación

Tabla 1 Clasificación anatomofisiopatológica de cortocircuitos sistemicopulmonares congénitos asociados a hipertensión arterial pulmonar

1 Tipo	
1.1	Cortocircuitos simples pretricuspídeo
1.1.1	Comunicación interauricular
1.1.1.1	Tipo ostium secundum
1.1.1.2	Tipo seno venoso
1.1.1.3	Tipo ostium primum
1.1.2	Conexión anómala parcial o total de venas pulmonares
1.2	Cortocircuitos postricuspídeos simples
1.2.1	Comunicación interventricular
1.2.2	Persistencia del conducto arterioso
1.3	Cortocircuitos combinados
1.4	Cardiopatías congénitas complejas
1.4.1	Defecto de la tabicación auriculoventricular
1.4.2	Tronco arterioso
1.4.3	Corazones univentriculares con flujo pulmonar no obstructivo
1.4.4	Transposición de grandes arterias con comunicación interventricular (sin estenosis pulmonar) y/o conducto arterioso persistente
1.4.5	Otros

Modificada de Venecia 2003²¹.

auriculoventricular¹³. Se puede decir que los defectos con gran cortocircuito o cardiopatías complejas tienen un mayor riesgo de desarrollar en forma temprana, durante la niñez, síndrome de Eisenmenger, en comparación con los defectos como la comunicación interauricular o la conexión parcial de venas pulmonares cuya presentación es en la edad adulta.

Por lo antes señalado es evidente la importancia de una atención oportuna de los pacientes con CC. En todo el mundo se estima que anualmente nacen alrededor de 600,000 niños con una CC significativa y aproximadamente el 50% o más mueren por causa de una infección intercurrente o por insuficiencia cardíaca en la infancia y solo el 2-15% de los pacientes son llevados a intervenciones curativas. En nuestro país se llevó a cabo un censo que permitió conocer la cantidad de cirugías de CC efectuadas en 22 centros censados, entre los cuales están los más importantes; se encontró que se realizan cada año alrededor de 4,000 cirugías. Haciendo una comparación de estas cifras con otras reportadas se puede apreciar que el promedio europeo de cirugías de CC por cada millón de habitantes fue de 62. Asimismo, el promedio español de intervenciones quirúrgicas fue de 52.6. Comparativamente, el promedio mexicano de cirugías de CC por millón de habitantes fue de 38 (4,000). Este déficit ha sido parcialmente subsanado con el tratamiento por cateterismo intervencionista; sin embargo se considera que, con la información disponible, es necesario incrementar la cantidad anual de cirugías entre 1,460 y 2,540 para alcanzar los referentes español y europeo¹⁴⁻¹⁸.

En relación con la CC asociada con HAP CC, las guías europeas las dividen en 4 grupos (tabla 2): El primer grupo corresponde a pacientes con síndrome de Eisenmenger. En el segundo grupo se incluye a pacientes con HAP asociada a cortocircuito sistemicopulmonar, grupo en el que las cardiopatías más frecuentes son los defectos septales tanto auriculares como ventriculares. El tercer grupo lo constituyen pacientes con HAP asociada con pequeños defectos septales con un cuadro clínico y fisiopatológico similar a

los pacientes con HAP idiopática. En el último grupo están aquellos pacientes que fueron llevados a cirugía pero en los que hubo progresión de la HAP a pesar de no tener defectos residuales. Está referido que este grupo de pacientes tienen un peor pronóstico con relación a los que no fueron corregidos¹⁹.

Histopatología y patogénesis

Se ha caracterizado a la HAP como resultado de diversos estímulos que condicionan disfunción endotelial, como la hipoxia sostenida, el estrés por rozamiento, la hipertensión venocapilar y otros estímulos nocivos (sustancias tóxicas, fármacos, inflamación), que condicionan cambios vasculares estructurales que determinan una remodelación anormal de la circulación pulmonar principalmente a nivel de las arteriolas precapilares²⁰ (fig. 1). En esta remodelación patológica participan la célula endotelial, la del músculo liso vascular y los elementos que constituyen la matriz extracelular en la adventicia. Es mediada por múltiples sustancias con potencial efecto vasoconstrictor y/o de proliferación o por la falta de acción de mediadores vasodilatadores,

Tabla 2 Clasificación clínica de cardiopatía congénita asociada con hipertensión pulmonar

<i>Síndrome de Eisenmenger</i>
<i>Hipertensión arterial pulmonar asociada a cortocircuito sistémico-pulmonar</i>
Operable
Inoperable
<i>Hipertensión arterial pulmonar asociada con pequeños defectos septales</i>
<i>Hipertensión arterial pulmonar postoperatoria</i>

Modificada de Galié et al.¹⁹.

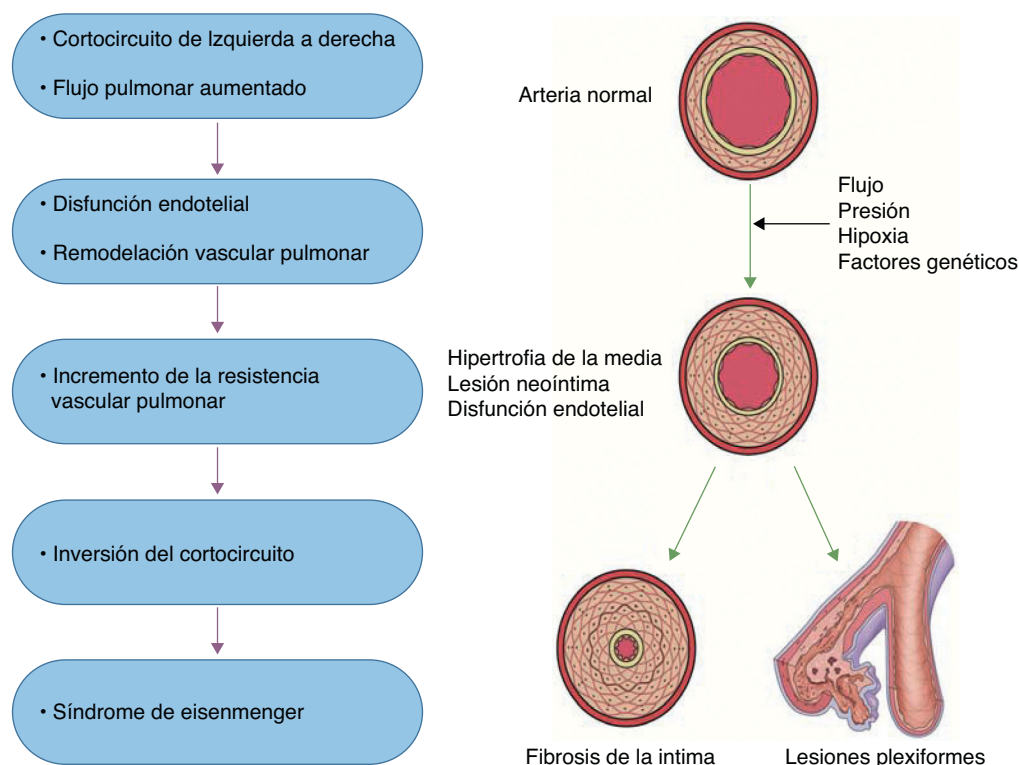


Figura 1 Fisiopatogénesis de la HAP secundaria a cardiopatía congénita.

antiproliferativos o ambos. Su desequilibrio determina lesiones vasculares: hipertrofia de la media muscular del vaso, extensión de músculo hacia la periferia del vaso (neomuscularización), proliferación (celular o fibromuscular) de la íntima y trombosis *in situ*. En la trombosis *in situ* participan tanto un aumento de factores protrombóticos (tromboxano A_2 , endotelina) como una disminución de factores antiagregantes (prostaciclina, óxido nítrico y trombomodulina). La vasoconstricción, la trombosis *in situ* y la remodelación vascular anormal descrita condicionan la obstrucción de los vasos pulmonares a nivel microvascular y explican el incremento de la resistencia vascular y de la presión arterial pulmonar. Como consecuencia de lo anterior, el incremento sostenido de la poscarga ventricular derecha, de manera aislada o en asociación con otros factores, conduce a la falla ventricular derecha y eventualmente a la muerte²¹.

Las alteraciones histopatológicas características fueron descritas por Heath y Edwards²² en 1958 por medio de una clasificación que establece 6 grados (I-VI) de vasculopatía pulmonar. Cabe hacer mención que la clasificación no implica necesariamente un carácter evolutivo. Sin embargo, la severidad del compromiso hemodinámico (elevación de la resistencia vascular pulmonar a nivel suprasistémico) suele aparecer en presencia de lesión vascular de grado III (infiltración fibromuscular de la íntima) en adelante. En 1978, la Dra. Marlene Rabinovitch describió una modificación a esta clasificación en especímenes de biopsia de pulmón mediante un método cuantitativo del análisis morfométrico de la enfermedad vascular en pacientes con CC con correlación hemodinámica. Esta clasificación comprendía 3 estadios evolutivos (A, B y C) caracterizados por: hipertrofia de la media, neomuscularización arterial (extensión anormal de

la capa muscular) y, por último, una cantidad reducida y diámetro de las arterias^{23,24}.

Respecto a la remodelación vascular, se ha propuesto que la presión y el flujo elevado condicionen daño al endotelio pulmonar lo que a su vez altere la permeabilidad de la lámina elástica. Ello puede estar asociado a la degradación de matriz extracelular por activación de la enzima elastasa endovascular y metaloproteinasas de matriz, que junto a la liberación del factor transformador de crecimiento beta (TGF- β) y factor de crecimiento de fibroblastos activan la tenascina, una glucoproteína que amplifica la señal para la hipertrofia/proliferación de células de músculo liso vascular y fibroblastos. Finalmente, las células de músculo liso vascular modifican su fenotipo contráctil a migratorio en presencia de otra glucoproteína, la fibronectina, con lo que migran y proliferan en la luz del vaso. En un modelo experimental con HAP se pudo demostrar que cuando la elastasa endovascular es inhibida, declinan las concentraciones de tenascina y ocurre apoptosis (muerte celular programada) con lo que la vasculopatía pulmonar involuciona²⁵.

Las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) son miembros de la superfamilia del TGF- β . Son cinasas multifuncionales que regulan el crecimiento celular, la proliferación y la apoptosis. Existe evidencia creciente de que la disminución en la expresión o disfunción del receptor 2 de la BMP (BMPR2) participa en el desarrollo de HAP. Esto implica que un trastorno en el proceso de señalización del crecimiento celular reduce la función de freno de BMPR2 (antiproliferativa), y de manera simultánea causa la activación de otros receptores de TGF- β que estimulan la proliferación de músculo liso en las arteriolas pulmonares. Los receptores de BMPR2 localizados en la membrana celular son cinasas de serina

que actúan en secuencia y que al ser fosforilados (activados) envían señales mediante las proteínas Smad, lo cual permite la traslocación del núcleo, unirse al ADN y regular la transcripción genética. El desequilibrio BMP/TGF- β provocaría efectos proliferativos y antiapoptóticos^{26,27}.

La susceptibilidad genética se ha vinculado con el desarrollo de HAP y enfermedad vascular obstructiva crónica. Roberts et al.²⁸ identificaron la existencia de mutaciones en el gen del BMPR2, miembro de la superfamilia TGF- β , en un 6% de los pacientes con HAP asociada a CC. Cabe señalar que dicha mutación no ha sido investigada en niños y adultos con CC sin HAP por lo que es imposible actualmente diferenciar el papel que desempeña el hiperflujo y la presión pulmonar en comparación con la mutación genética en la aparición de la enfermedad vascular obstructiva pulmonar. Como extrapolación a la presencia de mutaciones al gen BMPR2 como responsable en la HAP idiopática y hereditaria en donde ciertamente es mucho más frecuente (26% y 70% respectivamente), la identificación de mutaciones al gen BMPR2 puede ser solo un factor de riesgo en el caso de HAP asociada a CC y depende de la presencia de otros «modificadores» genéticos o ambientales para desarrollar HAP clínica. Es evidente que hacen falta más estudios para determinar su verdadero papel.

El hiperflujo pulmonar secundario al cortocircuito de izquierda a derecha aumenta las fuerzas de rozamiento y el estrés circunferencial de la pared vascular e induce disfunción endotelial. Celermajer et al.²⁹ en 1993 describieron trastornos de relajación-derivado del endotelio de la arteria pulmonar en niños con CC e hiperflujo pulmonar. Por otra parte, en pacientes con síndrome de Eisenmenger se han observado concentraciones elevadas tisular y plasmática de endotelina³⁰⁻³². Pero la vasoconstricción sostenida también es promovida por disfunción de los canales de potasio. Estos son proteínas transmembrana que poseen gran selectividad para el potasio y existen varios tipos. Los que tienen mayor relevancia son los canales Kv que se activan por voltaje y contribuyen al potencial transmembrana de la célula de músculo liso vascular. Al ser inhibidos, se acumula potasio dentro de la célula lo que provoca su despolarización. Al cambiar el potencial (se vuelve más positivo), se abren los canales tipo L para el calcio y aumenta la concentración de calcio libre en el citosol que activa el aparato contráctil, promoviendo vasoconstricción y proliferación celular³³⁻³⁶. Machado et al.³⁶ informaron de la inhibición de los Kv en cultivo de células de músculo liso vascular de sujetos normales al adicionar suero de pacientes con HAP asociada a CC³³⁻³⁷.

Además, como resultado del daño que sufre el endotelio pulmonar existe inflamación, lo cual favorece la adherencia y activación de plaquetas y leucocitos, y por ende, la presentación de fenómenos protrombóticos que contribuye a la aparición de obstrucción vascular pulmonar.

Proceso diagnóstico

Las pruebas que deben realizarse en estos pacientes se deciden por las manifestaciones clínicas (tabla 3) y los recursos disponibles (tabla 4). Los objetivos de estos estudios incluyen: 1) Confirmar el diagnóstico de HAP y su gravedad, 2) Caracterizar correctamente las lesiones cardíacas

subyacentes, 3) Excluir cualquier potencial causa añadida de elevación de resistencia vascular pulmonar e hipoxia, 4) evaluar la extensión de la disfunción multiorgánica y 5) establecer de manera objetiva el estatus funcional basal³⁸.

Evaluación para corrección

La posibilidad de que los pacientes con CC e hipertensión pulmonar puedan ser tratados por cateterismo intervencionista o cirugía tiene que ser perfectamente determinada desde el punto de vista clínico y apoyada en estudios de imagen y que evalúan de manera dinámica la vasorreactividad del lecho pulmonar. Cuando se palpa el cierre de la pulmonar y hay presencia de chasquido de apertura pulmonar, ha desaparecido el soplo previamente existente, hay cianosis manifiesta, dedos hipocráticos, edema periférico y ascitis, es evidente que el paciente desarrolló un síndrome de Eisenmenger y no es candidato a manejo quirúrgico convencional.

Otro grupo lo constituyen los que en la evaluación clínica y en un estudio ecocardiográfico se pueda definir sin lugar a dudas su operabilidad. También existe un tercer grupo que se ubica en una zona gris y es en el que hay un gran problema para llegar a una decisión terapéutica y donde se deben tener todas las herramientas disponibles para definir la mejor conducta, ya sea su eventual tratamiento quirúrgico o el mantener los pacientes en seguimiento clínico.

El estudio ecocardiográfico es el principal estudio no invasivo para definir el diagnóstico del tipo de la CC y a la vez permite la evaluación de aspectos funcionales y hemodinámicos, y tienen una buena correlación con los estudios de cateterismo cardíaco pero no siempre es suficiente para determinar la operabilidad en los pacientes limítrofes. Es en estos pacientes en los que el cateterismo cardíaco es el estudio fundamental para determinar los aspectos hemodinámicos y de vasorreactividad.

Definir la operabilidad de un niño con CC relacionada con hipertensión pulmonar es conjuntar información que nos permita predecir su evolución favorable o desfavorable. Dentro de las herramientas que han sido utilizadas con ese fin está la biopsia pulmonar para hacer el análisis histopatológico. Sin embargo, ha dejado de ser un parámetro para definir la operabilidad tanto por el riesgo inherente al procedimiento como por el hecho de que el área donde se toma la muestra del parénquima pulmonar no es representativa de las alteraciones en ambos pulmones. Algunos pacientes desarrollan enfermedad vascular pulmonar avanzada a pesar de que la biopsia de tejido pulmonar mostraba lesiones moderadas o poco significativas, mientras que otros pacientes con lesiones graves determinadas por el estudio histopatológico, una vez resuelta la cardiopatía quirúrgicamente tienen una evolución adecuada a medio y largo plazo lo que apoya la reversibilidad de las lesiones³⁹.

La realización del cateterismo derecho para la evaluación hemodinámica así como de pruebas de reto para determinar la presencia de vasorreactividad, siguen siendo una de las principales herramientas para definir la operabilidad y la posible evolución postoperatoria a corto y largo plazo. El estudio de la respuesta vascular se inicia en la década de los 70 del siglo pasado. En 1978 se describieron los efectos de la administración de isoproterenol sobre la reactividad

Tabla 3 Anomalías frecuentes en el síndrome de Eisenmenger y su traducción clínica

Anomalías	Manifestaciones clínicas
RVP elevada y fija	Intolerancia al ejercicio, disnea, síncope y muerte súbita
Eritrocitosis secundaria	Hiperviscosidad, deficiencia relativa de hierro, ácido fólico y vitamina B ₁₂
Diátesis hemorrágica	Hemoptisis, hemorragia cerebral, metrorragia, epistaxis
Falla ventricular derecha	Hepatomegalia, edema
Arritmias	Síncope, muerte súbita
Diátesis trombótica	EVC, trombosis intrapulmonar
Disfunción renal	Aumento de urea, hiperuricemia, gota
Disfunción hepatobiliar	Litiasis vesicular, colecistitis
Infecciones	Endocarditis, absceso cerebral
Enfermedad esquelética	Escoliosis, osteoartropatía hipertrófica

EVC: evento vascular cerebral; RVP: resistencia vascular pulmonar.

Modificada de Krishna-Kumar y Sandoval³⁴.**Tabla 4** Abordaje diagnóstico propuesto

Investigar	Fundamento	Recomendación
Medir SaO ₂ %	Valora severidad de hipoxemia	Evaluación inicial y seguimiento
Gases arteriales	PaCO ₂ elevada sugiere enfermedad pulmonar	Sospecha (deformidad esquelética u obstrucción de VA)
Radiografía de tórax	Tamaño cardíaco, campos pulmonares, crucial para entender remodelación cardíaca y problemas respiratorios asociados	Evaluación inicial y seguimiento si hay indicación clínica
PFR	Función pulmonar alterada contribuye a elevación de RVP e hipoxia	Sospecha de EP, escoliosis y obstrucción de VA obligan a evaluación completa
ECG	Identificación de hipertrofia y ritmo	Evaluación y seguimiento
ECO TT	Diagnóstico completo de la CC, PSAP, función ventricular y competencia valvular	Evaluación inicial y seguimiento
ECO TE	Mejor calidad de imagen en pacientes con pobre ventana	En pacientes con ECO TT no satisfactorio
Prueba de C6M	Medida simple, barata y reproducible de capacidad funcional	Inicial y seguimiento
Prueba de esfuerzo formal (VO ₂)	< 10.4 ml/min/m ² asociada a pobre pronóstico en HAP	No de rutina. Quizá como end-point en ensayo clínico
Cateterismo cardíaco y angiografía	Medición de presiones pulmonares y RVP, respuesta a vasodilatador. Mancha capilar, arterias proximales y venas (trombosis y estenosis)	Puede ser innecesario en SE avanzado si la evaluación no invasiva ofrece información adecuada para tratamiento
Resonancia	Definición anatómica de alta calidad, función ventricular, estimación de flujo y resistencias	El costo e inexperiencia limitan su uso. Puede remplazar al cateterismo cardíaco en sitios con experiencia
Tomografía computarizada	Identifica trombos intrapulmonares, valoración de arterias, venas y parénquima con precisión	Requiere menos experiencia que la resonancia
BH completa	Hb y Htc, VCM, concentración de Hb corpuscular media	Inicial y seguimiento
Ferritina sérica y saturación de transferrina	La BH puede no demostrar deficiencia de hierro	En todo paciente con hipoxemia significativa y en todos con eritrocitosis
Pruebas de función hepática, renal y medición de ácido úrico	Para evaluar órganos comúnmente afectados. La disfunción renal es común en enfermedad avanzada	Inicial y durante seguimiento

BH: biometría hemática; CC: cardiopatía congénita; C6M: caminata de 6 min; ECO TE: ecocardiograma transesofágico; ECO TT: ecocardiograma transtorácico; ECG: electrocardiograma; EP: enfermedad pulmonar; HAP: hipertensión arterial pulmonar; Hb: hemoglobina; Htc: hematocrito; PaCO₂: presión de dióxido de carbono; PFR: pruebas de función respiratoria; PSAP: presión sistólica de arteria pulmonar; RVP: resistencias vasculares pulmonares; SaO₂: saturación arterial de oxígeno; SE: síndrome de Eisenmenger; VA: vía aérea; VCM: volumen corpuscular medio; VO₂: consumo de oxígeno.

Modificada de Krishna-Kumar y Sandoval³⁸.

Tabla 5 Criterios para definir la operabilidad de pacientes con HAP secundaria a cardiopatía congénita

	Aspectos hemodinámicos
Basal	RVP ≤ 6 UW/m ² RVP/RVS ≤ 0.3
Indicación reto farmacológico O ₂ , ON, adenosina, iloprost	Basal RVP ≥ 6 -9 UW/m ² RVP/RVS 0.3-0.5
Reactividad vascular	Disminución de RVP o de la PAM del 20% Disminución del 20% de índice RVP/RVS RVP ≤ 6 UW/m ² RVP/RVS ≤ 0.3

HAP: hipertensión arterial pulmonar; ON: óxido nítrico; PAM: presión pulmonar media; RVP: resistencias vasculares pulmonares; RVS: resistencias vasculares sistémicas.
Modificada de Myers et al.⁴⁷

vascular pulmonar, después de la nifedipina, del diazóxido y de la hidralazina⁴⁰⁻⁴⁵. En épocas recientes se agregaron a esta lista la adenosina, el óxido nítrico y el iloprost. La presencia de resistencias vasculares pulmonares ≤ 6 UW/m² o una relación de resistencias sistémicas-pulmonares ≤ 0.3 son predictores de una buena evolución postoperatoria. Las pruebas de reto farmacológico para definir la presencia de vasorreactividad se realizan cuando las resistencias vasculares pulmonares están en 6-9 UW/m² o la relación de resistencias se encuentra entre 0.3-0.5 (tabla 5)^{46,47}. Es necesario puntualizar la existencia de diversos aspectos técnicos en la medición de las variables hemodinámicas en pacientes con CC con cortocircuitos aislados, por ejemplo una comunicación interventricular, que pueden provocar sesgo en la información obtenida. Esto se vuelve más evidente en pacientes con cardiopatías complejas, como el tronco común arterioso, en donde los cálculos revisten una mayor incertidumbre dado que algunos parámetros se basan en valores teóricos y no medidos; por ejemplo, el consumo de oxígeno, lo que hace que la decisión de la conducta terapéutica sea muy difícil. Algunos autores han considerado que no existen parámetros hemodinámicos que nos puedan definir, con toda certeza, el grado de riesgo, llámese muerte o resistencias vasculares pulmonares elevadas persistentes, después de una corrección quirúrgica, y que ello depende de múltiples factores, desde el tipo de malformación cardíaca hasta de predisposición genética⁴⁸.

Se han utilizado diversos manejos farmacológicos durante la realización del cateterismo cardíaco cuyo objetivo es definir la presencia de vasorreactividad pulmonar, destacando el oxígeno al 100%, el isoproterenol, la adenosina, y en épocas recientes, el óxido nítrico y el iloprost^{49,50}. Se habla de que la asociación de oxígeno y óxido nítrico confiere una sensibilidad del 97% y una especificidad del 90% para predecir la operabilidad tomando como punto de corte una relación sistemicopulmonar ≤ 0.3 , en contraposición de cuando el manejo es solo con oxígeno en el que la sensibilidad y la especificidad son del 64% y del 68%, respectivamente. En cuanto al prostanoide iloprost, diversas investigaciones han demostrado un efecto vasodilatador importante similar al que producen el óxido nítrico, la adenosina y las

prostaciclina lo que podría abrir la posibilidad de su uso para identificar a los pacientes con respuesta a estos fármacos (fig. 2). Sin embargo, aún carecemos de evidencia suficiente que valide su utilización como fármaco para determinar la vasorreactividad pulmonar pero consideramos que es factible la realización de un estudio multicéntrico, en nuestro medio, para explorar que se adopte como la prueba idónea para definir la operabilidad de los pacientes con HAP secundaria a CC⁵¹⁻⁵⁴.

Dentro de la evaluación de todo niño con hipertensión pulmonar significativa secundaria a CC estamos convencidos de que se debe realizar angiografía pulmonar en cuña ampliada para definir la gravedad de la HAP y la operabilidad del paciente. Los antecedentes de esta herramienta comienzan en 1958 cuando Evans y Short llevan a cabo una angiografía pulmonar magnificada post mórtem, y 20 años después Nihill y McNamara aplican los avances tecnológicos en radiología y describen una técnica sencilla, y finalmente en 1981, Rabinovitch et al.⁵⁵, con una técnica similar, realizan un análisis cuantitativo con correlación hemodinámica e histológica. La evaluación que se lleva a cabo con el estudio es la relación del tamaño de la arteria y vena centrales, la tortuosidad de los vasos pulmonares y la disminución del calibre del vaso de 2.5 a 1.5 mm. Cuando esto ocurre en una longitud ≥ 13 mm es normal, cuando es < 10 mm se habla de una hipertrofia severa de la media, y < 7 mm demuestra además hiperplasia de la íntima; cantidad de arterias monopediales, las cuales son vasos distales, generalmente terminales, que nacen en un ángulo de 90° de la arteria central y miden $< 700 \mu$. Al haber hiperplasia y fibrosis de la íntima disminuye el calibre de estos vasos y termina por ocluirlos disminuyendo la cantidad; con relación a la mancha capilar que se relaciona con la cantidad de arterias intraacinares, la oclusión de estas arterias se produce al azar por lo que la mancha capilar tendrá un patrón heterogéneo en la enfermedad oclusiva avanzada, la mancha capilar desaparece y se podrán observar zonas avasculares; el tiempo de circulación que transcurre entre el inicio de la inyección y la aparición del contraste en la vena central principal o la aurícula izquierda es mayor a medida que aumenta la resistencia vascular pulmonar, reflejo de grados mayores de lesión vascular. El estudio se realiza con un catéter con orificio distal en una arteria de la periferia pulmonar (lóbulo inferior derecho e izquierdo) en posición semienclavada y se puede llevar a cabo correlación con la clasificación de Heath y Edwards²². En pacientes sin lesión vascular pulmonar, las arterias musculares son normales con una relación veno-arterial > 1 , existe una disminución gradual del calibre (> 13 mm), las arterias monopediales son numerosas y la mancha capilar homogénea, y la rapidez del tiempo de circulación ≤ 0.5 seg; y en contraposición, la presencia de arterias musculares dilatadas con una relación veno-arterial < 1 y tortuosidad generalizada con disminución abrupta del calibre (< 7 mm), arterias monopediales casi ausentes y una mancha capilar irregular y tenue (grandes zonas avasculares) colocaría al paciente en una clasificación de Heath y Edwards IV (fig. 3).

Se tiene como premisa que en todo paciente con síndrome de Eisenmenger no existe ningún grado de reactividad vascular pulmonar, es decir sus resistencias son fijas. Sin embargo, existe información consistente en la cual se demuestra que alrededor de un tercio de los pacientes pueden mantener algún grado de vasorreactividad pulmonar

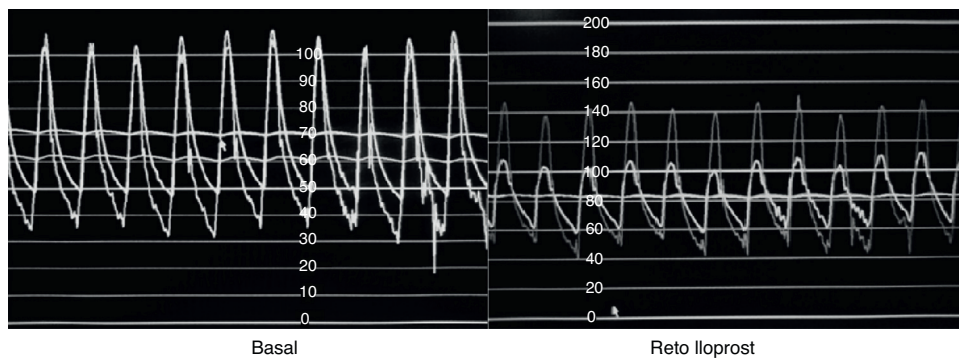


Figura 2 Determinación de vasorreactividad en un paciente con comunicación interventricular e hipertensión pulmonar grave mediante manejo farmacológico con iloprost. (Cortesía del Dr. José A. García Montes).

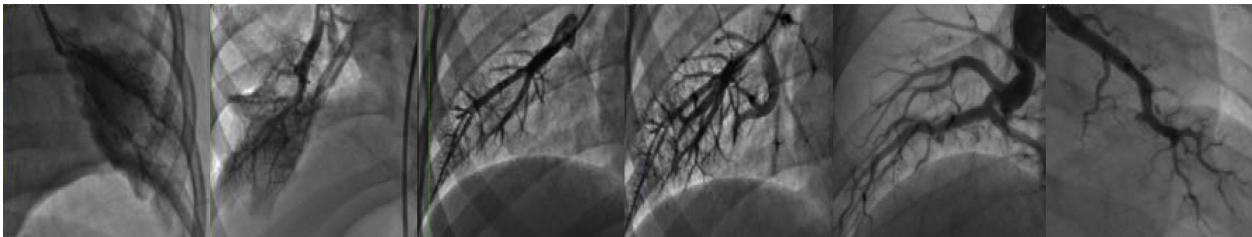


Figura 3 Angiografía pulmonar en cuña magnificada donde se puede observar diversas manchas capilares. En el extremo izquierdo hay una mancha capilar normal y en el extremo derecho se aprecia el llamado árbol de invierno, de un paciente con HAP grave con resistencias vasculares fijas. Las imágenes intermedias muestran diversos grados de afectación vascular. (Imágenes cortesía de los Dres. José A. García-Montes y Cecilia Britton).

lo que queda manifiesto al ser tratados con óxido nítrico a dosis de 20-80 ppm sin cambios en la presión sistémica y con incremento en el GMPc⁵⁶. La importancia de este hallazgo aumenta con el estudio de Post et al. en el que se encontró que los pacientes con síndrome de Eisenmenger que tenían vasorreactividad tenían una mayor supervivencia⁵⁷.

En muchos campos de la medicina el uso de biomarcadores ha sido un elemento que ha permitido predecir desenlaces y la hipertensión pulmonar no ha sido ajena a ello. Se han utilizado diversos biomarcadores como ácido úrico, péptido natriurético, troponina cardíaca T, metabolitos urinarios de prostaglandinas, relación de endotelina 1 y 3, factor de von Willebrand, células endoteliales circulantes (cec) y micro-ARN, entre otros⁵⁸⁻⁶². Las cec son un nuevo biomarcador prometedor que indica daño y remodelación vascular. En el estudio inicial, que incluyó biopsia pulmonar, Smadja et al.⁶¹ mostraron que el número de cec era significativamente mayor en pacientes con CC e HAP irreversible (57 cec/ml) que en aquellos con CC e HAP reversible o en los controles sin HAP (3 cec/ml). En función de estos hallazgos, que indicarían daño endotelial sostenido en los pacientes con CC e HAP irreversible, uno podría predecir la respuesta hemodinámica posterior al cierre del defecto. En un estudio posterior, el mismo grupo de investigadores demostró la utilidad de este biomarcador en el pronóstico y en el seguimiento (respuesta al tratamiento médico) en pacientes con CC e HAP irreversible al igual que en pacientes con HAP idiopática. De confirmarse estos hallazgos, dispondríamos de un biomarcador muy útil para el tratamiento de estos pacientes. Asimismo, las micro-ARN son pequeñas moléculas

que regulan la expresión genética a nivel de la postranscripción; si bien hay estudios en los que niveles de micro-ARN se han relacionado con mortalidad a 2 años, no existen aún investigaciones que muestren que este biomarcador puede diferenciar entre reversibilidad e irreversibilidad de la HAP en pacientes con CC⁶³.

Tratamiento

El tratamiento de hipertensión pulmonar asociada a CC y síndrome de Eisenmenger se basa en experiencias clínicas más que en estudios *ex profeso* diseñados para lograr un nivel de evidencia sólido (tabla 6). Hasta hace poco tiempo era muy limitado lo que se podía ofrecer a este tipo de pacientes⁶⁴. En estos pacientes, con resistencia vascular pulmonar elevada, la resistencia sistémica debe ser mayor para permitir un adecuado flujo pulmonar a pesar de un cortocircuito de derecha a izquierda. Si la resistencia vascular sistémica disminuye de manera súbita el cortocircuito venoarterial aumenta y puede condicionar una hipoxemia fatal. Las medidas generales que se indican van dirigidas a evitar diversas situaciones clínicas como es el embarazo, la deshidratación, exposición prolongada al calor, fiebre prolongada, buceo, el ejercicio intenso así como la exposición crónica a grandes alturas y la deficiencia de hierro.

No se ha demostrado que el oxígeno suplementario modifique la supervivencia de los pacientes con síndrome de Eisenmenger, al menos cuando se suministra durante la noche, por lo que su uso solo se justifica en aquellos pacientes que tienen un efecto evidente al incrementar la

Tabla 6 Factores de riesgo en paciente pediátrico

Bajo riesgo	Factores	Riesgo alto
No	Evidencia clínica de falla VD	Sí
No	Progresión de los síntomas	Sí
No	Síncope	Sí
I/II	Falla en el crecimiento	Sí
Mínima elevación	Clase funcional	III/IV
	Factor natriurético-pro BNP	Muy elevado
	Ecocardiografía	Dilatación severa y disfunción del VD
Índice cardíaco ≥ 3 l/min/m ²	Hemodinamia	Índice cardíaco ≤ 2.5 l/min/m ²
PAPm/PAm ≤ 0.75		PAPm/PAPm ≥ 0.75
Reactividad vascular		PAD ≥ 10 mmHg
		RVP ≥ 20 UW/m ²

BNP: péptido natriurético tipo B; PAD: presión aurícula derecha; PAm: presión sistémica media; PAPm: presión pulmonar media; RVP: resistencias vasculares pulmonares; VD: ventrículo derecho.

Modificada de Ivy et al.⁶⁴.

saturación de oxígeno (del 5 al 10%) y observar mejoría clínica⁶⁵.

La eritrocitosis secundaria es una respuesta fisiológica mediada por la eritropoyetina como respuesta a la hipoxemia crónica. La flebotomía no debe considerarse un procedimiento de rutina en niños con síndrome de Eisenmenger. Solo está indicada en pacientes con síntomas de hiperviscosidad significativos, que casi siempre se observan con hematocritos de $\geq 70\%$, como: cefalea, tinnitus, parestesias, trastornos visuales, mialgias, etc. En aquellos pacientes sintomáticos en quienes esté indicada su realización, no es adecuado extraer grandes volúmenes sanguíneos pues tendrán que ser reemplazados con solución salina por los menos con un volumen similar. En pacientes adolescentes y adultos se sugiere una cantidad entre 300-500 ml de sangre, y en niños en edad preescolar y escolar de acuerdo con su peso y talla. Es recomendable la utilización de filtros de aire para prevenir el riesgo de embolismo. La realización repetida de flebotomías provoca una mayor actividad medular y depleción de los depósitos de hierro lo cual condiciona, finalmente, un círculo vicioso al producir mayor hiperviscosidad. Es conveniente recordar que la eritrocitosis secundaria no es un factor de riesgo para accidente vascular cerebral, por lo que la concentración de hemoglobina no debe ser por sí misma el indicador para la realización de flebotomías. En todo paciente con síntomas de hiperviscosidad se debe estar seguro de que no esté deshidratado, tenga anemia relativa por déficit de hierro o la sintomatología sea secundaria a un absceso cerebral⁶⁶⁻⁶⁹ (tabla 7).

Teniendo en cuenta que aproximadamente el 20% de los pacientes con síndrome de Eisenmenger presentan eventos trombóticos o tromboembólicos en la circulación pulmonar y dichos cambios se correlacionan con la edad, disfunción ventricular, dilatación del tronco y ramas de la arteria pulmonar, parecería razonable el uso de anticoagulación profiláctica. Sin embargo, la utilización de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios se relaciona con un mayor riesgo de hemorragia, por lo que su uso está restringido a pacientes con taquiarritmias supraventriculares, con prótesis mecánica o con evidencia de trombosis arterial pulmonar sin hemoptisis y en fallo cardíaco^{70,71}. Un estudio observacional reciente muestra que los pacientes con síndrome de

Eisenmenger que son anticoagulados de manera rutinaria no tienen una mayor supervivencia⁷².

Está bien establecido que el embarazo en pacientes con síndrome de Eisenmenger se asocia con una elevada incidencia de aborto (de hasta un 40%), partos prematuros en la mitad de los casos y una mortalidad materna del 50%. La mayoría de las muertes maternas ocurren en el periodo periparto durante el alumbramiento o en la primera semana posparto. Sin embargo, los efectos del embarazo en el área cardiovascular persisten durante meses después del parto por lo que no es excepcional observar muertes tardías. Se piensa que el reto hemodinámico primordial ocurre durante el parto ya que la hipercapnia y la acidosis elevan la resistencia vascular pulmonar lo que conduce a una insuficiencia cardíaca derecha grave. Si bien con el mejor conocimiento de la fisiopatología cardiopulmonar y la utilización de diversos medicamentos en la vasculatura pulmonar y la conformación de equipos multidisciplinarios se ha logrado reducir la mortalidad materna hasta un 28%, sigue siendo prohibitiva, por lo que es primordial insistir a las pacientes sobre la necesidad de evitar el embarazo así como contar con métodos anticonceptivos adecuados. Deben evitarse métodos de barrera como método de anticoncepción por su elevado índice de fallo y el uso de anticonceptivos que contengan estrógenos por la propensión a eventos tromboembólicos. Debido a lo anterior son de elección la salpingoclasia o la esterilización de la pareja. La terminación de la gestación en los 2 últimos trimestres del embarazo tiene un alto riesgo para la madre, por lo que se deberá analizar los riesgos y beneficios en cada uno de los casos^{73,74}.

Si bien en un estudio que se desarrolló en 32 pacientes adultos con hipertensión pulmonar sometidos a 15 semanas de entrenamiento aeróbico de baja intensidad se demostró que mejoraron de manera significativa la tolerancia al ejercicio, su beneficio no ha sido aún evaluado en los niños^{75,76}.

Tratamiento con fármacos específicos para hipertensión pulmonar

En el tratamiento de la HAP asociada a CC, los fármacos empleados han intentado modificar las 3 vías fisiopatológicas

Tabla 7 Nivel de recomendación hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía congénita

	Recomendación	Nivel
Antagonistas de endotelina (bosentán) indicado en paciente con síndrome de Eisenmenger en clase III	I	B
Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 y prostanoïdes pueden ser utilizados en paciente con síndrome de Eisenmenger	IIa	C
En ausencia de hemoptisis, se puede considerar la utilización de anticoagulantes en trombosis de AP o falla cardíaca	IIa	C
O ₂ suplementario si hay mejoría en la saturación y disminución de los síntomas	IIa	C
En presencia de hiperviscosidad flebotomía con remplazo volumétrico puede ser considerado en hematocritos ≥ 65%	IIa	C
Puede considerarse terapia combinada en pacientes con síndrome de Eisenmenger	IIb	C

Modificada de Galié et al.¹⁹.

conocidas (prostanoides, antagonistas de receptores de endotelina-1 y los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (fig. 4). Existen pocos estudios controlados orientados específicamente a esta población (tabla 8) y en ellos la etiología en cuanto a la CC de base es variable. Existen asimismo múltiples series abiertas (no controladas), en las que las dosis de los fármacos son diferentes, al igual que los objetivos primarios para evaluar eficacia. Los diferentes estudios realizados varían también en duración. Por todo lo anterior, las recomendaciones en cuanto al empleo de estos fármacos son extrapoladas de su uso en la población general de HAP, asumiendo en su mayor parte efectos similares.

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan en los pacientes con síndrome de Eisenmenger en clase funcional III la utilización de bosentán, antagonista no selectivo de los receptores de endotelina, sustentado en el primer estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo el *Bosentan Randomised Trial of Endothelin Antagonist Therapy (BREATHE-5)* en el que se evaluó durante 16 semanas la saturación de oxígeno, aspectos hemodinámicos y la capacidad de ejercicio, en pacientes con síndrome de Eisenmenger. Los resultados iniciales mostraron una disminución de la presión media pulmonar, mejoría en el índice de resistencia vascular pulmonar

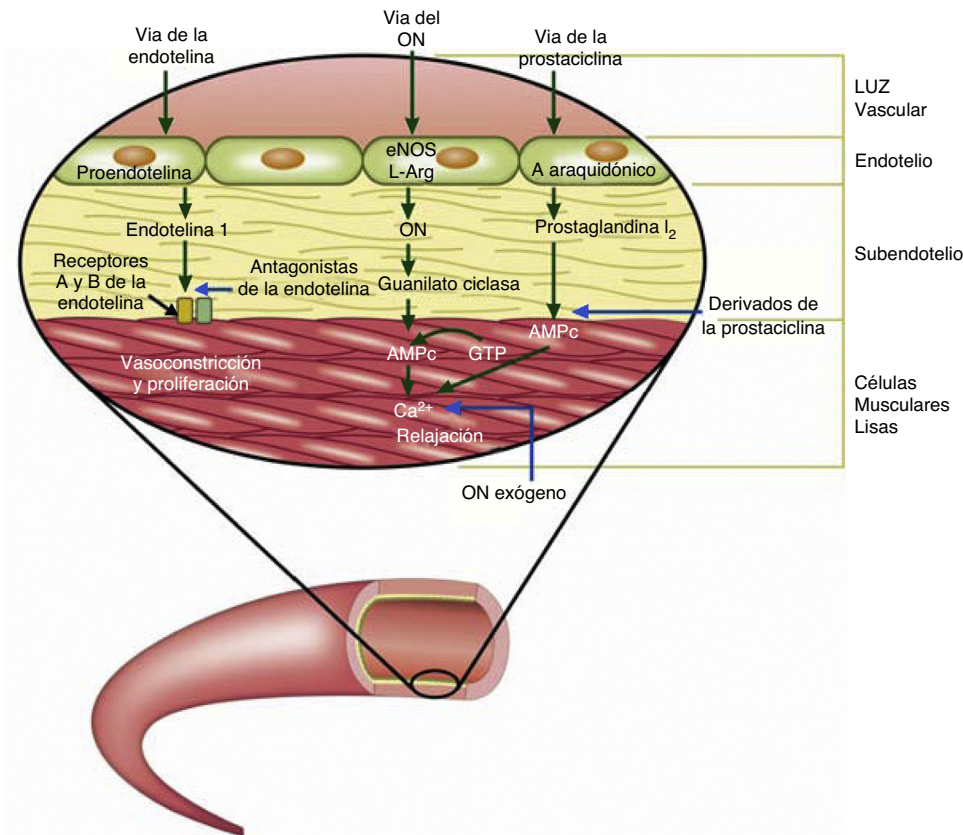


Figura 4 Mecanismos de acción de terapias vasodilatadoras para HAP.

Tabla 8 Algunos estudios relevantes en el tratamiento de la HAP asociada a cardiopatía congénita

Autor	Año	Fármaco	Diseño	n	% CC	NYHA	Edad media	Meta	Δ C6M	Duración
<i>Prostanoides</i>										
Rosenzweig	1999	Epoprostenol iv	Abierto, retrospectivo	20	100	II-IV	15	ND	52	1 año
Simonneau	2002	Treprostinil sc	Controlado	470	23	II-IV	44	C6M	16	12 semanas
Fernandes	2003	Epoprostenol iv	Retrospectivo	8	100	III-IV	37	ND	299	3 meses
Lammers	2007	Epoprostenol iv	Abierto	39	15	III-IV	5.4	CF y SV	77	
Ivy	2008	Iloprost inh	Abierto	22	46	III	11.5	CF y C6M	31	12 meses
<i>Antagonistas de receptores de endotelina-1</i>										
Christensen	2004	Bosentán	Retrospectivo	9	100	III-IV	47	ND	NR	9.5 mes
Schulze-Neick	2005	Bosentán	Abierto, prospectivo	33	100	II-IV	43	CF C6M	77	2.1 años
Gatzoulis	2005	Bosentán	Abierto prospectivo	10	100	III	42	SaO ₂ C6M	99	3 meses
Galie	2006	Bosentán	Controlado	54	100	III	37	RVP	43	16 semanas
Benza	2006	Bosentán	Retrospectivo	24	100	II-IV	50	ND	31	1 año
Apostolopoulou	2007	Bosentán	Abierto, prospectivo	18	100	II-IV	22	SaO ₂ C6M	0	2 años
D'Alto	2007	Bosentán	Abierto prospectivo	22	100	II-IV	38	CF C6M	67	1 año
Diller	2007	Bosentán	Retrospectivo	18	100	III	41	ND	124	29 meses
Van Loon	2007	Bosentán	Retrospectivo	20	100	II-IV	22	SaO ₂ C6M	0	2.1 años
Zuckerman	2011	Ambrisentán	Abierto	17	100	II-IV		C6M	28	2.5 años
Pulido	2013	Macitentan	Controlado	750	8.4	II-IV	46	Morbimortalidad	22	104 semanas
<i>Inhibidores de fosfodiesterasa 5</i>										
Humpl	2005	Sildenafil	Abierto	14	71	II-IV	9.8	C6M, CF	165	1 año
Galie	2006	Sildenafil	Controlado	278	R 6.5	II-III	47-51	C6M	45-50	12 semanas
Singh	2006	Sildenafil	Controlado, Cruzado	10	100	II-IV	15	C6M	97	12 semanas
Chau	2007	Sildenafil	Abierto	7	100	III	37	CF, SaO ₂	28	6 meses
Garg	2007	Sildenafil	Abierto	44	48	II-III	26	CF, SaO ₂	119	19 meses
Tay	2010	Sildenafil	Abierto	12	100	III	34	QOL, C6M	45	3 meses
Mukhopadhyay	2006	Tadalafil	Abierto	16	100	II-III	25	CF, SaO ₂	43	12 semanas
Galie	2009	Tadalafil	Controlado	405	12	II-IV	53	C6M	33	16 semanas
Barst	2012	Sildenafil	Controlado	234	67	I-III	1-17	VO ₂ pico	NS	16 semanas

Fuente: referencias 83-110.

CF: clase funcional; C6M: caminata de los 6 min; %CC: porcentaje de pacientes con cardiopatía congénita; inh: inhalado; iv: intravenoso; ND: no disponible; NR: no reportada; NS: no significativa; NYHA: New York Heart Association; QOL: calidad de vida; RVP: resistencia vascular pulmonar; SaO₂?: saturación arterial de oxígeno; sc: subcutáneo; SV: supervivencia; VO₂: consumo de oxígeno.

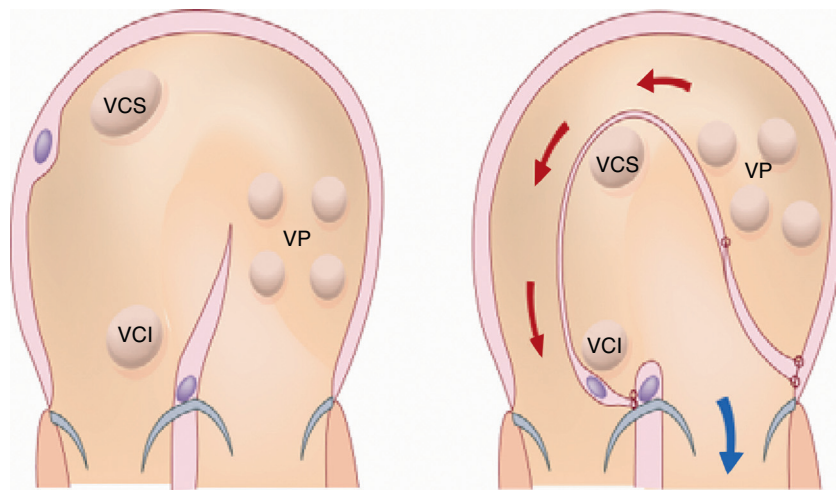


Figura 5 Corrección tipo Mustard. VCI: vena cava inferior; VCS: vena cava superior; VP: vena pulmonar.

e incremento en la capacidad de ejercicio; la prolongación del estudio a 24 semanas mostró que dichos beneficios se mantenían^{77,78}. Posteriormente, diferentes investigaciones han confirmado esta respuesta⁷⁹⁻⁸⁰ (tablas 7 y 8).

En cuanto a los inhibidores de la fosfodiesterasa 5, tanto el sildenafil como el tadalafil han mostrado mejorar la capacidad funcional y al esfuerzo, el score de Borg y aspectos hemodinámicos en pacientes con HAP secundaria a CC y síndrome de Eisenmenger. Los estudios START-1 y su extensión START-2 fueron multicéntricos, doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo: Niños con HAP (1 a 17 años de edad con peso > 8 kg) recibieron una dosis baja de 10 mg, dosis media de 10-40 mg o alta de 20-80 mg 3 veces al día. La razón de momios para mortalidad fue 3.95 (1.46-10.65) al relacionar dosis alta en comparación con dosis baja y de 1.92 (0.65-5.65) para dosis media a baja. Tomando como base esta información se ha recomendado la dosis de 10 mg 3 veces al día en pacientes con peso < 20 kg y de 20 mg en pacientes con peso > 20 kg⁸¹⁻⁸⁵ (tabla 9). En agosto del 2012 la FDA alertó sobre el uso crónico del sildenafil en pacientes pediátricos < 17 años⁸².

Diversas publicaciones describen el beneficio de estas terapias vasodilatadoras. En un estudio retrospectivo que incluyó a 229 pacientes con síndrome de Eisenmenger, el uso de diversos fármacos con efecto vasodilatador pulmonar (bosentán 73.5%; sildenafil 25% y epoprostenol 1.5%) con un promedio de seguimiento de 4 años se asoció con una disminución significativa de la mortalidad al compararlo con aquellos que no la recibieron (2 versus 52 pacientes)⁸⁶. Aunque la evidencia es limitada, en aquellos pacientes sintomáticos o con deterioro clínico y que han sido tratados con una monoterapia vasodilatadora, debe ser considerada la asociación de diversos fármacos buscando un efecto sinérgico, destacando la asociación de sildenafil y bosentán. En el registro REVEAL pediátrico¹⁰, el 37% recibían monoterapia mientras que el 29% tuvieron doble o triple combinación con medicación específica, algo difícilmente alcanzable en nuestro medio⁸⁷⁻¹¹¹.

En la práctica clínica la alternativa del trasplante está restringida a pacientes muy sintomáticos con una expectativa de vida corta. En pacientes con síncope, insuficiencia cardíaca derecha refractaria, clase funcional IV (NYHA) e

hipoxia grave puede considerarse la opción de trasplante pulmonar con corrección de la malformación cardíaca o trasplante corazón-pulmón. Las tasas de supervivencia a un año son del 78% y disminuyen al 49% a 5 años y al 25% a 10 años¹¹²⁻¹¹⁴.

Otras terapéuticas

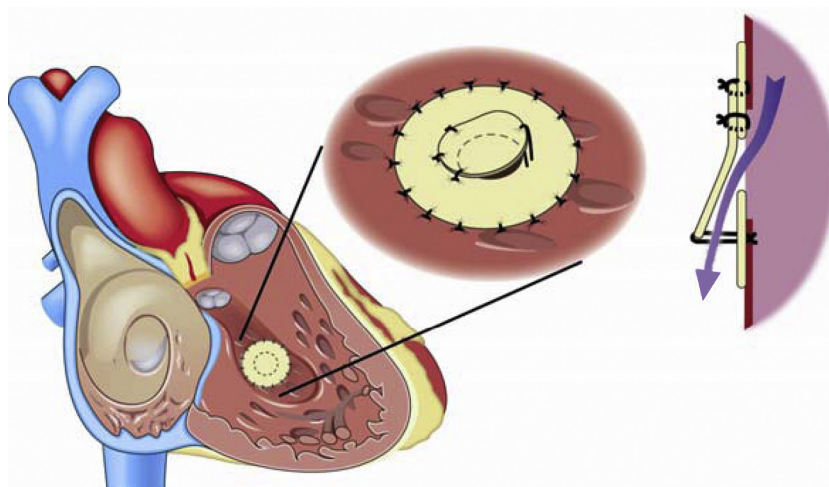
La realización de la cirugía de Mustard es un planteamiento interesante por los beneficios que derivan de la reducción de la hipoxia en paciente con HAP secundaria a CC (fig. 2). En pacientes con trasposición de grandes arterias con una comunicación interventricular grande, la realización de esta cirugía, de redirección del flujo, sin llevar a cabo cierre de la comunicación interventricular incrementa la saturación de oxígeno en la arteria pulmonar y clínicamente disminuye la sintomatología y mejora la calidad de vida^{115,116} (fig. 5). Es importante señalar que la hipoxia presente en los pacientes con CC complejas contribuye a una mayor mineralización vascular, manifestación de disfunción endotelial¹¹⁷.

La respuesta a terapias vasodilatadoras en los pacientes con síndrome de Eisenmenger en clase funcional I-II (NYHA) es un campo que requiere ser estudiado; hasta el momento la respuesta no es uniforme ya que algunos pacientes muestran un beneficio importante, mientras otros mínimo o ningún cambio. El llevar a cabo tratamiento con terapia vasodilatadora con un seguimiento puntual de los aspectos clínicos y hemodinámicos es una alternativa muy recomendable antes de proceder al cierre de cortocircuitos intracardíacos¹¹⁸. Asimismo, el cierre parcial de defectos o el uso de un parche valvulado fenestrado (fig. 6) que permita un cortocircuito de derecha a izquierda a fin de descargar el ventrículo derecho en episodios de crisis hipertensiva pulmonar puede ser una alternativa, en especial de utilidad durante el periodo postoperatorio¹¹⁹.

Existen algunos informes recientes que hablan del beneficio de llevar a cabo bandaje pulmonar en pacientes HAP avanzada. Batista et al.¹²⁰ informan sobre un paciente con comunicación interauricular e interventricular con HAP grave en quien fue posible hacer corrección total un año después de llevar a cabo el bandaje de la arteria pulmonar.

Tabla 9 Medicamentos vasoactivos para el manejo de la HAP

Fármaco	Dosis		
Bosentán	≤ 10 kg	Primer mes 1 mg/kg/12 h	Mantenimiento 2-4 mg/kg/12 h
	10-20 kg	16 mg/12 h	31.25 mg/12 h
	20-40 kg	31.25 mg/12 h	62.50 mg/12 h
	≥ 40 kg	62.5 mg/12 h	125 mg/12 h
Sildenafil	Neonato	1-2 mg/kg/6 h	
	Lactante	0.5-1 mg/kg/6-8 h	
	8-20 kg	10 mg/8 h	
	≥ 20 kg	20 mg/8 h	
Iloprost	Neonato	0.5-1 µg/kg 4-6 veces al día	
	Lactantes y preescolares	10-20 µg 4-6 veces al día	
	Escolares	20 µg 4-6 veces al día	
Epoprostenol	2 ng/kg/min según respuesta incremento a 20-40 ng/kg/min		

**Figura 6** Parche valvulado fenestrado.

Por otra parte, Khan et al. reportan los casos de 4 niños entre 3 y 10 años de edad con comunicación interventricular grande y HAP grave que fueron sometidos a bandaje de la arteria pulmonar; 2 de ellos tuvieron una buena evolución a medio plazo, uno falleció y al otro se le inició tratamiento con bosentán¹²¹.

Se han utilizado otras alternativas quirúrgicas como la realización de una fistula sistémico-pulmonar tipo Potts que consiste en una anastomosis entre la rama pulmonar izquierda y la aorta descendente en pacientes que fueron llevados a corrección de su CC pero que finalmente desarrollaron hipertensión pulmonar grave y tenían insuficiencia cardíaca derecha (fig. 7). Dicha cirugía se ha utilizado como alternativa para mejorar el gasto sistémico y el estado clínico del paciente^{122,123}.

Síndrome de Down e hipertensión pulmonar

La susceptibilidad del paciente con síndrome de Down para desarrollar hipertensión pulmonar continúa siendo una incógnita. En 1866, Down describe las características

clínicas del síndrome que ahora lleva su nombre; ya en 1959 Lejeune¹²⁴ y Jacobs et al.¹²⁵, de manera independiente, determinan que dicho fenotipo era consecuencia a una trisomía del cromosoma 21. Se estima una incidencia aproximada de 1.1 por 1,000 nacidos vivos^{126,127}. El síndrome de Down es una cromosopatía bien caracterizada asociada a diversas morbilidades dentro de las que destacan las CC, que se presentan en aproximadamente el 50% de los pacientes y son la principal causa de mortalidad en este síndrome. El tipo de cardiopatía más frecuente varía de acuerdo a la serie reportada; sin embargo, las principales son: la persistencia del conducto arterioso, el defecto de la tabicación auriculo-ventricular y la comunicación interventricular¹²⁸. Está bien establecido que una de las principales complicaciones de las CC es el desarrollo de HAP. Algunos estudios refieren que los pacientes con síndrome de Down y CC tienen una inusual elevación de las resistencias vasculares pulmonares y una propensión al desarrollo de daño precoz y severo del lecho vascular pulmonar. También se menciona que la progresión de la HAP es de curso más rápido en niños con síndrome de Down con CC y se estima que, aproximadamente, la mitad de todos los niños con defectos septales interventriculares

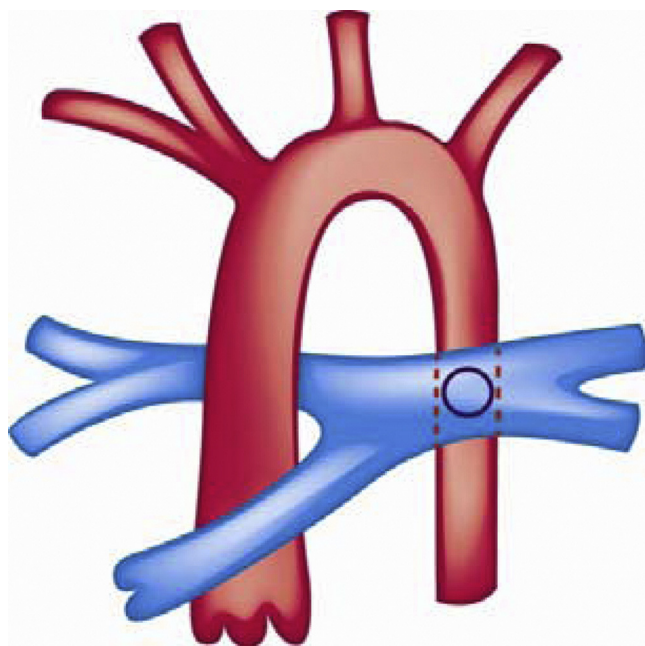


Figura 7 Fístula sistémico-pulmonar de Potts.

grandes pueden desarrollar enfermedad vascular pulmonar alrededor de los 2 años de vida. El desarrollo temprano de HAP se atribuye a disfunción endotelial. La exposición constante de la vasculatura pulmonar a un mayor flujo y presión condicionan remodelación vascular y disfunción endotelial, lo que a su vez provoca un incremento en la resistencia vascular pulmonar y finalmente revierte el cortocircuito y da lugar al síndrome de Eisenmenger¹²⁹⁻¹³⁶. La prevalencia de síndrome de Down en el TOPP⁹ fue del 13% y en el registro Holandés⁸ fue del 12%. En un estudio que realizamos en nuestra Institución cuyo objetivo fue describir el comportamiento de la HAP grave en pacientes con síndrome de Down operados de comunicación interventricular y compararlos con aquellos no sindrómicos para determinar si el hecho de ser portador de síndrome de Down conlleva mayor riesgo de hipertensión pulmonar persistente, se encontró que en un seguimiento medio de 554 ± 518 días, la presión pulmonar media medida por ecocardiografía en los pacientes con síndrome de Down fue de 44.8 ± 15.1 versus 35.1 ± 12.1 mmHg en los no sindrómicos con un valor de $p \geq 0.0275$ ¹³⁷.

Conclusiones

La enfermedad vascular pulmonar consecutiva a CC es la etiología más prevenible de hipertensión arteria pulmonar. Sin embargo, dada la alta prevalencia de las CC aunada a una insuficiente cobertura para su detección, estudio y tratamiento oportuno en nuestro país, la hipertensión pulmonar es y será una consecuencia a la que nos tendremos que seguir enfrentando. Por todo lo anterior es indispensable tener un conocimiento fundamentado de las posibilidades de abordaje y de las diversas estrategias terapéuticas con el objetivo de ofrecer las mejores opciones.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para la escritura de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Calderón-Colmenero J, Cervantes-Salazar JL, Curi-Curi P, et al. Problemática de las cardiopatías congénitas en México. Propuesta de regionalización. Arch Cardiol Méx. 2010;80:133-40.
2. Fyler DC, Buckley LP, Hellenbrand WE, et al. Report of the New England regional infant care program. Pediatrics. 1980;65:375-461.
3. Martínez OP, Romero C, Alzina AV. Incidencia de las cardiopatías congénitas en Navarra (1989-1998). Rev Esp Cardiol. 2005;58:1428-34.
4. Mitchell SC, Korones SB, Berrendees HW. Congenital heart disease in 56,109 births. Incident and natural history. Circulation. 1971;43:323-32.
5. Report of the British Cardiac Society Working Party: Grown-up congenital heart (GUCH) disease: Currents needs and provision of service for adolescents and adults with congenital heart disease in the UK. Heart. 2002; 88(Suppl.1): 1-14.
6. Partin C. The evolution of Eisenmenger syndrome eponymic enshrinement. Am J Cardiol. 2003;92:1187-91.
7. Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunts. Br Med J. 1958;2:701-9.
8. Van Loon RL, Roofthoof MT, Hillehe HL, et al. Pulmonary hypertension in the Netherlands: Epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. Circulation. 2011;124:1755-64.
9. Berger RMF, Beghetti M, Humpl T, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: A registry study. Lancet. 2012;379:537-46.
10. Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, et al. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management. Circulation. 2012;125:113-22.
11. D'Alto M, Mahadevan VS. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. Eur Respir Rev. 2012;126:328-37.
12. 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.
13. Beghetti M, Galié N. Eisenmenger syndrome a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary artery hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009;53:733-40.
14. Adatia I, Kothari SS, Feinstein JA. Pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. Pulmonary vascular disease: The global perspective. Chest. 2010;137 6 Suppl:525-625.
15. Calderón-Colmenero J, de la Lla M, Vizcaíno A, et al. Atención médico-quirúrgica de las cardiopatías congénitas: una visión panorámica de la realidad en México. Encuesta 2009. Rev Invest Clin. 2011;63:344-52.
16. Calderón-Colmenero J, Cervantes-Salazar J, Curi-Curi P, et al. Congenital heart disease in México: Advances of the regionalization project. World J Pediatr Congenital Heart Surg. 2013;42:165-70.

17. Daenen W, Lacourt-Gayet F, Aberg T. Optimal structure of a congenital heart surgery department in Europe by EACTS congenital heart disease committee. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;24:334-5.
18. Santos de Soto J. Registro Español sobre organización, recursos y actividades en cardiología pediátrica. *An Pediatr.* 2004;61:51-6.
19. Galié N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. 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 European Respiratory Society (ERS) endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009;30:2493-537.
20. Rabinovitch M. Pulmonary hypertension: Updating a mysterious disease. *Cardiovasc Res.* 1997;34:268-72.
21. Sandoval J, Pulido T, Sandoval Jones J, et al. Hipertensión pulmonar en niños. En: Attie F, Calderón-Colmenero J, Zabal C, et al., editores. *Cardiología pediátrica*. México: Editorial Médica Panamericana; 2013. p. 525-37.
22. Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease: A description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation.* 1958;18:533-47.
23. Rabinovitch M, Haworth SG, Castañeda AR, et al. Lung biopsy in congenital heart disease: A morphometric approach to pulmonary vascular disease. *Circulation.* 1978;58:1107-22.
24. Rabinovitch M. EVE and Beyond, retro and prospective insights. *Am J Physiol.* 1999;277:5-12.
25. Said S. Mediators and modulators of pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2006;291:547-58.
26. Rabinovitch M. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest.* 2008;118:2372-9.
27. Morrell NW. Pulmonary hypertension due to BMPR2 mutation. A new paradigm for tissue remodeling? *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:680-6.
28. Roberts KE, McElroy JJ, Wong WP, et al. BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Eur Resp J.* 2004;24:371-4.
29. Celermajer DS, Cullen S, Deanfield JE. Impairment of endothelium-dependent pulmonary artery relaxation in children with congenital heart disease and abnormal pulmonary hemodynamics. *Circulation.* 1993;87:440-6.
30. Fratz S, Geiger R, Kresse H, et al. Pulmonary blood pressure, not flow, is associated with net endothelin-1 production in the lungs of patients with congenital heart disease and normal pulmonary vascular resistance. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:1724-9.
31. Zamora MR, Stelzner TJ, Webb S, et al. Overexpression of endothelin-1 and enhanced growth of pulmonary smooth muscle cells from fawn-hooded rat. *Am J Physiol.* 1996;270:101-9.
32. Rubens C, Ewert R, Halank M, et al. Big endothelin and endothelin-1 plasma level are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest.* 2001;120:1562-9.
33. Tuder RM, Cool CD, Gerasi MW, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med.* 1999;159:1925-32.
34. Hassoun P, Mouthon L, Barberá J, et al. Inflammation, growth factors and pulmonary vascular remodeling. The 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S10-9.
35. Morrell N, Adnot S, Archer S, et al. Cellular and molecular basis of pulmonary hypertension. The 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S20-31.
36. Machado R, Eickelberg O, Elliott G, et al. Genetics and genomics of pulmonary hypertension. The 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S32-42.
37. Limswan A, Platoshyn O, Yu Y. Inhibition of K⁺ channel activity in human pulmonary artery smooth muscle cells by serum from patients with pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease. *Pediatr Res.* 2001;50:23-8.
38. Krishna-Kumar R, Sandoval J. Advanced pulmonary vascular disease: The Eisenmenger syndrome. *Cardiol Young.* 2009;19:39-44.
39. Barst RJ, Ertel SI, Beghetti M, et al. Pulmonary arterial hypertension: A comparison between children and adults. *Eur Respir J.* 2001;37:655-77.
40. Viswanathan S, Kumar RK. Assessment of operability of congenital cardiac shunts with increased pulmonary vascular resistance. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;71:665-70.
41. Daoud FS, Reeves JT, Kelly DB. Isoproterenol as a potential pulmonary vasodilator in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 1978;42:817-22.
42. Klinker WP, Gilbert JAL. Diazoxide in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1980;302:91-5.
43. Lupi E, Bialostozki D, Sobrino A. The role of isoproterenol in pulmonary arterial hypertension of unknown etiology short and long term evaluation. *Chest.* 1981;79:292-6.
44. Lupi E, Sandoval J, Seoane M, et al. The role of hydralazine therapy for pulmonary arterial hypertension of unknown cause. *Circulation.* 1982;65:645-50.
45. Seoane M, Vallejo J, Sandoval J, et al. Efectos de la nifedipina en paciente con enfermedad obstructiva crónica inestable. *Arch Inst Cardiol Méx.* 1986;56:109-16.
46. Lopes AA, O'Leary PW. Measurement, interpretation and use of hemodynamic parameters in pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease. *Cardiol Young.* 2009;19:431-5.
47. Myers PO, Tissot C, Beghetti M. Assessment of operability of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease—Do we have the good tools to predict success? *Circ J.* 2014;78:4-11.
48. Giglia TM, Humpl T. Preoperative pulmonary hemodynamics and assessment of operability: Is there a pulmonary vascular resistance that precludes cardiac operation? *Ped Crit Care Med.* 2010;11 2 Suppl:S57-69.
49. Lock JE, Einzig S, Bass JL, et al. The pulmonary vascular response to oxygen and its influence on operative results in children with ventricular septal defect. *Pediatr Cardiol.* 1982;3:41-6.
50. Balzer DT, Kort HW, Day RW, et al. Inhaled nitric oxide as a preoperative test (iNOP test I): The iNOP test Study Group. *Circulation.* 2002;106 12 Suppl I:176-81.
51. Fruhwald F, Kjellstro B, Perthold W, et al. Continuous hemodynamic monitoring in pulmonary hypertensive patients with inhaled iloprost. *Chest.* 2003;124:351-9.
52. Opitz CF, Wensel R, Betlman M, et al. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension. Comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. *Eur Hear J.* 2003;24:356-65.
53. Hoepfer MM, Olschewosky H, Ghofrani HA, et al. A comparison of the acute hemodynamics effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:179-82.
54. Jing Z-C, Jiang X, Han Z-Y, et al. Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2009;33:1354-60.
55. Rabinovitch M, Keane JF, Norwood WI, et al. Vascular structure in lung tissue obtained at biopsy correlated with pulmonary hemodynamic findings after repair of congenital heart defects. *Circulation.* 1984;69:655-67.

56. Budts W, van Pelt N, Gillyns H, et al. Residual pulmonary vasoreactivity to inhaled nitric oxide in patients with severe obstructive pulmonary hypertension and Eisenmenger syndrome. *Heart*. 2001;86:553-8.
57. Post MC, Janssens S, van de Weerff F, et al. Responsiveness to inhaled nitric oxide for mild term survival in adults' patients with congenital heart defects and pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2004;25:1651-6.
58. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2002;102:865-70.
59. Montani D, Souza R, Binkert C, et al. Endothelin-1/endothelin-3 ratio: A potential prognostic factor of pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2001;120:1562-9.
60. Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, et al. von Willebrand factor independently predicts long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2005;128:2355-62.
61. Smadja DM, Gaussem P, Mauge L, et al. Circulating endothelial cells: A new candidate biomarker of irreversible pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease. *Circulation*. 2009;119:374-81.
62. Rhodes CJ, Wharton J, Boon RA, et al. Reduced microRNA-150 associated with poor survival in pulmonary artery hypertension. *Am J Resp Crit Care Med*. 2013;187:294-302.
63. Levy M, Bonnet D, Mauge L, et al. Circulating endothelial cells in refractory pulmonary hypertension in children: Markers of treatment efficacy and clinical worsening. *PLoS One*. 2013;8:e65114.
64. Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, et al. Pediatric pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D117-26.
65. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1682-7.
66. Perloff JK, Rosove MH, Child JS, et al. Adults with cyanotic congenital heart disease: Hematologic management. *Ann Intern Med*. 1988;109:406-13.
67. Wells R. Syndromes of hyperviscosity. *N Engl J Med*. 1970;283:183-6.
68. Broberg CS, Bax BE, Okonko DO, et al. Blood viscosity and its relationship to iron deficiency, symptoms, and exercise capacity in adults with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:356-65.
69. Ammash N, Warnes CA. Cerebrovascular events in adult patients with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1996;87:1954-9.
70. Broberg CS, Ujita M, Prasad S, et al. Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:634-42.
71. Baumgartner H, Bonhoeffer P, de Groot N, et al. ESC guidelines for the management of grow-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010;31:2915-57.
72. Sandoval J, Santos LE, Córdova J, et al. Does anticoagulation in Eisenmenger syndrome impact long-term survival? *Congenit Heart Disease*. 2012;7:268-72.
73. Bédard E, Konstantinos D, Gatzoulis M. has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Hear J*. 2009;30:256.
74. Lacy MC, Fernández de la Reguera G. Cardiopatía congénita y embarazo. En: Attie F, Calderón-Colmenero J, Zabal C, et al., editores. *Cardiología pediátrica*. México: Editorial Médica Panamericana; 2013. p. 558-69.
75. Mereles D, Ehlken N, Kreuzsch S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;114:1482.
76. Ilarraz H, Quiroga P, Miranda I, et al. Rehabilitación cardiaca. En: Attie F, Calderón-Colmenero J, Zabal C, et al., editores. *Cardiología pediátrica*. México: Editorial Médica Panamericana; 2013. p. 641.
77. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 2006;114:48-54.
78. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galiè N, 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;127:27-32.
79. Díaz-Caraballo E, González-García AE, Reñones M, et al. Long-term bosentan treatment of complex congenital heart disease and Eisenmenger syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1046-9.
80. Diller GP, Dimopoulos K, Kaya MG, et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of bosentan in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart*. 2007;93:974-6.
81. Abman SH, Kinsella JP, Rosenzweig EB, et al. Implications of the U.S. Food and Drug Administration warning against the use of sildenafil for treatment or pediatric pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med*. 2013;187:572-5.
82. Barst RJ, Layton GR, Konourina I, et al. STARTS-2 long term survival with oral sildenafil mono-therapy in treatment-naïve patients with pediatric pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2012;33 Suppl 1:979.
83. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, et al. A randomized double-blind, placebo-controlled, dose ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2012;125:324-34.
84. Takatsuki S, Calderbank M, Ivy DD. Initial experience with tadalafil in pediatric pulmonary hypertension. *Pediatr Cardiol*. 2012;33:683-8.
85. Dimopoulos K, Inuzuka B, Goletto S, et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2010;121:20-5.
86. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation*. 1999;99:1858-65.
87. 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.
88. Fernandes SM, Newburger JW, Lang P, et al. Usefulness of epo-prostenol therapy in the severely ill adolescent/adult with Eisenmenger physiology. *Am J Cardiol*. 2003;91:632-5.
89. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, et al. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart*. 2007;93:739-43.
90. Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, et al. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:161-9.
91. Christensen DD, McConnell ME, Book WM, et al. Initial experience with bosentan therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol*. 2004;94:261-3.
92. 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, e7-12.
93. Gatzoulis MA, Rogers P, Li W, et al. Safety and tolerability of bosentan in adults with Eisenmenger physiology. *Int J Cardiol*. 2005;98:147-51.
94. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled study. *Circulation*. 2006;114:48-54.

95. Benza RL, Rayburn BK, Tallaj JA, et al. Efficacy of bosentan in a small cohort of adult patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease. *Chest*. 2006;129:1009–15.
96. Apostolopoulou SC, Manginas A, Cokkinos DV, et al. Long-term oral bosentan treatment in patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease: a 2-year study. *Heart*. 2007;93:350–4.
97. D'Alto M, Vizza CD, Romeo E, et al. Long term effects of bosentan treatment in adult patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease (Eisenmenger physiology): Safety, tolerability, clinical, and haemodynamic effect. *Heart*. 2007;93:621–5.
98. Barst RJ, Beghetti M, Pulido T, et al. STARTS-2. Long-Term Survival With Oral Sildenafil Monotherapy in Treatment-Naive Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2014;129:1914–23.
99. Van Loon RL, Hoendermis ES, Duffels MG, 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.
100. Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, et al. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2011;107:1381–5.
101. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:809–18.
102. Humpl T, Reyes JT, Holtby H, et al. 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.
103. Galié N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353:2148–57.
104. Singh TP, Rohit M, Grover A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J*. 2006;151:e1–5.
105. 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.
106. Garg N, Sharma MK, Sinha N. Role of oral sildenafil in severe pulmonary arterial hypertension: Clinical efficacy and dose response relationship. *Int J Cardiol*. 2007;120:306–13.
107. Tay EL, Papaphylactou M, Diller GP, et al. Quality of life and functional capacity can be improved in patients with Eisenmenger syndrome with oral sildenafil therapy. *Int J Cardiol*. 2011;3:372–6.
108. Mukhopadhyay S, Sharma M, Ramakrishnan S, et al. Phosphodiesterase-5 inhibitor in Eisenmenger syndrome: A preliminary observational study. *Circulation*. 2006;114:1807–10.
109. Galié N, Brundage BH, Ghofrani HA. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119:2894–903.
110. Hislop AA, Moledina S, Foster H, et al. Long-term efficacy of bosentan in treatment of pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J*. 2011;38:70–7.
111. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Bosentan-sildenafil association in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger physiology. *Int J Cardiol*. 2012;155:378–82.
112. Sager JS, Ahya VN. Surgical therapies for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med*. 2007;28:187–202.
113. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43 12 Suppl: 73–80.
114. Waddell TK, Bennett L, Kennedy R, et al. Heart-lung or lung transplantation for Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21:731–7.
115. Bernhard WF, Dick IM, Sloss LJ, et al. The palliative Mustard operation for double outlet right ventricle or transposition of the great arteries associated with ventricular septal defect: pulmonary arterial hypertension, and pulmonary vascular obstructive disease. A report of eight patients. *Circulation*. 1976;54:810–7.
116. Burkhart HM, Dearani JA, Williams WG, et al. Late results of palliative atrial switch for transposition, ventricular septal defect, and pulmonary vascular obstructive disease. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:464–9.
117. Baños-González MA, Calderón-Colmenero J, Aranda-Fraustro A, et al. Aortic mineralisation in children with congenital cardiac disease. *Cardiol Young*. 2011;21:551–5.
118. Huang J-B, Liang J, Zhou L-Y. Eisenmenger syndrome: Not always inoperable. *Respiratory Care*. 2012;57:1488–95.
119. Novick W, Sandoval N, Lazarhysy Nets VV, et al. Flap valve double patch closure of ventricular septal defect in children with increased pulmonary vascular resistance. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:21–8.
120. Batista RJ, Santos JL, Takeshita U, et al. Successful reversal of pulmonary hypertension in Eisenmenger. *Ar Qbras Cardiol*. 1997;68:279–80.
121. Khan SA, Gelb BD, Nguyen KH. Evolution of pulmonary artery banding in the setting of ventricular septal defects and severely elevated pulmonary vascular resistance. *Congenit Heart Dis*. 2006;1:244–50.
122. Petersen C, Helvind M, Jensen T, et al. Potts shunt in a child with end-stage pulmonary hypertension after late repair of ventricular septal defect. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2013;4:286–9.
123. Blanc J, Vouhe P, Bonnet D. Potts shunt in patients with pulmonary hypertension. *New Engl J Med*. 2004;350: 623.
124. Lejeune J. Le mongolisme. Premier exemple d'aberration autosomique humaine. *Ann Genet*. 1959;1:41–9.
125. Jacobs PA, Baikie AG, Court Brown WM, et al. The somatic chromosomes in mongolism. *Lancet*. 1959;1:710.
126. Baird PA, Sandovnick AD. Life expectancy in Down syndrome adults. *Lancet*. 1988;2:1354–6.
127. Majdalany DS, Burkhart HM, Connolly HM, et al. Adults with Down syndrome: Safety and long-term outcome of cardiac operation. *Congenit Heart Dis*. 2010;5:38–43.
128. Calderón-Colmenero J, Flores A, Ramírez S, et al. Resultados de la corrección quirúrgica de la cardiopatía congénita en el síndrome de Down. *Arch Cardiol Mex*. 2004;74:39–44.
129. Jacobs IN, Gray RF, Todd NW. Upper airway obstruction in children with Down syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;122:945–50.
130. Scloot BL, Vawter GF, Reid LM. Down syndrome. Patterns of disturbed lung growth. *Human Pathol*. 1991;22: 919–23.
131. Vida VL, Barmoya J, Larrazabal LA, et al. Congenital cardiac disease in children with Down's syndrome in Guatemala. *Cardiol Young*. 2005;15:286–90.
132. Glasson EJ, Sullivan SG, Hussain R, et al. The changing survival profile of people with Down's syndrome: implications for genetic counselling. *Clin Genet*. 2002;62:390–3.
133. Weijerman ME, van Furth AM, van der Mooren MD, et al. Prevalence of congenital heart defects and persistent pulmonary

- hypertension of the neonate with Down syndrome. *Eur J Pediatr.* 2010;169:1195–9.
134. Irving CA, Chaudhari MP. Cardiovascular abnormalities in Down's syndrome: Spectrum, management and survival over 22 years. *Arch Dis Child.* 2012;97:326–30.
135. Cappelli-Bigazzi M, Santoro G, Battaglia C, et al. Endothelial cell function in patients with Down's syndrome. *Am J Cardiol.* 2004;94:392–5.
136. Reller MD, Morris CD. Is Down syndrome a risk factor for poor outcome after repair of congenital heart defects? *J Pediatr.* 1998;132:738–41.
137. Vargas E. Comportamiento de la hipertensión pulmonar severa en niños con y sin síndrome de Down postoperados de comunicación interventricular. Tesis de Posgrado. México, D.F.: Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México; 2012.