

PRESENTE Y FUTURO

REVISIÓN DE ACTUALIZACIÓN DE JACC

Síndrome de Eisenmenger.

Revisión de actualización de JACC



Alexandra Arvanitaki, MD, MSc, PhD,^{a,b,c,*} Michael A. Gatzoulis, MD, PhD,^{a,*} Alexander R. Opatowsky, MD, MMSc,^d Paul Khairy, MD, PhD,^e Konstantinos Dimopoulos, MD, MSc, PhD,^a Gerhard-Paul Diller, MD, PhD,^{a,c} George Giannakoulas, MD, PhD,^b Margarita Brida, MD, PhD,^f Massimo Griselli, MD, PhD,^{a,g} Ekkehard Grünig, MD,^h Claudia Montanaro, MD,^a Peter David Alexander, MBChB,^a Rebecca Ameduri, MD,ⁱ Barbara J.M. Mulder, MD, PhD,^j Michele D'Alto, MD, PhD^k

RESUMEN

Aunque los grandes avances en el campo de la cardiología pediátrica, la cirugía cardíaca, el intervencionismo y los cuidados generales han mejorado las perspectivas de las cardiopatías congénitas, el síndrome de Eisenmenger (SE) sigue siendo una entidad clínica compleja con afectación multisistémica, que incluye eritrocitosis secundaria, aumento de la diátesis trombótica y hemorrágica, alto riesgo arritmogénico, insuficiencia cardíaca progresiva y muerte prematura. Parece claro que la mejor manera de prestar asistencia para el SE es hacerlo en centros multidisciplinarios especializados. En esta revisión, se analizan los considerables avances que se han producido recientemente en el conocimiento de la compleja fisiopatología del SE, los medios empleados para evaluar el pronóstico y la mejora de los resultados clínicos conseguidos con los tratamientos dirigidos a la hipertensión arterial pulmonar. Se delimitan, asimismo, los ámbitos en los que existe incertidumbre en diversos aspectos de la asistencia; se comentan las brechas existentes en la evidencia actual, y se examina la situación actual en los países menos privilegiados, a la vez que se proponen iniciativas para reducir la carga de la enfermedad. Por último, proponemos la aplicación de las tecnologías emergentes para mejorar la prestación y la calidad de la asistencia sanitaria para el SE y otros aspectos. (J Am Coll Cardiol 2022;79:1183-1198) © 2022 American College of Cardiology Foundation.

^a Adult Congenital Heart Centre and National Centre for Pulmonary Hypertension, Royal Brompton and Harefield Hospitals, Guy's and St Thomas's NHS Foundation Trust, Imperial College, Londres, Reino Unido; ^b First Department of Cardiology, AHEPA University Hospital, School of Medicine, Faculty of Health Sciences, Aristotle University of Thessaloniki, Tesalónica, Grecia; ^c Department of Cardiology III – Adult Congenital and Valvular Heart Disease, University Hospital Muenster, Albert-Schweitzer-Campus 1, Muenster, Alemania; ^d The Cincinnati Adult Congenital Heart Disease Program, Heart Institute, Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, Ohio, Estados Unidos; ^e Montreal Heart Institute, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canadá; ^f Division of Adult Congenital Heart Disease, Department of Cardiovascular Medicine, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croacia; ^g Pediatric Cardiac Surgery and Transplantation, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos; ^h Centre for Pulmonary Hypertension, Thoraxklinik at Heidelberg University Hospital, and German Center of Lung Research (DZL), TLRC Heidelberg, Heidelberg, Alemania; ⁱ Pediatric Cardiac Surgery and Transplantation, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos; ^j Department of Cardiology, Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, Países Bajos; y ^k Department of Cardiology, Monaldi Hospital - "L. Vanvitelli" University, Nápoles, Italia. *Los Drs. Arvanitaki y Gatzoulis han sido primeros autores conjuntamente.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

Original recibido el 29 de noviembre de 2021; original revisado recibido el 10 de enero de 2022, aceptado el 18 de enero de 2022.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

PUNTOS CLAVE

- El SE se asocia con frecuencia a eritrocitosis secundaria, trombosis, hemorragia, arritmias e insuficiencia cardíaca, y ello requiere una asistencia multidisciplinaria.
- El tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y el momento apropiado para el trasplante deben determinarse con el empleo de las herramientas pronósticas.
- El diagnóstico oportuno, la mejora de la infraestructura de atención multidisciplinaria y el acceso a especialistas en cardiopatías congénitas pueden mejorar los resultados en los pacientes con SE.

El síndrome de Eisenmenger (SE), descrito por primera vez por Victor Eisenmenger¹, fue definido por Paul Wood en términos fisiopatológicos como una «hipertensión pulmonar (HP) a nivel sistémico, causada por una resistencia vascular pulmonar (RVP) elevada, con cortocircuito inverso o bidireccional a nivel aortopulmonar, ventricular o auricular»². Representa el fenotipo hemodinámico más grave de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) asociada a las cardiopatías congénitas (CC) y se produce cuando hay grandes comunicaciones interauriculares o interventriculares no reparadas, comunicaciones arteriales o formas complejas de CC, como el corazón univentricular con flujo sanguíneo pulmonar no restringido³. A pesar de los importantes avances en cardiología pediátrica y cirugía cardíaca que han mejorado drásticamente la evolución de la cardiopatía congénita en el último medio siglo⁴, el SE sigue observándose con una frecuencia de entre el 1% y el 5,6% en las cohortes de CC de los centros terciarios grandes, y ello plantea dificultades para la calidad de vida y la longevidad de los pacientes y para la asistencia sanitaria^{5,6}. El diagnóstico precoz y la reparación oportuna de la CC se han asociado a un reciente descenso del número de casos de SE en defectos cardíacos simples en los países de ingresos altos (PIA)⁷. Sin embargo, el SE puede producirse como consecuencia de una anatomía cardíaca compleja y se continúa observando en el contexto de las lesiones con cortocircuito no reparadas en los países de ingresos bajos y medianos (PIBM)⁸, en los que puede aparecer en forma de manifestaciones tardías de la enfermedad que pueden ser modificables con un tratamiento médico avanzado.

El SE puede considerarse un paradigma de las CC, en el que la práctica clínica ha cambiado como resultado de la evidencia reciente que ha definido los mecanismos fi-

siopatológicos y adaptativos, la seguridad y la eficacia de los tratamientos avanzados para la HAP, y que procede en parte de ensayos clínicos aleatorios (ECA)⁹⁻¹³. Sin embargo, siguen existiendo importantes lagunas en la evidencia, y ello hace que ciertos aspectos del tratamiento continúen siendo un verdadero reto³. La estratificación del riesgo en los pacientes con SE tiene limitaciones, y las puntuaciones de riesgo derivadas de la HAP idiopática no pueden extrapolarse al SE¹⁴, ya que la fisiopatología, las manifestaciones clínicas y la supervivencia difieren considerablemente.

El SE se caracteriza por una hipoxemia crónica y una afectación multiorgánica, que incluye eritrocitosis secundaria (a menudo con ferropenia) y aumento de la diátesis trombótica y hemorrágica, una alta carga arritmica, un riesgo de infecciones y una insuficiencia cardíaca (IC) progresiva, que requiere una asistencia multidisciplinaria en centros expertos⁷. Además, los pacientes con SE son los que muestran la peor tolerancia al ejercicio de entre todos los pacientes con CC, así como la mayor prevalencia de disfunción renal^{15,16}. Como consecuencia de su escasa capacidad física y su afectación multiorgánica, la calidad de vida de estos pacientes se ve significativamente mermada en comparación con otros pacientes con CC y con los pacientes con HAP de otras etiologías^{17,18}.

Aunque los ECA han abordado la seguridad y la eficacia del tratamiento de la HAP avanzada en el SE⁹, la evidencia existente para orientar el tratamiento de muchos problemas frecuentes en los pacientes con SE es escasa, y las recomendaciones de las guías de práctica clínica actuales se basan en gran medida en la opinión de expertos¹⁹⁻²¹.

En esta revisión, destacamos los progresos realizados en los últimos años en el conocimiento de la compleja fisiopatología del SE, la identificación de marcadores pronósticos específicos del SE y los beneficios aportados por el tratamiento dirigido a la HAP en esta población, incluidos los de supervivencia. Delineamos los ámbitos en los que existe incertidumbre en diversos aspectos de la asistencia de los pacientes, examinamos la situación actual en los países menos privilegiados y analizamos iniciativas para reducir la carga de la enfermedad. Por último, aunque no por ello menos importante, destacamos la importancia de comprender la perspectiva de los pacientes respecto a «vivir una vida con el SE» y de considerar la posibilidad de que las tecnologías emergentes puedan aplicarse para mejorar la prestación y la calidad de la asistencia en los pacientes con SE y otros temas. En la **tabla 1** se resumen los problemas actuales de los pacientes con SE, se incluyen recomendaciones relativas al tratamiento y se indican las lagunas existentes en la evidencia disponible.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- ECA = ensayos controlados aleatorizados
- PIA = países de ingresos altos
- PIBM = países de ingresos bajos y medianos
- SaO₂ = saturación de oxígeno en sangre arterial

TABLA 1. Recomendaciones, lagunas existentes en la evidencia, y perspectivas futuras sobre el tratamiento de los pacientes con síndrome de Eisenmenger		
Temas	Sugerencias / Recomendaciones	Lagunas en la evidencia / Perspectivas futuras
Eritrocitosis secundaria	Las flebotomías regulares carecen de utilidad Si se contempla ensayar una flebotomía <ul style="list-style-type: none"> Solamente en centros expertos En pacientes con una hemoglobina > 22 g/dl y un hematocrito > 65% que presenten síntomas de hiperviscosidad graves en ausencia de deshidratación En volúmenes pequeños (250-500 ml) con reposición simultánea de líquidos para evitar un desequilibrio hemodinámico 	Las prácticas clínicas antiguas, no basadas en la evidencia, incluyen la capacidad de transporte de oxígeno a los tejidos
Ferropenia	Verificar el perfil del hierro (una saturación de transferrina < 20% es el mejor marcador de la anemia ferropénica) Suplemento oral de hierro <ul style="list-style-type: none"> Considerar los efectos secundarios gastrointestinales Suplemento intravenoso <ul style="list-style-type: none"> Administración lenta Tener cuidado para evitar las embolias gaseosas Análisis de sangre periódicos (perfil de hierro/hemograma completo)	No hay ensayos que hayan comparado los suplementos orales con los intravenosos en cuanto a su seguridad y eficacia No está claro durante cuánto tiempo deben mantenerse los suplementos de hierro
Diátesis trombótica	Debe recomendarse una anticoagulación oral en caso de arritmias auriculares y en presencia de un trombo o émbolos en la AP Los antagonistas de la vitamina K continúan siendo los anticoagulantes orales de elección a la espera de que se disponga de datos sobre la seguridad y la eficacia de los anticoagulantes orales directos	No hay ECA sobre la seguridad y la eficacia de la anticoagulación oral en la prevención primaria en el SE No hay ECA sobre la seguridad y la eficacia de los ACOD en el SE No hay ECA en los que se hayan comparado los antiagregantes plaquetarios con los anticoagulantes en la prevención primaria en el SE
Hemoptisis	No se recomienda la anticoagulación en los pacientes con hemoptisis activa o recidivante Tratamiento de apoyo <ul style="list-style-type: none"> Controlar las infecciones concomitantes de vías respiratorias, suprimir la tos, reducir la actividad física, tratar la hipovolemia y la anemia (relativa) CTPA para determinar la presencia y ubicación/origen de la hemorragia intrapulmonar Embolización mediante una espiral de las arterias bronquiales responsables, en pacientes seleccionados Puede considerarse la posible conveniencia de utilizar ácido tranexámico inhalado	No hay ECA sobre la seguridad y la eficacia de los fármacos fibrinolíticos en el SE
Arritmias	Se recomienda un restablecimiento temprano y mantenimiento del ritmo sinusal Puede considerarse la posible conveniencia de una ablación percutánea en centros especializados en pacientes con arritmias incontrolables La estimulación transvenosa requiere anticoagulación. Puede contemplarse el uso de estrategias de estimulación alternativas, incluidos los sistemas epicárdicos y sin electrodos, que se ajustarán según lo indicado por la evaluación del riesgo de cada paciente individual Puede considerarse la posible conveniencia de un DAI-S para la prevención secundaria de la muerte súbita cardíaca y en los pacientes de alto riesgo (prevención primaria, por ejemplo, disfunción ventricular grave y síncope) Conviene decantarse por un DAI-S en los pacientes que son candidatos adecuados, con indicación para un DAI que no requieren una estimulación antibradicárdica	No hay datos de seguridad a largo plazo sobre los sistemas de estimulación epicárdicos y sin electrodos No hay datos a largo plazo sobre el uso de los DAI-S en la prevención primaria Es necesario elaborar una puntuación de estratificación del riesgo mejorada para la prevención primaria de la MSC
Tratamientos avanzados para la HAP	Estratificación del riesgo de todos los pacientes en función de los predictores y las puntuaciones de riesgo disponibles (figura 1) Considerar la posible conveniencia de iniciar un ARE en monoterapia en los pacientes sintomáticos (CF de la OMS > 1) con una capacidad funcional reducida, seguido de un tratamiento combinado (con un inhibidor de la PDES) para optimizar el tratamiento del paciente Considerar la posible conveniencia de una escalada terapéutica para pasar a un tratamiento combinado triple en pacientes de alto riesgo seleccionados	Existe controversia respecto a la necesidad de utilizar tratamientos dirigidos en los pacientes asintomáticos con una 6MWD aceptable (> 450 m) No hay evidencia respecto al uso de un tratamiento combinado como terapia inicial La evidencia sobre el uso de un tratamiento combinado secuencial es escasa No hay datos sólidos sobre el uso del riociguat, los análogos de prostanoïdes y los agonistas de receptores IP
Apoyo mecánico	La asistencia circulatoria mecánica puede usarse como estrategia de rescate en el SE	El uso de ECMO-VA o DAV no ha sido bien documentado
Trasplante	Los pacientes con un riesgo elevado y sintomáticos a pesar de un tratamiento óptimo de la HAP deben ser incluidos en lista de espera para trasplante Considerar la posible conveniencia de un TP bilateral con reparación del cortocircuito en los pacientes con una CIA Considerar la posible conveniencia de un TCP en los pacientes con cortocircuitos postricuspidéos	Incertidumbre respecto al momento óptimo y la elegibilidad No hay una puntuación de riesgo validada para orientar la decisión respecto al trasplante Datos limitados respecto a la supervivencia tras el trasplante
Anestesia perioperatoria	Las intervenciones de cirugía no cardíaca deben realizarse tan solo en centros expertos y con la participación de anestesiólogos expertos Mantener un equilibrio entre el flujo sanguíneo pulmonar y el sistémico Evitar el empeoramiento de la hipoxemia	No hay datos claros que respalden el uso de la anestesia general con preferencia a la regional
Rehabilitación y ejercicio	Realizar un cribado antes de la participación, con ECG, ETT, 6MWD y PECR para evaluar la seguridad Elaborar y ofrecer un programa de entrenamiento supervisado, con un ajuste individualizado	Los datos sobre los beneficios y riesgos del ejercicio en los pacientes con SE son limitados Serán necesarios datos más detallados sobre la mejor modalidad y el mejor entorno para el entrenamiento

6MWD = distancia recorrida en 6 minutos; CIA = comunicación interauricular; PECR = prueba de ejercicio cardiorrespiratoria; ACOD = anticoagulante oral directo; ARE = antagonista de receptores de endotelina; SE = síndrome de Eisenmenger; TCP = trasplante de corazón y pulmón; TP = trasplante de pulmón; PDE-5 = fosfodiesterasa tipo-5; ECA = ensayo clínico controlado y aleatorizado; DAI-S = desfibrilador automático implantable subcutáneo; ETT = ecocardiografía transtorácica; DAV = dispositivos de asistencia ventricular; ECMO-VA = oxigenador extracorpóreo de membrana venoarterial; CF de la OMS = clase funcional de la Organización Mundial de la Salud.

AFECTACIÓN SISTÉMICA Y TRATAMIENTO

HIPOXEMIA Y ERITROCITOSIS SECUNDARIA. La hipoxemia forma parte integrante de la definición del SE y está relacionada con la inversión de la comunicación en presencia de unas presiones arteriales pulmonares sistémicas o casi sistémicas. Puede ser entre leve y grave, y es característico que empeore con el esfuerzo, incluso en un ejercicio ligero, lo cual afecta a la capacidad de ejercicio y a la respuesta respiratoria frente a este. De hecho, el cortocircuito derecha a izquierda y la enfermedad vascular pulmonar grave contribuyen a producir el espacio muerto fisiológico, que se manifiesta por una ventilación excesiva para el grado de ejercicio realizado (que se mide con la pendiente elevada de la ventilación minuto/producción de dióxido de carbono en la prueba de esfuerzo cardiorrespiratoria) y la aparición temprana de disnea²². La hipoxemia suele manifestarse por una cianosis crónica, es decir, una coloración azulada de la piel y las mucosas. Sin embargo, la cianosis puede no ser tan evidente en los pacientes de color y en los que tienen niveles bajos de hemoglobina.

La hipoxemia se asocia normalmente a un aumento de la concentración de hemoglobina, el recuento de glóbulos rojos y el hematocrito (eritrocitosis secundaria); esto constituye un mecanismo compensatorio que aumenta la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre y de su suministro a los tejidos periféricos²³. Esto difiere claramente de lo que ocurre en la policitemia vera asociada a la mutación JAK-2, una afección en la que todas las líneas de células sanguíneas están elevadas. Broberg *et al*²⁴ han propuesto una fórmula para calcular la concentración de hemoglobina «óptima esperada» en función de la saturación de oxígeno (SaO₂) en reposo:

$$\text{hemoglobina esperada} = 57,5 - (0,444 \times \text{SaO}_2)$$

Esta fórmula puede ser representativa de un mecanismo más complejo, en el que influyen la saturación en reposo y en ejercicio, las reservas de hierro, la vitamina B12, el ácido fólico, los niveles de eritropoyetina, el estado de la médula ósea, etc. No obstante, puede tomarse como guía.

La hipoxemia del SE se asocia también a los dedos en palillo de tambor, que se cree que son consecuencia de la desviación de los megacariocitos a la circulación sistémica, que hace que queden enclavados en los capilares y liberen factor de crecimiento endotelial vascular y factor de crecimiento de origen plaquetario²⁵. También se ha propuesto que intervienen en ello las anomalías capilares significativas del pliegue ungueal descritas en el SE que reflejan un deterioro de la microvasculopatía sistémica²⁶. Además, la hipoxemia se ha asociado a múltiples efectos sistémicos, como disfunción renal, gota, formación de cálculos biliares y osteoartropatía^{15, 27}. En una amplia cohorte de pacientes con CCA, alrededor de

dos terceras partes de los pacientes con SE mostraron un deterioro de la función renal, que se asocia a una peor supervivencia¹⁵. De hecho, la hipoxia crónica afecta de forma independiente a la función renal de los pacientes con SE, tanto de forma directa como de manera indirecta a través de la eritrocitosis secundaria y la hiperviscosidad, asociadas a una glomerulopatía y a una nefropatía tubular e intersticial²⁸. En los pacientes con disfunción renal de moderada a grave, debe considerarse la posible conveniencia de un ajuste de la dosis de los fármacos diuréticos, los anticoagulantes y los tratamientos avanzados para la HAP.

La ferropenia es frecuente en el SE, y afecta a aproximadamente una tercera parte de los pacientes. Su presencia comporta un aumento subóptimo de la concentración de hemoglobina; puede afectar también a otros procesos (por ejemplo el ciclo de Krebs) y se ha asociado a una mala evolución clínica²⁹. Esta elevada prevalencia de la ferropenia es producida por la combinación de unas necesidades elevadas de hierro, una reducción de la absorción de hierro (en el intestino) y la pérdida de sangre (hemorragia digestiva o de otro tipo). Pueden administrarse suplementos de hierro de forma segura en los pacientes con CC cianóticos, incluidos los pacientes con SE, y con ello mejora su capacidad de ejercicio y su calidad de vida³⁰. La utilidad de los suplementos orales puede verse dificultada por los efectos secundarios gastrointestinales que se asocian a una mala absorción. El «tiempo hasta el efecto» prolongado puede ser otro inconveniente de los suplementos orales, en comparación con la administración por vía intravenosa. Debe considerarse la posible conveniencia de utilizar suplementos intravenosos (por ejemplo, 500 mg de carboximaltosa férrica intravenosa en administración lenta para evitar embolias gaseosas)³¹. La eritropoyesis excesiva, causada por un aumento de la actividad de la médula ósea antes de que se alcance una repleción suficiente del hierro es rara y puede provocar síntomas de los huesos largos, musculares y de hiperviscosidad grave (por ejemplo, síntomas neurológicos, trombosis). En los pacientes que presentan síntomas de tipo hiperviscosidad, se debe evaluar la posible presencia de deshidratación y otras etiologías; debe contemplarse la realización de exploraciones de imagen cerebrales para descartar la presencia de un absceso cerebral, que es una complicación frecuente, en la mayoría de los casos no mortal pero difícil de tratar en el SE^{32, 33}. Es necesaria una monitorización del perfil del hierro (en especial la ferritina y la saturación de transferrina) y un hemograma completo después de los suplementos de hierro; la duración de los suplementos orales debe determinarse de manera individualizada en cada caso.

La eritrocitosis secundaria se asocia a menudo a un recuento de plaquetas bajo, que puede ser de leve a grave; los casos graves se dan especialmente en pacien-

tes con síndrome de Down, que suelen tener un recuento de plaquetas bajo, independientemente del estado del hierro³⁴. Existe una relación inversa leve entre el grado de eritrocitosis secundaria y la trombocitopenia. En consecuencia, debe buscarse un equilibrio entre la eritrocitosis secundaria adecuada (para optimizar el aporte de oxígeno y la reología) y los posibles riesgos asociados a la hiperviscosidad y/o a la trombocitopenia grave.

Las flebotomías terapéuticas regulares carecen de utilidad en el SE, ya que causan o agudizan la ferropenia y reducen el aporte de oxígeno a los tejidos, con lo que aumenta el riesgo de eventos cerebrovasculares³⁵. El uso de flebotomías tan solo debe contemplarse para los pacientes con una elevación significativa de la concentración de hemoglobina y del hematocrito, habitualmente con cifras superiores a 22 g/dl y 65%, respectivamente, en los cuales hay también síntomas de hiperviscosidad graves sin que se aprecien causas reversibles como la deshidratación. Las flebotomías deben realizarse tan solo después de consultar con expertos en CCA y HAP, utilizando volúmenes pequeños (250-500 ml), y con la administración simultánea de líquidos intravenosos para evitar un desequilibrio hemodinámico. Siempre que se administran líquidos o productos intravenosos a pacientes con un cortocircuito derecha a izquierda, se debe tener cuidado de evitar las embolias gaseosas mediante el empleo de filtros para las vías intravenosas.

DIÁTESIS TROMBÓTICA Y HEMORRÁGICA. Los pacientes con SE presentan un aumento del riesgo tanto de eventos hemorrágicos como de eventos trombóticos. Las anomalías hemostáticas se atribuyen tanto a los trastornos plaquetarios (trombocitopenia y trombostenia) como a las anomalías de las vías de la coagulación, y se ha observado una correlación entre el aumento del hematocrito y el deterioro de la función del fibrinógeno^{36, 37}; se produce una reducción de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K y el factor V, un aumento de la actividad fibrinolítica y una depleción de los múltiplos de von Willebrand más grandes³⁸.

Los eventos hemorrágicos espontáneos suelen ser de carácter menor y autolimitados (por ejemplo, hemorragia dental, epistaxis, propensión a los hematomas, menorragia), pero pueden afectar de manera significativa a la calidad de vida. La hemoptisis recidivante, que se atribuye a la hemorragia intrapulmonar y la erosión de una arteria bronquial dilatada, es la manifestación hemorrágica de carácter mayor más frecuente y puede poner en peligro la vida del paciente. No obstante, esta parece ser una causa relativamente infrecuente de muerte que explica tan solo un 3% de las muertes según un reciente estudio retrospectivo, multicéntrico internacional³³.

Sin embargo, los eventos tromboembólicos arteriales y venosos tienen un mayor impacto en la mortalidad en

el SE³³. La trombosis se asocia a la estasis sanguínea en las cámaras cardíacas y las arterias pulmonares dilatadas, a la aterosclerosis y/o disfunción endotelial, a las arritmias auriculares y a la presencia de material trombotogénico (por ejemplo, conductos artificiales). Los trombos laminados en arterias pulmonares grandes, parcialmente calcificadas y aneurismáticas son comunes y pueden darse en hasta en el 30% de los pacientes³⁹. Los infartos cerebrovasculares pueden ser causados por eventos tromboembólicos (embolia paradójica, arritmia supraventricular), factores reológicos (es decir, microcitosis causada por la ferropenia y las flebotomías regulares e hiperviscosidad secundaria a la hipoxemia), disfunción endotelial o los factores de riesgo ateroscleróticos tradicionales. Además, el grado de hipoxemia y la complejidad de la CC también se han relacionado con los eventos cerebrovasculares⁴⁰.

Indicación y tipo de anticoagulación. El uso de la anticoagulación en el SE sigue siendo una cuestión controvertida y debe considerarse cuidadosamente en cada caso. Las guías actuales establecen que la anticoagulación en el SE debe ofrecerse a los pacientes con arritmias auriculares y en presencia de trombos o embolias en la AP en pacientes con un riesgo bajo de hemorragia¹⁹. Por lo tanto, la anticoagulación no se recomienda en la actualidad de forma sistemática, y debe reservarse para determinados pacientes seleccionados⁴¹. La extrapolación de las recomendaciones para la anticoagulación establecidas en la HAP idiopática (clase IIb)²¹ y la mejor detección de los trombos de la AP con técnicas de imagen avanzadas pueden explicar el uso más liberal de la anticoagulación en el SE. Sin embargo, el Registro Nacional Alemán de CC mostró que el 17,6% de los pacientes con SE fueron tratados con anticoagulantes orales, mientras que el 23,5% de los pacientes recibieron ácido acetilsalicílico, sin que los datos del registro indicaran ningún efecto en la supervivencia⁵. Aunque la mortalidad combinada causada por eventos tromboembólicos y hemorrágicos no mostró una dependencia de la edad³³, la mortalidad tromboembólica fue mucho mayor en comparación con la muerte de causa hemorrágica en los pacientes con SE mayores de 60 años. Esto debe tenerse en cuenta a la hora de sopesar los riesgos y los beneficios de la anticoagulación en cada paciente individual.

Hasta la fecha, no ha habido ningún ECA ni ningún estudio observacional que haya comparado directamente los antagonistas de la vitamina K con los antiagregantes plaquetarios por lo que respecta a su seguridad y eficacia en los pacientes con SE. Cuando se emplean antagonistas de la vitamina K, es necesario realizar ajustes especiales en los tubos de citrato de sodio, para tener en cuenta la eritrocitosis secundaria, tal y como recomiendan las directrices del *Clinical and Laboratory Standards Institute*⁴². Aunque se ha producido un aumento en el uso de

anticoagulantes orales directos en las CC, actualmente no hay datos suficientes para recomendar su uso en el SE⁴³.

¿Cómo tratar/prevenir la hemoptisis? El tratamiento rápido de las infecciones concomitantes de las vías respiratorias, la supresión de la tos, la reducción de la actividad física y el tratamiento de la hipovolemia y la anemia son medidas de apoyo importantes. La broncoscopia se asocia a un riesgo significativo y rara vez revela la causa de la hemoptisis; por lo tanto, generalmente se evita su empleo⁴⁴. En cambio, la angiografía pulmonar por tomografía computarizada puede determinar la presencia, extensión y localización de la hemorragia intrapulmonar. La embolización de las arterias bronquiales responsables con una espiral puede aportar un beneficio en pacientes seleccionados que presentan hemorragias recidivantes o incesantes. Se está investigando el uso de fármacos antifibrinolíticos (por ejemplo, el ácido tranexámico inhalado) que puede ser un enfoque novedoso para tratar la hemoptisis⁴⁵, pero es evidente que se necesitan más datos. No se recomienda la anticoagulación en pacientes con hemoptisis recidivante.

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

El pronóstico a largo plazo de los pacientes con SE sigue siendo desfavorable, a pesar de los recientes avances en el tratamiento médico: Se calcula que la supervivencia a 5 años es de entre el 74% y el 81%^{5, 46, 47}, mientras que la supervivencia a largo plazo es aún menor, con un 57% de pacientes que sobreviven durante 10 años tras la inclusión⁵. Algunos estudios citan tasas de supervivencia a 5 años mejores, de un 90% a 95%⁴⁸, aunque el sesgo del período de inmortalidad complica la interpretación⁴⁹. De hecho, hay que tener en cuenta que las tasas de mortalidad de la HAP asociada a una CC en los pacientes pediátricos son elevadas⁵⁰, mientras que los adultos con CC constituyen una cohorte «prevalente» de supervivientes «naturales». En general, en comparación con los pacientes adultos con HAP idiopática o con HAP tras el cierre de un cortocircuito, los pacientes con SE tienden a tener una mejor supervivencia tras el diagnóstico^{48, 51}; sin embargo, su esperanza de vida parece ser comparable a la de otros grupos de HAP⁵². Es posible que exista una ventaja comparable en el SE, a saber, una mejor adaptación a largo plazo del ventrículo derecho (VD), con una hipertrofia significativa y un «fenotipo fetal» (sobre todo en el caso de las comunicaciones postricuspidéas) y la capacidad de descomprimir el corazón derecho a través de un cortocircuito derecha a izquierda, aunque a expensas de una hipoxemia. La presencia de una CC subyacente compleja parece afectar negativamente a la supervivencia en el SE en comparación con los defectos simples⁵¹.

Las puntuaciones de riesgo que estiman la mortalidad en otros tipos de HAP no son adecuadas para los pacien-

tes con SE, dadas las claras diferencias existentes en la fisiopatología y el fenotipo clínico de estos últimos⁵³⁻⁵⁵. Hasta la fecha, hay una serie de factores pronósticos independientes individuales de la evolución clínica del SE, que se han identificado en su mayor parte en pequeños estudios retrospectivos⁵⁵: la presencia de síndrome de Down y de una comunicación pretricuspidéa, la edad avanzada, la hipoxemia más grave, la clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (CF de la OMS) avanzada (\geq III), la capacidad de ejercicio reducida (evaluada mediante la prueba de la marcha de 6 minutos [6MWD] o mediante el consumo máximo de O₂ en la prueba de ejercicio cardiopulmonar), los biomarcadores séricos anormales (valores elevados de péptido natriurético aminoterminal, proteína C-reactiva, valor reducido de la filtración glomerular estimada mediante la determinación de la cistatina C o la creatinina sérica), la ferropenia (definida como una saturación de transferrina $<$ 20%)⁵⁶ y los índices ecocardiográficos de disfunción del VD. Recientemente, un gran estudio multicéntrico, que ha presentado datos de aproximadamente 1100 pacientes adultos con SE⁵⁷, ha calculado el riesgo basándose en 5 parámetros previamente descritos con una adecuada validación interna (índice C de 0,76; IC 95%: 0,71-0,81)⁵⁴. De manera similar a lo observado en otras formas de HAP, el empeoramiento clínico⁵⁶ y los antecedentes de hospitalizaciones por IC están relacionados con la mortalidad⁵⁸.

CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS

TRATAMIENTO MÉDICO DE LA HAP. Es posible que la introducción de tratamientos avanzados de la HAP en pacientes con SE sintomáticos mejore sustancialmente los resultados clínicos¹³. El bosentán, un antagonista dual de los receptores de endotelina (ARE), fue el primer fármaco estudiado en el SE, y un ECA de pequeño tamaño mostró una mejora de la hemodinámica (disminución de la presión arterial pulmonar media y del índice de RVP) y de la capacidad de ejercicio (aumento de la distancia recorrida en la 6MWD) sin comprometer la SaO₂⁹, por lo que se recomendó su uso como fármaco de primera línea en los pacientes con SE sintomáticos^{19, 20}. Estudios posteriores confirmaron los efectos beneficiosos del bosentán sobre la clase funcional, la 6MWD, la SaO₂ en reposo y la hemodinámica⁵¹ y evidenciaron una mejora sostenida de los síntomas a largo plazo⁵⁹. Un ECA más reciente del macitentán, un ARE de nueva generación, mostró un efecto neutro en cuanto a la 6MWD, que fue el criterio de valoración principal, después de 16 semanas, pero puso de manifiesto una disminución del péptido natriurético aminoterminal en la cohorte total y una reducción del índice de RVP en el subconjunto de pacientes en los que se dispuso de una evaluación hemodinámica directa en la situación inicial y en un momento posterior en el grupo

de tratamiento activo con macitentan¹⁰. En ECA y ensayos prospectivos más pequeños de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5) también se observaron efectos hemodinámicos y funcionales favorables en el SE^{60,61}. Por último, existen datos limitados sobre el uso de prostanoides intravenosos, subcutáneos o inhalados en pacientes con SE sintomáticos^{62,63}; estos fármacos se emplean generalmente como tratamiento de tercera línea; la administración inhalada o subcutánea puede ser más segura que la intravenosa, dado el potencial de embolia paradójica a través del cortocircuito derecha a izquierda, aunque la experiencia al respecto es limitada y no hay estudios comparativos⁶⁴.

A pesar de los progresos realizados, no está claro cuál es el mejor enfoque terapéutico para el uso de los tratamientos avanzados de la HAP en el SE. La práctica clínica actual en los pacientes con HAP idiopática está orientada a reducir el riesgo (tal y como se define en las guías de HP)²¹, con una estrategia proactiva de tratamiento combinado inicial (ARE + inhibidor de la PDE-5) en los pacientes de riesgo bajo e intermedio, y la adición de prostanoides parenterales en los pacientes de riesgo alto⁶⁵. Sin embargo, hay pocos datos sobre la seguridad y la eficacia del tratamiento combinado inicial y secuencial en comparación con la monoterapia en el SE. Algunos pacientes pueden permanecer estables con la monoterapia durante un período de tiempo considerable. La identificación de los pacientes con SE con mayor probabilidad de presentar deterioro temprano y, por lo tanto, con mayor probabilidad de que una intensificación proactiva del tratamiento les aporte un efecto beneficioso, sigue siendo un verdadero reto. En la actualidad carecemos de datos que respalden el inicio proactivo del tratamiento en los pacientes asintomáticos (CF I de la OMS), aunque muchos expertos creen que es probable que obtengan un beneficio a largo plazo. También se podría argumentar que es poco probable que los pacientes con SE estén realmente asintomáticos, ya que en la mayoría de ellos hay signos objetivos de un deterioro grave de su capacidad de ejercicio¹⁶.

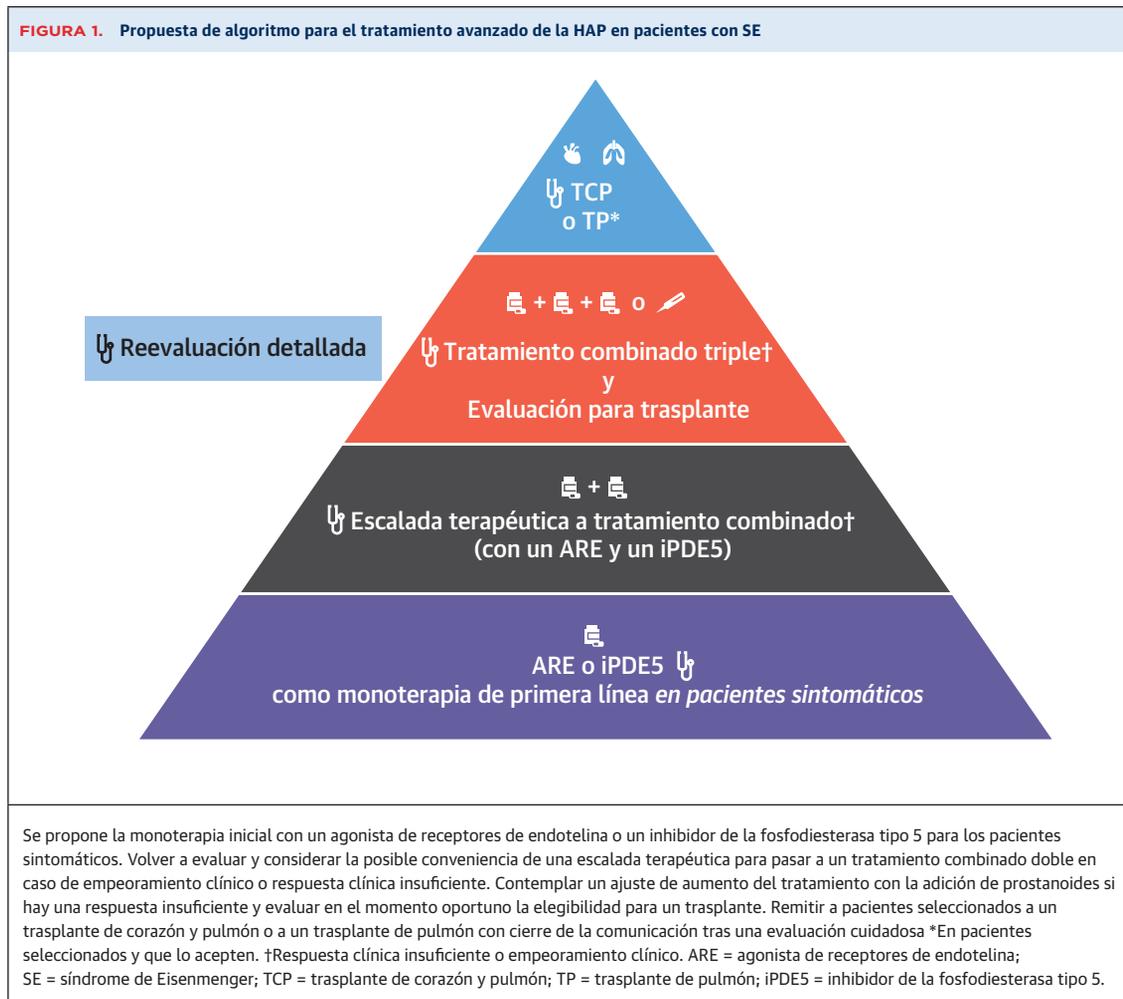
Un estudio doble ciego, aleatorizado, de grupos cruzados, en el que se evaluaron los efectos del tratamiento combinado (bosentán y sildenafil) en 21 pacientes con SE (CF II y III de la OMS) demostró un aumento de la SaO₂ cuando se añadió el sildenafil, sin que hubiera otros efectos beneficiosos adicionales en la 6MWD ni en la hemodinámica durante un período de 3 meses¹¹. Otro estudio prospectivo de diseño abierto mostró una mejor capacidad funcional y una respuesta hemodinámica con la adición del sildenafil en pacientes con SE que presentaron un deterioro de su estado clínico con el empleo del bosentán en monoterapia⁶⁶. Hay datos limitados sobre el tratamiento combinado triple (con la adición de prostanoides) en el SE; la adición de prostanoides parenterales

(principalmente treprostinilo subcutáneo) en 28 pacientes con SE que presentaban una respuesta subóptima al tratamiento combinado oral doble o debido a la progresión de la enfermedad después de un período de estabilidad se asoció a una mejora en la capacidad de ejercicio, los niveles de péptidos natriuréticos y la hemodinámica⁶⁷. Además, el riociguat, un estimulador de la guanilato ciclasa soluble, mejoró los parámetros funcionales y hemodinámicos en los pacientes con HAP tras la reparación de la comunicación⁶⁸; el selexipag, un nuevo agonista oral selectivo del receptor de prostaciclina IP, retrasó la progresión de la enfermedad y redujo la mortalidad en pacientes similares⁶⁹. Hay pocos datos sobre el uso de estos tratamientos en pacientes con SE⁷⁰.

Las guías actuales de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) sobre las CCA recomiendan el inicio del tratamiento con un ARE en monoterapia en los pacientes con una reducción de la capacidad de ejercicio (6MWD < 450 m), seguido de un tratamiento combinado si no se alcanza una mejora del SE¹⁹. Continúa siendo objeto de controversia si los pacientes con SE y síntomas leves que tienen una 6MWD > 450 m deben ser tratados proactivamente con los tratamientos avanzados de la HAP¹³. El tratamiento del SE, incluida la intensificación oportuna de los tratamientos avanzados de la HAP o la remisión del paciente a una evaluación para un trasplante, debe realizarse de forma individualizada y sobre la base de un enfoque orientado a objetivos específicos para el SE (figura 1)⁷¹. Los pacientes en los que se inicia un tratamiento triple para la HAP deben ser evaluados simultáneamente para considerar la posible conveniencia de un trasplante, si ello es apropiado y resulta aceptable para el paciente. Los marcadores pronósticos deben evaluarse periódicamente para estratificar el riesgo de los pacientes y guiar el tratamiento^{3,14}.

TRATAMIENTO DE LAS ARRITMIAS. Las arritmias son una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con SE. Pueden alterar fácilmente la frágil, pero a menudo equilibrada, fisiología y conducir a un colapso hemodinámico. Además, plantean retos de tratamiento únicos debido al carácter de alto riesgo de las intervenciones, al aumento de los efectos adversos asociados a los tratamientos farmacológicos (por ejemplo, tirotoxicosis con la amiodarona; mayor riesgo de hemorragia con la anticoagulación) y al cortocircuito derecha a izquierda que plantea dificultades adicionales por lo que respecta a los dispositivos cardíacos implantables y los tratamientos ablativos.

Las arritmias auriculares se dividen en partes aproximadamente iguales entre las taquicardias auriculares organizadas y la fibrilación auricular, cada una de ellas con una prevalencia de aproximadamente el 15%-20%^{72,73}. Se prescriben fármacos antiarrítmicos en un 20%-30% de los pacientes, y los más frecuentes son los de clase



III^{72, 73}. Las bradiarritmias son menos frecuentes, y el 5% de los pacientes necesitan marcapasos debido a una disfunción del nodo sinusal o a un bloqueo AV, en proporciones similares⁷². La taquicardia ventricular no sostenida está presente en el 5%-10% de los pacientes^{72, 73} y la muerte súbita cardíaca (MSC) representa el 10%-38% de la mortalidad^{30, 63}. Hay algunas evidencias que involucran a la hipoxemia crónica y la hipertrofia ventricular en la patogenia de la MSC^{73, 74}. Los tratamientos avanzados para la HAP parecen aportar protección, aunque serán necesarios nuevos estudios para confirmarlo⁷². Las arritmias auriculares se asocian a un aumento de 3 a 9 veces de la mortalidad por cualquier causa^{29, 75}. Siempre que sea posible, se recomienda restablecer rápidamente y mantener el ritmo sinusal⁷⁶, ya que las arritmias auriculares rápidas pueden provocar hipotensión sistémica con un aumento del cortocircuito derecha a izquierda⁷⁷. El tratamiento farmacológico sigue siendo la columna vertebral del tratamiento. No obstante, parece razonable considerar la posible conveniencia de una ablación percutánea en pacientes seleccionados que presentan arrit-

mias auriculares intratables, si se realiza en un centro altamente especializado.

Los recientes avances en las tecnologías de dispositivos deberán hacer que se reconsideren las recomendaciones relativas a los marcapasos y los desfibriladores automáticos implantables (DAI). Tradicionalmente, los pacientes con SE no se han considerado candidatos habituales al empleo de un DAI^{76, 78}. Se pensaba que los riesgos superaban a los beneficios en la mayoría de los pacientes, dados los peligros que supone implantar un sistema de DAI epicárdico complejo cuando hay otros riesgos elevados de mortalidad competidores. Sin embargo, la introducción del DAI subcutáneo (DAI-S)⁷⁹ ha modificado la relación riesgo-beneficio, de modo que puede ser razonable examinar las ventajas y los riesgos de la implantación de un DAI-S para la prevención secundaria y considerar también su posible empleo en los pacientes de alto riesgo que tienen una indicación de prevención primaria, si la esperanza de vida, con un estado funcional aceptable, es superior a 1 año. Tanto para los marcapasos como para los DAI, no se recomienda el

empleo de cables transvenosos en presencia de una comunicación intracardíaca debido al mayor riesgo de tromboembolismo sistémico^{76, 78, 80}. Por lo tanto, puede contemplarse el uso de marcapasos epicárdicos cuando el empleo de estimulación es imprescindible. Sin embargo, pueden surgir situaciones en las que el implante de un marcapasos ventricular o AV sincrónico sin cables se considere la alternativa menos arriesgada⁸¹. No se ha establecido aún la seguridad a largo plazo de este enfoque, ni la necesidad y duración de la anticoagulación.

ASISTENCIA CIRCULATORIA MECÁNICA Y/O TRASPLANTE. La asistencia circulatoria mecánica puede utilizarse como estrategia puente para el trasplante en los pacientes con SE en fase terminal. Ni el uso del oxigenador extracorpóreo de membrana (ECMO) venoarterial ni el de los dispositivos de asistencia ventricular han sido bien documentados. En un estudio se describió a 6 pacientes que recibieron este tipo de apoyo antes del trasplante de corazón y pulmón (TCP), 5 con ECMO y 1 con un dispositivo de asistencia ventricular duradera, con un buen resultado⁸².

El trasplante de pulmón o de corazón y pulmón sigue siendo el enfoque quirúrgico principal para el SE. La supervivencia sin trasplante puede ser mejor en los pacientes con SE en comparación con lo observado en los pacientes con HAP idiopática o con fibrosis quística⁸³. Sin embargo, esto es cuestionable, sobre todo en el caso de las personas que presentan cardiopatías complejas⁴⁶. Sigue habiendo controversia sobre el momento óptimo y la elegibilidad en función del tipo de CC y otros factores de riesgo. En general, en los pacientes de alto riesgo que continúan presentando síntomas a pesar de un tratamiento médico óptimo, debe considerarse oportunamente la posible conveniencia de un trasplante⁵⁴.

La *International Society of Heart and Lung Transplantation* ha descrito un descenso en el número anual de casos de TCP desde que alcanzó su máximo en 1989; el número de operaciones de este tipo se ha mantenido estable en alrededor de 50 al año en todo el mundo durante los últimos años⁸⁴. En consecuencia, la escasez de donantes ha llevado a considerar el trasplante pulmonar (TP) bilateral con reparación del defecto cardíaco como alternativa al TCP. Hay pocos datos sobre la supervivencia tras el TCP o el TP con reparación del defecto cardíaco en el SE. En un estudio de 51 TCP realizados por SE en el Hospital Papworth, se observó una supervivencia a 1, 5 y 10 años del 72,6%, 51,3% y 27,6%, respectivamente (supervivencia media de 5,1 años, supervivencia condicional de 8,8 años), similar a la supervivencia tras el TCP realizado para otras indicaciones⁸³. Recientemente, la base de datos ES Nordic ha mostrado unas tasas de supervivencia superiores, con una supervivencia a 1, 5 y 10 años del 84,1%, 69,7% y 55,8%, respectivamente (mediana de supervivencia de 12 años, mediana de supervivencia condi-

cional de casi 16 años) en 57 pacientes a los que se practicó un TCP y 6 tratados con TP bilaterales⁸⁵. Un registro nacional de EE.UU. mostró una supervivencia a corto y largo plazo similar tras el trasplante en 316 pacientes con SE tratados con TCP y en 126 pacientes tratados con TP⁸⁶. Sin embargo, cuando se estratificó el análisis según el tipo de defecto cardíaco, los pacientes con una comunicación interauricular presentaron una mejor supervivencia tras el TP que tras el TCP, mientras que los pacientes con una comunicación interventricular mostraron una mejor supervivencia tras el TCP que tras el TP; estos últimos fallecieron principalmente por insuficiencia ventricular. Por lo tanto, un enfoque de trasplante óptimo debe tener en cuenta también el tipo de defecto cardíaco existente.

REHABILITACIÓN Y EJERCICIO

Al entrenamiento con ejercicio se le ha asignado una recomendación de clase Ia en la IC izquierda, con un efecto beneficioso sobre la morbilidad y la mortalidad⁸⁷. En la HP, durante mucho tiempo no han existido estas recomendaciones de ejercicio y, de hecho, antes se desaconsejaba la actividad física por temor a la descompensación ventricular derecha y a la MSC. No está claro si los pacientes con SE deben practicar deportes o realizar entrenamientos de ejercicio y con qué intensidad, especialmente teniendo en cuenta el rápido descenso de las saturaciones de oxígeno que se produce durante el ejercicio. Una oxigenación tisular insuficiente puede provocar un deterioro de la adaptación muscular al ejercicio, un empeoramiento de los síntomas y una IC aguda. Los mecanismos fisiopatológicos que son comunes en el SE y la HAP deberían permitir, al menos en parte, una generalización a los pacientes con SE de los conocimientos existentes sobre el entrenamiento de ejercicio en la HAP. Sin embargo, la extrapolación de los datos debe realizarse con precaución.

En una reciente declaración de posicionamiento de la ESC se ha propuesto un algoritmo de evaluación integral basado en parámetros hemodinámicos, electrofisiológicos y funcionales, en lugar de las lesiones anatómicas, que permite la evaluación específica del paciente y la estratificación del riesgo de los deportistas con CC que desean participar en deportes de competición⁸⁸. Esta recomendación es coherente con la declaración de posicionamiento de la Sociedad Respiratoria Europea recientemente publicada sobre el entrenamiento de ejercicio en la HP grave⁸⁹, que recomienda un cribado preciso previo a la participación de los pacientes para mejorar la seguridad y elaborar un programa de entrenamiento ajustado de forma individualizada. En pacientes con HP y disfunción del VD, se ha puesto de manifiesto que el entrenamiento de ejercicio como complemento de un tratamiento médico óptimo mejora la capacidad de ejercicio,

la calidad de vida, el consumo máximo de oxígeno, los síntomas y posiblemente la hemodinámica⁸⁹.

Hasta la fecha, los datos existentes sobre el entrenamiento de ejercicio en pacientes con SE son escasos. Un ECA de 8 pacientes que participaron en sesiones de entrenamiento supervisadas dos veces por semana durante 3 meses con bicicleta ergométrica, comenzando con 10-25 W y aumentando hasta un máximo de 20-50 W, y manteniéndose por debajo del 80% de la frecuencia cardíaca alcanzada durante la prueba de la marcha de 6 minutos previa a la evaluación, dio lugar a una mejora significativa de la SaO₂ en reposo y de la clase funcional⁹⁰. En otro estudio prospectivo se evaluó la seguridad y la eficacia de un programa de rehabilitación con ejercicio supervisado en 20 pacientes con HAP-CC (el 50% de ellos con SE)⁹¹. Los pacientes siguieron un programa de entrenamiento específico para la HP con un inicio de 3 semanas en el hospital, seguido de otro período de 12 semanas en su domicilio. Las sesiones diarias de entrenamiento de ejercicio incluían un entrenamiento en bicicleta ergométrica a 10-60 W, un entrenamiento con mancuernas para grupos musculares específicos y una terapia respiratoria. Los pacientes presentaron una mejora significativa de la 6MWD después de 3 y 15 semanas, así como del consumo máximo de oxígeno y de la carga de trabajo máxima después de 15 semanas.

En resumen, el entrenamiento de ejercicio en el SE puede tener efectos beneficiosos sobre la capacidad de ejercicio, los síntomas y la calidad de vida, pero debe ser manejado por médicos con experiencia en la enfermedad para realizar un programa de entrenamiento eficaz e individualizado con un perfil de seguridad optimizado. Serán necesarios más estudios para investigar las modalidades de entrenamiento y el entorno más adecuados en este trastorno.

SITUACIÓN EN LOS PAÍSES DE INGRESOS BAJOS Y MEDIANOS

La combinación de pobreza, altas tasas de fecundidad y acceso limitado a la atención sanitaria en los países de ingresos bajos y medianos da lugar a un perfil distinto en cuanto a la prevalencia del SE y a la supervivencia de los pacientes afectados^{92, 93}. La disponibilidad de programas y centros especializados en CC es baja en los países de ingresos bajos y medianos, y la falta de personal cualificado y de recursos impide el diagnóstico precoz y la reparación de las CC en el momento oportuno, lo que conduce a un aumento de la proporción de pacientes que presentan un SE^{92, 94}. Además, en la mayoría de los países de ingresos bajos y medianos, los recursos económicos y otros recursos hospitalarios son limitados, por lo que las opciones de tratamiento son limitadas.⁹⁵ Aunque en los PIA la mayoría de los pacientes con SE se benefician de los tratamien-

tos avanzados para la HAP, en los PIBM la principal preocupación no reside en el debate actual sobre la monoterapia frente a la terapia combinada como tratamiento inicial del SE, sino en primer lugar en la disponibilidad de estos tratamientos. Los tratamientos dirigidos están en la lista de medicamentos caros y a menudo requieren la aprobación oficial de la comisión nacional de salud en cada caso concreto, y estas decisiones deben buscar un equilibrio con la mayor repercusión poblacional de las terapias de bajo coste y las intervenciones preventivas (por ejemplo, el saneamiento).

Serán necesarios nuevos esfuerzos de colaboración internacionales y nacionales, junto con una financiación adecuada y una autonomía de los centros de CC dentro del sector de la cardiología en general, para asegurar la identificación oportuna de la enfermedad y atender al creciente número de pacientes con CC en los PIBM. Estos esfuerzos deben ser asumidos por los responsables de las políticas sanitarias y requieren una colaboración entre la cardiología de adultos y la cardiología pediátrica, así como la inversión por parte de los PIA y el desarrollo de la cirugía de las cardiopatías congénitas, con el objetivo de lograr la igualdad de la asistencia en las diferentes regiones del mundo dentro de las limitaciones de recursos reales existentes. La colaboración entre regiones con recursos sanitarios similares para la elaboración y aplicación de directrices específicas para cada región es también imprescindible para orientar la evaluación y el tratamiento de los pacientes con SE sobre la base de la posibilidad de compartir los costes y de proveer conjuntamente de tratamientos que tengan una relación coste-efectividad favorable a nivel nacional y regional⁹⁵.

UNA BREVE ACTUALIZACIÓN SOBRE EL ÁMBITO PEDIÁTRICO

A diferencia de lo que ocurre con el SE de los adultos, la prevalencia del SE en los niños sigue sin estar clara. Los registros europeos de la HP pediátrica indican que entre el 30% y el 40% de los casos de HAP-CC se atribuyen al SE^{50, 96}. Aunque el SE suele manifestarse en la edad adulta, la CC compleja subyacente acelera su fenotipo clínico, especialmente en los niños con anomalías genéticas como el síndrome de Down, con la consiguiente hipoxemia en la infancia⁵⁰. La HAP-CC pediátrica se da en un grupo heterogéneo de pacientes con diversas formas de presentación y fenotipos, con una supervivencia global peor en los niños con SE en comparación con los adultos⁵⁰.

Los datos existentes sobre la seguridad y la eficacia de los tratamientos de la HAP avanzada en los niños con SE son escasos y se basan principalmente en ECA de adultos que han incluido niños de ≥ 12 años de edad^{9,10} o en ECA de pacientes pediátricos con HAP^{97, 98}. Se necesitan ECA

a gran escala en pacientes pediátricos con SE, al tiempo que la heterogeneidad de los fenotipos de la HAP-CC en los niños y la complejidad del SE justifican claramente el diagnóstico y el tratamiento en servicios de nivel terciario, que solamente pueden ofrecerse en centros de HAP pediátrica. Además, es necesario establecer un programa de transición funcional para que los pacientes sigan recibiendo una atención terciaria adecuada cuando lleguen a la edad adulta.

EMBARAZO

El embarazo provoca una reducción de la resistencia vascular sistémica con el consiguiente aumento del cortocircuito derecha a izquierda, la hipoxemia y, en el contexto de una trombofilia inducida, un mayor riesgo de embolia paradójica. En general, el embarazo en las mujeres con SE comporta un riesgo muy alto (clase IV materna de la OMS)⁹⁹ de eventos adversos, incluida la muerte materna y fetal. El riesgo de mortalidad materna en el SE es del 30% al 50%, con una pérdida fetal o morbilidad perinatal de aproximadamente el 30%⁹⁹. Recientemente, el *European Registry of Pregnancy and Cardiac Disease* ha descrito una mortalidad materna del 10% en 29 mujeres con SE, pero el 55% de ellas presentaron episodios de IC durante el embarazo o el puerperio¹⁰⁰. Los factores de mal pronóstico para la madre fueron el hematocrito > 60%, la SaO₂ arterial < 80%, el síncope y la HAP "fija". Así pues, a las mujeres con SE se les debe desaconsejar rotundamente el embarazo⁹⁹. Si lo hay se les ofrece la interrupción del embarazo y lo ideal es que se realice antes de la 10ª semana de gestación; el riesgo de la propia interrupción del embarazo puede ser también elevado en fases más avanzadas de la gestación.

Cuando se produce la transición tras la edad pediátrica, o antes si ello es pertinente, es necesario comentar exhaustivamente los elevados riesgos del embarazo y las posibilidades de anticoncepción efectiva y ponerla en práctica. Debe evitarse el tratamiento con estrógenos. Es necesario considerar la posible conveniencia de una anticoncepción doble con dispositivos de barrera para la pareja masculina o la mujer más implantes subdérmicos de progestágenos de liberación lenta (Nexplanon), dispositivos intrauterinos cargados de progestágeno (Mirena), o esterilización de la pareja masculina o la mujer¹². La maternidad subrogada y la adopción son opciones válidas para estas pacientes y deben comentarse estas posibilidades.

Si la paciente opta por continuar con un embarazo, a pesar del comentario exhaustivo sobre los riesgos asociados a este; los posibles eventos adversos a corto, medio y largo plazo; y el efecto sobre sus perspectivas de vida, la planificación de los cuidados debe estar alineada, en última instancia, con los valores y prioridades de la paciente. Está claro que las mujeres embarazadas con SE

deben ser tratadas en centros terciarios por equipos multidisciplinarios, que incluyan expertos en HAP y CCA, anestesiólogos cardíacos, especialistas en medicina materno-fetal y personal con experiencia en cuidados paliativos centrados en el paciente. Es necesario un aumento proactivo y gradual de los tratamientos avanzados para la HAP para mantener una SaO₂ arterial > 85%, controlar las presiones cardíacas derechas y reducir la RVP. Es probable que un tratamiento óptimo de la HAP, que incluya inhibidores de la PDE5 y prostanoides parenterales, y un parto precoz sean los factores que conduzcan a mejores resultados, tanto maternos como fetales. Los ARE son teratógenos y, por lo tanto, deben evitarse o suspenderse en las mujeres embarazadas.

Tanto la cesárea como el parto vaginal son opciones razonables, cada una con riesgos específicos. La anestesia regional puede provocar una vasodilatación sistémica significativa con un empeoramiento del cortocircuito derecha a izquierda, que debe corregirse activamente. La anestesia general conlleva algunos riesgos adicionales, pero brinda la posibilidad de realizar una ecocardiografía transesofágica intraoperatoria, que podría indicar un empeoramiento de la función del VD. Se ha descrito el empleo de ECMO como apoyo periparto, con unos resultados favorables¹⁰¹. Deben tomarse todas estas decisiones clínicas y debe planificarse el parto en un centro experto, que disponga de un servicio multidisciplinario en funcionamiento para embarazos de alto riesgo. En la **tabla 2** se resumen las cuestiones que deben tenerse en cuenta cuidadosamente durante el embarazo.

ANESTESIA Y TRATAMIENTO PERIOPERATORIOS

El tratamiento perioperatorio de los pacientes con SE constituye un verdadero reto. La cirugía no cardíaca se asocia a un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares, como arritmias auriculares o ventriculares, hemorragias importantes, eventos tromboembólicos y muerte (5%-25%)^{32,102}. Las indicaciones de la cirugía no cardíaca deben evaluarse y comentarse cuidadosamente en un entorno multidisciplinario, y debe optarse por un tratamiento conservador si los riesgos son superiores a los beneficios esperados. Los pacientes deben ser derivados a centros expertos para el manejo perioperatorio por parte de anestesiólogos e intensivistas con experiencia en el cuidado de pacientes con SE. Deben explicarse claramente al paciente los riesgos de la anestesia y debe obtenerse un consentimiento informado.

Antes de la intervención quirúrgica deben optimizarse la hidratación, los factores de la coagulación y de niveles de hierro¹⁰³. Debe considerarse la posible conveniencia de una reposición de factores de coagulación y de plaquetas en los pacientes a los que se practican intervenciones

TABLA 2. Cuestiones que deben tenerse en cuenta respecto al embarazo en las mujeres con síndrome de Eisenmenger

Indicación	El embarazo en las mujeres con SE tiene un riesgo muy elevado (IV OMSm) A las mujeres con SE se les debe desaconsejar rotundamente el embarazo
Anticoncepción	Debe evitarse el tratamiento estrogénico en dosis altas debido al riesgo de tromboembolismo Considerar la posible conveniencia de una doble anticoncepción con métodos de barrera de la pareja masculina o la mujer más implantes subcutáneos de progestágenos de liberación lenta, un dispositivo intrauterino Mirena o una esterilización masculina o femenina
Interrupción del embarazo	A poder ser realizado antes de la 10ª semana de gestación
Asesoramiento en la transición tras la edad pediátrica (a poder ser) o antes del embarazo	Es esencial para informar a los pacientes y a sus familiares acerca de los riesgos maternos y fetales
Manejo del embarazo	
Asistencia en centros expertos	Necesidad de un equipo multidisciplinario El equipo cardíaco en el embarazo debe acordar un plan de parto detallado, que incluya el modo y momento óptimos para el parto
Evitar la deshidratación	La deshidratación conduce a hipovolemia, reducción de la presión de llenado ventricular derecha, reducción de la perfusión pulmonar, hipoxemia y distrés fetal
Optimizar el tratamiento dirigido de la HAP	Los ARE están contraindicados durante el embarazo Los prostanoideos y los inhibidores de la PDE-5 (en monoterapia o en tratamiento combinado) reducen la hipoxemia y el cortocircuito derecha a izquierda y mejoran los resultados maternos Puede usarse óxido nítrico inhalado en el puerperio
Tipo de parto	Tanto la cesárea como el parto vaginal son opciones válidas Enfoque individualizado en centros expertos
Anestesia	Generalmente se prefiere la anestesia regional a la anestesia general La anestesia podría conducir a una vasodilatación sistémica significativa con agravamiento del cortocircuito derecha a izquierda, que debe corregirse activamente
Limitar la duración del parto/anestesia epidural	La contracción uterina causa una autotransfusión, que puede aumentar el gasto cardíaco en un 25% y, por consiguiente, alterar el delicado equilibrio hemodinámico que existe en el SE, con un aumento del riesgo de descompensación aguda
Evitar el parto de urgencia si es posible	Programar un parto electivo con el necesario apoyo cardiológico y anestésico La oxigenoterapia rara vez aumenta la saturación sistémica pero puede tener un efecto de vasodilatación pulmonar El uso de oxitocina debe ser objeto de una consideración cuidadosa, ya que puede tener efectos nocivos importantes
Prevenir o controlar activamente las causas frecuentes de muerte en el período periparto	La indicación para la anticoagulación, incluso en dosis profilácticas, deben ser objeto de una consideración cuidadosa individualizada para cada paciente (el embarazo se asocia a un aumento de 8 veces de la trombosis, que es aún mayor en el período periparto) teniendo en cuenta también el riesgo hemorrágico de esa paciente concreta
Hipovolemia (principalmente después del parto)	
Tromboembolismo	
Preeclampsia	Considerar cuidadosamente la posible conveniencia de un tratamiento diurético, también de forma individualizada
Hemoptisis masiva	
Hemorragia subaracnoidea	
Insuficiencia ventricular derecha incontrolable	

ARE = antagonistas de receptores de endotelina; SE = síndrome de Eisenmenger; PDE-5 = fosfodiesterasa tipo 5; IV OMSm = clase IV materna de la Organización Mundial de la Salud.

de cirugía mayor. Cabe contemplar el empleo de una flebotomía antes de una intervención quirúrgica esencial en pacientes con una trombocitopenia significativa, con el objetivo de aumentar el recuento de plaquetas y mejorar la hemostasia quirúrgica^{103, 104}. La corrección de la ferropenia también es importante en el caso de una intervención programada. Debe mantenerse una hidratación adecuada con líquidos intravenosos en el periodo perioperatorio para evitar complicaciones causadas por la hiperviscosidad.

Debe realizarse un seguimiento de los cambios hemodinámicos relacionados con la anestesia, la ventilación, el desplazamiento de líquidos o la propia intervención quirúrgica para mantener un equilibrio entre el flujo sanguíneo pulmonar y el sistémico. Debe evitarse la ventilación con presiones elevadas en las vías respiratorias, porque

puede comprometer el retorno venoso, aumentar la RVP e intensificar el cortocircuito derecha a izquierda. Es frecuente que se produzca una hipotensión sistémica tras la inducción de la anestesia, con la consiguiente desaturación arterial, como consecuencia del aumento del cortocircuito derecha a izquierda, debido a la disminución de la resistencia vascular sistémica. La administración simultánea de fármacos vasopresores podría limitar la respuesta hipotensora en la inducción de la anestesia. Como se ha descrito en el texto anterior, continúa existiendo una controversia sobre el tipo de anestesia (regional o general) que debe utilizarse en estos pacientes. En una revisión sistemática se planteó que la mortalidad perioperatoria se asocia principalmente a la intervención quirúrgica y a la enfermedad subyacente, más que al tipo de anestesia utilizada¹⁰⁵.

PERSPECTIVA DEL PACIENTE

Uno de los principales objetivos de la asistencia prestada a las personas con SE debe ser el fortalecimiento de las capacidades y la resiliencia de las personas afectadas y permitirles un manejo de su afección en su vida cotidiana mediante la educación sanitaria, la capacitación y el apoyo a los propios pacientes y a sus familias. Este enfoque mejora la adherencia al tratamiento, la calidad de vida y la colaboración con el personal sanitario¹⁰⁶. Para ello, hay que conocer a fondo la «perspectiva del paciente», con objeto de definir sus necesidades de forma holística en lugar de limitarse a evaluar las mediciones de la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Las perspectivas de los pacientes pueden evaluarse utilizando medidas de la «calidad de vida relacionada con la salud» genéricas o específicas de la enfermedad, para estimar la gravedad de esta o la respuesta al tratamiento. El estudio multicéntrico transversal APPROACHIS (*Assessment of Patterns of Patient-Reported Outcome [PRO] in Adults with CHD-International Study*) puso de manifiesto que los pacientes con una cardiopatía cianótica o un SE eran los que tenían una peor función física, salud mental y calidad de vida en comparación con los afectados por otros tipos de CC; y esto se atribuye principalmente a su peor estado funcional¹⁸. El *International Consortium for Health Outcome Measurement Standard Set for CHD* definió medidas multidimensionales de los resultados percibidos por los pacientes para su uso a lo largo de toda la vida en la CC¹⁰⁷, con objeto de facilitar la elección de los cuidados orientados al paciente.

La importancia de comprender la perspectiva individual del paciente con respecto a su experiencia de vivir de por vida con una enfermedad debe ser reconocida por los equipos de atención médica que deseen ofrecer un enfoque de asistencia centrada en el paciente, incluida la toma de decisiones compartida y los cuidados paliativos¹⁰⁸. La introducción temprana de la planificación de los cuidados avanzados y de los cuidados paliativos, junto con la gestión multidisciplinaria y el tratamiento con terapias avanzadas para la HAP, puede ayudar a mejorar la calidad de vida relacionada con la salud y aliviar el impacto de la enfermedad en los pacientes y en sus familias. También permite formular un enfoque de tratamiento mutuamente acordado que se base en las preferencias y deseos de los pacientes¹⁰⁹.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Nuestra forma de abordar el SE ha evolucionado a lo largo de los años, para pasar de un enfoque pasivo a uno proactivo. Poco a poco hemos ido dejando atrás la noción de reducir la mortalidad para pasar a mejorar la calidad de vida, y hemos adoptado un nuevo paradigma que

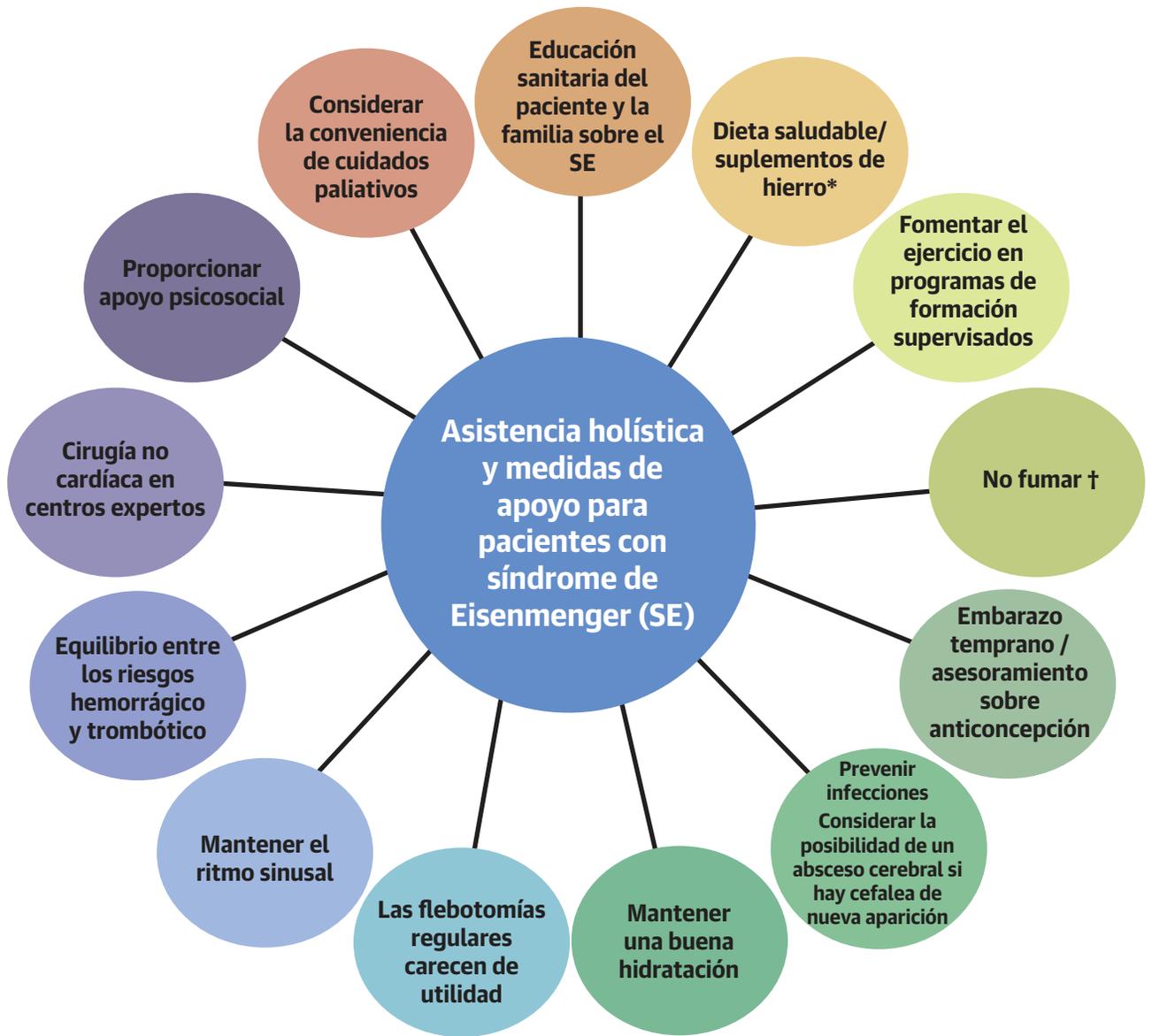
consiste en tratar eficazmente las complicaciones a lo largo de toda la vida y preparar el terreno para una trayectoria de la enfermedad nueva y más optimista¹¹⁰. Un enfoque del SE a lo largo de la vida es un nuevo reto que ayuda a establecer un marco de referencia en la evolución del paciente y a planificar el futuro. En este sentido, la investigación sobre el SE debería centrarse en la predicción de las trayectorias de la enfermedad, posiblemente mediante inteligencia artificial, para proporcionar un marco más útil para la toma de decisiones terapéuticas¹¹¹. Los algoritmos de aprendizaje profundo podrían entrenarse, por ejemplo, en conjuntos de datos internacionales multicéntricos de pacientes con SE para predecir la supervivencia y los resultados de salud, lo que permitiría a los médicos administrar los tratamientos avanzados para la HAP en el momento oportuno y prevenir las complicaciones multisistémicas.

Se necesitan ECA prospectivos basados en registros internacionales para evaluar los beneficios de aplicar en el momento oportuno una escalada terapéutica para pasar a tratamientos combinados dobles o triples en poblaciones grandes de pacientes con SE. Es posible que el empleo de variables de valoración clínicas combinadas «duras», como el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento clínico, la hospitalización o la inclusión en lista de espera para trasplante, proporcione una evidencia sólida respecto a los efectos del tratamiento a largo plazo. Además, los avances tecnológicos permiten una puesta en común de la experiencia en el diagnóstico y el tratamiento, incluida la prevención de complicaciones, a nivel mundial y de manera más inclusiva, aunque se necesitarán recursos para poner los tratamientos avanzados para la HAP a disposición de todos los pacientes que los necesiten.

CONCLUSIONES

El SE es un trastorno multisistémico que requiere un enfoque multidisciplinario en centros de nivel terciario, donde se pueda confirmar el diagnóstico y se ofrezca un abordaje terapéutico específico y un control oportuno de las complicaciones cardíacas y de otros órganos (**Ilustración central**). Se requiere un enfoque individualizado dada la heterogeneidad de la forma de presentación, las distintas prioridades de los pacientes y las lagunas actualmente existentes en el conocimiento del tratamiento óptimo. Los pacientes deben ser informados sobre su trayectoria vital; se les debe aconsejar sobre las opciones de estilo de vida, como el ejercicio, y la prevención de la endocarditis; y las mujeres deben ser muy conscientes de los riesgos del embarazo. Centrarse en la educación sanitaria, el apoyo y el empoderamiento del paciente es fundamental para elaborar una estrategia universal en el tratamiento de esta compleja enfermedad y permitir que cada paciente con SE alcance su máximo potencial de vida.

ILUSTRACIÓN CENTRAL Asistencia holística y medidas de apoyo para el paciente con síndrome de Eisenmenger



Inicio oportuno de tratamientos dirigidos para la HAP ‡

Arvanitaki A, et al. J Am Coll Cardiol. 2022;79(12):1183-1198.

Debe considerarse la posible conveniencia de aplicar medidas de apoyo y preventivas, además del tratamiento médico avanzado, para mejorar los resultados clínicos y estabilizar el frágil equilibrio existente en los pacientes con síndrome de Eisenmenger. *En pacientes con ferropenia. †Para evitar la endocarditis y la hemoptisis. ‡Es imperativa una reevaluación detallada. SE = síndrome de Eisenmenger; HAP = hipertensión arterial pulmonar.

AGRADECIMIENTOS. Los autores dan las gracias a la Sra. Mary McColl por aportar su perspectiva y su propia experiencia como paciente con una cardiopatía congénita compleja y síndrome de Eisenmenger.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

La Dra. Arvanitaki ha recibido el International Training and Research Fellowship EMAH Stiftung Karla Voellm. El Dr. Gatzoulis ha recibido subvenciones de formación no condicionadas de Actelion, Pfizer y GlaxoSmithKline. El Dr. Opatowsky ha recibido financiación de Actelion, Janssen y Johnson and Johnson, sin relación directa con el presente trabajo; y ha recibido financiación del Heart Institute Research Core (HIRC) para respaldar la investigación del Cincinnati Children's Heart Institute. El Dr. Khairy cuenta con el apoyo de la Cátedra de Investigación André Chagnon de Electrofisiología y Cardiopatías Congénitas. El Dr. Diller ha recibido financiación de Actelion, Daiichi-Sankyo y Bayer, sin relación con el presente trabajo; y ha recibido financiación de la Karla Völlm Foundation, para respaldar la investigación en el Departamento.

El Dr. Giannakoulas ha recibido honorarios y pagos por consultoría de Actelion Pharmaceuticals Hellas, Bayer, ELPEN, Galenica-Ferrer, GlaxoSmithKline, Pfizer, Lilly, Merck Sharp & Dohme y United Therapeutics, sin relación directa con el presente trabajo. El Dr. Grünig ha recibido pagos por conferencias y/o consultoría de Actelion, Bayer, GlaxoSmithKline, Janssen, Merck Sharp & Dohme, Pfizer y United Therapeutics. La Dra. D'Alto ha recibido financiación de Actelion-Janssen, Merck Sharp & Dohme, GlaxoSmithKline y Dompé, no directamente relacionada con el presente trabajo. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr Michael A. Gatzoulis, Royal Brompton Hospital, Adult Congenital Heart Program, Sydney Street, London, SW3 6NP, Reino Unido. Correo electrónico: m.gatzoulis@rbht.nhs.uk. O Dr Michele D'Alto, Monaldi Hospital - "L. Vanvitelli" University, Department of Cardiology, Piazzale E. Ruggieri, Naples 80131, Italia. Correo electrónico: mic.dalto@tin.it.

BIBLIOGRAFÍA

- Eisenmenger V. Die angeborenen Defecte der Kammerscheidwand des Herzens. *Z Klin Med.* 1897;32(Suppl):1-28.
- Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *Br Med J.* 1958;2:755-762.
- Arvanitaki A, Giannakoulas G, Baumgartner H, Lammers AE. Eisenmenger syndrome: diagnosis, prognosis and clinical management. *Heart.* 2020;106:1638-1645.
- Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation.* 2007;115:163-172.
- Diller GP, Korten MA, Bauer UM, et al. Current therapy and outcome of Eisenmenger syndrome: data of the German National Register for congenital heart defects. *Eur Heart J.* 2016;37:1449-1455.
- Engelfriet P, Boersma E, Oechslin E, et al. The spectrum of adult congenital heart disease in Europe: morbidity and mortality in a 5 year follow-up period. The Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2005;26:2325-2333.
- Chaix MA, Gatzoulis MA, Diller GP, Khairy P, Oechslin EN. Eisenmenger syndrome: a multisystem disorder-do not destabilize the balanced but fragile physiology. *Can J Cardiol.* 2019;35:1664-1674.
- Kempny A, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Declining incidence and prevalence of Eisenmenger syndrome in the developed world: a triumph of modern medicine. *Heart.* 2017;103:1313-1314.
- Galie 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.
- Gatzoulis MA, Landzberg M, Beghetti M, et al. Evaluation of macitentan in patients with Eisenmenger syndrome. *Circulation.* 2019;139:51-63.
- Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, Vejstrup NG, Sondergaard L. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J.* 2010;31:1124-1131.
- Brida M, Diller G-P, Nashat H, et al. Pharmacological therapy in adult congenital heart disease: growing need, yet limited evidence. *Eur Heart J.* 2019;40:1049-1056.
- Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2010;121:20-25.
- Arvanitaki A, Ntolidou D, Giannakoulas G, Dimopoulos K. Prediction models and scores in adult congenital heart disease. *Curr Pharm Des.* 2021;27(10):1232-1244. <https://doi.org/10.2174/138161282799921011181554>
- Dimopoulos K, Diller GP, Koltsida E, et al. Prevalence, predictors, and prognostic value of renal dysfunction in adults with congenital heart disease. *Circulation.* 2008;117:2320-2328.
- Kempny A, Dimopoulos K, Uebing A, et al. Reference values for exercise limitations among adults with congenital heart disease. Relation to activities of daily life-single centre experience and review of published data. *Eur Heart J.* 2012;33:1386-1396.
- Favoccia C, Kempny A, Yorke J, et al. EmPHasis-10 score for the assessment of quality of life in various types of pulmonary hypertension and its relation to outcome. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26:1338-1340.
- Moons P, Luyckx K, Thomet C, et al. Physical functioning, mental health, and quality of life in different congenital heart defects: comparative analysis in 3538 patients from 15 countries. *Can J Cardiol.* 2021;37:215-223.
- Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2021;42(6):563-645. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554>
- Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:1494-1563.
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2015;46:903-975.
- 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;113:2796-2802.
- Dimopoulos K, Wort SJ, Gatzoulis MA. Pulmonary hypertension related to congenital heart disease: a call for action. *Eur Heart J.* 2014;35:691-700.
- Broberg CS, Jayaweera AR, Diller GP, et al. Seeking optimal relation between oxygen saturation and hemoglobin concentration in adults with cyanosis from congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2011;107:595-599.
- Arivazhagan S, Kadiravan T, Basu D, Dutta TK. Validation of the megakaryocyte fragmentation theory of finger clubbing in patients with cardio-pulmonary diseases. *Platelets.* 2014;25:317-321.
- Arvanitaki A, Giannakoulas G, Triantafyllidou E, et al. Peripheral microangiopathy in Eisenmenger syndrome: a naïfold video capillaroscopy study. *Int J Cardiol.* 2021;336:54-59.

27. Martínez-Lavin M, Amigo MC, Castillejos G, Padilla L, Vintimilla F. Coexistent gout and hyper-trophic osteoarthropathy in patients with cyanotic heart disease. *J Rheumatol*. 1984;11:832-834.
28. Flanagan MF, Hourihan M, Keane JF. Incidence of renal dysfunction in adults with cyanotic congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 1991;68:403-406.
29. Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, et al. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J*. 2006;27:1737-1742.
30. Tay EL, Peset A, Papaphylactou M, et al. Replacement therapy for iron deficiency improves exercise capacity and quality of life in patients with cyanotic congenital heart disease and/or the Eisenmenger syndrome. *Int J Cardiol*. 2011;151:307-312.
31. Blanche C, Alonso-Gonzalez R, Uribarri A, et al. Use of intravenous iron in cyanotic patients with congenital heart disease and/or pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2018;267:79-83.
32. Daliento L, Somerville J, Presbitero P, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J*. 1998;19:1845-1855.
33. Hjortshøj CS, Kempny A, Jensen AS, et al. Past and current cause-specific mortality in Eisenmenger syndrome. *Eur Heart J*. 2017;38:2060-2067.
34. Martín-García AC, Arachchilage DR, Kempny A, et al. Platelet count and mean platelet volume predict outcome in adults with Eisenmenger syndrome. *Heart*. 2018;104:45-50.
35. Ammass N, Warnes CA. Cerebrovascular events in adult patients with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:768-772.
36. Westbury SK, Lee K, Reilly-Stitt C, Tulloh R, Mumford AD. High haematocrit in cyanotic congenital heart disease affects how fibrinogen activity is determined by rotational thromboelastometry. *Thromb Res*. 2013;132:e145-e151.
37. Jensen AS, Johansson PI, Bochsen L, et al. Fibrinogen function is impaired in whole blood from patients with cyanotic congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2013;167:2210-2214.
38. Henriksson P, Varendh G, Lundström NR. Haemostatic defects in cyanotic congenital heart disease. *Br Heart J*. 1979;41:23-27.
39. 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;50:634-642.
40. Jensen AS, Idorn L, Thomsen C, et al. Prevalence of cerebral and pulmonary thrombosis in patients with cyanotic congenital heart disease. *Heart*. 2015;101:1540-1546.
41. D'Alto M, Diller GP. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease and Eisenmenger syndrome: current advanced management strategies. *Heart*. 2014;100:1322-1328.
42. Clinical and Laboratory Standards Institute: global laboratory standards for a healthier world. Accessed November 27, 2021. <https://clsi.org>
43. Freisinger E, Gerss J, Makowski L, et al. Current use and safety of novel oral anticoagulants in adults with congenital heart disease: results of a nationwide analysis including more than 44 000 patients. *Eur Heart J*. 2020;41(43):4168-4177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa844>
44. Oechslin E, Mebus S, Schulze-Neick I, et al. The adult patient with Eisenmenger syndrome: a medical update after Dana Point Part III: specific management and surgical aspects. *Curr Cardiol Rev*. 2010;6:363-372.
45. Wand O, Guber E, Guber A, Epstein Shochet G, Israeli-Shani L, Shitrit D. Inhaled tranexamic acid for hemoptysis treatment: a randomized controlled trial. *Chest*. 2018;154:1379-1384.
46. Barst RJ, Ivy DD, Foreman AJ, McGoon MD, Rosenzweig EB. Four- and seven-year outcomes of patients with congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension (from the REVEAL Registry). *Am J Cardiol*. 2014;113:147-155.
47. Korsholm K, Andersen A, Kirkfeldt RE, Hansen KN, Mellemkjaer S, Nielsen-Kudsk JE. Survival in an incident cohort of patients with pulmonary arterial hypertension in Denmark. *Pulm Circ*. 2015;5:364-369.
48. Manes A, Palazzini M, Leci E, Bacchi Reggiani ML, Branzi A, Galie N. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J*. 2014;35:716-724.
49. Diller GP, Kempny A, Inuzuka R, et al. Survival prospects of treatment naive patients with Eisenmenger: a systematic review of the literature and report of own experience. *Heart*. 2014;100:1366-1372.
50. van Loon RL, Roofthoof MT, Hillege HL, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation*. 2011;124:1755-1764.
51. Kaemmerer H, Gorenflo M, Huscher D, et al. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease: real-world data from the International COMPERA-CHD Registry. *J Clin Med*. 2020;9(5):1456. <https://doi.org/10.3390/jcm9051456>
52. Bonello B, Renard S, Mancini J, Hubert S, Habib G, Fraisse A. Life span of patients with Eisenmenger syndrome is not superior to that of patients with other causes of pulmonary hypertension. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2014;4:341-349.
53. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and comparison with ESC/ERS-based risk assessment strategies. *Chest*. 2019;156:323-337.
54. Kempny A, Hjortshøj CS, Søndergaard L, Gatzoulis MA. Mortality in adult patients with Eisenmenger syndrome: 5-years perspective. *Int J Cardiol Congenit Heart Dis*. 2021;2.
55. Mocerri P, Dimopoulos K, Liodakis E, et al. Echocardiographic predictors of outcome in Eisenmenger syndrome. *Circulation*. 2012;126:1461-1468.
56. Van De Bruene A, De Meester P, Voigt JU, et al. Worsening in oxygen saturation and exercise capacity predict adverse outcome in patients with Eisenmenger syndrome. *Int J Cardiol*. 2013;168:1386-1392.
57. Kempny A, Hjortshøj CS, Gu H, et al. Predictors of death in contemporary adult patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter study. *Circulation*. 2017;135:1432-1440.
58. Ntiloudi D, Apostolopoulou S, Vasilidi K, et al. Hospitalisations for heart failure predict mortality in pulmonary hypertension related to congenital heart disease. *Heart*. 2019;105:465-469.
59. Hjortshøj CS, Jensen AS, Søndergaard L. Advanced therapy in Eisenmenger syndrome. *Cardiol Rev*. 2017;25:126-132.
60. Mukhopadhyay S, Nathani S, Yusuf J, Shrimal D, Tyagi S. Clinical efficacy of phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil in Eisenmenger syndrome—a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Congenit Heart Dis*. 2011;6:424-431.
61. Singh TP, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. 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: 851.e1-851.e5.
62. Thomas IC, Glassner-Kolmin C, Gomberg-Maitland M. Long-term effects of continuous prostacyclin therapy in adults with pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2013;168:4117-4121.
63. Nashat H, Kempny A, Harries C, et al. A single-centre, placebo-controlled, double-blind randomised cross-over study of nebulised iloprost in patients with Eisenmenger syndrome: a pilot study. *Int J Cardiol*. 2020;299:131-135.
64. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation*. 1999;99:1858-1865.
65. Galie N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801889. <https://doi.org/10.1183/13993003.01889-2018>
66. 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;155:378-382.
67. D'Alto M, Constantine A, Balint OH, et al. The effects of parenteral prostacyclin therapy as add-on treatment to oral compounds in Eisenmenger syndrome. *Eur Respir J*. 2019;54(5):1901401. <https://doi.org/10.1183/13993003.01401-2019>
68. Rosenkranz S, Ghofrani HA, Beghetti M, et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart*. 2015;101:1792-1799.
69. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373:2522-2533.
70. van Dissel AC, Post MC, Sieswerda GT, et al. Selexipag for pulmonary arterial hypertension in a wide range of adult congenital heart disease. *Int J Cardiol Congenit Heart Disease*. 2021;4:100144. <https://doi.org/10.1016/j.ijchd.2021.100144>
71. Brida M, Gatzoulis MA. Pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease. *Heart*. 2018;104:1568-1574.

72. Chiriack A, Riley DC, Russell M, et al. Determinants of sudden cardiac death in adult patients with Eisenmenger syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e014554.
73. Baskar S, Horne P, Fitzsimmons S, et al. Arrhythmia burden and related outcomes in Eisenmenger syndrome. *Congenit Heart Dis.* 2017;12:512-519.
74. Broberg CS, Prasad SK, Carr C, Babu-Narayan SV, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Myocardial fibrosis in Eisenmenger syndrome: a descriptive cohort study exploring associations of late gadolinium enhancement with clinical status and survival. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16: 32.
75. Cantor WJ, Harrison DA, Moussadji JS, et al. Determinants of survival and length of survival in adults with Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol.* 1999;84:677-681.
76. Silversides CK, Salehian O, Oechslin E, et al. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: complex congenital cardiac lesions. *Can J Cardiol.* 2010;26:e98-e117.
77. Khairy P. Arrhythmias in adults with congenital heart disease: what the practicing cardiologist needs to know. *Can J Cardiol.* 2019;35:1698-1707.
78. Khairy P, Van Hare GF, Balaji S, et al. PACES/HRS expert consensus statement on the recognition and management of arrhythmias in adult congenital heart disease: developed in partnership between the Pediatric and Congenital Electrophysiology Society (PACES) and the Heart Rhythm Society (HRS). Endorsed by the governing bodies of PACES, HRS, the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the European Heart Rhythm Association (EHRA), the Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). *Heart Rhythm.* 2014;11:e102-e165.
79. Pavsic N, Mrak M, Ksela J, Prokselj K, Zizek D. A hybrid approach to implantable cardioverter-defibrillator implantation in a patient with Eisenmenger syndrome. *Kardiol Pol.* 2020;78:167-168.
80. Khairy P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA, et al. Transvenous pacing leads and systemic thromboemboli in patients with intracardiac shunts: a multicenter study. *Circulation.* 2006;113:2391-2397.
81. Khairy P, Mondesert B, Mongeon FP, Poirier N, Thibault B. Leadless atrioventricular synchronous pacing in Eisenmenger syndrome. *Heart Rhythm Case Rep.* 2021;7:538-541.
82. Shudo Y, Kasinpila P, Lingala B, Kim FY, Woo YJ. Heart-lung transplantation over the past 10 years: an up-to-date concept. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;55:304-308.
83. Stoica SC, Perreas K, Sharples LD, et al. Heart-lung transplantation for Eisenmenger's syndrome: operative risks and late outcomes of 51 consecutive cases from a single institution. *J Heart Lung Transplant.* 2001;20:173-174.
84. Chambers DC, Cheriakh WS, Harhay MO, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation report-2019; focus theme: donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38:1042-1055.
85. Hjortshøj CS, Giljam T, Dellgren G, et al. Outcome after heart-lung or lung transplantation in patients with Eisenmenger syndrome. *Heart.* 2020;106:127-132.
86. Sertic F, Han J, Diagne D, et al. Not all septal defects are equal: outcomes of bilateral lung transplant with cardiac defect repair vs combined heart-lung transplant in patients with Eisenmenger syndrome in the United States. *Chest.* 2020;158:2097-2106.
87. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891-975.
88. Budts W, Pielek GE, Roos-Hesselink JW, et al. Recommendations for participation in competitive sport in adolescent and adult athletes with Congenital Heart Disease (CHD): position statement of the Sports Cardiology & Exercise Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC), the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Adult Congenital Heart Disease and the Sports Cardiology, Physical Activity and Prevention Working Group of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J.* 2020 Nov 14;41(43):4191-4199. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa501>
89. Grunig E, Eichstaedt C, Barbera JA, et al. ERS statement on exercise training and rehabilitation in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(2):1800332. <https://doi.org/10.1183/13993003.00332-2018>
90. Martinez-Quintana E, Miranda-Calderin G, Ugarte-Lopetegui A, Rodriguez-Gonzalez F. Rehabilitation program in adult congenital heart disease patients with pulmonary hypertension. *Congenit Heart Dis.* 2010;5:44-50.
91. Becker-Grunig T, Klose H, Ehlken N, et al. Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol.* 2013;168:375-381.
92. Zahari N, Mat Bah MN, H AR, Thong MK. Ten-year trend in prevalence and outcome of Down syndrome with congenital heart disease in a middle-income country. *Eur J Pediatr.* 2019;178:1267-1274.
93. Zimmerman M, Sable C. Congenital heart disease in low-and-middle-income countries: Focus on sub-Saharan Africa. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2020;184:36-46.
94. Hjortshøj CS, Jensen AS, Sørensen K, et al. Epidemiological changes in Eisenmenger syndrome in the Nordic region in 1977-2012. *Heart.* 2017;103:1353-1358.
95. Brida M, Simkova I, Jovicic L, et al. European Society of Cardiology Working Group on Adult Congenital Heart Disease and Study Group for Adult Congenital Heart Care in Central and South Eastern European Countries consensus paper: current status, provision gaps and investment required. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:445-453.
96. Haworth SG, Hislop AA. Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001-2006. *Heart.* 2009;95:312-317.
97. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2012;125:324-334.
98. Krishnan U, Takatsuki S, Ivy DD, et al. Effectiveness and Safety of Inhaled Treprostinil for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension in Children. *Am J Cardiol.* 2012;110:1704-1709.
99. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauer-sachs J, et al. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2018;39:3165-3241.
100. Sliwa K, Baris L, Sinning C, et al. Pregnant women with uncorrected congenital heart disease: heart failure and mortality. *J Am Coll Cardiol HF.* 2020;8:100-110.
101. Rosenzweig EB, Abrams D, Biscotti M, et al. Eisenmenger syndrome and pregnancy: novel ECMO configuration as a bridge to delivery and recovery utilizing a multidisciplinary team. *ASAIO Journal.* 2018;64:e8-e10.
102. Ammash NM, Connolly HM, Abel MD, Warnes CA. Noncardiac surgery in Eisenmenger syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:222-227.
103. Cannesson M, Collange V, Lehot JJ. Anesthesia in adult patients with congenital heart disease. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009;22:88-94.
104. Khairy P, Poirier N, Mercier LA. Univentricular heart. *Circulation.* 2007;115:800-812.
105. Martin J, Tautz T, Antognini J. Safety of regional anesthesia in Eisenmenger's syndrome. *Reg Anesth Pain Med.* 2002;27:509-513.
106. Gatzoulis MA. Adult congenital heart disease: education, education, education. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2006;3:2-3.
107. ICHOM. International Consortium for Health Outcomes Measurement. Accessed November 27, 2021. <https://www.ichom.org/>
108. Khirfan G, Tonelli AR, Ramsey J, Sahay S. Palliative care in pulmonary arterial hypertension: an underutilised treatment. *Eur Resp Rev.* 2018;27(150):180069. <https://doi.org/10.1183/16000617.0069-2018>
109. Constantine A, Condliffe R, Clift P, Tulloh R, Dimopoulos K. Palliative care in pulmonary hypertension associated with congenital heart disease: systematic review and expert opinion. *ESC Heart Fail.* 2021;8:1901-1914.
110. Diller GP, Arvanitaki A, Opatowsky AR, et al. Lifespan perspective on congenital heart disease research: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:2219-2235.
111. Marelli A. The future of adult congenital heart disease research: precision health services delivery for the next decade. *Can J Cardiol.* 2019;35:1609-1619.

PALABRAS CLAVE cardiopatía congénita, síndrome de Eisenmenger, afectación multisistémica, hipertensión arterial pulmonar, estratificación del riesgo, tratamiento dirigido de la hipertensión arterial pulmonar