

Archivos de Cardiología de México

Volumen **72**
Volume

Suplemento **1**
Supplement

Enero-Marzo **2002**
January-March

Artículo:




Síndrome de Eisenmenger. Avances en la patobiología y tratamiento

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



medigraphic.com

Síndrome de Eisenmenger. Avances en la patobiología y tratamiento

Julio Sandoval Zárate*

Resumen

El síndrome de Eisenmenger describe cualquier comunicación congénita entre las circulaciones sistémica y pulmonar que provoque enfermedad vascular pulmonar obstructiva (EVPO) de gravedad tal que hay cortocircuito bidireccional o predominante de derecha a izquierda. Una vez establecida, la EVPO limita la calidad de vida y la sobrevida de estos pacientes. En los últimos años han ocurrido importantes avances en el conocimiento de la patobiología, esto es de los mecanismos íntimos del daño vascular en la EVPO. Los procesos patológicos potencialmente importantes incluyen: las anomalías genéticas, los factores hemodinámicos asociados a la tensión de rozamiento (shear stress), las anomalías en la función endotelial, las alteraciones en la función de los canales de potasio, las alteraciones de la matriz extracelular y, finalmente, las alteraciones de otros procesos relacionados con la remodelación vascular, como la trombosis, la angiogénesis y la apoptosis celular. El manejo médico de estos pacientes ha mejorado. El papel de las flebotomías y de la oxigenoterapia a largo plazo está mejor definido. Del mismo modo, como resultado del mejor conocimiento de la patobiología, han aparecido nuevas formas de tratamiento que incluyen el uso de análogos de prostaciclina como el Epoprostenol (Flolan®) en infusión continua intravenosa y la administración subcutánea crónica de trepostinil sódico (Remodulin®).

Palabras clave: Cardiopatías congénitas. Hipertensión pulmonar. Síndrome de Eisenmenger.

Key words: Congenital heart disease, Pulmonary hypertension. Eisenmenger Syndrome.

Summary

EISENMENGER SYNDROME.

ADVANCES IN PATHOBIOLOGY AND TREATMENT

The term Eisenmenger Syndrome is used to refer to any systemic to pulmonary congenital communication causing pulmonary vascular obstructive disease (PVOD) severe enough as to produce bidirectional or reversed shunt. Once established, the PVOD deteriorates the quality of life and limits the survival of the patients with congenital heart disease. In the last decade, there has been a significant advance in the knowledge of the pathobiology of PVOD. Potentially important pathologic processes include: genetic abnormalities, hemodynamically-induced changes associated to shear stress, endothelial abnormalities, dysfunction of potassium channels, and extracellular matrix alterations. Other processes such as *-in situ-* thrombosis, angiogenesis, and cellular apoptosis may also be involved. The medical management of this condition has improved. The role of phlebotomy and long-term oxygen therapy is now better defined. Furthermore, as a result of a better knowledge in pathobiology, new and promising forms of pharmacological treatment have appeared, including prostacyclin analogs, such as Epoprostenol (Flolan®) for continuous intravenous use and Trepostinil sodium (Remodulin®) for continuous subcutaneous administration.

* Departamento de Cardiopulmonar.

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH, Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México, D. F.).
Teléfono y Fax: 55 13 93 48. E-mail: sandoval@compuserve.com.mx

Concepto

El término Síndrome de Eisenmenger (SE) fue introducido por Paul Wood en 1958, en referencia a un caso publicado por Víctor Eisenmenger en 1897.¹ Casi simultáneo a la descripción del síndrome, se reconoció el papel preponderante de la obstrucción del lecho vascular pulmonar como la responsable del aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP) y del SE. Heath y Edwards¹ establecieron el espectro anatomopatológico de la enfermedad vascular pulmonar obstructiva (EVPO). Su clasificación, realizada en pacientes con comunicación interventricular (CIV), establece 6 grados de lesión vascular: La hipertrofia de la capa media (grado I), la infiltración celular de la íntima (grado II), la infiltración fibrosa (fibromuscular) de la íntima (grado III), las lesiones por dilatación, donde una parte, la capa media del vaso se adelgaza y se dilata y la luz está obstruida por fibrosis (grado IV), las lesiones plexiformes o angiomatoides (grado V) descritas posteriormente y la arteritis necrotizante o necrosis fibrinoide (grado VI), donde existe un infiltrado inflamatorio severo que involucra todas las capas de la pared vascular. Es importante señalar que este espectro no tiene necesariamente un carácter evolutivo, sin embargo, el incremento de la RVP a nivel suprasistémico hace suponer la existencia de lesiones avanzadas (grado III en adelante) y así, el término SE en la actualidad describe cualquier comunicación entre las circulaciones sistémica y pulmonar que provoque enfermedad vascular pulmonar obstructiva, de gravedad tal que hay cortocircuito bidireccional o predominante de derecha a izquierda.

Frecuencia

La frecuencia con que se desarrolla la EVPO varía dependiendo de la cardiopatía congénita con que

se asocie.¹ En la *Tabla I* se ve como la EVPO es universal en los casos de tronco arterioso y muy poco frecuente en la transposición con septum intacto. En la comunicación interauricular, en la CIV y en la persistencia del conducto arterioso, la frecuencia es similar (15-20%); sin embargo, dada la elevada frecuencia de estas lesiones al nacimiento, estas cardiopatías son las causas mayoritarias de la EVPO y, con ello, del SE. Dentro de los factores para la rápida progresión de la EVPO se han señalado al flujo y la presión pulmonar elevados, a la saturación arterial de oxígeno baja y el hematócrito elevado, al desarrollo anormal tanto vascular como de vía aérea, a la edad temprana de inicio de síntomas y la edad avanzada al diagnóstico y finalmente a la obstrucción venosa pulmonar irreversible.¹

Patobiología de la enfermedad vascular pulmonar obstructiva

El escenario donde ocurre la EVPO está situado, principalmente, a nivel de las pequeñas arterias musculares (200-1000 micras). Los actores principales que participan en la remodelación anormal son: la célula endotelial, la célula de músculo liso vascular (CMLV), y la matriz extracelular. También intervienen la célula intermedia y el pericito, que son precursores del músculo e intervienen en la extensión del músculo hacia la periferia (neomuscularización). En los últimos años han ocurrido importantes avances en el conocimiento de la patobiología, esto es de los mecanismos íntimos del daño vascular, en la EVPO. Al igual que se ha señalado para otras formas severas de HAP,^{2,3} los procesos patológicos potencialmente importantes incluyen: las anomalías genéticas, los factores hemodinámicos asociados a la tensión de rozamiento (shear

Tabla I. Frecuencia de enfermedad vascular pulmonar obstructiva (EVPO) en las cardiopatías congénitas no corregidas.

Lesión	Frecuencia de lesión al nacimiento (%)	% Pacientes con EVPO
CIV	23.4 - 34.4	15
PCA	2.4 - 4.5	15
CIA	8.6 - 10.5	20 (> 3ª década)
Transposición/septum intacto	5.7 - 5.1	8
Transposición/CIV o PCA	5.7 - 5.1	75
Defecto septal A-V	9.8 - 4.4	90
Tronco arterioso	< 1100	
Blalock-Taussig	7.1 - 3.7	< 10
Shunt Watterson/Pott	7.1 - 3.7	30

Abreviaturas: CIV: comunicación inter-ventricular; PCA: persistencia de conducto arterioso; CIA: comunicación interauricular; A-V: atrio-ventricular. Tomado de Referencia 1.

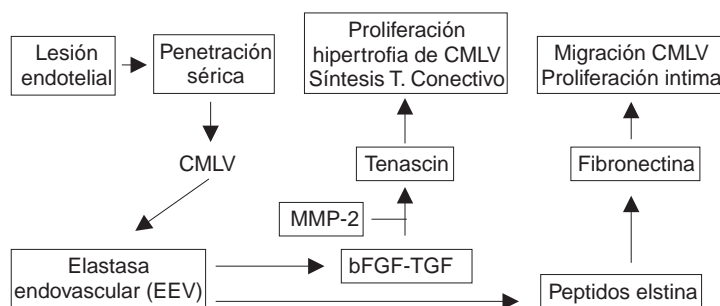


Fig. 1. Modelo hipotético de los mecanismos íntimos de daño (Patobiología) en la remodelación vascular pulmonar de la hipertensión arterial experimental. Ver texto. Abreviaturas: CMLV: Célula de músculo liso vascular; MMP-2: Metaloproteína 2; bFGF: Factor básico de crecimiento de fibroblastos; TGFβ: Factor transformador de crecimiento beta. Esquema modificado de Referencia 3.

stress) del hiperflujo, las anomalías en la función endotelial con un claro imbalance vasoconstrictor/vasodilatador, las anomalías en la electrofisiología de la CMLV donde destacan las alteraciones en la función de los canales de potasio, las alteraciones de la matriz extracelular y, finalmente, las alteraciones de otros procesos relacionados con la remodelación vascular como la trombosis, la angiogénesis y la apoptosis celular.^{2,3}

La posible participación o predisposición genética queda manifiesta cuando sabemos que sólo una proporción, y no todos, los pacientes con cardiopatías congénitas desarrollan HAP severa y SE. De ahí que en la nueva clasificación de hipertensión arterial pulmonar² se utilice ahora la palabra HAP *asociada* en lugar de *debida a* cortocircuitos Sistémico-Pulmonares (HAP-CC). A diferencia de la HAP primaria donde el gen de la HAP se ha situado en la región 33 del brazo largo del cromosoma 2 y en especial se ha señalado al gen BMPR2 como el gen responsable,^{2,3} en la HAP-CC esto no ha sido establecido.

La disfunción endotelial es evidente por la existencia de vasoconstricción sostenida y se expresa histopatológicamente por la hipertrofia de la media (muscular). Como posibles responsables en los pacientes con HAP-CC, se han encontrado niveles elevados de Tromboxano B2 (vasoconstrictor), así como disminución del óxido nítrico (ON) (vasodilatador y antiproliferador), manifestado por la alteración en la relajación dependiente de endotelio, tanto en niños con cardiopatía congénita, como en pacientes con SE. Del mismo modo, se ha demostrado un aumento en la pro-

ducción pulmonar y en los niveles séricos de Endotelina (vasoconstrictor y proliferador).³

Otro camino para establecer vasoconstricción sostenida, y potencialmente proliferación anormal de la CMLV, está dado por la disfunción de los llamados canales de potasio. Estos, son proteínas transmembrana que contienen un poro de alta selectividad para el potasio (K⁺). De estos canales existen varios tipos y los que interesan aquí son los de tipo Kv, que se abren por voltaje, y contribuyen al potencial de membrana de la CMLV. Con su inhibición, se acumula K⁺ y aumenta (se hace más positivo) el potencial (despolarización). Con este cambio en el potencial se abren los canales de calcio tipo L, entra calcio y se activa el aparato contráctil ocasionando vasoconstricción (y proliferación).² Recientemente, se ha establecido que existe inhibición de los Kv de la CMLV por acción del suero de pacientes con HAP-CC.⁴

La proliferación anormal no sólo involucra la capa media de los vasos sino también afecta, y de manera preponderante, la íntima y la adventicia del vaso. La proliferación de la íntima es a expensas no sólo de células endoteliales sino que existe también una proliferación fibro-muscular que en este sitio termina por ocluir la luz del vaso. En la proliferación de células endoteliales participan la ya señalada disminución del ON y el aumento de endotelina y participa también el factor de crecimiento de endotelio vascular (FCEV) que se encuentra presente, y de manera abundante, en las lesiones plexiformes.^{2,3}

Una de las interrogantes más importantes es en relación a cómo las células musculares (desde la capa media) y los fibroblastos (desde la matriz extracelular) migran hacia, y proliferan en, la luz del vaso. Este aspecto ha sido estudiado extensamente por el grupo de Rabinovitch M y cols.³ (Fig. 1). De acuerdo a sus estudios experimentales la lesión endotelial constituye el daño inicial. Se altera la permeabilidad y hay disrupción de la lámina elástica, capa que normalmente separa el endotelio de la capa muscular. Con la permeabilidad alterada, penetran factores presentes en el suero y activan una elastasa endovascular (EEV) de las CMLV. Esta EEV a su vez activa factores de crecimiento como el Factor Básico de Crecimiento de Fibroblastos (FBCF) y el Factor Transformador de Crecimiento Beta (FTCB), normalmente presentes pero inactivos. Una vez activados, estos factores inician una proliferación de células musculares y una síntesis mayor de tejido conectivo y, en conjunto con algunas metalo-

proteinasas, activan la Tenascina, una glicoproteína que amplifica la proliferación de CMLV y la síntesis de tejido conectivo. Por otro lado, la misma EEV junto con los péptidos de elastina, que resultan de la degradación de la lámina elástica, activan la Fibronectina, otra glicoproteína que es responsable del cambio fenotípico de la CMLV, de contráctil a migratorio, con lo que estas células migran y proliferan en la luz del vaso. El mismo grupo ha demostrado que cuando se inhibe a la EEV y a las metaloproteinasas, los niveles de Tenascina caen, ocurre apoptosis, y la HAP experimental regresa, hecho que podría tener implicaciones terapéuticas futuras.

El fenómeno de Trombosis *in situ*, que invariablemente acompaña todas las formas severas de HAP, se ha estudiado de manera extensa en la HAP Primaria.² Aquí, la disminución de ON, Prostaciclina y Trombomodulina (antiagregantes) y el aumento de Tromboxano, Serotonina y Endotelina (protrombóticos), podrían ser los responsables. Es difícil señalar a la Trombosis *in situ* como mecanismo causal único de HAP pero no hay duda de su contribución al mantenimiento y progresión.

Queda, finalmente, la lesión Plexiforme. Anteriormente vista solamente como una lesión avanzada y posiblemente de carácter irreversible, esta lesión ha recibido recientemente un interés enorme en investigación. Se caracteriza por la existencia de conglomerados de múltiples y diminutos canales vasculares incompletos recubiertos de endotelio y que están situados distalmente a una arteria obstruida. Se ha señalado que pueden ser una forma de lesión neoplásica (disregulación del crecimiento endotelial) ya que tienen una expansión de crecimiento de tipo monoclonal.² De manera alternativa, pueden representar una respuesta angiogénica a hipoxia o isquemia local.

Manifestaciones clínicas y curso clínico.

Desde el punto de vista clínico, el SE tiene una expresión multisistémica. En gran medida, las manifestaciones son resultado de la respuesta sistémica a la hipoxia con involucro no sólo hematológico sino neurológico, renal, cardiovascular, respiratorio y osteomuscular.^{5,6} La calidad de vida muestra deterioro conforme la enfermedad progresa. El curso clínico puede alterarse por la aparición de complicaciones tales como hemoptisis, endocarditis, absceso cerebral, etc.⁵

La sobrevida a partir del establecimiento del SE está limitada.⁶ Dentro de los factores asociados a mayor mortalidad se han señalado: la edad tem-

prana de referencia, la clase funcional III y IV y las arritmias supraventriculares. Del mismo modo, la existencia de insuficiencia cardíaca, síncope y hemoptisis son factores de mal pronóstico, al igual que lo son, una saturación arterial de oxígeno baja y un nivel de creatinina y/o ácido úrico elevados.^{5,6} Dentro de las causas de muerte en SE destacan la muerte súbita, la insuficiencia cardíaca congestiva, la hemoptisis masiva, los accidentes vasculares cerebrales, la endocarditis y otras causas no cardíacas (cirugía, embarazo, intervencionismo).^{5,6}

Tratamiento

Hasta hace pocos años poco o nada podía ofrecerse a los pacientes con SE, fuera de modificar su estilo de vida (limitando ejercicio y exposición a la altitud, evitando deshidratación, embarazo y cirugías innecesarias) o dar alivio sintomático con flebotomía. Los resultados del trasplante de corazón-pulmón o de pulmón único con cierre del defecto, no han sido del todo satisfactorios,^{1,5} además, en nuestro medio la dificultad para la disponibilidad de órganos y el elevado costo, limitan seriamente la utilidad de este procedimiento.

La indicación actual de la flebotomía debe basarse en la existencia de sintomatología claramente asociada a la hiperviscosidad y no en un nivel determinado de hematócrito. Debe insistirse en no realizarla de manera repetitiva por el riesgo de causar depleción de hierro, lo que disminuye la deformabilidad eritrocítica y condiciona un incremento de la viscosidad intrínseca.⁵

Los diuréticos y la digital podrían estar indicados en presencia de manifestaciones francas de insuficiencia cardíaca, recordando que los diuréticos pueden causar depleción de volumen y agravar la hiperviscosidad. La digital puede indicarse cuando existan arritmias supraventriculares.^{1,5} El uso de anticoagulantes en el SE es un dilema. Por un lado, los pacientes tienen un riesgo alto para desarrollar trombosis a nivel vascular pulmonar.^{5,6} Por el otro, la amenaza de hemoptisis fatal también está presente. Solamente en los casos con demostrada asociación de un proceso trombótico la anticoagulación estará indicada.

La utilización de oxigenoterapia a largo plazo no está del todo validada. Un solo estudio, realizado en niños, mostró efectos benéficos en la sobrevida.⁷ En contraparte, recientemente realizamos un estudio prospectivo y controlado para evaluar el efecto de la oxigenoterapia nocturna (8-10 horas), a largo plazo (2 años), sobre la ca-

pacidad de esfuerzo, la calidad de vida y la sobrevivencia de 23 pacientes adultos con SE en etapa avanzada.⁸ La base racional para realizar este estudio fue el haber demostrado, previamente, que los pacientes con SE mostraban mayor desaturación arterial de oxígeno al adoptar el decúbito supino.⁹ Diferente de lo encontrado en niños, en nuestro estudio la oxigenoterapia nocturna no mostró el efecto benéfico esperado en ninguna de las variables estudiadas. Queda por establecerse, el potencial beneficio de una dosis mayor (24 horas) o de la aplicación de esta intervención en un estadio menos avanzado.

El avance en el conocimiento de la patobiología de la enfermedad vascular pulmonar obstructiva en esta y otras formas de HAP severa empieza a generar nuevas y prometedoras opciones terapéuticas. Basados en la favorable experiencia obtenida con la infusión intravenosa crónica de Prostaciclina (Epoprostenol; Flolan ®) en la HAP Primaria,² el uso de este fármaco se ha extendido a los pacientes con HAP asociada a cardiopatía congénita. Rosenzweig EB y cols.,¹⁰ mostraron efectos benéficos con esta intervención en la hemodinámica, en la capacidad de esfuerzo y en la clase funcional de 20 pacientes con HAP asociada a cardiopatía congénita. Cabe señalar que esta forma de tratamiento está limitada por su dificultad técnica, por el riesgo de complicacio-

nes trombóticas y sépticas, y en nuestro medio, está limitada fundamentalmente por el costo.

Recientemente, intentando mejorar riesgo/beneficio, participamos en un estudio multicéntrico, internacional, de 448 pacientes con HAP en el que valoramos la seguridad y eficacia de otro análogo de Prostaciclina, el Trepstinil sódico (Remodulin ®) que es infundido de manera continua por vía subcutánea. El 25% de los pacientes tenían HAP-CC. El fármaco mejoró la capacidad de esfuerzo (meta primaria) de los pacientes, en especial de aquellos que al ingreso al estudio estaban en clase funcional IV y acaba de ser aprobado por la FDA para el tratamiento de HAP.

Estos resultados, derivados del mejor conocimiento de la patobiología, hacen anticipar un futuro aún más prometedor. Las potenciales intervenciones futuras incluyen a los inhibidores de la elastasa, el uso de anticuerpos contra factor de crecimiento de fibroblastos y una terapia génica en donde sea posible reprogramar el fenotipo celular con la transferencia de genes a células vasculares para aumentar la producción endógena de ON o de Prostaciclina o bien para inducir la Apoptosis de células específicas.^{2,3} Hemos entrado en la era de no tratar sólo de revertir la vasoconstricción, sino de soñar en que lo que pensábamos irreversible (la remodelación vascular anormal) puede ser realmente reversible.

Referencias

1. COLLINS-NRL, RABINOVITCH M: *Pulmonary vascular obstructive disease*. Cardiol Clin 1993; 11: 675-687.
2. ARCHER S, RICH S: *Primary pulmonary hypertension. A vascular biology and translational research "work in progress"*. Circulation 2000; 102: 2781-2791.
3. RABINOVITCH M: *Pulmonary hypertension: pathophysiology as a basis for clinical decision making*. J of Heart and Lung Transplant 1999; 18: 1041-1053.
4. LIMSUNAN A, PLATOSHYN O, YU Y, RUBIN LJ, ROTHMAN A, YUAN JXJ: *Inhibition of K⁺ channel activity in human pulmonary artery smooth muscle cells by serum from patients with pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease*. Pediatr Res 2001; 50: 23-28.
5. BRICKNER ME, HILLIS LD, LANGE RA: *Congenital heart disease in Adults. Second of two parts*. N Engl J Med 2000; 342: 334-342.
6. DALIENTO L, SOMERVILLE J, PRESBITERO P, MENTI L, BRACH-PREVER S, RIZZOLI G, STONE S: *Eisenmenger Syndrome. Factors relating to deterioration and death*. Eur Heart J 1998; 19: 1845-1855.
7. BOWYER JJ, BUSST CM, DENISON DM, SHINEBOURNE EA: *Effect of long-term oxygen treatment at home in children with pulmonary vascular disease*. Br Heart J 1986; 55: 385-90.
8. SANDOVAL J, AGUIRRE JS, PULIDO T, MARTÍNEZ-GUERRA ML, SANTOS E, ALVARADO P, ROSAS M, BAUTISTA E: *Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger Syndrome*. Am J Respir Crit Care Med. En Prensa.
9. SANDOVAL J, ALVARADO P, MARTÍNEZ-GUERRA ML, GÓMEZ A, PALOMAR A, MEZA S, SANTOS E, ROSAS M: *The effect of body position on gas exchange in Eisenmenger's syndrome*. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1070-1073.
10. ROSENZWEIG EB, KERSTEIN D, BARST RJ: *Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects*. Circulation 1999; 99: 1858-1865.