

HIPERTENSIÓN PULMONAR (HP) EN CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS (CC) DEL ADULTO

Definición de HP

Se define como hipertensión pulmonar (HP) una presión arterial pulmonar media (PAPm) ≥ 25 mm Hg, medida por cateterismo cardíaco. Ciertamente, si bien a través de la Ecocardiografía 2D-Doppler y el registro de la velocidad máxima de la insuficiencia tricuspídea (cuando existe), podemos calcular el gradiente de presiones entre ventrículo derecho (VD) y aurícula derecha (AD), e indirectamente, en ausencia de estenosis pulmonar, la presión arterial pulmonar (PAP) sistólica, es importante hacer énfasis en que para un correcto diagnóstico de la existencia de una HP se precisa un registro de presiones intracavitario.

Asimismo, es importante discernir entre el concepto hemodinámico de “HP”, es decir, como incremento de las cifras de presión en el árbol vascular pulmonar y el de “HP como entidad nosológica”, lo que conlleva la presencia de cambios anatómopatológicos a nivel de la vasculatura pulmonar.

La PAP depende de las resistencias vasculares pulmonares (RVP), pero también del gasto cardíaco pulmonar (GCp), según la fórmula:

$$\text{PAPm} = \text{RVP} \times \text{GCp}$$

Así pues, en situaciones en que el flujo pulmonar esté aumentado, las cifras de PAP pueden estar elevadas, sin que exista patología estructural en el árbol vascular pulmonar. Dicho concepto es muy importante, especialmente en el campo de las cardiopatías congénitas (CC) y obliga a valorar junto con la cifras de presión pulmonar, el GCp y a dar especial valor al cálculo de las RVP, las cuales se consideran elevadas cuando superan la cifra de 3 unidades Wood/m² o de 250 dinas.seg.cm⁻⁵/m².

Clasificación clínica de la HP (Diapositiva 1),

Esta clasificación¹ surgida de la reunión que el año 2008 tuvo lugar en Dana Point, es resultado de introducir pequeñas modificaciones a dos clasificaciones previas, fruto del 2º y 3º Congreso Mundial de Hipertensión Pulmonar que tuvieron lugar en Evian (año 1998)^{2,3} y Venecia (año 2003)⁴. Según esta clasificación existen cinco grupos principales.

1.- Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

- 2.- HP secundaria a patología cardíaca izquierda
- 3.- HP secundaria a neumopatías y/o hipoxemia
- 4.- HP secundaria a enfermedad trombotica y/o embólica crónica
- 5.- HP de mecanismo incierto o multifactorial

En cada uno de estos grupos se han agrupado distintas formas de HP que cursan con una clínica parecida y que comparten unas características anatomopatológicas y etiopatogénicas similares, y lo que quizás es más importante, unas pautas terapéuticas parecidas.

HP Y CARDIOPATÍA CONGÉNITA(CC)

En los países occidentales, se estima que la prevalencia de HAP asociada a una cardiopatía congénita se sitúa entre 1,6 y 12,5 casos por millón de adultos⁵.

En el campo de la HP asociada a una cardiopatía congénita, podemos distinguir:

1. HP asociada a CC con cortocircuito ya sea intracardiaco o extracardiaco, y en donde se ha producido una elevación de la presión pulmonar pre-capilar ($PCP \leq 15$ mm Hg), por lo que en la clasificación de Dana Point se encuadra dentro del primer grupo, es decir dentro del grupo de la HAP.

2. HP relacionada con patología a nivel de corazón izquierdo, en donde la elevación de la PCP es el elemento clave que ha inducido a la consiguiente elevación de la PAP, ya sea de tipo pasivo (gradiente transpulmonar o $PAPm - PCP < 12$ mm Hg) o reactivo (gradiente transpulmonar ≥ 12 mm Hg). Dicha HP se encuadraría dentro del grupo 2 de la clasificación de Dana Point, y dada su similitud con la HP secundaria patología del corazón izquierdo adquirida, no será incluida en esta revisión.

HP asociada a una CC con cortocircuito

Fisiopatología

El aumento de flujo y presión ocasiona un exceso de estrés tangencial o de cizallamiento (señales mecánicas) en el árbol vascular pulmonar que van a conducir a

una serie de cambios en sus paredes, los cuales, en gran parte, pueden explicarse como resultado de una disfunción de las células endoteliales, de las células de músculo liso, y una alteración del funcionalismo plaquetar.

Clasificación de las CC con cortocircuito sistémico-pulmonar, en relación con el desarrollo de HAP

Como hemos citado previamente, la presencia de un cortocircuito sistémico-pulmonar puede ser el detonante para el desarrollo de una vasculopatía arterial pulmonar, pero hay una serie de factores, sin duda claves en la etiopatogenia, evolución, y pronóstico de la patología que estudiamos:

- Localización del cortocircuito: Pre-tricuspídeos o post-tricuspídeos.
- Tamaño del cortocircuito y grado de hiperaflujo pulmonar.
- Dirección del cortocircuito. Si el flujo a través del cortocircuito es izquierda-derecha, derecha-izquierda o bidireccional.
- Posible corrección quirúrgica (o por vía percutánea) de la anomalía; edad en la que se ha llevado a cabo y resultado de la misma o estado de la corrección.
- Anomalías intracardíacas o extracardíacas asociadas. La asociación, a la comunicación sistémico-pulmonar, de alteraciones anatómicas en el circuito menor, como puede ser la ausencia de una arteria pulmonar principal o la presencia de patología del corazón izquierdo, son, sin duda, factores que favorecerán el desarrollo de HP.
- Susceptibilidad individual, incluyendo determinadas alteraciones genéticas. Así, por ejemplo, debemos recordar la especial susceptibilidad de los pacientes con síndrome de Down al desarrollo de una vasculopatía arterial pulmonar.

Ciertamente, dependiendo de la presencia, participación, asociación, etc. de los factores citados previamente, podemos establecer cuatro situaciones hemodinámicas (Diapositiva 2):

- 1) HP con conexiones sistémico-pulmonares pequeñas
- 2) HP después de cirugía correctora (cortocircuito residual pequeño o inexistente)

- 3) HP con conexión sistémico-pulmonar moderada/grande y cortocircuito izquierda-dcha, y en donde es clave valorar la posible indicación de cierre, a través del cálculo de las RVP, de la práctica de un test vasodilatador agudo o de la oclusión, con balón, del defecto.
- 4) Conexión sistémico-pulmonar con RVP elevadas y cortocircuito derecha-izquierda o bidireccional (Síndrome de Eisenmenger)

SINDROME DE EISENMENGER (S.E.)

En el año 1897, Eisenmenger⁶ describió un paciente con cianosis y disnea desde la infancia, que murió de hemoptisis a los 32 años de edad. En la autopsia se observó una comunicación interventricular (CIV) y una vasculopatía arterial pulmonar severa. En 1958, Wood⁷ utilizó la denominación de "complejo de Eisenmenger" para definir la entidad caracterizada por RVPs elevadas con cortocircuito bidireccional o invertido a través de una CIV; apuntó que poco importaba el nivel donde se producía el cortocircuito y sugirió ampliar el término al de "Síndrome de Eisenmenger", e incluir todos los defectos cardíacos congénitos con comunicación sistémico-pulmonar y RVPs elevadas, con el consiguiente cortocircuito bidireccional o invertido.

Fisiopatología

Como hemos indicado previamente, la presencia de un defecto no restrictivo con el consiguiente hiperaflujo pulmonar y transmisión de presiones sistémicas al circuito menor conduce a una serie de cambios en la microcirculación pulmonar (hipertrofia de la media, proliferación y fibrosis de la íntima, hiperplasia de la adventicia, trombosis "in situ", lesiones plexiformes y arteritis necrotizante), indistinguibles histológicamente de los observados en otros tipos de HAP, como puede ser la HAPI, y que condicionan un aumento de las RVPs, con la progresiva reducción del cortocircuito izquierda-derecha y subsiguiente inversión del mismo. De una situación de hiperaflujo pulmonar se pasa a una entidad con isquemia pulmonar; aparece hipoxemia arterial, progresiva eritrocitosis, y cianosis⁸ (Diapositiva 3).

Epidemiología y Clasificación

El S.E. es la causa más frecuente de CC cianótica en adultos y aunque los datos sobre prevalencia varían según diferentes estudios, podríamos decir que se sitúa alrededor del 1-2% de todas las CC⁹.

Pronóstico

Los pacientes con un S.E. tienen mejor pronóstico que el resto de enfermos con otros tipos de HAP¹⁰ (Diapositiva 4). La existencia de un defecto con capacidad para descargar las cavidades derechas, permite que la clínica de congestión venosa aparezca tardíamente, a la vez que el gasto cardíaco sistémico se pueda mantener hasta fases avanzadas; todo ello a expensas de un cortocircuito derecha-izquierda, y por lo tanto, de una hipoxemia arterial y cianosis. Por otra parte, el VD del paciente con S.E., especialmente cuando el defecto es post-tricuspídeo, suele mostrar un grado de hipertrofia importante, fruto de una sobrecarga de presión mantenida a lo largo de muchos años; no se ha producido la regresión postnatal de la hipertrofia del VD, por lo que éste se asemeja al del corazón fetal. Posiblemente ello sea una de las causas por las que soporten mejor la sobrecarga de presión¹¹.

La muerte suele relacionarse con la presencia de una progresiva insuficiencia cardíaca y bajo gasto, o presentarse de forma súbita, posiblemente como consecuencia de un fenómeno arrítmico. Otras causas pueden ser: hemoptisis, abscesos cerebrales, fenómenos tromboembólicos, complicaciones de una cirugía extracardiaca, de un embarazo y parto, etc., si bien, en los estudios más recientes se observa que aunque todos estos eventos persisten como causa de morbilidad, su impacto en la mortalidad global ha disminuido. En concordancia con todo ello, la mayoría de marcadores de mal pronóstico son expresión de una alteración del funcionalismo cardíaco, como pueden ser signos de congestión venosa, presión de AD elevada, función VD deprimida, o, bien son signos premonitorios de una posible muerte súbita, como puede ser los antecedentes de palpitaciones, la detección de arritmias supraventriculares, la duración del QRS, y/o el alargamiento del intervalo QTc. Otros marcadores, sin duda relacionados con los anteriores, son: una hipoxemia severa ($\text{Sat O}_2 < 85\%$), una clase funcional de la NYHA elevada, una menor edad en el momento de la presentación de los síntomas, la presencia de síncope y/o hemoptisis (no confirmados en algunos estudios), cifras de creatinina

elevadas, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipopotasemia, y la asociación con síndrome de Down^{12,13,14}.

Control y Tratamiento

No podemos equiparar el tratamiento del paciente con una CC y RVPs elevadas al del paciente con otros tipos de HAP, ya que la clínica y el pronóstico son totalmente diferentes. Es importante conocer la enfermedad, sus manifestaciones y posibles complicaciones y evitar aquellas situaciones de riesgo o tratamientos erróneos que puedan repercutir en la evolución del paciente. En cualquier caso, no nos vamos a referir al manejo propio de cualquier tipo de cardiopatía congénita cianótica, sino que vamos a centrarnos en el tratamiento propio de la HP, si bien en el contexto del paciente con síndrome de Eisenmenger.

Tomando como punto de referencia las guías de práctica clínica recientemente publicadas¹⁵, comentaremos los puntos divergentes o al menos aquellos sobre los que todavía existen dudas en cuanto a su aplicación a los enfermos con una vasculopatía arterial pulmonar asociada a una CC con cortocircuito, y la información existente (todavía bastante escasa) sobre el tratamiento con los nuevos fármacos recientemente introducidos en el arsenal terapéutico de la HAP, aplicados a este tipo de enfermos.

Un primer tema de debate serían los anticoagulantes orales. La indicación del tratamiento con dichos fármacos en los pacientes con HAP se basa fundamentalmente en dos trabajos previos^{16,17}, que si bien son ensayos no randomizados y/o retrospectivos demostraron un aumento de la supervivencia de los enfermos tratados; no obstante, un apartado especial lo constituyen los enfermos con S.E., en los si bien se ha demostrado la existencia de trombos, no sólo en las arterias pulmonares proximales (Diapositiva 5), sino, incluso, en las ramas distales del árbol vascular pulmonar, también se conoce su tendencia al sangrado, siendo una de las causas de morbilidad e incluso de mortalidad de estos enfermos. Así pues, actualmente no existe un consenso en cuanto al tratamiento con anticoagulantes orales en el S.E, los cuales, posiblemente estarían indicados en los pacientes sin antecedentes de sangrado, con trombos objetivados en las arterias pulmonares, y con un objetivo de INR entre 1,5 y 2,5.

Otro tema de debate es la oxigenoterapia. Su indicación está aceptada en pacientes con HAP y saturación arterial de O₂ < 90%, pero es dudosa en pacientes con S.E en los

que la hipoxemia está básicamente en relación con la presencia de un cortocircuito veno-arterial.

En relación a los antagonistas del Calcio no existen datos apoyando que su administración sea beneficiosa en pacientes adolescentes y /o adultos con síndrome de Eisenmenger. En cambio, dado que pueden disminuir las resistencias sistémicas por debajo de las RVP, su administración es peligrosa; pueden aumentar el cortocircuito derecha-izquierda, con el consiguiente incremento de la hipoxemia.

En cuanto a los nuevos fármacos de los que disponemos desde hace pocos años para el tratamiento de la HAP: a) análogos de las prostaciclina (epoprostenol, iloprost, treprostinil, beraprost); b) inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (sildenafil, tadalafilo); c) antagonistas de los receptores de la endotelina (bosentán, ambrisentán), existen relativamente pocos trabajos en los que se haya evaluado su utilidad en el síndrome de Eisenmenger. El bosentán es el único que posee un estudio prospectivo, randomizado y controlado con placebo en este tipo de pacientes (BREATHE-5)¹⁸. En dicho estudio se incluyeron 54 pacientes con S.E. y en CF III de la NYHA: 17 fueron tratados con placebo y 34 con bosentan, a lo largo de 16 semanas. Se observó una mejoría en el test de la marcha de 6 minutos y en la clase funcional, a la vez que una reducción de las RVP, y lo que es importante, y que concuerda con estudios previos, no se observó una disminución en la saturación arterial de O₂, dato clave y uno de los interrogantes más importantes ante la administración de fármacos con capacidad vasodilatadora, y consecuentemente hipotensora, sistémica. Dicho beneficio se mantuvo en el estudio de extensión a 40 semanas de tratamiento¹⁹.

Finalmente, disponemos del trasplante de corazón-pulmón o de pulmón con corrección de la cardiopatía, pero con resultados todavía poco esperanzadores (Diapositiva 6).

¹ Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009;54: Suppl. 1, S43-S54.

² Rich S, Rubin LJ, Abenhail L, et al. Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension (Evian, France, September 6-10, 1998). The World Health Organization publication via the Internet. Available at: <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>

³ Fishman AP. Clinical classification of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med*, 2001;22:385-391

-
- ⁴ Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti iG, Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*,2004;43:5S–12S.
- ⁵ Galie N, Manes A, Palazzini M et al. Management of Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Systemic-to-Pulmonary Shunts and Eisenmenger's Syndrome. *Drugs*, 2008;68:1049-1066.
- ⁶ Eisenmenger V. Die angeborenen Defekte der Kammerscheidewände des Herzens. *Zeitschr Klin Med*, 1897;32:(Supplement):1-28.
- ⁷ Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *BMJ*, 1958; Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *BMJ*, 1958;46:755-62.
- ⁸ Vongpatanasin W, Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. The Eisenmenger Syndrome in Adults. *Ann Int Med*, 1998;128(9):745-55.
- ⁹ Bouzas B, Gatzoulis M. Hipertensión arterial pulmonar en adultos con cardiopatía congénita. *Rev Esp Cardiol*, 2005;58(5): 465-9.
- ¹⁰ McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL , Abman SH , McCrory DC, Fortin T, and Ahearn G. Prognosis of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2004;126:78S-92S.
- ¹¹ Hopkins WE, Waggoner AD. Severe Pulmonary Hypertension Without Right Ventricular Failure: The Unique Hearts of Patients With Eisenmenger Syndrome. *Am J Cardiol*, 2002;89:34-8.
- ¹² Oya H, Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, Sakamaki F, Kyotani S, Sato N, Nakanishi N, Miyatake K. Poor prognosis and related factors in adults with Eisenmenger syndrome. *Am Heart J*, 2002;143:739-44.
- ¹³ Daliento L, Somerville P, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G, Stone S. Eisenmenger Syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J*, 1998;19:1845-55.
- ¹⁴ Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, Kaya MG, Naghotra US, Uebing A, Harries C, Goktekin O, Gibbs JS, Gatzoulis MA. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J*, 2006;27(14):1737-42.
- ¹⁵ Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*, 2009;34(6):1219-63.
- ¹⁶ Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: Natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70: 580-7.
- ¹⁷ Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*,1992;327: 76-81.
- ¹⁸ Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A, et al. Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators . Bosentan Therapy in Patients With Eisenmenger Syndrome: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Circulation*,2006;114:48-54.
- ¹⁹ Gatzoulis MA, Beghetti M, Galie N, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open label extension study. *Int J Cardiol*,2008;127:27-32.



1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Idiopática

Hereditaria: BMPR2, ALK-1, Desconocida

Inducida por fármacos o tóxicos

Asociada a:

- Enfermedades del tejido conectivo
- HIV
- Hipertensión portal
- **Cardiopatías congénitas (cortocircuito)**
- Esquistosomiasis
- Anemia hemolítica crónica

Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar

4th World Symposium
on Pulmonary Hypertension
Dana Point, 2008

2. HP SECUNDARIA A PATOLOGÍA CARDÍACA IZQUIERDA

3. HP SECUNDARIA A NEUMOPATÍAS Y/O HIPOXEMIA

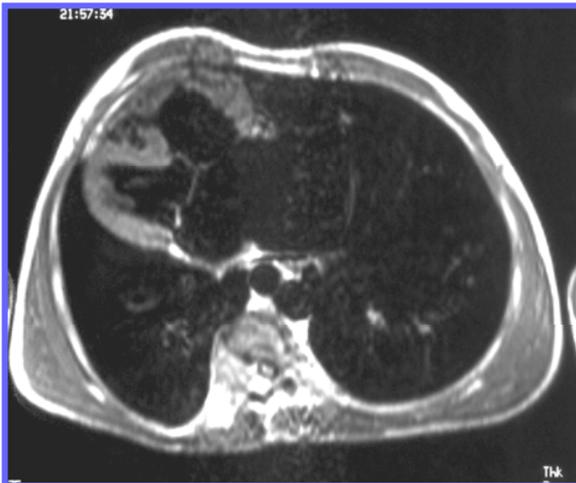
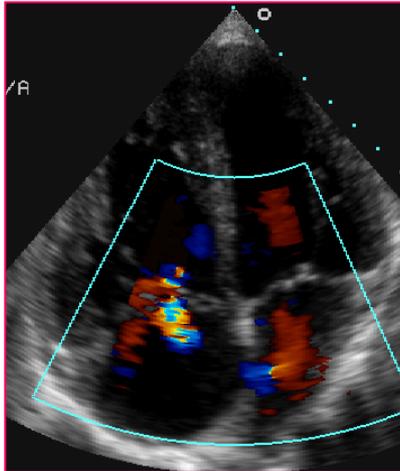
4. HP SECUNDARIA A ENF. TROMBÓTICA Y/O EMBÓLICA CRÓNICA

5. HP DE MECANISMO INCIERTO O MULTIFACTORIAL



HAP Y CORTOCIRCUITOS SISTÉMICO-PULMONARES

CLASIFICACIÓN CLÍNICA



- HP con conexiones sistémico-pulmonares pequeñas
- HP después de cirugía correctora (cortocircuito residual pequeño o inexistente)
- HP con conexión sistémico-pulmonar moderada/grande y cortocircuito izquierda-dcha
- Conexión sistémico-pulmonar con RVP elevadas y cortocircuito derecha-izquierda o bidireccional (Síndrome de Eisenmenger)



Síndrome de Eisenmenger

Cortocircuito sistémico-pulmonar

Hiperaflujo pulmonar/Incremento de la PAP (*)

Disfunción endotelial / Remodelado vascular

Lesión vascular pulmonar irreversible

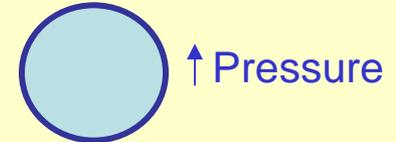
Aumento de las resistencias vasculares pulmonares

Inversión del cortocircuito ⇒ Dcha-Izqda

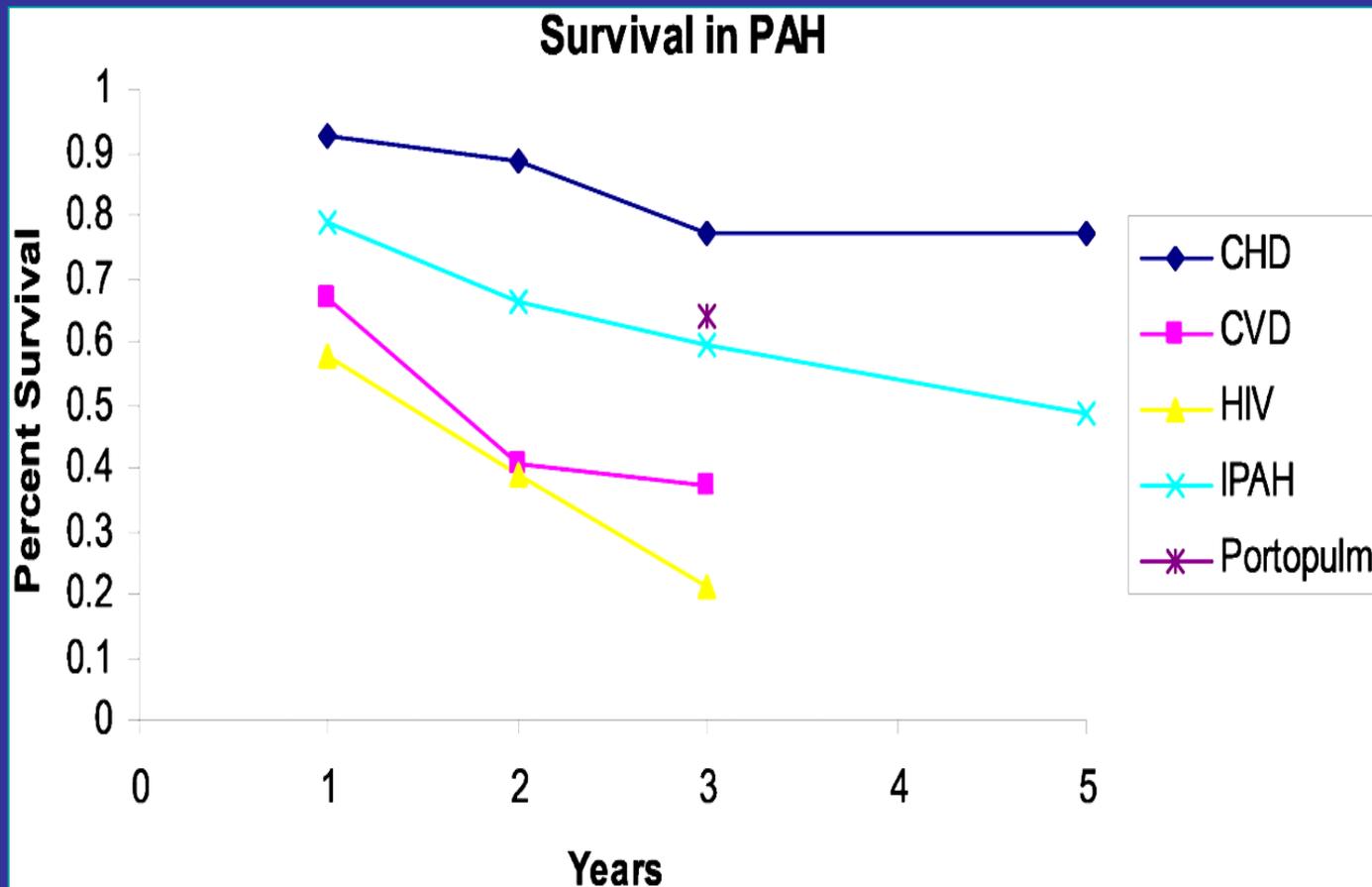
Hipoxemia/Eritrocitosis



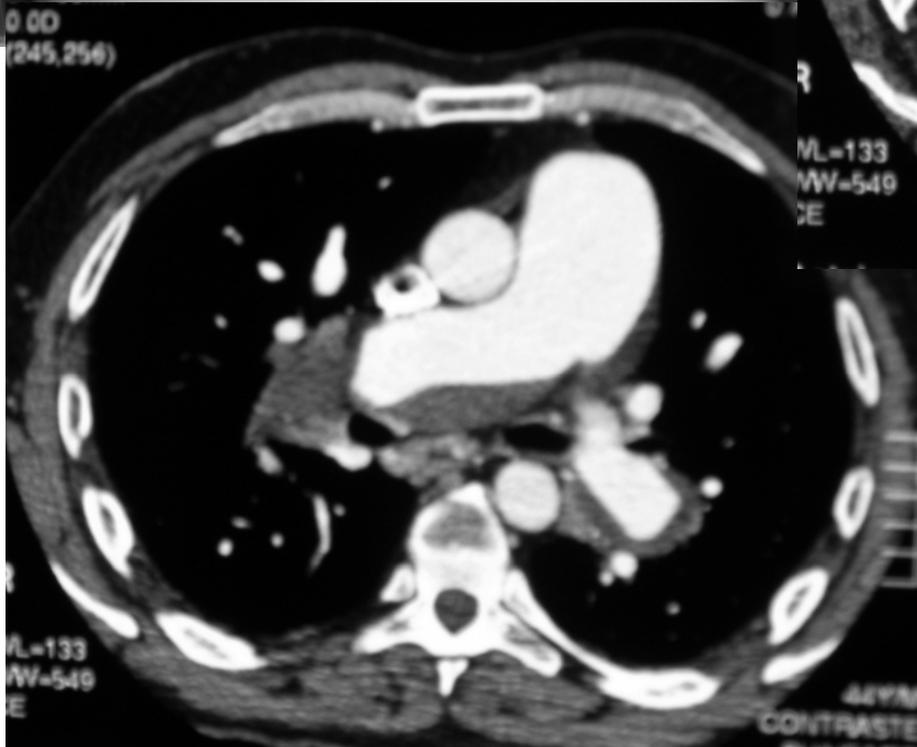
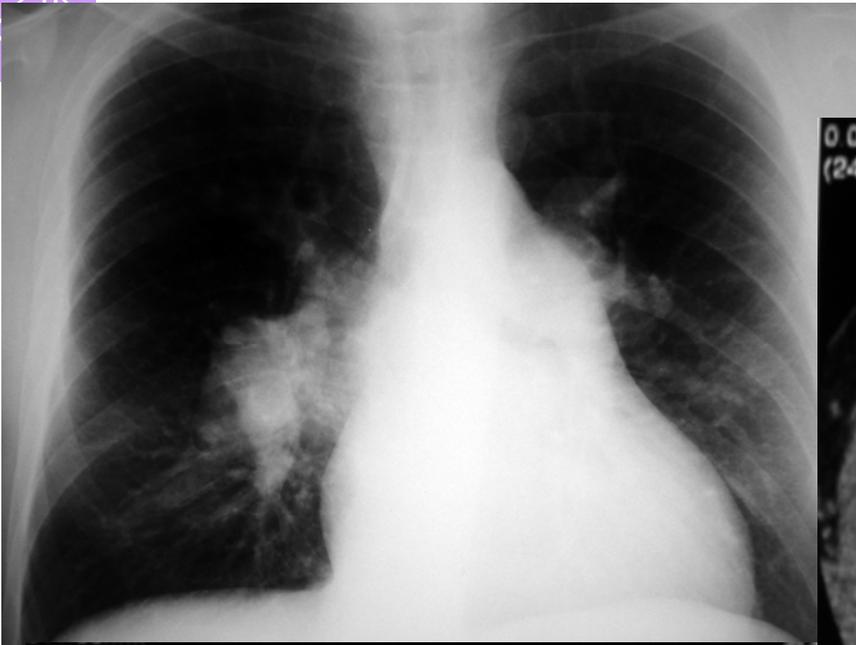
Shear stress



Circumferential stretch



McLaughlin VV, et al.
Chest, 2004; 126: 78S-92S

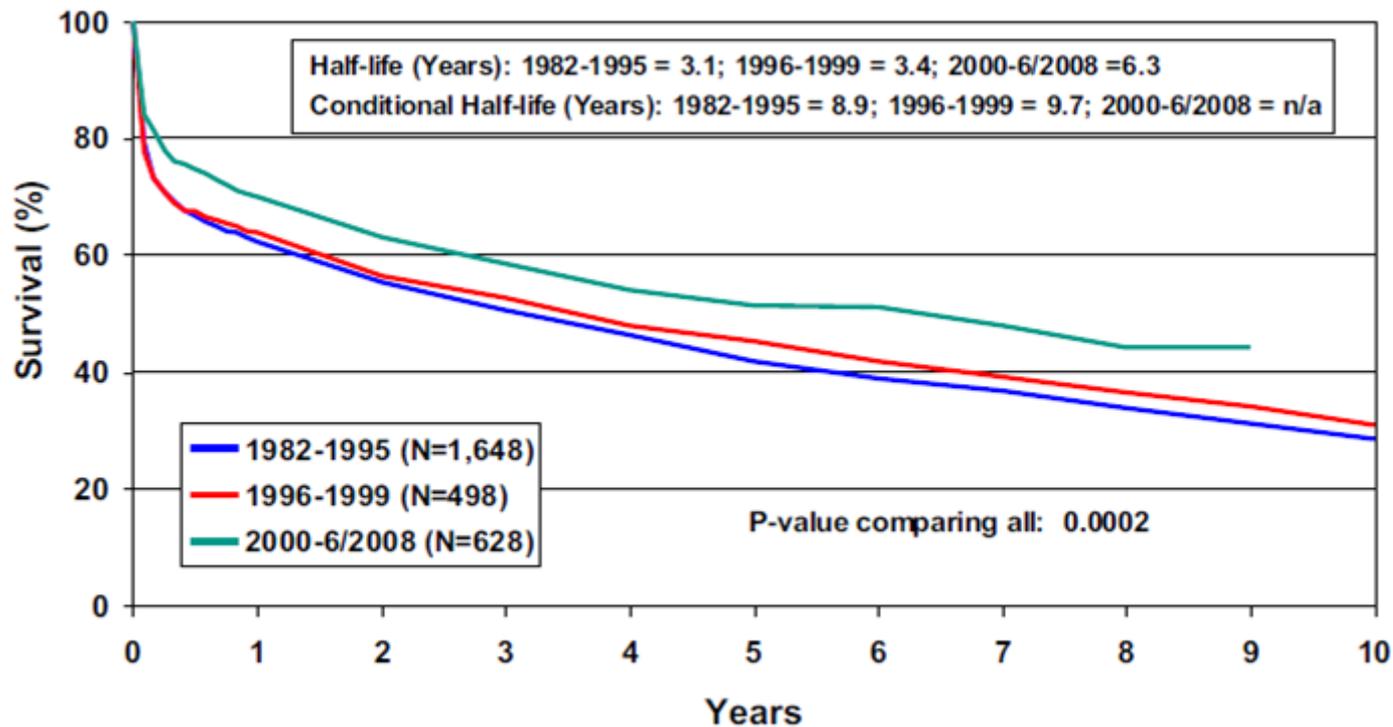


CIA + HAP
S. Eisenmenger
(Varón de 42 años)



HEART-LUNG TRANSPLANTATION

Kaplan-Meier Survival for All Ages (Transplants: January 1982 - June 2008)



ISHLT