

Corazón derecho y circulación pulmonar (X)

Hipertensión pulmonar en los cortocircuitos congénitos

Maurice Beghetti y Cecile Tissot

Unidad de Cardiología Pediátrica. Hospital Universitario Infantil de Ginebra. Ginebra. Suiza.

La hipertensión arterial pulmonar aparece con frecuencia en los pacientes con cardiopatías congénitas. La inmensa mayoría de ellos presentan cortocircuitos cardíacos congénitos. Inicialmente pueden mostrar un cortocircuito izquierda-derecha (sistémico-pulmonar). Su evolución natural muestra que, a medida que progresa la enfermedad, el remodelado y la disfunción vasculares dan lugar a aumentos de la resistencia vascular pulmonar y finalmente se desarrolla un síndrome de Eisenmenger, que es la forma más avanzada. Las anomalías anatomopatológicas y estructurales que se producen en la circulación pulmonar de estos pacientes son, en cierta medida, similares a las que se observan en otras formas de hipertensión arterial pulmonar. Basándose en este conocimiento, el tratamiento del síndrome de Eisenmenger ha sufrido cambios significativos recientemente, con la introducción de los tratamientos dirigidos a abordar las lesiones vasculares pulmonares.

El cierre más temprano de la comunicación cardíaca continúa siendo la mejor prevención de la lesión vascular pulmonar. Sin embargo, los parámetros preoperatorios que indican que una reparación será segura y eficaz continúan sin estar claros, aun cuando la hemodinámica siga siendo la evaluación habitual. La hipertensión pulmonar postoperatoria, tanto en el periodo inmediato tras la reparación quirúrgica como en la evolución a largo plazo, aún es un verdadero reto para el tratamiento. La situación concreta de los ventrículos únicos y la circulación de Fontan plantea también dificultades en presencia de lesiones vasculares pulmonares. Algunos de estos problemas se comentan en este artículo de revisión de la hipertensión pulmonar asociada a cortocircuitos congénitos.

Palabras clave: *Cardiopatía congénita. Cortocircuitos congénitos. Hipertensión pulmonar.*

Pulmonary Hypertension in Congenital Shunts

Pulmonary arterial hypertension frequently arises in patients with congenital heart disease. The vast majority present with congenital cardiac shunts. Initially these may manifest as left-to-right (i.e. systemic-to-pulmonary) shunts. The natural history of disease progression involves vascular remodeling and dysfunction that lead to increased pulmonary vascular resistance and, finally, to the development of Eisenmenger's syndrome, which is the most advanced form. The anatomical, pathological and structural abnormalities occurring in the pulmonary circulation of these patients are, to some extent, similar to those observed in other forms of pulmonary arterial hypertension. This understanding has recently led to significant changes in the management of Eisenmenger's syndrome, with the introduction of treatment specifically targeting pulmonary vascular disease.

Early closure of the cardiac shunt remains the best way of preventing pulmonary vascular lesions. However, it is still not clear which preoperative parameters predict safe and successful repair, though hemodynamic evaluation is still routinely used for assessment. Postoperative pulmonary hypertension, both in the immediate period after surgical repair and during long-term follow-up, remains a real therapeutic challenge. The clinical situation of a single ventricle with Fontan circulation also presents difficulties when pulmonary vascular lesions are present. This article reviews pulmonary hypertension associated with congenital shunts and discusses a number of the specific problems encountered.

Key words: *Congenital heart disease. Congenital shunts. Pulmonary hypertension.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Conflictos de intereses:

El Profesor Maurice Beghetti ha formado parte de consejos asesores o ha sido consultor de Pfizer, Actelion Pharmaceuticals, Bayer Schering, GlaxoSmithKline, INO therapeutics, Eli Lilly y Mondobiotec y ha recibido pagos por conferencias de Actelion Pharmaceuticals, Encysive, Pfizer y Bayer Schering.

Correspondencia: Prof. M. Beghetti.
Pediatric Cardiology Unit, Department of the Child and Adolescent Children's Hospital, University of Geneva.
6 rue Willy-Donzé, CH-1211 Geneva 14, Suiza.
Correo electrónico: Maurice.Beghetti@hcuge.ch

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar complica la evolución de muchos niños y adultos con cardiopatías congénitas (CPC). El aumento de la presión pulmonar asociado a la CPC es secundario a un aumento del flujo sanguíneo pulmonar o a la elevación de las presiones poscapilares. La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se asocia en la inmensa mayoría de los casos a cortocircuitos congénitos.

A pesar de los importantes avances que se han realizado en el conocimiento de la regulación del

ABREVIATURAS

CEC: células endoteliales circulantes.
CPC: cardiopatía congénita.
EVP: enfermedad vascular pulmonar.
HAP: hipertensión arterial pulmonar.
PAP: presión arterial pulmonar.
RVP: resistencia vascular pulmonar.
SE: síndrome de Eisenmenger.
TCP: trasplante de corazón y pulmón.

lecho vascular pulmonar y las lesiones endoteliales pulmonares que dan lugar a la enfermedad vascular pulmonar, y a pesar de los avances en las reparaciones quirúrgicas y del descubrimiento de posibles tratamientos para los periodos preoperatorio y postoperatorio, la hipertensión pulmonar continúa comportando una mortalidad y una morbilidad significativas en los pacientes con CPC.

Uno de los aspectos más importantes que es preciso definir es la formulación exacta utilizada para definir la enfermedad en el contexto de la HAP asociada a las CPC. Si se usa la definición hemodinámica de la HAP (presión arterial pulmonar [PAP] media > 25 mmHg)¹, casi todos los pacientes tienen hipertensión pulmonar en presencia de un cortocircuito izquierda-derecha amplio y sin restricción, pero lo que tiene importancia en esta situación es el grado de las lesiones vasculares pulmonares y lo que podría denominarse la enfermedad vascular pulmonar (EVP). De hecho, un paciente con un flujo sanguíneo pulmonar elevado y una resistencia vascular pulmonar (RVP) baja cumplirá los requisitos exigidos para un diagnóstico de HAP, pero se puede tratarlo de forma definitiva con el cierre quirúrgico de la comunicación. Por el contrario, un paciente con un flujo sanguíneo pulmonar bajo, cianosis con inversión del cortocircuito (derecha a izquierda) y RVP alta y el denominado síndrome de Eisenmenger (SE) no obtendrá un efecto beneficioso con el cierre quirúrgico, que incluso está contraindicado, pero sí podrá obtenerlo con el uso de los nuevos tratamientos específicos para la HAP.

La reciente introducción de las terapias dirigidas a otras formas de HAP ha motivado un renovado interés por la hipertensión pulmonar asociada a CPC, sobre todo en lo relativo a la forma más avanzada de esta, el SE².

La situación concreta de la fisiología de un solo ventrículo es también de gran interés, puesto que un aumento siquiera mínimo de la RVP puede impedir la operación de Fontan o llevar al fallo de esta circulación³.

En esta revisión se resume el conocimiento actual sobre la hipertensión pulmonar asociada a las CPC caracterizadas por cortocircuitos congénitos. Se co-

mentará de manera específica la HAP preoperatoria y postoperatoria, el tratamiento del SE y la situación concreta de la circulación de Fontan.

EPIDEMIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

Hay una gran variedad de CPC que pueden conducir a la HAP, pero el grupo más importante es el formado por las lesiones con un cortocircuito izquierda-derecha. Dicho grupo incluye muchos defectos congénitos diferentes que presentan evoluciones diferentes, y ello tiene importancia.

Los avances realizados en cardiología pediátrica y en cirugía han hecho aumentar el número de pacientes con CPC que sobreviven hasta la edad adulta, y han ayudado a prevenir la aparición del SE en muchos pacientes de los países occidentales, con lo que se ha producido una reducción de aproximadamente un 50% en la prevalencia a lo largo de los últimos 50 años. Alrededor del 5% de los adultos con CPC acaban sufriendo HAP⁴. La prevalencia de la HAP en las CPC se ha estimado entre 1,6 y 12,5 millones de adultos, de los que un 25-50% presenta SE⁵. Sin embargo, sigue creciendo el número de pacientes con malformaciones caracterizadas por la denominada fisiología de ventrículo único, que requieren un abordaje quirúrgico especial (anastomosis cavopulmonar parcial o total). Aunque no presenten hipertensión pulmonar a tenor de la definición clásica, estos pacientes pueden tener lesiones vasculares pulmonares que impidan la intervención quirúrgica o hagan que esta comporte un riesgo elevado de morbilidad y mortalidad.

Los cambios estructurales de la circulación pulmonar en todas las formas de HAP, incluido el SE, son cualitativamente similares, aunque existen algunas diferencias en la distribución y la prevalencia de las alteraciones anatomopatológicas con las diferentes etiologías subyacentes. Según la clasificación, la hipertensión pulmonar debida a CPC se agrupa con la HAP idiopática/heredable, la HAP asociada a fármacos, la HAP asociada a enfermedades del tejido conjuntivo y la HAP relacionada con el VIH⁶. Sin embargo, como se ha mencionado antes, la CPC es un grupo complejo de trastornos que pueden diferir de otras formas de HAP en lo relativo a la anatomía cardíaca, la hemodinámica y la historia natural de la enfermedad^{7,8}. Esta es una de las razones por las que los expertos han intentado desarrollar progresivamente una subclasificación que permita definir mejor a los pacientes con HAP-CPC⁸⁻¹⁰. En las subclasificaciones se ha tenido en cuenta varios factores importantes para describir mejor las lesiones, pero también factores que son importantes en el desarrollo de la EVP, como el tipo y el tamaño de los defectos congénitos, la he-

TABLA 1. Clasificación clínica de los cortocircuitos sistémico-pulmonares asociados a la hipertensión arterial pulmonar

Síndrome de Eisenmenger	Incluye todos los cortocircuitos sistémico-pulmonares debidos a grandes defectos que conducen a grandes aumentos de la RVP y resultan en un cortocircuito inverso (pulmonar-sistémico) o bidireccional. Se observan cianosis, eritrocitosis y afección de múltiples órganos
Hipertensión arterial pulmonar asociada con cortocircuitos sistémico-pulmonares	En pacientes con defectos septales de moderados a graves, el aumento de la RVP es leve-moderado, el cortocircuito sistémico-pulmonar sigue siendo muy prevalente y no hay cianosis en reposo
Hipertensión arterial pulmonar con pequeños defectos septales	Defectos pequeños (suelen ser, en los septos ventricular y auricular respectivamente, < 1 cm y < 2 cm de diámetro efectivo determinados por ecografía); imagen clínica similar a la hipertensión arterial pulmonar idiopática
Hipertensión arterial pulmonar tras cirugía cardíaca correctora	El defecto cardíaco congénito se ha corregido, pero la hipertensión arterial pulmonar persiste inmediatamente tras la cirugía o recurre varios meses o años después, en ausencia de lesiones residuales en el postoperatorio inmediato

RVP: resistencia vascular pulmonar.
Tomado con permiso de Simonneau et al⁶.

modinámica, la presencia de anomalías cardíacas adicionales y el estado de la reparación (no reparado, paliado o reparado). Partiendo de estas sugerencias y con un mejor conocimiento de la enfermedad, en el último congreso mundial de hipertensión pulmonar se han introducido varias modificaciones que permiten realizar una clasificación anatomopatológica y fisiopatológica actualizada, que deberá ser útil tanto al experto como al no experto en CPC⁶.

Para el uso en la práctica clínica, se han reconocido cuatro fenotipos diferenciados, que difieren en el manejo a aplicar y en las respuestas al tratamiento (tabla 1). El primer grupo está formado por los pacientes con SE, en el estadio final de la HAP-CPC, pero en los que se obtiene un efecto beneficioso con el uso de las nuevas terapias emergentes. El segundo grupo engloba a los pacientes con una HAP asociada a cortocircuitos sistémico-pulmonares, en los estadios más tempranos de la enfermedad. Estos pacientes con un estado previo al SE presentan un aumento leve o moderado de la RVP. A diferencia de los pacientes con SE, a menudo no se los incluye en los estudios y su tratamiento resulta, por lo tanto, difícil.

El tercer grupo incluye a los pacientes con un cortocircuito cardíaco pequeño que no se cree que sea la causa de la HAP. Son muy similares a los pacientes con una HAP idiopática.

El último grupo lo forman los pacientes con una HAP persistente o recurrente tras una corrección quirúrgica satisfactoria del defecto cardíaco congénito. Su pronóstico muy negativo resalta la necesidad de unos criterios de operabilidad más exactos.

Estos diversos grupos requieren estrategias de manejo diferentes y presentan distintas respuestas al tratamiento.

Se ha propuesto también una clasificación anatomopatológica-fisiopatológica de los cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos asociados a HAP, con objeto de describir mejor el tipo de comunicación congénita (tabla 2).

HISTORIA NATURAL: SÍNDROME DE EISENMENGER

Corrección quirúrgica/operabilidad

Los avances realizados en cirugía cardíaca pediátrica permiten actualmente una cirugía correctora de las CPC asociadas a un aumento del flujo sanguíneo pulmonar, que puede aplicarse a una edad muy temprana. Estas intervenciones van destinadas a prevenir toda una serie de secuelas, entre las que se encuentra el desarrollo de una HAP y la EVP. Sin embargo, en algunos pacientes con cortocircuitos izquierda-derecha, estos defectos congénitos pueden pasar inadvertidos hasta una fase avanzada de la infancia o hasta la edad adulta y se diagnostican tardíamente, cuando se han producido ya lesiones vasculares pulmonares. En los países en desarrollo, dado que no ha habido antes la oportunidad de cerrar estos defectos en el lactante, la HAP en los niños con CPC es más frecuente. Tal situación está pasando a ser un problema muy real, ahora que empieza a mejorar la asistencia sanitaria en esos países¹¹. En consecuencia, hay una necesidad real de directrices sobre la reparación quirúrgica completa o la cirugía paliativa de las CPC en los pacientes que, como consecuencia del trastorno que presentan, sufren un cierto grado de EVP.

¿Cómo puede identificarse con exactitud a los pacientes con un riesgo elevado de HAP persistente

TABLA 2. Clasificación fisiopatológica de los cortocircuitos sistémico-pulmonares asociados con hipertensión arterial pulmonar

1. Tipo
 - 1.1. Cortocircuito pretricuspídeo simple
 - 1.1.1. DSA
 - 1.1.1.1. *Ostium secundum*
 - 1.1.1.2. Seno venoso
 - 1.1.2. Retorno venoso pulmonar total o parcialmente libre de obstrucción
 - 1.2. Cortocircuito postricuspídeo simple
 - 1.2.1. DSV
 - 1.2.2. *Ductus arteriosus* permeable
 - 1.3. Cortocircuitos combinados (se describe la combinación y se define el defecto predominante)
 - 1.4. Defectos cardíacos congénitos complejos
 - 1.4.1. Defectos septales auriculoventriculares
 - 1.4.1.1. Parciales (*ostium primum*)
 - 1.4.1.2. Completos
 - 1.4.2. *Truncus arteriosus*
 - 1.4.3. Fisiología de ventrículo único con libre flujo de sangre pulmonar
 - 1.4.4. Transposición de grandes arterias con DSV (sin estenosis pulmonar) y/o *ductus arteriosus* permeable
 - 1.4.5. Otros
2. Tamaño (se especifica el de cada defecto si hay más de un defecto cardíaco congénito)
 - 2.1. Hemodinámico
 - 2.1.1. Restrictivo (gradiente de presión a través del defecto)
 - 2.1.2. No restrictivo
 - 2.2. Anatómico
 - 2.2.1. Pequeño-mediano (DSA \leq 2 cm y DSV \leq 1 cm)
 - 2.2.2. Grande (DSA $>$ 2 cm y DSV $>$ 1 cm)
3. Dirección del cortocircuito
 - 3.1. Predominantemente sistémico-pulmonar
 - 3.2. Predominantemente pulmonar-sistémico
 - 3.3. Bidireccional
4. Anomalías extracardiacas asociadas
5. Reparación
 - 5.1. No operado
 - 5.2. Paliado (se especifica el tipo de intervención y edad en el momento de la cirugía)
 - 5.3. Reparado (se especifica el tipo de intervención y edad en el momento de la cirugía)

DSA: defecto del septo auricular; DSV: defecto del septo ventricular.
Tomado con permiso de Simonneau et al⁶.

tras la cirugía? Los médicos suelen basar su decisión actualmente en criterios diferentes sobre si un paciente es o no un candidato quirúrgico adecuado. No hay un consenso general y sólo es posible hacer recomendaciones, en vez de dar unas directrices definitivas¹².

La reparación quirúrgica en pacientes con una RVP elevada y una HAP establecida comporta riesgos. Si la RVP continúa siendo alta después de la operación y la HAP persiste, el pronóstico es malo¹³. En un estudio retrospectivo de 5 años llevado a cabo en niños con HAP en Reino Unido, la subpoblación de pacientes con CPC-HAP postoperatoria presentó una evolución mucho peor que la de los pacientes con una HAP asociada a una CPC compleja (no operada) y SE. Casi una cuarta parte de estos niños fallecieron (11/47)¹³. Los niños con SE tuvieron un tiempo acumulativo de supervivencia superior en 1,3 años, lo cual indica que la re-

paración quirúrgica no es necesariamente siempre la mejor opción.

Hay varias exploraciones y criterios que se usan para informar la decisión de si un paciente con una HAP asociada a una CPC es un candidato adecuado para un tratamiento quirúrgico y para determinar el mejor resultado posible que puede alcanzarse: exploración clínica para identificar posibles signos de insuficiencia cardíaca congestiva y saturación de oxígeno, ecocardiografía para detectar signos de hipercirculación pulmonar (figs. 1 y 2) y el método de referencia actual, que son las determinaciones mediante cateterismo cardíaco derecho de los parámetros hemodinámicos y la vasorreactividad (fig. 3)^{11,14}.

Durante un tiempo, se utilizó el examen de las alteraciones histopatológicas de los vasos pulmonares realizado mediante una biopsia pulmonar para evaluar la operabilidad¹⁵. En la actualidad, la fiabilidad de estos resultados no se considera suficiente para



Fig. 1. Radiografía de tórax de un paciente con síndrome de Eisenmenger que presenta una cardiomegalia leve, agrandamiento de las arterias pulmonares y disminución de las marcas vasculares pulmonares periféricas. Estos signos impiden una posible reparación quirúrgica.

justificar el carácter invasivo y los riesgos asociados a la obtención de una muestra de tejido¹⁶. Además, la biopsia puede no ser representativa de la enfermedad en todo el pulmón, sino tan sólo de una parte aleatoria. Los pacientes sin un engrosamiento de la íntima de las arterias pulmonares —a los que, por lo tanto, se considera que tienen una EVP reversible— pueden contraer de todos modos una

HAP postoperatoria irreversible. Además, los niños de menos edad (< 2 años) con frecuencia son operables a pesar de que la biopsia pulmonar muestre alteraciones avanzadas¹⁵. Sin embargo, teniendo en cuenta la nueva información que correlaciona los marcadores de la apoptosis con las alteraciones morfológicas en el tejido pulmonar y la aparición de una HAP postoperatoria irreversible⁹, las biopsias pulmonares continúan desempeñando un papel importante en la investigación clínica y básica, y deberán seguir haciéndolo. Aún es necesario un mejor conocimiento de la fisiopatología de los vasos sanguíneos pulmonares en la HAP-CPC para poder examinar plenamente los efectos que ejercen los fármacos y los tratamientos actualmente disponibles y los que aparezcan en el futuro. Véanse las revisiones detalladas de Viswanathan et al¹¹, Lopes et al¹² y Giglia et al¹⁴ sobre los métodos de exploración invasivos y no invasivos para determinar la operabilidad en los pacientes con HAP-CPC.

En la actualidad, los métodos empíricos basados en los datos hemodinámicos del cateterismo cardiaco derecho y la vasorreactividad se utilizan principalmente para predecir mejor qué pacientes tendrían un resultado quirúrgico positivo o negativo. En un reciente artículo, Lopes et al¹², basándose en la literatura médica publicada y en la opinión de expertos de centros de excelencia reconocidos, especificaron unos criterios hemodinámicos basados en la RVP y en el cociente de la resistencia pulmonar respecto a la sistémica, y la forma en que estos valores cambian durante la administración aguda de un vasodilatador. Se determinó que:

1. Un índice de RVP basal < 6 UW/m² asociado a un cociente de resistencias < 0,3 sin una prueba de vasorreactividad se interpreta como indicio de

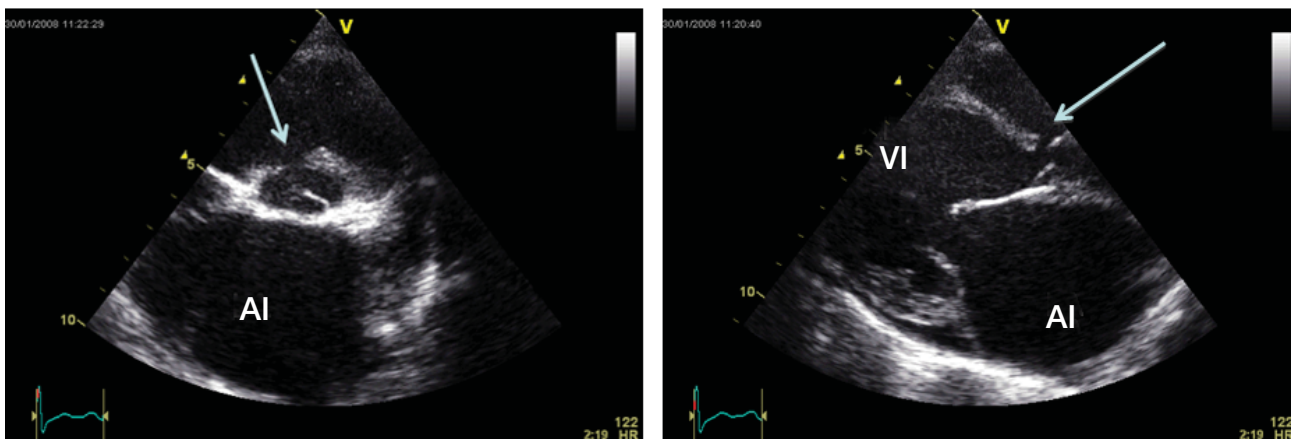


Fig. 2. Ecocardiografía de un paciente con una comunicación interventricular y signos de hipercirculación pulmonar que indican una resistencia vascular pulmonar baja y un flujo sanguíneo pulmonar elevado. Estas imágenes suelen señalar como posible la reparación quirúrgica con un cateterismo. En el panel izquierdo se muestra una proyección de eje corto con la comunicación interventricular (flecha) y en particular una aurícula izquierda (AI) dilatada. En el panel derecho se muestra una proyección de eje largo con dilatación del ventrículo izquierdo (VI) y la AI, que indica una hipercirculación pulmonar en presencia de un cortocircuito.

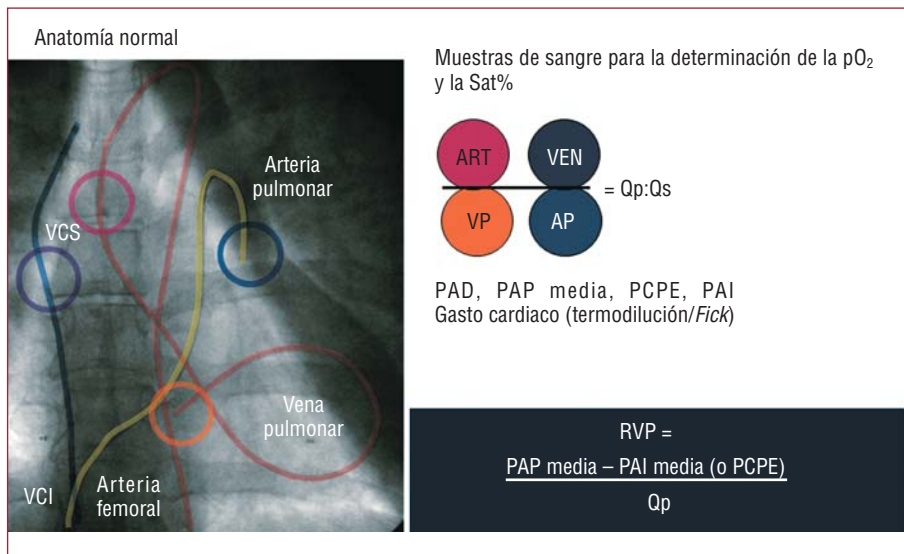


Fig. 3. Cateterismo cardíaco ideal con catéteres que miden simultáneamente la saturación de oxígeno y las presiones en todas las cavidades y vasos con objeto de evitar un sesgo de muestreo temporal. Se describe la fórmula para el cálculo de Qp/Qs en los cortocircuitos congénitos, que es el cociente del flujo sanguíneo pulmonar (Qp) respecto al flujo sanguíneo sistémico (Qs). El gasto cardíaco puede medirse por termodilución en ausencia de cortocircuito o con la fórmula de Fick en presencia de cortocircuitos intracardiacos o extracardiacos. PAD: presión auricular derecha media; PAI: presión auricular izquierda media; PAP: presión arterial pulmonar media; PCPE: presión capilar pulmonar enclavada. (Cortesía de Ingram Schulze Neick National & UK Centre for Pulmonary Hypertension in Children, Great Ormond Street Hospital, Londres, Reino Unido.)

una evolución favorable tras las operaciones que establecen una circulación biventricular.

2. Se ha recomendado claramente una prueba de administración aguda de un vasodilatador, con el empleo de oxígeno/óxido nítrico, si el índice de RVP basal es de 6-9 UW/m² en presencia de un cociente de resistencias de alrededor de 0,3-0,5. Aunque no hay un consenso absoluto, la operabilidad con un resultado favorable se considera probable si se cumplen los siguientes criterios:

- Una disminución del 20% en el índice de RVP.
- Una disminución de alrededor del 20% en el cociente de la RVP respecto a la sistémica.
- Un índice de RVP final < 6 UW/m².
- Un cociente de resistencias final < 0,3.

Estas cifras son muy conservadoras y es posible que tengan que adaptarse en el futuro. La prueba de administrar de forma aguda un vasodilatador, tanto si se trata de óxido nítrico solo como si se usa en una mezcla con oxígeno, es el patrón de referencia como medida de la reactividad del lecho vascular pulmonar^{17,18}. En la HAP idiopática, las pruebas de vasodilatación se realizan para determinar si un paciente responderá al tratamiento con antagonistas del calcio. Sin embargo, cuando se trata de valorar la operabilidad de un paciente con una CPC y una RVP elevada, no está claro si son lo bastante exactas para poder diferenciar por completo entre los pacientes que obtendrán un buen resultado de la cirugía y los que no. Además, hay dificultades técnicas que llevan a errores de cálculo, y es preciso tener presentes otros trastornos médicos al llevar a cabo pruebas con vasodilatadores¹¹. Continúa sin estar claro qué parámetro de la hemodinámica pulmonar preoperatoria presenta una mejor

correlación con el resultado de la cirugía. No se conoce por completo de qué forma los factores de cada paciente individual, como el tipo de lesión cardíaca o la predisposición genética, influyen en los resultados.

Debe señalarse que los criterios antes citados no son aplicables a los pacientes con una fisiología de ventrículo único en los que se está evaluando la conveniencia de crear una circulación de Fontan. En estos casos, lo ideal es que tengan un grado de RVP casi normal y ciertamente no > 3 UW/m². Además, la obtención de unas determinaciones hemodinámicas exactas puede resultar aún más difícil en los pacientes con una fisiología de ventrículo único¹⁴.

Aunque las determinaciones hemodinámicas basadas en el cateterismo cardíaco derecho resultan útiles y, de hecho, son los mejores instrumentos de que disponemos en la actualidad, no están exentas de fallos. Los pacientes que se encuentran dentro de los límites que se considera apropiados para determinar un buen resultado operatorio pueden presentar, de todos modos, una HAP postoperatoria persistente. Son necesarios instrumentos de evaluación mejores, más exactos y, preferiblemente, menos invasivos, sobre todo en los pacientes que se considera que están en una situación limítrofe en cuanto a la operabilidad, dado su perfil hemodinámico. Recientemente, Lévy et al han realizado algunos avances prometedores para desarrollar nuevos instrumentos que permitan evaluar la operabilidad¹⁹⁻²¹.

Los pacientes con una hemodinámica similar antes de la operación se estratificaron en dos grupos postoperatoriamente, en función de si tenían o no hipertensión postoperatoria persistente. En las biopsias pulmonares, aunque los aumentos del grosor de la pared arterial pulmonar se apreciaron

en todos los pacientes, 10 de los 11 que tenían hipertensión pulmonar irreversible presentaban un engrosamiento pronunciado de la íntima. Esto se acompañaba de la expresión exclusiva del Bcl-2, un marcador antiapoptótico, por parte de las células endoteliales de las arterias con una fibrosis grave de la íntima. No hubo diferencias entre la expresión de los marcadores de la apoptosis caspasa-3 y p53 en las células endoteliales de los dos grupos. Estos datos indican que la proliferación de células endoteliales resistentes a la apoptosis puede ser un factor causal en el engrosamiento de la íntima. La evidencia experimental obtenida en modelos animales de la HAP respalda la hipótesis de que un factor desencadenante que lleve a la apoptosis inicial de las células endoteliales podría fomentar que después surjan y proliferen células endoteliales resistentes a la apoptosis.

Reconociendo el hecho de que la biopsia de pulmón es un método invasivo que no es ideal para la práctica clínica general, Smadja et al intentaron determinar si las células endoteliales circulantes (CEC) (ya reconocidas como un marcador no invasivo de la lesión, el remodelado y la disfunción vasculares) podrían ser un biomarcador apropiado que permitiera identificar a los pacientes con un riesgo elevado de sufrir una HAP irreversible tras la reparación de una CPC. Los pacientes con HAP irreversible, además de presentar un engrosamiento de la íntima arterial pulmonar y la correspondiente expresión elevada de Bcl-2 en las células endoteliales de la biopsia de pulmón, mostraban también cantidades de CEC en sangre periférica significativamente superiores que los pacientes con una HAP reversible²⁰. A diferencia de las CEC, otros biomarcadores de la activación, la regeneración y la lesión del endotelio no han permitido diferenciar la HAP reversible de la irreversible tras la cirugía.

Pre-Eisenmenger no operable

Como se ha mencionado antes, el segundo grupo de la subclasificación incluye a los pacientes con una RVP que se considera demasiado alta para una reparación quirúrgica, pero que no llegan al diagnóstico de SE. Hasta el momento, el enfoque terapéutico utilizado para este grupo de pacientes ha sido el de observación y vigilancia a la espera de que se desarrolle un SE. Sin embargo, con la aparición de las nuevas terapias dirigidas utilizadas para tratar la hipertensión pulmonar en diversos contextos, ha surgido el concepto de tratar y reparar, ¡con más preguntas que respuestas!²².

En los últimos 10 años, los análogos de las prostaciclina, los antagonistas de los receptores de la endotelina y los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5) han resultado eficaces en el trata-

miento de la HAP, en parte a través de acciones vasodilatadoras²³. Se ha propuesto que los antagonistas de los receptores de la endotelina en particular pueden tener otras acciones adicionales, como la prevención del crecimiento y la fibrosis de las células endoteliales, y que ejercen un efecto de remodelado en el lecho vascular pulmonar. De hecho, sus acciones vasodilatadoras son de menor interés en la discusión de la posible capacidad de preparar a los pacientes con HAP-CPC para la operabilidad; son sus acciones antiproliferativas y el potencial de inducir una regresión de las lesiones lo que tiene mayor importancia.

El antagonista dual de los receptores de la endotelina bosentan se ha investigado ampliamente en la HAP idiopática y hay también una evidencia sólida que indica su eficacia en el tratamiento de la HAP asociada a las CPC²⁴. A diferencia de lo que ocurre en la HAP idiopática, la causa de la HAP en los pacientes con CPC que presentan defectos grandes es en parte conocida; se cree que la carga de presión y de volumen ejercida contra el lecho vascular pulmonar conduce a un remodelado y lesiones vasculares pulmonares. Mientras que los pacientes con una HAP idiopática presentan siempre lesiones definidas, no siempre sucede así en el caso de los pacientes con CPC, en quienes las lesiones pueden ser menos amplias. Así pues, mediante la reducción de la RVP en los pacientes en que las lesiones vasculares no son amplias, surge la posibilidad de utilizar un pretratamiento con vasodilatadores para mejorar el estado de un paciente, con lo que un caso inoperable podría considerarse operable (fig. 4). Sin embargo, es posible que no siempre sea así en los pacientes con lesiones amplias y EVP establecida. Aunque los fármacos puedan reducir la RVP en estos pacientes, la HAP podría persistir postoperatoriamente, y ello podría comportar un peor pronóstico.

Un posible problema que puede aparecer al reducir la RVP con terapias dirigidas a la HAP es que un aumento del flujo sanguíneo pulmonar, debido a un incremento de la presión en la comunicación cardiaca, restablezca la propensión a la aparición de la lesión. Así pues, paradójicamente, la reversión del remodelado vascular y la formación de la lesión, al dar lugar a un descenso inicial de la RVP, de hecho podrían producir después una lesión vascular pulmonar. Una solución sería aplicar una banda en la arteria pulmonar una vez se ha reducido la RVP, con objeto de reducir el flujo sanguíneo al lecho vascular pulmonar y evitar una mayor lesión.

Además de las acciones vasodilatadoras, el bosentan tiene también acciones antifibróticas, antiproliferativas y antiinflamatorias. Los análogos de prostaciclina inhiben la agregación plaquetaria y el crecimiento de las células de músculo liso. Las pro-

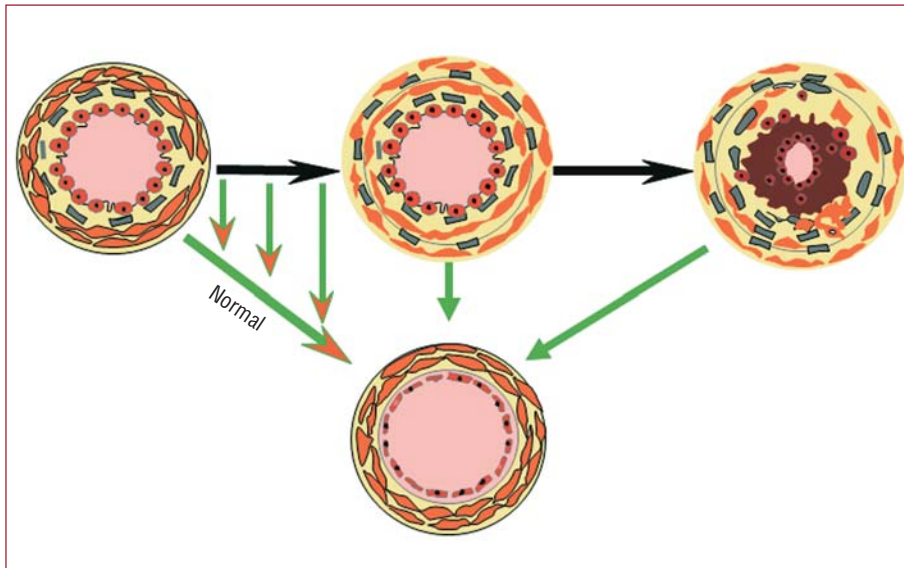


Fig. 4. Concepto «tratar y reparar». En la parte superior se muestra la progresión de las lesiones en presencia de un cortocircuito izquierda-derecha. La flecha indica la oportunidad de observar una regresión de las lesiones a un estado normal o casi normal. Esto brinda la oportunidad de tratar a los pacientes con un aumento de la resistencia vascular pulmonar que contraindica la cirugía, con objeto de remodelar el lecho vascular y hacer posible una corrección completa de la lesión anatómica subyacente.

propiedades adicionales de estos fármacos pueden desempeñar también un papel en cuanto a prevenir o retardar el remodelado vascular. Se han descrito varios casos de pretratamiento con prostaciclina o bosentan utilizados antes de la cirugía de las CPC, con objeto de preparar a pacientes en situación limítrofe o «inoperables»²⁵⁻²⁸. Estos casos indican una ventaja del empleo de análogos de las prostaciclina o antagonistas de los receptores de la endotelina para mejorar la hemodinámica y crear unas condiciones más favorables para la reparación. Sin embargo, hay varios elementos muy importantes que es preciso tener en cuenta. La mayor parte de los pacientes presentaban comunicaciones interauriculares (CIA) simples. La evaluación de la operabilidad puede ser cuestionable. En la mayor parte de los casos, el tiempo de seguimiento de los pacientes cuando se realizó la presentación de los resultados era corto (1 año o menos). Para poder establecer con seguridad un resultado satisfactorio, serán necesarios datos correspondientes a un mínimo de varios años. Aunque estos casos aislados muestran un éxito del pretratamiento previo a la operabilidad, no sabemos en cuántos casos esto ha fracasado y no se ha notificado. Sería necesario un análisis retrospectivo de los registros nacionales sobre este tipo de datos para poder disponer de una imagen completa.

HIPERTENSIÓN PULMONAR PERSISTENTE TARDÍA TRAS LA REPARACIÓN QUIRÚRGICA

El estado funcional y estructural del lecho vascular pulmonar desempeña un papel clave en la forma de presentación y en la evolución de los niños con enfermedades cardiovasculares congénitas. Es el periodo postoperatorio inmediato cuando el niño presenta la

máxima vulnerabilidad a un aumento súbito o sostenido de la RVP. Tras la cirugía de una CPC, la reactividad vascular pulmonar aumenta y los estímulos vasospásticos pueden comportar un aumento súbito de la PAP y la resistencia, que dará lugar a una insuficiencia cardíaca derecha aguda, insuficiencia tricuspídea, hipotensión sistémica, isquemia miocárdica y aumento de la resistencia de las vías aéreas²⁹. Estos eventos, denominados crisis hipertensivas pulmonares, pueden ser mortales. Eventos levemente estimulantes pueden desencadenar crisis similares, y dichas crisis tienden a tener una mayor duración y aparecer de forma agrupada.

Sin embargo, con la mejora de la asistencia postoperatoria y la introducción de nuevas terapias, las crisis de hipertensión pulmonar aguda pueden tratarse en la mayor parte de los casos.

La incidencia de episodios de hipertensión pulmonar postoperatoria se redujo del 31% en el periodo comprendido entre 1980 y 1984 al 6,8% antes del uso sistemático de óxido nítrico inhalado³⁰. Las series que reflejan la práctica clínica contemporánea indican que la hipertensión pulmonar aparece como complicación en el 2% de los pacientes a los que se practican intervenciones quirúrgicas para CPC, y que se producen crisis en un 0,75%⁷. Sin embargo, la mortalidad en los pacientes que sufren una crisis continúa siendo alta, de un 20%, y se identifica una VP como factor contribuyente importante en la duración de la hospitalización y la necesidad de ventilación mecánica prolongada. (Para mayor información, véase la revisión reciente de Adatia et al²⁹, ya que esta cuestión no entra en lo tratado en el presente artículo.)

No obstante, el tratamiento agudo y la supervivencia en el periodo postoperatorio inmediato no

implican que la hipertensión pulmonar se resuelva, y el paciente puede presentar una HAP persistente tras la reparación quirúrgica, pero sin que haya cortocircuito. Es poco lo que se sabe acerca de este grupo específico de pacientes, puesto que la literatura al respecto es escasa. A este grupo se lo ha incluido en la subclasificación de la CPC-HAP (grupo 4 de la subclasificación clínica)⁶. Las características hemodinámicas que presenta son muy similares a las de la HAP idiopática y, por lo tanto, el pronóstico parece malo según lo indicado por los datos recientes¹³. Esto subraya la importancia de una decisión exacta, por cuanto la operabilidad y la supervivencia podrían ser incluso mejores con un cortocircuito abierto y un SE que con un cortocircuito cerrado y una insuficiencia ventricular derecha³¹.

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE EISENMENGER

El SE es la forma más avanzada de HAP asociada a las CPC. Los signos y síntomas de SE suelen deberse a una baja saturación de oxígeno de la sangre y consisten en disnea, cianosis, fatiga, mareo, síncope y arritmias. Los síntomas pueden no aparecer hasta una fase avanzada de la infancia o el inicio de la edad adulta. En general, los pacientes con SE presentan una esperanza de vida reducida, aunque pueden sobrevivir hasta la tercera o la cuarta década de la vida³², y algunos de ellos llegan incluso a la séptima década con un tratamiento apropiado^{32,33}. De todos los pacientes con CPC, los que presentan un SE son los que muestran un deterioro más grave en cuanto a intolerancia al ejercicio³⁴. Se ha identificado que tal intolerancia al ejercicio en este tipo de pacientes es un predictor de hospitalización o muerte independientemente de la edad, el sexo, la clase funcional o el defecto cardíaco subyacente³⁴. Hay evidencia testimonial de que los pacientes con SE adaptan su estilo de vida en función de su capacidad de ejercicio y tienden a subestimar sus limitaciones. A pesar de ello, el SE afecta de forma clara y grave a la capacidad de ejercicio del paciente, por lo que reduce su calidad de vida.

Tratamiento convencional

En publicaciones recientes se ha descrito ampliamente el tratamiento del SE^{2,5,35}. Como se ha mencionado antes, las opciones de tratamiento en los pacientes con SE se han limitado históricamente a medidas paliativas y el trasplante de corazón y pulmón (TCP). El tratamiento se ha basado la mayor parte de las veces en el uso de digitálicos, diuréticos, antiarrítmicos y/o anticoagulantes. Sin

embargo, ninguna de estas clases de medicamentos modifica la supervivencia ni influye de forma significativa en el riesgo de deterioro clínico en el SE. Se ha utilizado digoxina en el tratamiento paliativo de la insuficiencia cardíaca derecha en el SE, aunque la evidencia existente para respaldar su empleo es especialmente débil³⁶. El uso de anticoagulación en pacientes con SE es motivo de controversia, puesto que estos pacientes presentan una incidencia elevada de trombosis arterial pulmonar, hemoptisis e ictus y aumento del riesgo de hemorragia³⁶. En un estudio reciente se ha estimado que la prevalencia de la trombosis arterial pulmonar en el SE es del 20%, con un riesgo que se correlaciona con el aumento de la edad, la disfunción biventricular, la dilatación de las arterias pulmonares y la reducción concomitante de la velocidad del flujo pulmonar³⁷. Aunque la evidencia existente indica un efecto beneficioso de este tratamiento en los pacientes con HAP idiopática, no hay datos en el SE, y los riesgos asociados de hemorragia en el tratamiento de estos pacientes pueden ser superiores a los posibles efectos beneficiosos. Hasta la fecha, no se han realizado estudios prospectivos en los que se haya abordado la utilidad de la anticoagulación en la prevención de la trombosis o la hemoptisis, y hay una gran necesidad de datos de este tipo³⁸.

La eficacia de los antagonistas del calcio en los pacientes con SE no está demostrada ni se los recomienda de manera general, puesto que su uso puede causar una disminución aguda de la presión arterial sistémica y un aumento del cortocircuito derecha-izquierda que puede conducir a síncope y muerte súbita³⁹. La oxigenoterapia domiciliaria a largo plazo, durante un mínimo de 12-15 h diarias, puede mejorar los síntomas, pero no se ha demostrado que modifique la supervivencia³⁶.

La educación sanitaria del paciente, las modificaciones de la conducta y el conocimiento de los posibles factores de riesgo médicos son aspectos importantes del manejo de estos pacientes. Los pacientes con SE presentan un especial riesgo durante las operaciones de cirugía cardíaca o no cardíaca y la anestesia, así como por las consecuencias de la deshidratación, las infecciones respiratorias, la gran altitud y las vías intravenosas. También se recomienda que eviten el ejercicio extenuante y los deportes de competición.

El embarazo se asocia a un riesgo elevado, tanto para la madre como para el feto. Las tasas de aborto espontáneo son altas y tan sólo alrededor de un 25% de los embarazos llegan a término. De los recién nacidos que sobreviven, aproximadamente una tercera parte presenta signos de retraso del crecimiento intrauterino y la mortalidad perinatal es elevada. La mortalidad materna es de aproximadamente un 45% entre las pacientes con SE, y la

muerte suele producirse durante el parto o en la primera semana siguiente, en la mayor parte de los casos como resultado de tromboembolias, hipovolemia o preeclampsia. Así pues, el embarazo está contraindicado en las pacientes con SE^{40,41}.

Terapias dirigidas

Como se ha comentado antes, parece claro que el sistema de la endotelina 1 desempeña un papel importante en las anomalías estructurales y funcionales que se producen en los vasos sanguíneos pulmonares y en la progresión de la HAP en todas las formas del trastorno, incluida la HAP-CPC. Dado que el tratamiento con antagonistas de los receptores de la endotelina ha sido eficaz en los pacientes con HAP idiopática o asociada a enfermedades del tejido conjuntivo (HAP-ETC)⁴²⁻⁴⁴, sería de esperar que tuvieran unos efectos beneficiosos similares en los pacientes con HAP-CPC. El primer ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo en pacientes con SE fue el BREATHE-5 (Bosentan Randomised Trial of Endothelin Antagonist-5), en el que se investigó la eficacia del antagonista dual de los receptores de la endotelina bosentán en 54 pacientes adultos con SE. Durante este estudio de 16 semanas, el bosentán redujo significativamente la RVP y la PAP media y mejoró la capacidad de ejercicio en comparación con el grupo placebo, sin influir negativamente en la saturación de oxígeno arterial sistémica⁴⁵. Este resultado de seguridad es de especial importancia en los pacientes con SE, dada la posibilidad de que se agrave el cortocircuito en general por la posible reducción de la resistencia sistémica en respuesta a los tratamientos vasodilatadores. Los datos de seguimiento más largo, en el estudio de extensión abierto de los pacientes que participaron en el ensayo a doble ciego inicial de 16 semanas, mostraron que las mejoras de la capacidad de ejercicio se mantenían otras 24 semanas de tratamiento⁴⁶. La clase funcional mejoró también en ese lapso, y el tratamiento fue bien tolerado.

Estos resultados están respaldados por diversos estudios abiertos, a pequeña escala, que muestran también una mejora de la clase funcional, la saturación de oxígeno, el estado clínico y la hemodinámica pulmonar en pacientes pediátricos y adultos con SE⁴⁷⁻⁵⁰. Los datos obtenidos a largo plazo indican que las mejoras se mantienen durante 2 años de tratamiento, sin que surjan problemas de seguridad o tolerabilidad^{51,52}, pero otros estudios han indicado que el efecto puede disminuir con el paso del tiempo⁵³. Los resultados de estos estudios ponen en duda el dogma de que la EVP en pacientes con SE no responde al tratamiento. Por otro lado, el SE no es una enfermedad estable como se había supuesto, sino que presenta un deterioro progresivo, como in-

dica el aumento de la RVP que se observó en los pacientes del grupo placebo del estudio BREATHE-5⁴⁵.

Los datos del estudio BREATHE-5 señalan también que el lugar en que se encuentra el defecto del tabique no influye en la hemodinámica a corto plazo ni en las mejoras funcionales obtenidas con el tratamiento de bosentán. Dado que la evolución de la enfermedad vascular pulmonar en los pacientes con SE que presentan una CIA difiere notablemente de la de los pacientes con una comunicación interventricular (CIV), su respuesta al tratamiento médico podría ser diferente también. En un análisis *post-hoc* del ensayo BREATHE-5, se compararon los efectos del bosentán y de placebo en pacientes con CIA y en pacientes con CIV o con ambos defectos (CIV/CIA+CIV)⁵⁴. En ambos subgrupos, se observó ausencia de cambios de la oximetría de pulso sistémica entre ambos grupos de tratamiento, y los efectos del tratamiento, corregidos para el efecto placebo, la RVP indexada, la capacidad de ejercicio y la PAP media, también fueron comparables.

Estamos todavía a la espera de datos sobre otros antagonistas de los receptores de la endotelina en la HAP-CPC, pero sería de esperar que los resultados fueran similares a los obtenidos en otras formas de HAP.

Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5

Hasta la fecha, los datos existentes sobre el uso de los inhibidores de PDE-5 en pacientes con SE son escasos. Después de 6 meses de tratamiento, la clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la saturación de oxígeno y la PAP media y sistólica y la RVP presentaron una mejora significativa en 7 pacientes con SE que participaron en un ensayo prospectivo y abierto de sildenafil pero, aunque hubo una tendencia a la mejora, los cambios de la distancia recorrida en 6 min no alcanzaron significación estadística⁵⁵. Hubo pocos efectos secundarios significativos y, aunque existía la posibilidad teórica de una reducción del flujo sanguíneo pulmonar como consecuencia de la disminución de la resistencia vascular sistémica, de hecho la cianosis mostró una mejora en estos pacientes. La clase funcional, la capacidad de ejercicio y la hemodinámica pulmonar presentaron también una mejora, sin efectos secundarios significativos en 21 pacientes con SE tratados con sildenafil, en un ensayo prospectivo de dosis-respuesta, no aleatorizado y no controlado⁵⁶.

Estos resultados están respaldados por los de otros estudios pequeños de los inhibidores de PDE-5, solos o en combinación con prostanoides, que han mostrado también una mejora de la capacidad de ejercicio, la clase funcional y algunos pará-

metros hemodinámicos, sin que hubiera problemas de seguridad⁵⁷⁻⁶⁰. Recientemente, Tay et al demostraron que 3 meses de sildenafil eran bien tolerados por 12 adultos con SE, y que su uso se asociaba a una mejora significativa de la calidad de vida y la capacidad de ejercicio⁶¹. Los resultados relativos a la eficacia, aunque alentadores, deberán ser validados en amplios ensayos aleatorizados y controlados con placebo. En la actualidad se está reclutando a pacientes en Alemania para un ensayo de este tipo (para investigar los efectos del sildenafil en la capacidad de ejercicio y la hemodinámica cardiopulmonar en pacientes con SE). Además, también están por determinar los efectos y la efectividad a largo plazo en pacientes con SE que presentan defectos subyacentes más complejos.

Prostaciclina y análogos de la prostaciclina

En general hay pocos datos y no disponemos de ningún ensayo amplio sobre el uso de prostanoides en el SE. El tratamiento con prostaciclina intravenosa a largo plazo mejoró la hemodinámica y la clase funcional en 20 pacientes con HAP asociada a diversos tipos de CPC, aunque ninguno de los pacientes presentó una respuesta hemodinámica aguda⁶². La administración intravenosa continua de epoprostenol produjo una mejoría significativa de la clase funcional, la saturación arterial y la distancia recorrida en 6 min, y redujo la RVP en 8 pacientes con SE después de 3 meses de tratamiento⁶³. Sin embargo, en una serie anterior, el tratamiento de los pacientes con epoprostenol había producido acontecimientos adversos, como aumento de la resistencia vascular sistémica, aumento de la RVP y reducción del oxígeno arterial en 8 de 10 pacientes⁶⁴. Además, se han registrado diversos acontecimientos adversos, como accidentes cerebrovasculares, que probablemente se debieron al uso de un catéter venoso central en presencia de un cortocircuito derecha-izquierda⁶⁵. Dada la mediana de supervivencia, más larga en los pacientes con SE que en los pacientes con una HAP idiopática, los posibles riesgos de usar catéteres a largo plazo son especialmente importantes al analizar la relación riesgo-beneficio de un tratamiento. Los datos existentes sobre otras formas de terapia con prostanoides, incluidos el iloprost inhalado o intravenoso y el beraprost oral en el SE, se limitan a presentaciones de casos, estudios de casos y series pequeñas. Los prostanoides inhalados y orales aportan ventajas evidentes respecto al epoprostenol en cuanto a seguridad de la administración a largo plazo, pero su eficacia y su seguridad no se han estudiado todavía de manera completa en esta población de pacientes.

En una reciente publicación de Dimopoulos et al se ha evidenciado una mejora de la supervivencia en

el SE con el empleo de diferentes tipos de terapias dirigidas, y ello ha confirmado el potencial que aporta esta forma de abordar el SE⁶⁵.

Trasplante de órganos torácicos

En última instancia, el trasplante, preferiblemente el TCP, constituye una opción de tratamiento tan sólo en un subgrupo pequeño de pacientes seleccionados, y tiene importantes limitaciones derivadas de la disponibilidad de órganos de donantes. El éxito del trasplante varía en función de cuál sea la causa subyacente del SE, y su efecto más favorable parece ser el que se obtiene en los pacientes con CIV o con anomalías congénitas múltiples⁶⁶. En general, el trasplante en pacientes con SE se asocia a una mortalidad perioperatoria elevada⁶⁷. Sin embargo, los estudios realizados indican que, aunque el curso postoperatorio tienda a ser complicado en estos pacientes, las tasas de supervivencia a corto y a largo plazo tras un TCP son similares a las descritas en pacientes trasplantados que no presentan un SE⁶⁸. Se han alcanzado tasas de supervivencia a 1 año de aproximadamente un 70% tras el TCP, y del 55% tras el trasplante de pulmón. Las tasas de supervivencia a 5 y 10 años tras un TCP son del 51 y el 28% respectivamente^{66,68}.

Dados la escasez de órganos donantes apropiados, el bajo número de receptores apropiados y el mal pronóstico tras el TCP, toda medida que permita retrasar la necesidad del TCP en los pacientes con SE será muy bien recibida. Un análisis retrospectivo reciente señala que los pacientes con SE que recibieron los nuevos tratamientos avanzados, como los análogos de la prostaciclina o los antagonistas de los receptores de la endotelina, pueden haber alcanzado un aumento del tiempo medio transcurrido hasta la muerte o la inclusión en la lista de espera activa, en comparación con los pacientes que no recibieron dichos tratamientos⁶⁹. Dada la falta de efectos beneficiosos con el uso del tratamiento convencional en el SE, y teniendo en cuenta las escasas opciones quirúrgicas disponibles una vez instaurada la enfermedad, hay una clara necesidad médica no satisfecha en pacientes con SE que puede abordarse con las terapias dirigidas.

La circulación de Fontan

Desde que se describiera por primera vez hace más de tres décadas, la operación de Fontan y sus variaciones han pasado a ser las intervenciones de elección para el tratamiento de los pacientes con cardiopatías congénitas que presentan un ventrículo único anatómico o funcional. El objetivo de la operación de Fontan es utilizar este ventrículo único para impulsar la circulación sistémica, al tiempo

que la circulación pulmonar es impulsada principalmente por la presión intratorácica negativa.

En la actualidad no hay ningún tratamiento médico general satisfactorio para los casos de fracaso de la circulación de Fontan. El tratamiento ha consistido en abordar las manifestaciones específicas, como la disfunción ventricular, la enteropatía con pérdida de proteínas y el aumento de la RVP. En los pacientes a los que se ha practicado una operación de Fontan se ha intentado el tratamiento de la disfunción ventricular con el empleo de diversos agentes, pero hay pocos datos que lo respalden y la evidencia existente indica que generalmente aportan un beneficio escaso o nulo, debido a su falta de influencia en la reducción de la precarga⁷⁰. Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina no tienen efecto alguno en la capacidad de ejercicio, la resistencia vascular sistémica, el índice cardiaco en reposo o la función diastólica en los pacientes con circulación de Fontan⁷¹. No obstante, a pesar de esta falta de evidencia, muchos pacientes con circulación de Fontan de larga evolución reciben tratamiento.

El bajo gasto cardiaco, la hipoxemia excesiva o la enteropatía con pérdida de proteínas pueden ser manifestaciones clínicas de un aumento de la RVP; por consiguiente, su prevención o su tratamiento pueden ser de crucial importancia. En la fase postoperatoria aguda, los pacientes con un aumento de la RVP son tratados con óxido nítrico y oxígeno adicional. El óxido nítrico inhalado reduce la presión venosa central⁷², la PAP media y el gradiente de presión transpulmonar. Las prostaciclina se han utilizado con poca frecuencia en el periodo perioperatorio en pacientes con intervención de Fontan, y hay pocos datos al respecto. El beraprost reduce la PAP media y la RVP en la fase preoperatoria en pacientes candidatos a la operación de Fontan que presentan una hipertensión pulmonar leve⁷³, y se ha demostrado que el epoprostenol previene el efecto rebote tras el cese de la administración de óxido nítrico inhalado en la fase postoperatoria inicial⁷⁴. Cuando empieza a ser posible la administración oral, en el periodo postoperatorio se utiliza con frecuencia sildenafil, un inhibidor de la PDE-5 que actúa como vasodilatador, puesto que se considera seguro y tiene un inicio de acción rápido y una alta efectividad. Sin embargo, el sildenafil no ha sido autorizado para este uso y no hay datos publicados que respalden su eficacia o su seguridad en esta indicación.

En el tratamiento de los pacientes con un fallo de la circulación de Fontan, se han publicado hasta la fecha pocas observaciones que describan los efectos de los fármacos que reducen la RVP. El tratamiento de los pacientes con circulación de Fontan en una fase tardía con óxido nítrico inhalado reduce la

RVP, aunque carece de efectos significativos en el índice cardiaco⁷⁵. La vasodilatación pulmonar dependiente de NO y mediada por guanosinmonofosfato cíclico (GMPc) puede potenciarse también con el empleo de sildenafil. Se ha demostrado que una dosis única de sildenafil mejora la capacidad de ejercicio y la respuesta hemodinámica al ejercicio de los pacientes con circulación de Fontan en una fase avanzada y sin fallo funcional⁷⁶. También hay estudios de casos aislados que muestran mejoría en un paciente con una bronquitis plástica y en un paciente con enteropatía con pérdida de proteínas tras la administración de sildenafil^{77,78}. El efecto del sildenafil en la tolerancia al ejercicio, la función ventricular y la calidad de vida se está estudiando actualmente en niños a los que se ha practicado una operación de Fontan. En la actualidad no disponemos de datos sobre la efectividad del tratamiento con prostanoïdes en pacientes con un fallo de la circulación de Fontan.

Se ha demostrado que el antagonista dual de los receptores de la endotelina bosentán mejora la capacidad de ejercicio, la clase funcional, la calidad de vida y los parámetros hemodinámicos, incluidas la RVP y la PAP, en pacientes con HAP. El tratamiento a largo plazo con bosentán produjo una mejoría sintomática y de la saturación de oxígeno aórtica, la clase funcional de la OMS, la capacidad de ejercicio máxima y submáxima, el índice de disnea de Borg, la PAP media, el flujo sanguíneo pulmonar y la RVP en un paciente con una bronquitis plástica tras una operación de Fontan⁷⁹. En un pequeño estudio reciente, la saturación de oxígeno mejoró en 5/9 pacientes durante un periodo de tratamiento de 16 semanas con bosentán⁸⁰. Los antagonistas simples de los receptores de la endotelina ambrisentán y sitaxentán se utilizan también en el tratamiento de la HAP; sin embargo, no disponemos de datos que describan su uso en pacientes con circulación de Fontan.

Dados el importante papel que desempeña la circulación vascular pulmonar en la fisiología de Fontan, el aumento demostrado de la PAP con la edad y la actual falta de datos, hay una clara necesidad de estudios clínicos sobre la eficacia y la seguridad de los posibles tratamientos para los pacientes con un fallo de la circulación de Fontan, en los que puedan fundamentarse las tan necesarias recomendaciones terapéuticas.

CONCLUSIONES

En resumen, las mejoras alcanzadas en el diagnóstico y el tratamiento médico y quirúrgico han modificado las perspectivas de supervivencia a largo plazo en los pacientes con HAP-CPC, y ello ha dado lugar a un aumento significativo del nú-

mero de pacientes que sobreviven hasta la edad adulta. Aunque existen algunas diferencias en la etiología, la respuesta al tratamiento y la supervivencia, los pacientes pediátricos y adultos con HAP-CPC tienen básicamente la misma enfermedad; un trastorno complejo con una historia natural que varía en función del defecto cardíaco subyacente y de la adaptación crónica multiorgánica a este. Los efectos beneficiosos a corto plazo de las nuevas terapias dirigidas en la HAP-CPC son cada vez más claros, pero será necesario el estudio a largo plazo en poblaciones con HAP-CPC. Tiene un interés creciente el tratamiento de los pacientes con defectos congénitos complejos, así como el momento adecuado para la intervención y la operabilidad de los pacientes para optimizar los resultados; cada una de estas cuestiones requiere más estudio. Concretamente, serán necesarios nuevos estudios sobre el papel de las terapias dirigidas y el posible concepto de tratar y reparar. Otro reto que se debe afrontar es la fisiología de Fontan que no cumple los criterios de diagnóstico de la HAP pero en la que desempeña un papel central la circulación pulmonar. A pesar de los avances que se han producido, continúa habiendo mucho trabajo por hacer para alcanzar un mejor conocimiento de este problema que permita abordar mejor la HAP en esa población.

BIBLIOGRAFÍA

- Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barberá JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30:2493-537.
- 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.
- Beghetti M. Fontan and the pulmonary circulation: a potential role for new pulmonary hypertension therapies. *Heart*. 2010;90:911-6.
- Duffels MG, Engelfriet PM, Berger RM, Van Loon RL, Hoendermis E, Vriend JW, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol*. 2007;120:198-204.
- Galiè N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Marinelli A, Gambetti S, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs*. 2008;68:1049-66.
- Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54 Suppl 1:S43-54.
- Beghetti M. Congenital heart disease and pulmonary hypertension. *Rev Port Cardiol*. 2004;23:273-81.
- Berger RM. Pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease. *Cardiol Young*. 2009;19:311-4.
- Schulze-Neick I, Beghetti M. Classifying pulmonary hypertension in the setting of the congenitally malformed heart—cleaning up a dog's dinner. *Cardiol Young*. 2008;18:22-5.
- Galiè N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25:2243-78.
- Viswanathan S, Kumar RK. Assessment of operability of congenital cardiac shunts with increased pulmonary vascular resistance. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;71:665-70.
- Lopes AA, O'Leary PW. Measurement, interpretation and use of haemodynamic parameters in pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease. *Cardiol Young*. 2009;19:431-5.
- Haworth SG, Hislop AA. Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001-2006. *Heart*. 2009;95:312-7.
- Giglia TM, Humpl T. Preoperative pulmonary hemodynamics and assessment of operability: is there a pulmonary vascular resistance that precludes cardiac operation? *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11 Suppl:S57-69.
- Haworth SG. Pulmonary vascular disease in different types of congenital heart disease. *Br Heart J*. 1984;52:557-71.
- Frescura C, Thiene G, Giulia Gagliardi M, Mazzucco A, Pellegrino PA, Daliento L, et al. Is lung biopsy useful for surgical decision making in congenital heart disease? *Eur J Cardiothorac Surg*. 1991;5:118-22.
- Berner M, Beghetti M, Spahr-Schopfer I, Oberhansli I, Friedli B. Inhaled nitric oxide to test the vasodilator capacity of the pulmonary vascular bed in children with long-standing pulmonary hypertension and congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 1996;77:532-5.
- Balzer DT, Kort HW, Day RW, Corneli HM, Kovalchin JP, Cannon BC, et al. Inhaled nitric oxide as a preoperative test (INOP Test I): the INOP Test Study Group. *Circulation*. 2002;106 Suppl 1:I76-81.
- Levy M, Maurey C, Celermajer DS, Vouhe PR, Danel C, Bonnet D, et al. Impaired apoptosis of pulmonary endothelial cells is associated with intimal proliferation and irreversibility of pulmonary hypertension in congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:803-10.
- Smadja DM, Gaussem P, Mauge L, Israel-Biet D, Dignat-George F, Peyrard S, et al. Circulating endothelial cells: a new candidate biomarker of irreversible pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease. *Circulation*. 2009;119:374-81.
- Smadja DM, Gaussem P, Mauge L, Lacroix R, Gandrille S, Remones V, et al. Comparison of endothelial biomarkers according to reversibility of pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2010;131:657-62.
- Dimopoulos K, Peset A, Gatzoulis MA. Evaluating operability in adults with congenital heart disease and the role of pretreatment with targeted pulmonary arterial hypertension therapy. *Int J Cardiol*. 2008;129:163-71.
- Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2004;351:1425-36.
- Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis M, Granton J, Berger R, Lauer A, et al. Breathe-5: bosentan improves hemodynamics and exercise capacity in the first randomized placebo-controlled trial in Eisenmenger physiology. *Chest*. 2005;128:S496.
- Yamauchi H, Yamaki S, Fujii M, Saji Y, Ochi M, Shimizu K. Atrial septal defect with borderline pulmonary vascular disease: surgery and long-term oral prostacyclin therapy for recalcitrant pulmonary hypertension. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;52:213-6.
- Eicken A, Balling G, Gildein HP, Genz T, Kaemmerer H, Hess J. Transcatheter closure of a non-restrictive patent ductus

- arteriosus with an Amplatzer muscular ventricular septal defect occluder. *Int J Cardiol.* 2007;117:e40-2.
27. Schwerzmann M, Zafar M, McLaughlin PR, Chamberlain DW, Webb G, Granton J. Atrial septal defect closure in a patient with "irreversible" pulmonary hypertensive arteriopathy. *Int J Cardiol.* 2006;110:104-7.
 28. Hoetzenecker K, Ankersmit HJ, Bonderman D, Hoetzenecker W, Seitelberger R, Klepetko W, et al. Atrial septal defect repair after a 10-month treatment with bosentan in a patient with severe pulmonary arterial hypertension: a case report. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137:760-1.
 29. Adatia I, Beghetti M. Early postoperative care of patients with pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease. *Cardiol Young.* 2009;19:315-9.
 30. Bando K, Turrentine MW, Sharp TG, Sekine Y, Aufiero TX, Sun K, et al. Pulmonary hypertension after operations for congenital heart disease: analysis of risk factors and management. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112:1600-7.
 31. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant.* 1996;15:100-5.
 32. Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, Kaya MG, Naghota US, Uebing A, et al. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J.* 2006;27:1737-42.
 33. Daliento L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J.* 1998;19:1845-55.
 34. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Li W, Babu-Narayan SV, Broberg CS, et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation.* 2005;112:828-35.
 35. Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation.* 2007;115:1039-50.
 36. Deanfield J, Thaulow E, Warnes C, Webb G, Kolbel F, Hoffman A, et al. Management of grown up congenital heart disease. *Eur Heart J.* 2003;24:1035-84.
 37. Broberg C, Ujita M, Babu-Narayan S, Rubens M, Prasad SK, Gibbs JS, et al. Massive pulmonary artery thrombosis with haemoptysis in adults with Eisenmenger's syndrome: a clinical dilemma. *Heart.* 2004;90:e63.
 38. Broberg CS, Ujita M, Prasad S, Li W, Rubens M, Bax BE, et al. Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:634-42.
 39. Vongpatanasin W, Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. The Eisenmenger syndrome in adults. *Ann Intern Med.* 1998;128:745-55.
 40. Swan L, Lupton M, Anthony J, Yentis SM, Steer PJ, Gatzoulis MA. Controversies in pregnancy and congenital heart disease. *Congenit Heart Dis.* 2006;1:27-34.
 41. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J.* 2009;30:256-65.
 42. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002;346:896-903.
 43. Barst R, Langleben D, Badesch D, Frost A, Lawrence EC, Shapiro S. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2049-56.
 44. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation.* 2008;117:3010-9.
 45. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation.* 2006;114:48-54.
 46. 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.
 47. Christensen DD, McConnell ME, Book WM, Mahle WT. Initial experience with bosentan therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol.* 2004;94:261-3.
 48. Gatzoulis MA, Rogers P, Li W, Harries C, Cramer D, Ward S, et al. Safety and tolerability of bosentan in adults with Eisenmenger physiology. *Int J Cardiol.* 2005;98:147-51.
 49. Poindron D, Godart F, Duhamel A, Richard A, Francart C, Breviere GM, et al. [The effect of an endothelin receptor antagonist in Eisenmenger syndrome: a single-center experience of 11 patients]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2006;99:457-62.
 50. Brun H, Thaulow E, Fredriksen PM, Holmstrom H. Treatment of patients with Eisenmenger's syndrome with Bosentan. *Cardiol Young.* 2007;17:288-94.
 51. Diller GP, Dimopoulos K, Kaya MG, Harries C, Uebing A, Li W, et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of bosentan in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart.* 2007;93:974-6.
 52. D'Alto M, Vizza CD, Romeo E, Badagliacca R, Santoro G, Poscia R, et al. Long term effects of bosentan treatment in adult patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease (Eisenmenger physiology): safety, tolerability, clinical, and haemodynamic effect. *Heart.* 2007;93:621-5.
 53. Van Loon RL, Hoendermis ES, Duffels MG, Vonk-Noordegraaf A, Mulder BJ, Hillege HL, et al. Long-term effect of bosentan in adults versus children with pulmonary arterial hypertension associated with systemic-to-pulmonary shunt: does the beneficial effect persist? *Am Heart J.* 2007;154:776-82.
 54. Berger RM, Beghetti M, Galie N, Gatzoulis MA, Granton J, Lauer A, 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.* 2009;20 [Epub ahead of print].
 55. Chau EM, Fan KY, Chow WH. Effects of chronic sildenafil in patients with Eisenmenger syndrome versus idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2007;120:301-5.
 56. Garg N, Sharma MK, Sinha N. Role of oral sildenafil in severe pulmonary arterial hypertension: clinical efficacy and dose response relationship. *Int J Cardiol.* 2007;120:306-13.
 57. Okay K, Cemri M, Boyac B, Yalcin R, Cengel A. Use of long-term combined therapy with inhaled iloprost and oral sildenafil in an adult patient with Eisenmenger syndrome. *Cardiol Rev.* 2005;13:312-4.
 58. 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.e1-5.
 59. Lim ZS, Salmon AP, Vettukattil JJ, Veldtman GR. Sildenafil therapy for pulmonary arterial hypertension associated with atrial septal defects. *Int J Cardiol.* 2007;118:178-82.
 60. Mukhopadhyay S, Sharma M, Ramakrishnan S, Yusuf J, Gupta MD, Bhamri N, et al. Phosphodiesterase-5 inhibitor in Eisenmenger syndrome: a preliminary observational study. *Circulation.* 2006;114:1807-10.
 61. Tay EL, Papaphylactou M, Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Inuzuka R, Giannakoulas G, et al. Quality of life and functional capacity can be improved in patients with Eisenmenger syndrome with oral sildenafil therapy. *Int J Cardiol.* 2010 [Epub ahead of print].

62. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation*. 1999;99:1858-65.
63. Fernandes SM, Newburger JW, Lang P, Pearson DD, Feinstein JA, Gauvreau K, et al. Usefulness of epoprostenol therapy in the severely ill adolescent/adult with Eisenmenger physiology. *Am J Cardiol*. 2003;91:632-5.
64. Gildein HP, Wildberg A, Mocellin R. [Comparative studies of hemodynamics under prostacyclin and nifedipine in patients with Eisenmenger syndrome]. *Z Kardiol*. 1995;84:55-63.
65. Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S, Giannakoulas G, Swan L, Wort SJ, et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2010;121:20-5.
66. Waddell TK, Bennett L, Kennedy R, Todd TR, Keshavjee SH. Heart-lung or lung transplantation for Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21:731-7.
67. Berman EB, Barst RJ. Eisenmenger's syndrome: current management. *Prog Cardiovasc Dis*. 2002;45:129-38.
68. Stoica SC, McNeil KD, Perreas K, Sharples LD, Satchithananda DK, Tsui SS, et al. Heart-lung transplantation for Eisenmenger syndrome: early and long-term results. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:1887-91.
69. Adriaenssens T, Delcroix M, Van Deyk K, Budts W. Advanced therapy may delay the need for transplantation in patients with the Eisenmenger syndrome. *Eur Heart J*. 2006;27:1472-7.
70. Ghanayem NS, Berger S, Tweddell JS. Medical management of the failing Fontan. *Pediatr Cardiol*. 2007;28:465-71.
71. Kouatli AA, Garcia JA, Zellers TM, Weinstein EM, Mahony L. Enalapril does not enhance exercise capacity in patients after Fontan procedure. *Circulation*. 1997;96:1507-12.
72. Gamillscheg A, Zobel G, Urlesberger B, Berger J, Dacar D, Stein JI, et al. Inhaled nitric oxide in patients with critical pulmonary perfusion after Fontan-type procedures and bidirectional Glenn anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;113:435-42.
73. Takahashi K, Mori Y, Yamamura H, Nakanishi T, Nakazawa M. Effect of beraprost sodium on pulmonary vascular resistance in candidates for a Fontan procedure: a preliminary study. *Pediatr Int*. 2003;45:671-5.
74. Miyaji K, Nagata N, Miyamoto T, Kitahori K. Combined therapy with inhaled nitric oxide and intravenous epoprostenol (prostacyclin) for critical pulmonary perfusion after the Fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125:437-9.
75. Khambadkone S, Li J, De Leval MR, Cullen S, Deanfield JE, Redington AN. Basal pulmonary vascular resistance and nitric oxide responsiveness late after Fontan-type operation. *Circulation*. 2003;107:3204-8.
76. Giardini A, Balducci A, Specchia S, Gargiulo G, Bonvicini M, Picchio FM. Effect of sildenafil on haemodynamic response to exercise and exercise capacity in Fontan patients. *Eur Heart J*. 2008;29:1681-7.
77. Haseyama K, Satomi G, Yasukochi S, Matsui H, Harada Y, Uchita S. Pulmonary vasodilation therapy with sildenafil citrate in a patient with plastic bronchitis after the Fontan procedure for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132:1232-3.
78. Uzun O, Wong JK, Bhole V, Stumper O. Resolution of protein-losing enteropathy and normalization of mesenteric Doppler flow with sildenafil after Fontan. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:e39-40.
79. Apostolopoulou SC, Manginas A, Cokkinos DV, Rammos S. Long-term oral bosentan treatment in patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease: a 2-year study. *Heart*. 2007;93:350-4.
80. Ovaert C, Thijs D, Dewolf D, Ottenkamp J, Dessy H, Moons P, et al. The effect of bosentan in patients with a failing Fontan circulation. *Cardiol Young*. 2009;19:331-9.