



SOCIEDAD  
COLOMBIANA  
DE CARDIOLOGÍA Y  
CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

# Revista Colombiana de Cardiología

[www.elsevier.es/revcolcar](http://www.elsevier.es/revcolcar)



## ARTICULO ESPECIAL

# Hipertensión pulmonar en cardiopatías congénitas del adulto



Luz Adriana Ocampo-Aristizábal\*, Margarita María Zapata-Sánchez,  
Luis Horacio Díaz-Medina y Rafael Lince-Varela

Grupo Cardiopatías Congénitas del Adulto – Clínica CardioVID, Medellín, Colombia

Recibido el 28 de octubre de 2016; aceptado el 5 de julio de 2017  
Disponible en Internet el 1 de septiembre de 2017

### PALABRAS CLAVE

Cardiopatías congénitas;  
Hipertensión arterial pulmonar;  
Síndrome de Eisenmenger;  
Defectos septales ventriculares;  
Defecto septal atrial;  
Cortocircuitos pretricuspidéos;  
Cortocircuitos postricuspidéos;  
Cirugía correctiva;  
Cortocircuitos sistémico-pulmonares

### KEYWORDS

Congenital heart disease;  
Pulmonary arterial hypertension;  
Eisenmenger syndrome;

**Resumen** La hipertensión arterial pulmonar se encuentra comúnmente en adultos con cardiopatías congénitas. De acuerdo con el tipo de defecto, el momento de la corrección y la repercusión hemodinámica será la magnitud del compromiso y a su vez, un determinante esencial en la posibilidad de realizar manejo correctivo en aquellos pacientes diagnosticados de manera tardía. Se hizo una revisión de la información disponible en cuanto a la clasificación, el diagnóstico y el manejo de acuerdo con la posibilidad de intervención, el tratamiento general y el uso de vasodilatadores pulmonares, con énfasis en las recomendaciones especiales para el manejo de los pacientes con síndrome de Eisenmenger.

© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Pulmonary hypertension in adults with congenital heart diseases

**Abstract** Pulmonary arterial hypertension is commonly found in adults with congenital heart diseases. The magnitude of the compromise will depend on the type of defect, the time of the correction, and the haemodynamic repercussion, and, in turn will be an essential determining factor in the possibility of performing corrective management in those patients with delayed diagnoses. A review is presented on the information available as regards the classification, diagnosis, and management depending on the possibility of intervention, the general treatment,

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [locampo@vid.org.co](mailto:locampo@vid.org.co) (L.A. Ocampo-Aristizábal).

Ventricular septal defects;  
Atrial septal defect;  
Pretricuspid short-circuits;  
Posttricuspid short-circuits;  
Corrective surgery;  
Systemic-pulmonary short-circuits

and use of pulmonary vasodilators, with an emphasis on the special recommendations for the management of patients with Eisenmenger syndrome.

© 2017 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La hipertensión arterial pulmonar asociada a la enfermedad cardíaca congénita, es un tipo de hipertensión arterial pulmonar con características y pronóstico diferentes a la debida a otras etiologías, que requiere manejo en centros con experiencia en el tratamiento de pacientes adultos con cardiopatías congénitas e hipertensión pulmonar.

Todos los defectos congénitos cardíacos en los cuales existen comunicaciones grandes intra- o extracardiacas, llevan a una sobrecarga de presión y volumen de la circulación pulmonar, lo cual favorece el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar, con menos probabilidad de ocurrir cuando la corrección se realiza de manera temprana en la infancia<sup>1,2</sup>.

En la actualidad se observa un crecimiento continuo de la población de pacientes adultos con cardiopatías congénitas, a una tasa aproximada del 5% por año<sup>3</sup>. En Estados Unidos se calcula que hay más de un millón de adultos con cardiopatías congénitas, con un porcentaje estimado del 10% con hipertensión arterial pulmonar, alcanzando un 30% entre aquellos con defectos no corregidos<sup>4</sup>, de los cuales un 50% progresa a síndrome de Eisenmenger, una condición que se traduce en cortocircuito de derecha a izquierda, cianosis y compromiso multisistémico<sup>5</sup>. En los registros de hipertensión pulmonar del adulto del Reino Unido de 2012, la hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad cardíaca congénita fue responsable del 30,2% de los casos de hipertensión arterial pulmonar, cifra similar a la debida a las formas idiopáticas de hipertensión arterial pulmonar (33,6%) y un poco mayor que la de hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades del tejido conectivo (28,3%)<sup>2</sup>.

Aunque a la fecha en Colombia no se cuenta con datos estadísticos de pacientes cardiopatas congénitos adultos, dadas las condiciones geográficas, socioeconómicas y culturales puede presumirse que la población no corregida y por tanto el síndrome de Eisenmenger, representan un número importante entre los pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad cardíaca congénita. Por consiguiente, es indispensable identificar y tratar en forma adecuada a este grupo de pacientes para mejorar su calidad de vida y reducir la morbilidad y mortalidad, considerando manejo correctivo cuando aún sea posible.

## Clasificación

Los pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad cardíaca congénita, se pueden clasificar en cuatro grupos<sup>6,7</sup> (tabla 1).

La causa más común de hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad cardíaca congénita son los defectos no corregidos con cortocircuitos sistémico-pulmonares ventriculares o de grandes arterias<sup>8,9</sup>, en los que existe un incremento en el flujo sanguíneo pulmonar con un nivel sistémico de presión que lleva a cambios proliferativos en la arquitectura pulmonar y produce un incremento severo en la resistencia vascular pulmonar (RVP) que con frecuencia finaliza en inversión del cortocircuito (síndrome de Eisenmenger)<sup>1</sup>. En 1958, Wood describió el síndrome de Eisenmenger como una hipertensión arterial pulmonar con presión de la arteria pulmonar a niveles sistémicos atribuible a RVP mayor a 10 unidades Wood (UW) y consecuente cortocircuito invertido o bidireccional ventricular o de las grandes arterias, lo cual refirió como cortocircuitos centrales<sup>1</sup>.

El factor etiológico más importante para presentar hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad cardíaca congénita es la presión más que el flujo, de ahí que los cortocircuitos sistémico-pulmonares grandes pretricuspidéos, sean típicamente lesiones de baja presión, que con menor probabilidad se traducirán en hipertensión arterial pulmonar. Cuando estas lesiones terminan en hipertensión arterial pulmonar, ésta generalmente ocurre de manera tardía en la vida<sup>10</sup>. Según datos de los registros CONCOR y Danés, el riesgo de desarrollar hipertensión arterial pulmonar es del 7% en los defectos septales atriales (DSA), del 11% en los defectos septales ventriculares (DSV) y del 41% en los defectos septales atrioventriculares (DSAV). Los pacientes con DSV tienen riesgo dos veces mayor de presentar síndrome de Eisenmenger que quienes tienen DSA<sup>8</sup>, pero aquellos con lesiones pretricuspidéas que desarrollan síndrome de Eisenmenger tienen peor pronóstico y malos resultados, hecho que fue confirmado en el registro español REHAP, en el que se encontró una mortalidad 2,6 veces mayor en quienes tenían lesiones pretricuspidéas (DSA) en comparación con aquellos con cortocircuitos posttricuspidéos, presentando un fenotipo más agresivo que el síndrome de Eisenmenger, con una tasa de deterioro más rápida y un panorama peor, simulando una hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPi)<sup>11-13</sup>.

**Tabla 1** Fenotipos y características clínicas de la hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad cardiaca congénita

**Grupo 1: síndrome de Eisenmenger**

Defectos grandes intra- o extracardiacos  
Cortocircuito invertido o bidireccional  
Aumento severo de la RVP  
Cianosis, eritrocitosis y compromiso multiorgánico

**Grupo 2: cortocircuitos sistémico-pulmonares**

Defectos moderados a grandes  
Incremento leve a moderado de la RVP  
Cortocircuito de izquierda a derecha  
Cianosis no presente en reposo

**Grupo 3: hipertensión arterial pulmonar**

*coincidental/asociada a pequeños defectos*  
Marcado aumento de la RVP en presencia de pequeños defectos cardiacos (DSA <2 cm y DSV <1 cm)  
Defectos que no son responsables de la RVP elevada  
Cuadro clínico similar a hipertensión arterial pulmonar idiopática

**Grupo 4: hipertensión arterial pulmonar luego de cirugía cardiaca correctiva**

Cardiopatía congénita reparada  
Hipertensión pulmonar que persiste luego de cirugía  
Hipertensión pulmonar que reaparece o se desarrolla meses a años luego de la cirugía  
No hay defectos residuales significativos o secuelas de cirugías previas

Modificado de Simonneau, et al<sup>6,7</sup>. RVP: resistencia vascular pulmonar, DSA: defecto septal atrial, DSV: defecto septal ventricular, HAP: hipertensión arterial pulmonar, HAPi: hipertensión arterial pulmonar idiopática.

En los pacientes con cortocircuitos posttricuspidales la hipertensión arterial pulmonar está presente desde antes del nacimiento, de modo que el ventrículo derecho está "acostumbrado" a una poscarga elevada. En contraste, en los pacientes con cortocircuitos atriales, el ventrículo derecho se vuelve una bomba de volumen de pared delgada al nacimiento, hasta que de manera tardía en la vida hay un incremento en la RVP que lo desafía a volverse una bomba de alta presión<sup>14</sup>. En tales casos el ventrículo derecho está mal adaptado, comportándose como el ventrículo derecho de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, con dilatación temprana y falla<sup>11</sup>.

Otros subtipos de cardiopatías congénitas asociadas con un riesgo incrementado de desarrollar hipertensión arterial pulmonar incluyen defectos cardiacos reparados y defectos pequeños restrictivos teóricamente no significativos desde el punto de vista hemodinámico. Estos defectos pequeños en presencia de hipertensión arterial pulmonar se consideran lesiones coincidentes. En este tipo la hipertensión arterial pulmonar es usualmente severa y puede comportarse similar a la hipertensión arterial pulmonar idiopática en cuanto a fisiología, respuesta al tratamiento y resultados a largo plazo<sup>15</sup>.

Cuando se realiza el cierre tardío de los cortocircuitos, en especial cuando son lesiones posestenóticas, los pacientes pueden continuar con hipertensión arterial pulmonar a pesar de la corrección exitosa, como ocurre en el caso de DSV, ven-

tana aortopulmonar y *ductus* arterioso persistente (DAP), o puede desarrollarse de manera tardía en la vida, aun cuando la intervención de la lesión se realizó en la infancia y en ausencia de defectos residuales hemodinámicamente significativos. Este grupo de pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad cardiaca congénita postquirúrgica, tienen tasas de supervivencia menores que su contraparte de pacientes con síndrome de Eisenmenger, con el pronóstico de todos los tipos de hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad cardiaca congénita<sup>11,13</sup>.

Un grupo particular son los pacientes llevados a procedimientos de *switch* atrial paliativo (reparación de Mustard o Senning) y/o cirugías correctivas en la infancia para D-transposición de grandes arterias (DTGA), los cuales parecen tener un riesgo aumentado de desarrollar hipertensión arterial pulmonar, sin una causa clara, ya que la mayoría de estas reparaciones se lleva a cabo en las primeras semanas de vida. Es posible que la enfermedad vascular pulmonar esté presente en un subgrupo de pacientes antes del reparo quirúrgico, lo cual puede ocurrir hasta en un 10% de los casos<sup>16,17</sup>.

No es raro que el paciente con hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad cardiaca congénita con malformaciones "ocultas" como DAP, defectos tipo seno venoso, drenaje venoso anómalo parcial o ventanas aortopulmonares, sea mal diagnosticado como hipertensión arterial pulmonar idiopática<sup>2</sup>.

La circulación tipo Fontan tiene una consideración fisiológica importante. Esta alteración anatómica, independiente de la reconstrucción quirúrgica, se basa en un flujo venoso sistémico pasivo entregado a baja presión (no hay una bomba subventricular pulmonar) para suplir adecuadamente la circulación pulmonar. En estos pacientes, un incremento marginal en la presión arterial pulmonar o cambios adversos en la RVP pueden alterar dramáticamente el circuito y llevar a una cascada de secuelas clínicas desfavorables<sup>2</sup>. Pese a las secuelas potenciales, los criterios para hipertensión pulmonar/hipertensión arterial pulmonar en estos pacientes comúnmente no se basan en la definición hemodinámica clásica, ya que la presión arterial pulmonar no puede ser muy alta<sup>14</sup>. Estos pacientes pueden tener lechos vasculares pulmonares anormales, así como respuesta subóptima a las terapias vasculares pulmonares, y requieren manejo agresivo para mejorar la descompensación clínica<sup>14</sup>.

Mientras la enfermedad vascular pulmonar en hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad cardiaca congénita no difiere en cuanto a los hallazgos histológicos comparados con la hipertensión arterial pulmonar idiopática u otras formas de hipertensión arterial pulmonar, hay diferencias importantes en lo referente a la fisiopatología y al manejo<sup>2</sup>.

Aunque en el síndrome de Eisenmenger usualmente se presenta un compromiso multisistémico y hay menor expectativa de vida que en los pacientes con cardiopatías congénitas sin hipertensión arterial pulmonar, su pronóstico es mejor en comparación con los pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, tienen mejores tasas de supervivencia, que alcanzan hasta la cuarta a quinta década de la vida y, en muchos casos, mejor calidad de vida<sup>2</sup>.

## Síndrome de Eisenmenger

La característica más relevante del síndrome de Eisenmenger, que lo diferencia de otros tipos de hipertensión arterial pulmonar, es la presencia de cianosis severa de larga duración, con sus efectos sistémicos subsecuentes y complicaciones potenciales (tabla 2).

La cianosis en el síndrome de Eisenmenger es el reflejo del cortocircuito de derecha a izquierda, que ocurre debido a la elevación de la RVP y al aumento de la presión ventricular derecha, aunque también ayuda a mantener el gasto cardiaco con el ejercicio<sup>18</sup>. La cianosis conlleva cambios hematológicos significativos, incluyendo eritrocitosis secundaria, trombocitopenia y en ocasiones leucopenia<sup>19</sup>. La eritrocitosis secundaria es un mecanismo compensatorio cuyo objetivo es aumentar la capacidad de transporte de oxígeno para maximizar la entrega de oxígeno a los tejidos dada la cianosis<sup>2</sup>.

La cianosis crónica en el síndrome de Eisenmenger también lleva a anormalidades significativas en la coagulación, lo cual puede tener implicaciones clínicas. Existe riesgo aumentado de trombosis dentro de las arterias pulmonares centrales. Los pacientes con síndrome de Eisenmenger tienen al mismo tiempo, mayor riesgo de sangrado, como epistaxis, menorragia y hemoptisis, lo cual generalmente es autolimitado, pero en ocasiones puede ser amenazante para la vida<sup>2</sup>. Por lo anterior, en la actualidad no hay un consenso en cuanto a la anticoagulación rutinaria, aunque muchos pacientes pueden requerirla por otras indicaciones (embolia pulmonar, arritmias, etc.). No es infrecuente la presencia de hiperuricemia, con crisis gotosa asociada y riesgo incrementado de litiasis, arritmias y absceso cerebral. En estos pacientes se requiere el uso de profilaxis para endocarditis bacteriana y vacunación contra neumococo e influenza<sup>5,14</sup>.

## Diagnóstico

El diagnóstico de enfermedad vascular pulmonar requiere especial atención y experticia en hipertensión arterial pulmonar-enfermedad cardiaca congénita. En pacientes con grandes cortocircuitos postricúspides, el diagnóstico de síndrome de Eisenmenger puede confirmarse sólo con ecocardiografía: la cianosis en reposo o inducida por el ejercicio, con cortocircuito bidireccional de baja velocidad a través de un DSV grande, en ausencia de estenosis pulmonar, puede ser suficiente para indicar la presencia de niveles sistémicos de presión arterial pulmonar<sup>2</sup>. Sin embargo, ante DSA o cortocircuitos de izquierda a derecha, es indispensable el cateterismo cardiaco para el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar a fin de guiar el manejo. Cuando existe un cortocircuito grande de izquierda a derecha, la estimación precisa de la RVP llega a ser esencial ya que el incremento en el flujo pulmonar por el cortocircuito puede causar un aumento significativo de la presión arterial pulmonar con poco o ningún aumento de la RVP<sup>20</sup>. Identificar hipertensión arterial pulmonar con base sólo en la presión arterial pulmonar media (PAPm) > 25 mm Hg y presión normal en la aurícula derecha, no es suficiente para establecer el diagnóstico de enfermedad vascular pulmonar en cardiopatía congénita<sup>9</sup>. En pacientes con DSA por el aumento del flujo pulmonar puede encontrarse elevación de la presión

arterial pulmonar, manteniendo RVP en rangos cercanos a lo normal, en cuyo caso se podrían considerar candidatos para cierre del defecto<sup>9,21</sup>. De manera inversa, los pacientes con flujo pulmonar muy bajo, incluyendo aquellos con circulación tipo Fontan (univentricular), pueden tener un aumento en la RVP mas no de la presión arterial pulmonar, y podrían beneficiarse de manejo para hipertensión arterial pulmonar<sup>2</sup>.

En paciente con fisiología univentricular, por las condiciones descritas del circuito, se considera hipertenso si existen RVP > 3 UW y un gradiente transpulmonar (GTP) mayor a 6. Estos datos son tomados de pacientes pediátricos debido a que el universo más grande de este tipo de fisiología se encuentra en este grupo poblacional<sup>22</sup>.

Frente a cortocircuitos es importante estimar el Qp:Qs, no sólo para calcular la RVP sino para cuantificar la magnitud de los mismos y así definir la posibilidad de corrección. Para este propósito, se usa el principio de Fick<sup>7</sup>. Nunca se deberían usar métodos por termodilución en pacientes con cortocircuitos intracardiacos. Finalmente, los estudios de vasorreactividad con vasodilatadores pulmonares como el óxido nítrico, deberían reservarse para los pacientes con hipertensión arterial pulmonar-enfermedad cardiaca congénita, en quienes se desea evaluar la posibilidad de corrección<sup>9,21,23</sup>. Aunque la vasorreactividad podría tener alguna implicación pronóstica en el grupo de pacientes con hipertensión arterial pulmonar-enfermedad cardiaca congénita, no hay datos del beneficio potencial de los antagonistas del calcio en aquellos con hipertensión arterial pulmonar-enfermedad cardiaca congénita, a diferencia del respaldo para su uso en HAPi<sup>7</sup>.

## Estrategias de manejo

La aproximación terapéutica de la hipertensión arterial pulmonar-enfermedad cardiaca congénita depende de la historia médica y quirúrgica, el estado clínico y el perfil hemodinámico. El objetivo del manejo puede ser de soporte, tratamiento con vasodilatadores e intervenciones con catéter y/o quirúrgicas.

El progreso en las técnicas quirúrgicas e intervencionistas en las recientes décadas, facilita hoy en día la corrección con bajo riesgo. Las lesiones hemodinámicamente significativas requieren manejo oportuno ya que las reparaciones tardías pueden ser perjudiciales para el paciente, en especial a largo plazo. No hay duda de que en los pacientes con síndrome de Eisenmenger, nunca deben cerrarse los defectos ya que el cortocircuito actúa como válvula aliviadora para el ventrículo derecho y el lecho vascular pulmonar, y ayuda a mantener el gasto cardiaco a través del cortocircuito de derecha a izquierda<sup>5</sup>. El éxito aparente del cierre y los buenos resultados a corto plazo (paciente vivo y sin cianosis), de ninguna manera son indicativos de pronóstico favorable a largo plazo, pues la enfermedad vascular pulmonar y la disfunción del ventrículo derecho usualmente progresan en las semanas, meses y años luego del cierre del cortocircuito<sup>13</sup>.

## Manejo general

Hay una serie de medidas generales, esenciales para mejorar la calidad de vida y los resultados en los pacientes

**Tabla 2** Diferencias entre síndrome Eisenmenger e hipertensión arterial pulmonar idiopática

	Hipertensión arterial pulmonar idiopática	Síndrome de Eisenmenger
<i>Respuesta del ventrículo derecho</i>		
Dimensión	Dilatación	Típicamente hipertrofia significativa en defectos postricuspidéos
Función	Deterioro rápido	Usualmente preservada, muy estable en el tiempo
Gasto cardíaco	Disminuido	Mantenido por el cortocircuito de izquierda a derecha
Vasorreactividad	Puede tener vasorreactividad	Vasorreactividad mínima o nula
<i>Cianosis</i>		
Prevalencia	Cuando hay bajo gasto o en presencia de FOP o DSA	Es la regla
Severidad	Rara vez severa en reposo	Leve a severa en reposo, severa con el esfuerzo
Efectos hematológicos	Excepcionales manifestaciones Déficit de hierro frecuente	Eritrocitosis secundaria común. Frecuente déficit de hierro. Generalmente trombocitopenia. Predisposición a sangrado y trombosis. Poca evidencia para uso de anticoagulación
Complicaciones sistémicas	No son comunes (tardíamente)	Comúnmente disfunción renal, gota, cálculos
Asociaciones genéticas/cromosómicas	Mutación BMPR2 en < 25%, baja penetrancia	Síndrome de Down
Percepción de limitación	Percepción normal de la limitación funcional	Usualmente subestimada por estar presente desde la infancia
Enfermedad valvular o del corazón izquierdo coexistente	Rara hasta que se presenta insuficiencia tricúspide	Común (DSAV, circulación univentricular)
Pronóstico	Supervivencia de pocos años tras el diagnóstico Progresión rápida, generalmente se benefician de trasplante	Supervivencia usualmente por décadas luego del diagnóstico Progresión lenta, frecuentes complicaciones sistémicas, enfermedad cardíaca completa

Modificada de Dimopoulos, et al.<sup>2</sup>. FOP: foramen ovale permeable.

con hipertensión arterial pulmonar-enfermedad cardíaca congénita, principalmente evitando los errores y abandonando terapias viejas deletéreas. El mito que los pacientes con síndrome Eisenmenger tienen una alta predisposición a complicaciones catastróficas debido a su elevada hiperviscosidad sanguínea, es ahora un reto. A diferencia de la policitemia *rubra vera*, los síntomas de hiperviscosidad y las complicaciones embólicas son raras en el síndrome de Eisenmenger<sup>2</sup>. A estos pacientes se les recomienda mantener una hidratación adecuada, evitar la inmovilización prolongada y diagnosticar y tratar el déficit de hierro. Las flebotomías, con el objetivo de disminuir los niveles de hemoglobina y hematocrito dentro de rangos normales (para pacientes no cianóticos), promueven el déficit de hierro y parecen incrementar, más que reducir, el riesgo de eventos cerebrovasculares<sup>5,24</sup>. Los pacientes con cardiopatía congénita cianozante, deberían ser tamizados para déficit de hierro, la cual es común incluso en ausencia de flebotomías, y precisan el inicio de reposición del mismo. Las flebotomías se reservan para aquellos con síntomas severos secundarios

a la hiperviscosidad, en ausencia de deshidratación o déficit de hierro, y deben realizarse sólo con prescripción de grupos especializados y con reposición adecuada de volumen. Todos los líquidos intravenosos (IV) y medicación IV deben administrarse cuidadosamente, con uso de filtros de aire para evitar la embolia paradójica de aire<sup>2,5</sup>.

La hipertensión arterial pulmonar afecta significativamente la capacidad de ejercicio y la calidad de vida. El ejercicio extenuante y los esfuerzos isométricos extremos debe desaconsejarse, pero se recomienda continuar la actividad física dentro de sus propias capacidades<sup>2,25</sup>. El uso de oxígeno continuo durante el día y la noche no está avalado por la evidencia y puede llevar a dependencia psicológica y desacondicionamiento físico por la limitación de la movilización; podría tener alguna utilidad el uso nocturno en aquellos pacientes con cortocircuito bidireccional<sup>2</sup>. Los vuelos comerciales no están contraindicados en los pacientes con síndrome de Eisenmenger y en la mayoría no se requiere el uso de oxígeno suplementario<sup>26</sup>.



El embarazo conlleva un riesgo excesivamente elevado de mortalidad materna y fetal (grupo IV de riesgo de la Organización Mundial de la Salud) y está contraindicado (mortalidad tres veces mayor)<sup>27</sup>; por tanto, se recomienda terminar la gestación en caso de presentarse. Se hace énfasis en la anti-concepción efectiva, incluso considerando doble método sobre todo en aquellas mujeres que reciben inhibidores de endotelina, especialmente bosentan, dada la interacción con los compuestos basados en progesterona. Se ha encontrado que los compuestos con estrógenos aumentan el riesgo de trombosis, por lo que se debería restringir su uso<sup>2</sup>.

Los procedimientos bajo anestesia general e incluso la sedación, conllevan alto riesgo de complicaciones en pacientes con síndrome de Eisenmenger, así que deberían evitarse en la medida de lo posible. Sin embargo, si son esenciales, se deberían practicar en cuarto nivel de atención, donde se disponga de anesthesiólogo cardiovascular y personal entrenado en el manejo de la hipertensión arterial pulmonar-enfermedad cardíaca congénita.

### Manejo específico

En los pacientes con hipertensión arterial pulmonar luego de cirugías correctivas y aquellos con defectos pequeños con hipertensión arterial pulmonar coincidentes, no hay indicación para manejo intervencionista o quirúrgico. Los pacientes con estas entidades tienen un comportamiento fisiológico similar al de la hipertensión arterial pulmonar idiopática, de ahí que también lo sea el tratamiento. Para confirmar la fisiología en aquellos pacientes con hipertensión arterial pulmonar secundaria a cortocircuitos de izquierda a derecha por defectos moderados a grandes, con secuelas de leve a moderada elevación de la RVP, se requiere un cateterismo cardíaco para evaluación hemodinámica y pruebas de vasorreactividad. Si es posible se debería intentar ocluir el defecto para evaluar las consecuencias hemodinámicas de un cierre potencial.

Con el resultado de la RVP se define el paso siguiente en el manejo. Si la RVP es menor de 2,3 UW o indexada (IRVP) < 4 UW/m<sup>2</sup>, es posible considerar el cierre del defecto. En caso de tener RVP >8 UW o IRVP > 4,6 UW/m<sup>2</sup> no se debería, en principio, optar por el cierre del defecto. En aquellos con valores intermedios, se evalúa cada caso y se define el beneficio teórico, ya que los resultados han sido contradictorios y aquellos con hipertensión arterial pulmonar residual luego de la corrección tienen un pronóstico más pobre, incluso peor que aquellos manejados médicamente, de modo que tal vez no sean buenos candidatos para cierre<sup>13</sup>. Una opción actual para este grupo de pacientes con valores intermedios es el inicio de manejo farmacológico para hipertensión arterial pulmonar y el reparo del defecto si hay caída de la RVP a niveles aceptables para realizarlo; esta propuesta está sustentada por reportes de casos, generalmente en pacientes con DSA<sup>12</sup> (tabla 3).

Los pacientes con DSA y disfunción ventricular izquierda sistólica o diastólica, deberían ser tratados con precaución, ya que el DSA descomprime la aurícula izquierda. En tales casos, la oclusión total del defecto puede llevar a aumento súbito en la presión venosa pulmonar y desarrollo de edema pulmonar. La oclusión con dispositivos fenestrados

**Tabla 3** Criterios sugeridos para cierre en pacientes con cortocircuitos sistémico-pulmonares<sup>7</sup>

RVP (UW)	IRVP (UW/m <sup>2</sup> )	Candidatos a cierre
< 2,3	< 4	Si
2,3-4,6	4-8	Decisión individual
> 4,6	> 8	No

El manejo intervencionista por hemodinámica, generalmente es posible en aquellos con DSA, DSV y DAP<sup>14</sup>.

o no realizar el cierre, es la opción más recomendable. La evaluación de la presión real de la aurícula izquierda, haciendo oclusión durante el estudio hemodinámico, es una alternativa a considerar para definir el impacto real<sup>2</sup>.

## Manejo con vasodilatadores pulmonares

### Síndrome de Eisenmenger

Las terapias avanzadas de hipertensión arterial pulmonar hoy en día se usan de manera rutinaria en este tipo de pacientes con el objetivo de mejorar la capacidad de ejercicio y, por consiguiente, la calidad de vida. Sin embargo, hay varios estudios que buscan específicamente terapias dirigidas para pacientes con síndrome de Eisenmenger que han permitido recomendar estos tratamientos. Se ha demostrado eficacia con el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, antagonistas del receptor de endotelina, análogos de la prostaciclina y agonistas del receptor IP.

Los resultados del BREATHE-5, primer estudio doble ciego, de asignación aleatoria, controlado con placebo en pacientes con síndrome de Eisenmenger por DSA o DSV, clase funcional III, demostró que el bosentan, un inhibidor de la endotelina, disminuía significativamente la RVP y mejoraba la capacidad de ejercicio a las 16 semanas, con extensión del beneficio vista hasta el año de seguimiento<sup>28</sup>. De igual forma, se han adelantado estudios con inhibidores de la fosfodiesterasa y tratamiento combinado con bosentan y sildenafil que demuestran beneficio hemodinámico y/o clínico<sup>29-31</sup>. El efecto benéfico de la terapia con vasodilatadores pulmonares parece mantenerse durante varios años, pese a que los datos iniciales indicaban pérdida de la eficacia luego del primer año<sup>31-33</sup>.

Así mismo, se ha reportado el uso de epoprostenol IV en pacientes con síndrome de Eisenmenger, con efectos hemodinámicos favorables y mejoría en la capacidad física generalmente a largo plazo, aunque las líneas centrales predisponen a embolia paradójica y sepsis<sup>34</sup>. De manera equivalente, hay pequeños estudios con iloprost inhalado que parecen tener beneficio en variables clínicas con su administración<sup>35</sup>.

En aquellos con síndrome de Eisenmenger en quienes hay falla en la respuesta al tratamiento y continúan deteriorándose, el trasplante pulmonar con corrección del defecto cardíaco o el trasplante combinado corazón-pulmón llega a ser la opción terapéutica final<sup>36,37</sup>.

El papel potencial de los dispositivos de asistencia ventricular y el corazón artificial total en pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatías

**Tabla 4** Estudios con vasodilatadores pulmonares en pacientes hipertensión arterial pulmonar-enfermedad cardiaca congénita

Autor y fecha	Tipo de estudio/Participantes	Comentarios
Inhibidores de fosfodiesterasa 5 Zhang et al., 2011 <sup>46</sup>	Multicéntrico, abierto 84 pacientes Sildenafil 20 mg cada 8 horas por 12 meses	Mejoría 6MTC Mejoría SaO <sub>2</sub> Disminución presión arterial pulmonar, RVP
Sun et al., 2013 <sup>47</sup> .	Retrospectivo 121 pacientes con Eisenmenger 53 pacientes con sildenafil	Supervivencia con sildenafil al año 97% vs. 90% Supervivencia con sildenafil a 3 años 95% vs. 83% FC y PAPm asociadas con supervivencia
Mukhopadhyay et al., 2011 <sup>48</sup>	Aleatorio, doble ciego, cruzado 28 pacientes Tadalafilo vs. placebo	Mejoría en 6MTC Mejoría SaO <sub>2</sub> Mejoría clase funcional Disminución RVP
Antagonistas del receptor de endotelina Zuckerman et al., 2011 <sup>49</sup> .	Estudio retrospectivo 17 pacientes Ambrisentan	Mejoría 6MTC a corto plazo No deterioro a largo plazo
Actelion Ltd <sup>50</sup> .	Estudio fase III, abierto Macitentan 10 mg al día 220 pacientes	Inicio mayo 2013 a diciembre 2016 Mejoría a 16 semanas en 6MTC
Terapia combinada: IFDE5 y ARE Iversen et al., 2010 <sup>30</sup> .	Aleatorio, doble ciego, controlado plazo, cruzado Bosentan con sildenafil o placebo	Mejoría en la SaO <sub>2</sub> No cambio en 6MTC
D'alto et al., 2012 <sup>29</sup> .	32 pacientes con deterioro a pesar de bosentan Adición de sildenafil	Buena tolerancia a 6 meses Mejoría SaO <sub>2</sub> y 6MTC Disminución RVP
Diller et al., 2012 <sup>31</sup> .	Estudio retrospectivo 79 pacientes	Mejoría en 6MTC al escalar la terapia
Análogos de prostaciclina y agonistas del receptor IP Actelion Ltd <sup>51</sup>	Subanálisis de 110 pacientes del estudio GRIPHON Aleatorio, doble ciego, controlado con placebo Selexipag	GRIPHON 1.156 pacientes, 110 con enfermedad cardiaca congénita Disminución global mortalidad del 40% a 4.3 años
Rosenzweig et al., 1999 (34).	Estudio fase III, abierto 20 pacientes Epoprostenol IV	Efecto en manejo crónico Disminución presión arterial pulmonar, RVP Mejoría de la clase funcional
Yang et al., 2012 <sup>35</sup> .	Prospectivo abierto 16 pacientes Iloprost inhalado	Mejoría clase funcional Mejoría SaO <sub>2</sub>
Estimuladores de guanilato ciclasa Rosenkranz et al., <sup>52</sup> .	Estudio fase III, aleatorio Subestudio PATENT 1y2 35 pacientes Riociguat o placebo Hipertensión arterial pulmonar persistente o recurrente luego de corrección	Mejoría clase funcional Disminución RVP Cambios a las 12 semanas persistiendo a 2 años

congénitas del adulto (HAP-CCA) está aún en investigación, pero se cuenta con resultados preliminares prometedores<sup>38</sup>.

### Hipertensión arterial pulmonar en pacientes con cortocircuitos sistémico-pulmonares

El uso de terapias avanzadas en este tipo de pacientes aún es controversial ya que dada la persistencia del cortocircuito de izquierda a derecha se usa lleva a un aumento del flujo sanguíneo pulmonar comparado con el sistémico, lo cual podría acelerar la progresión de la enfermedad vascular pulmonar. Sin embargo, se ha demostrado que con estas terapias hay mejoría de la capacidad de ejercicio<sup>13</sup>. Por lo anterior, no es posible en la actualidad hacer recomendaciones a favor o en contra de su empleo.

### Hipertensión arterial pulmonar en pacientes con defectos pequeños y en pacientes luego de defectos reparados

En pacientes con hipertensión arterial pulmonar y defectos pequeños (coincidental), la hipertensión pulmonar se describe comúnmente como hipertensión arterial pulmonar idiopática con defectos cardiacos coexistentes, dado que el defecto solo no puede explicar la magnitud de la hipertensión arterial pulmonar. Parece que en estos pacientes la presencia de DSA mejora la supervivencia ya que permite la descompresión del ventrículo derecho, aunque esto no se ha demostrado por completo. Esta es la base teórica para recomendar la atrioseptostomía en los casos con hipertensión arterial pulmonar severa<sup>7</sup>. En vista de que el pronóstico y los hallazgos fisiopatológicos son similares, se recomienda manejo con vasodilatadores, anticoagulación -si aplica- y evitar el cierre de los defectos.

Los pacientes con hipertensión arterial pulmonar con historia de defectos cardiacos previos reparados, sin lesiones hemodinámicamente significativas, fueron incluidos en los estudios de las terapias vasodilatadoras, conjuntamente con la hipertensión arterial pulmonar idiopática y la hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades del tejido conectivo. Su pronóstico es similar a las formas de hipertensión arterial pulmonar idiopática, de ahí que el tratamiento recomendado también lo sea<sup>2,7</sup>.

### Fisiología de Eisenmenger en paciente con corazón univentricular

El uso de terapias avanzadas en esta población de pacientes no ha sido valorado ampliamente con estudios grandes, de asignación aleatoria, ya que los pacientes complejos usualmente son excluidos dada la dificultad en estimar la RVP. En ausencia de estenosis pulmonar que proteja la circulación pulmonar, la enfermedad vascular pulmonar se desarrolla durante la infancia, limitando el flujo sanguíneo pulmonar. Un incremento en el flujo pulmonar podría ser bien recibido y, en teoría, podría disminuir la cianosis periférica y mejorar la entrega de oxígeno a los tejidos. Sin embargo, aumentos significativos en el flujo pueden llevar a una sobrecarga de volumen del ventrículo único, el cual soporta ambas circulaciones, sistémica y pulmonar, y puede precipitarse

disfunción ventricular<sup>39</sup>. No existe, por tanto, evidencia para recomendar los vasodilatadores pulmonares, los cuales se usan solo en casos seleccionados, de manera empírica. Podría hacerse una valoración hemodinámica invasiva o con resonancia cardiaca del Qp y Qs para apoyar la decisión en cuanto a su uso<sup>40</sup>.

En lo que concierne a la circulación tipo Fontan, el incremento en la presión arterial pulmonar o RVP puede tener efectos deletéreos que llevan a fallo del Fontan, caracterizado por falla cardiaca congestiva, arritmias, ascitis, enteropatía perdedora de proteínas y muerte. Aunque hay varios estudios de asignación no aleatoria que han mostrado eficacia en el ejercicio y la capacidad funcional<sup>41,42</sup>, dos estudios de asignación aleatoria (uno en el que se evaluó bosentan y en el otro sildenafil), fallaron en demostrar eficacia<sup>43,44</sup>. Pese a los resultados mixtos, el TEMPO, un gran estudio de asignación aleatoria, doble ciego, controlado con placebo mostró mejoría en la capacidad y el tiempo de ejercicio y la clase funcional<sup>45</sup>.

En la [tabla 4](#) se resumen los vasodilatadores pulmonares con efecto benéfico en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar-enfermedad cardiaca congénita.

### Conclusión

La prevalencia de las cardiopatías congénitas en los pacientes adultos continúa incrementándose debido a que se ha logrado una mayor supervivencia de aquellos intervenidos previamente gracias al aumento de la tecnología disponible y a la mayor disponibilidad de las herramientas diagnósticas, lo que a su vez se refleja en el número de pacientes que presentan o eventualmente desarrollarán hipertensión arterial pulmonar, y lleva a un importante deterioro de su calidad de vida y pronóstico a largo plazo. En la actualidad hay mayor disponibilidad de tratamientos que permiten impactar en forma positiva los desenlaces clínicos y hemodinámicos; por supuesto, estos deben realizarse en centros que dispongan de manejo especializado y con experiencia en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar-enfermedad cardiaca congénita, ya que algunos pacientes seleccionados con defectos no corregidos podrían aún beneficiarse de manejo intervencionista y en aquellos en quienes no hay respuesta a la terapia y continúa el deterioro clínico, podrían ser considerados para terapias avanzadas como el trasplante.

### Conflicto de intereses

Ninguno.

### Bibliografía

1. Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *Br Med J.* 1958;2:755-62.
2. Dimopoulos K, Wort SJ, Gatzoulis MA. Pulmonary hypertension related to congenital heart disease: a call for action. *Eur Heart J.* 2014;35:691-700.
3. Marelli AJ, Therrien J, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Pilote L. Planning the specialized care of adult congenital heart disease patients: from numbers to guidelines; an epidemiologic approach. *Am Heart J.* 2009;157:1-8.



4. Diller G-P, Gatzoulis MA. Pulmonary Vascular Disease in Adults With Congenital Heart Disease. *Circulation*. 2007;115:1039–50.
5. Beghetti M, Galiè N. Eisenmenger syndrome a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:733–40.
6. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43 12 Suppl S:55–12S.
7. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, 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 Heart J*. 2016;37:67–119.
8. Duffels MGJ, Engelfriet PM, Berger RMF, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol*. 2007;120:198–204.
9. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NMS, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010;31:2915–57.
10. Mocerri P, Kempny A, Liodakis E, et al. Physiological differences between various types of Eisenmenger syndrome and relation to outcome. *Int J Cardiol*. 2015;179:455–60.
11. Alonso-Gonzalez R, Lopez-Guarch CJ, Subirana-Domenech MT, et al. Pulmonary hypertension and congenital heart disease: An insight from the REHAP National Registry. *Int J Cardiol*. 2015;184:717–23.
12. Dimopoulos K, Giannakoulas G, Wort SJ, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease: distinct differences from other causes of pulmonary arterial hypertension and management implications. *Curr Opin Cardiol*. 2008;23:545–54.
13. Manes A, Palazzini M, Leci E, et al. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J*. 2014;35:716–24.
14. Roth TS, Aboulhosn JA. Pulmonary hypertension and congenital heart disease. *Cardiol Clin*. 2016;34:391–400.
15. van Riel ACMJ, Schuurin MJ, van Hessen ID, et al. Contemporary prevalence of pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease following the updated clinical classification. *Int J Cardiol*. 2014;174:299–305.
16. Cordina R, Celermajer D. Late-Onset pulmonary arterial hypertension after a successful atrial or arterial switch procedure for transposition of the great arteries. *Pediatr Cardiol*. 2010;31:238–41.
17. Chan E, Alejos J. Pulmonary hypertension in patients after repair of transposition of the great arteries. *Congenit Heart Dis*. 2010;5:161–4.
18. 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;33:1386–96.
19. Spence MS, Balaratnam MS, Gatzoulis MA. Clinical update: cyanotic adult congenital heart disease. *Lancet Lond Engl*. 2007;370:1530–2.
20. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Hemodynamics of patients developing pulmonary arterial hypertension after shunt closure. *Int J Cardiol*. 2013;168:3797–801.
21. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al., Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease):. *Circulation*. 2008;118:e714–833.
22. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation*. 2015;132:2037–99.
23. Balzer DT, Kort HW, Day RW, et al., the INOP Test Study Group. Inhaled Nitric Oxide as a Preoperative Test (INOP Test I):. *Circulation*. 2002;106 12 Suppl 1:I76–81.
24. Berger RMF, Beghetti M, Galiè N, et al. Atrial septal defects versus ventricular septal defects in BREATHE-5, a placebo-controlled study of pulmonary arterial hypertension related to Eisenmenger's syndrome: a subgroup analysis. *Int J Cardiol*. 2010;144:373–8.
25. Longmuir PE, Brothers JA, de Ferranti SD, et al. Promotion of physical activity for children and adults with congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127:2147–59.
26. Broberg CS, Uebing A, Cuomo L, et al. Adult patients with Eisenmenger syndrome report flying safely on commercial airlines. *Heart Br Card Soc*. 2007;93:1599–603.
27. Endorsed by the European Society of Gynecology (ESG), the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC), and the German Society for Gender Medicine (DGesGM), Authors/Task Force Members, Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(24):3147–97.
28. Galiè N. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 2006;114:48–54.
29. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Bosentan-sildenafil association in patients with congenital heart disease-related pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger physiology. *Int J Cardiol*. 2012;155:378–82.
30. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J*. 2010;31:1124–31.
31. Diller G-P, Alonso-Gonzalez R, Dimopoulos K, et al. Disease targeting therapies in patients with Eisenmenger syndrome: response to treatment and long-term efficiency. *Int J Cardiol*. 2013;167:840–7.
32. Apostolopoulou SC, Manginas A, Cokkinos DV, et al. Long-term oral bosentan treatment in patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease: a 2-year study. *Heart Br Card Soc*. 2007;93:350–4.
33. Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2010;121:20–5.
34. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation*. 1999;99:1858–65.
35. Yang SI, Chung WJ, Jung SH, et al. Effects of inhaled iloprost on congenital heart disease with Eisenmenger syndrome. *Pediatr Cardiol*. 2012;33:744–8.
36. Karamlou T, Hirsch J, Welke K, et al. A united network for organ sharing analysis of heart transplantation in adults with congenital heart disease: Outcomes and factors associated with mortality and retransplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140:161–8.

37. Choong CK, Sweet SC, Guthrie TJ, et al. Repair of congenital heart lesions combined with lung transplantation for the treatment of severe pulmonary hypertension: A 13-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129:661–9.
38. Everitt MD, Donaldson AE, Stehlik J, et al. Would access to device therapies improve transplant outcomes for adults with congenital heart disease? Analysis of the United Network for Organ Sharing (UNOS). *J Heart Lung Transplant.* 2011;30:395–401.
39. Inuzuka R, Tatebe S, Wakiguchi S, et al. B-type natriuretic peptide at the early stage of univentricular circulation reflects inadequate adaptation to volume overload. *Int J Cardiol.* 2012;159:88–93.
40. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, et al., Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2010;31:794–805.
41. Giardini A, Balducci A, Specchia S, et al. Effect of sildenafil on haemodynamic response to exercise and exercise capacity in Fontan patients. *Eur Heart J.* 2008;29:1681–7.
42. Derk G, Houser L, Miner P, et al. Efficacy of endothelin blockade in adults with fontan physiology: bosentan in Fontan physiology. *Congenit Heart Dis.* 2015;10:E11–6.
43. Goldberg DJ, French B, McBride MG, et al. Impact of oral sildenafil on exercise performance in children and young adults after the fontan operation: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Circulation.* 2011;123:1185–93.
44. Schuurin MJ, Vis JC, van Dijk APJ, et al. Impact of bosentan on exercise capacity in adults after the Fontan procedure: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail.* 2013;15:690–8.
45. Hebert A, Mikkelsen UR, Thilen U, et al. Bosentan improves exercise capacity in adolescents and adults after Fontan operation: the TEMPO (Treatment With Endothelin Receptor Antagonist in Fontan Patients, a Randomized Placebo-Controlled, Double-Blind Study Measuring Peak Oxygen Consumption) study. *Circulation.* 2014;130:2021–30.
46. Zhang Z-N, Jiang X, Zhang R, et al. Oral sildenafil treatment for Eisenmenger syndrome: a prospective, open-label, multicentre study. *Heart.* 2011;97:1876–81.
47. Sun Y-J, Yang T, Zeng W-J, et al. Impact of sildenafil on survival of patients with Eisenmenger syndrome. *J Clin Pharmacol.* 2013;53:611–8.
48. 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: tadalafil in Eisenmenger syndrome. *Congenit Heart Dis.* 2011;6:424–31.
49. Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, et al. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2011;107:1381–5.
50. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01743001>.
51. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01106014>.
52. Rosenkranz S, Ghofrani H-A, Beghetti M, et al. Riociguat for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart.* 2015;101:1792–9.