

COMENTARIO EDITORIAL

Síndrome de Eisenmenger: ¿qué hemos aprendido 60 años después de su definición?



MT Subirana

Blanca Gordon MD^a; MT Subirana MD^a

Han pasado más de 60 años desde que Paul Wood¹ definiese el síndrome de Eisenmenger (SE) como la situación en la cual una comunicación interventricular, interauricular o aortopulmonar llevaba a una situación de hipertensión pulmonar (HP) a nivel sistémico con resistencias vasculares pulmonares (RVP) elevadas e inversión del cortocircuito o cortocircuito bidireccional.

Pese a los avances de los últimos años en el diagnóstico y tratamiento de las cardiopatías congénitas (CC), la prevalencia del SE en países desarrollados, todavía se sitúa en 1-3% de las CC del adulto²⁻³, siendo aún mayor en países en vías de desarrollo o en el contexto de CC complejas y/o síndromes genéticos. Representa la forma más grave de HP asociada a una CC, requiriendo un abordaje multidisciplinar.

Con el objetivo de resumir las recomendaciones existentes, los gaps en la evidencia y las perspectivas de futuro, Arvanitaki y cols.⁴, han realizado una excelente revisión, sintetizando lo aprendido en los últimos años. La temática se ha dividido en subapartados y resumido en la **tabla 1**, lo que facilita su lectura.

El eje central del SE es la hipoxemia (secundaria a la inversión del cortocircuito a través del defecto). Una hipoxemia mantenida, crónica, conduce al denominado síndrome hipoxémico crónico⁵, caracterizado por una afectación multiorgánica.

La hipoxemia conlleva una elevación del número de eritrocitos; su objetivo es aumentar la capacidad de transporte de O₂ a los tejidos. Se ha propuesto una fórmula, no exacta, pero que puede servir como guía, para calcular la concentración de hemoglobina (Hb) presuntamente óptima para un determinado nivel de saturación de O₂⁶, si bien, otros factores, aparte de la hipoxemia, intervienen en el nivel de hematocrito (déficit de hierro, de vitamina B₁₂, de ácido fólico, etc.), factores a monitorizar y corregir, si es necesario.

Una eritrocitosis elevada, especialmente cuando los niveles de Hb son inestables y tienden a un aumento progresivo puede conducir al denominado síndrome de hiperviscosidad⁵. Hace unos años, intentando evitar su aparición, se practicaban sangrías repetidas. Actualmente, tras constatar el efecto deletéreo secundario a la expoliación de hierro que las mismas comportaban, su indicación requiere la presencia de sintomatología y haber descartado otras posibles causas de ésta, como ferropenia, hipovolemia o deshidratación. La ferropenia es frecuente en estos pacientes, habiéndose constatado su papel como factor de riesgo de eventos cerebrovasculares⁷. Sumado a ello, la ferroterapia ha demostrado aumentar la capacidad de ejercicio y la calidad de vida de estos enfermos⁸. La reposición oral es posible, pero la absorción intestinal puede ser escasa, habiendo estudios demostrando que la administración endovenosa controlada y lenta (evitar embolias paradójicas) es segura y puede ser una opción⁹.

Otro problema en el SE es la posible coexistencia de diátesis hemorrágica y eventos tromboembólicos. Las hemorragias espontáneas suelen ser menores, pero, ocasionalmente, pueden ser importantes, y conducir a la muerte del paciente, como algunas hemoptisis¹⁰. En su manejo, aparte de las medidas ya conocidas, están bajo investigación los fármacos antifibrinolíticos, con todavía poca información¹¹. Mayor impacto en la mortalidad tienen los eventos tromboembólicos; no obstante, no se aconseja el uso rutinario de anticoagulantes¹²; ante indicaciones claras como arritmias supraventriculares, trombos pulmonares y/o eventos tromboticos recurrentes, se debe individualizar, balanceando riesgo hemorrágico versus trombotico. En el estudio multicéntrico de Hjorts-hoj y cols¹³, se observó en pacientes mayores de 60 años, una mayor mortalidad tromboembólica versus la hemorrágica, por lo que la edad puede ser un factor a tener en cuenta. Sobre el tipo de anticoagulante no existen suficientes datos para apoyar el uso generalizado de los de

^aUnidad Integrada de Cardiopatías Congénitas del Adulto Vall d'Hebron-Sant Pau, Barcelona, España

acción directa¹⁴. Mayor experiencia tenemos con los anti-vitamina K, que permiten una monitorización y mantener un rango terapéutico bajo.

En relación con el tratamiento vasodilatador pulmonar, algunos estudios retrospectivos muestran una mejor supervivencia en los pacientes tratados¹⁵. El ensayo BREATHE-5¹⁶, con bosentan mostró una mejoría en la capacidad física y en los resultados hemodinámicos, sin un empeoramiento en la saturación arterial de O₂; ello condujo a su recomendación como fármaco de primera línea en el tratamiento de los pacientes sintomáticos. Años después se realizó un estudio con otro antagonista del receptor de la endotelina (ARE), macitentan (MAESTRO¹⁷), obteniéndose un resultado neutro en relación con el objetivo primario (distancia en la prueba de la marcha), pero una reducción en los péptidos natriuréticos y las RVP. Se han realizado otros ensayos y estudios no aleatorizados con inhibidores de la fosfodiesterasa-5 y combinación de éstos con ARE, obteniendo también resultados clínicos y hemodinámicos favorables a su uso¹⁸⁻²¹. Sobre el uso de prostanoides existen todavía datos limitados²²⁻²⁵ y se recomienda, si es posible, evitar la vía endovenosa por el riesgo de embolismo paradójico. Un inicio precoz del tratamiento con dos fármacos es una recomendación cada vez más aceptada en el tratamiento de la HAP, pero en el SE no disponemos de datos que lo avalen. En la **figura 1**, Arvanitaki y cols.⁴ proponen una escalada terapéutica. Un empeoramiento clínico o la falta de respuesta al correspondiente tratamiento sería el detonante para indicar un cambio en la agresividad del mismo.

A pesar del impacto que las arritmias auriculares/ventriculares y la muerte súbita tiene en el SE, las indicaciones para practicar una ablación, implantar un marcapasos y/o un desfibrilador no están totalmente definidas. La disponibilidad de marcapasos sin cables o desfibriladores automáticos implantables subcutáneos, al reducir el riesgo que la presencia de cables endocavitarios representa (cortocircuito derecha-izquierda y facilidad trombogénica)^{24,25}, podría conducir a ampliar las indicaciones. En

cuanto al uso de soporte circulatorio mecánico o asistencia ventricular, disponemos de escasa información, pero ya se han reportado 6 casos en donde éstos fueron utilizados con éxito, como puente al trasplante²⁶.

Más allá de las terapias avanzadas, Arvanitaki y cols.⁴, no olvidan abordar aspectos como la actividad física y el embarazo. Destacan la importancia de mantener una vida activa, con actividad física adaptada a esta peculiar fisiopatología (desaturación con el esfuerzo), pero no se dispone todavía de unas directrices sobre el tipo de ejercicio, intensidad... Algunos datos apuntan a que un programa de rehabilitación adecuado, diseñado por expertos, puede conducir a aumentar la capacidad funcional y el consumo de O₂, e incluso mejorar la saturación basal de O₂^{27,28}. En cuanto al embarazo sigue considerándose de alto riesgo con una alta morbimortalidad tanto materna como fetal. Debemos seguir desaconsejándolo, ofreciendo una anti-concepción eficaz y la interrupción de éste, si se produce²⁹. El seguimiento del embarazo debe realizarse en centros especializados, donde exista un equipo multidisciplinar, conector de las peculiaridades y desafíos que éste representa y que han sido plasmadas eficazmente en la **tabla 2** del artículo de Arvanitaki y cols.⁴. Lo mismo aplica en relación con las intervenciones quirúrgicas no cardiológicas, las cuales deben ser siempre justificadas, ponderando riesgo/beneficio y practicarse en centros de referencia con un equipo multidisciplinar familiarizado con esta patología.

Una perspectiva, muchas veces olvidada, es la importancia que tiene el conocimiento de la enfermedad por el propio paciente y su familia. Hay que hacer una educación proactiva e involucrarlos en la toma de decisiones.

En conclusión, el SE es una enfermedad multisistémica con importantes peculiaridades y requisitos, gráficamente expuestos en la **ilustración central** del artículo de Arvanitaki y cols.⁴. Es imprescindible un trabajo en equipo, tanto a nivel clínico, como a nivel de ensayos multicéntricos y prospectivos para avanzar en el tratamiento y en el conocimiento de esta compleja patología.

BIBLIOGRAFÍA

- Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *BMJ*, 46:755-62 (1958).
- Duffels M, Engelfriet P, Berger R, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: An epidemiologic perspective from a Dutch registry. *International Journal of Cardiology*. 120, 198-204 (2007).
- 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. *European Heart Journal* vol. 26, 2325-2333 (2005).
- Arvanitaki A, Gatzoulis M, Opatowsky A, et al. Eisenmenger Syndrome. *JACC State-of-the-Art Review*. *J Am Coll Cardiol*.79(12):1183-1198 (2022).
- Oliver Ruiz M, García A. Síndrome hipoxémico crónico. *Rev Esp Cardiol*. 9, 13-22 (2009).
- Broberg C, Jayaweera A, Diller G, et al. Seeking optimal relation between oxygen saturation and hemoglobin concentration in adults with cyanosis from congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 107, 595-599 (2011).
- Perloff J, Marelli A, Miner P. Risk of Stroke in Adults With Cyanotic Congenital Heart Disease. *Circulation*. 87:1954-1959 (1993)
- Tay E, 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. *International Journal of Cardiology*151, 307-312 (2011).
- Blanche C, Alonso-Gonzalez R, Uribarri A, et al. Use of intravenous iron in cyanotic patients with congenital heart disease and/or pulmonary hyper-

- tension. *International Journal of Cardiology*. 267, 79-83 (2018).
10. Hjortshoj C, Kempny A, Jensen A, et al. Past and current cause-specific mortality in Eisenmenger syndrome. *Eur Heart J*. 38:2060-2067 (2017).
11. Wand O, Guber E, Guber A, et al. Inhaled tranexamic acid for hemoptysis treatment: a randomized controlled trial. *Chest*. 154, 1379-1384 (2018)
12. Sandoval J, Santos L, Córdova J, et al. Does Anticoagulation in Eisenmenger Syndrome Impact Long-term Survival? *Congenit Heart Dis*. 6:333, 268-276. (2012).
13. Hjortshoj C, Kempny A, Jensen A, et al. Past and current cause-specific mortality in Eisenmenger syndrome. *Eur Heart J*. 38, 2060-2067 (2017)
14. 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*. 41(43), 4168-4177 (2020).
15. Diller G, Körten M, Bauer U, et al. Current therapy and outcome of Eisenmenger syndrome: Data of the German National Register for congenital heart defects. *Eur Heart J*. 37, 1449-1455 (2016).
16. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis M, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 114, 48-54 (2006).
17. Gatzoulis M, Landzberg M, Beghetti M, et al. Evaluation of Macitentan in Patients with Eisenmenger Syndrome: Results from the Randomized, Controlled MAESTRO Study. *Circulation*. 139, 51-63 (2019).
18. Singh T, Rohit M, Grover A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *American Heart Journal*. 151, 851.e1-851.e5 (2006).
19. Mukhopadhyay S, Nathani S, Yusuf J, et al. Clinical Efficacy of Phosphodiesterase-5 Inhibitor Tadalafil in Eisenmenger Syndrome-A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Crossover Study. *Congenit Heart Dis*. 6(5):424-31(2011)
20. 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. *International Journal of Cardiology*. 155, 378-382 (2012).
21. Iversen K, Jensen A, Jensen T, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: A randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *European Heart Journal*. 31, 1124-1131 (2010).
22. Nashat H, Harries C, Parfitt L, et al. A single-centre, placebo-controlled, double-blind randomised cross-over study of nebulised iloprost in patients with Eisenmenger syndrome: A pilot study. *International Journal of Cardiology*. 299, 131-135 (2020).
23. Fernandes S, Newburger J, Lang P, et al. Usefulness of Epoprostenol therapy in the severely ill adolescent/adult with Eisenmenger physiology. *American Journal of Cardiology*. 91, 632-635 (2003).
24. D'Alto M, Constantine A, Balint O et al. The effects of parenteral prostacyclin therapy as add-on treatment to oral compounds in Eisenmenger syndrome. *Eur Respir J*. 21;54(5):1901401(2019)
25. van Dissel A, Post M, Sieswerda G, et al. Selexipag for pulmonary arterial hypertension in a wide range of adult congenital heart disease. *International Journal of Cardiology Congenital Heart Disease*. 4, 100144 (2021).
26. Shudo Y, Kasinpila P, Lingala B, et al. Heart-lung transplantation over the past 10 years: an up-to-date concept. *Eur J Cardiothorac Surg*. 55: 304-308 (2019).
27. Martínez-Quintana E, Miranda-Calderín G, Ugarte-Lopetegui A, et al. Rehabilitation program in adult congenital heart disease patients with pulmonary hypertension. *Congenit Heart Dis*. 5:44-50 (2010).
28. Becker-Grünig T, Klose H, Ehlken N, et al. Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 168, 375-381 (2013)
29. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink J, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *European Heart Journal* vol. 39 3165-3241 (2018).