

Casos Clínicos

SÍNDROME DE EISENMENGER Y EMBARAZO

Ernesto Perucca P.¹, Pablo Muñoz M.¹, Roberto Altamirano A.¹, Isabel Galleguillos F.¹, Ricardo Estay V.¹, Sergio Álvarez V.¹, Polentzi Uriarte G de C.², Samanta Ruz G.^a, Andrés Contreras N.¹, Fernando Uribe R.^a, Dante Perucca E.^b

¹ Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Barros Luco Trudeau. ² Instituto Nacional del Tórax

^a Internos de Medicina, Universidad de Chile. ^b Alumno de Medicina, Universidad de Santiago de Chile.

RESUMEN

Antecedentes: El embarazo está contraindicado en toda paciente con hipertensión pulmonar, y particularmente en aquellas con síndrome de Eisenmenger. *Objetivo:* Describir 3 casos de embarazadas con síndrome de Eisenmenger, tratadas con sildenafil. *Resultados:* El desarrollo del embarazo se complicó en las tres pacientes con parto prematuro, a las 30, 28 y 35 semanas, respectivamente. En 2 pacientes el parto se resolvió mediante operación cesárea. No hubo mortalidad materna ni perinatal. *Conclusión:* El síndrome de Eisenmenger es de alto riesgo de morbilidad materno-perinatal y el manejo multidisciplinario optimiza los resultados. Se describe el uso de sildenafil.

PALABRAS CLAVE: *Síndrome de Eisenmenger y embarazo, sildenafil*

SUMMARY

Background: Pregnancy is contraindicated in patient with pulmonary hypertension, especially in those with Eisenmenger syndrome. *Objective:* To present 3 cases of pregnancy in patients with Eisenmenger syndrome treated with sildenafil. *Results:* The pregnancy becomes complicated in the 3 cases, with premature delivery at 30, 28 and 35 weeks respectively. Cesarean delivery was performed in two cases. There was no maternal or perinatal mortality. *Conclusion:* The Eisenmenger syndrome is a high risk condition of maternal-perinatal morbidity and the multidisciplinary handling optimizes the results. The sildenafil use is described.

KEY WORDS: *Eisenmenger syndrome and pregnancy, sildenafil*

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de hipertensión pulmonar (HP) secundaria a cardiopatías congénitas con defectos septales, habitualmente ocurren en la cuarta década de la vida (1). Sin embargo, hay numerosas publicaciones de mujeres embarazadas con este síndrome (2-4). Corresponde a una cardiopatía congénita del tipo de la comunicación interauricular (CIA), interventricular (CIV) y ductus persistente en las que se ha producido inversión del *shunt* de izquierda a derecha, lo que da como resultado un

incremento progresivo de la resistencia vascular pulmonar, falla ventricular derecha y muerte (5).

En embarazos normales el gasto cardíaco se incrementa entre un 30-50%, la volemia en un 40%, y el consumo de oxígeno en un 20%, modificaciones fisiológicas a las cuales el corazón sano se adapta. La función sistólica izquierda decrece en el último período del embarazo, y durante el parto las contracciones uterinas inducen una elevación adicional del gasto cardíaco de 40% aproximadamente (6). Todos estos cambios fisiológicos hacen que la hipertensión pulmonar sea pobremente tole-

rada por la embarazada, y que conlleve a serios riesgos en aquellas con cualquier enfermedad vascular preexistente, por la reducida reserva hemodinámica, sobre todo en el tercer trimestre y los primeros días posparto, etapas donde existe el mayor riesgo de muerte (1,2,5,7,8).

La mortalidad materna de este síndrome durante la gestación varía entre 30 a 50% (9). Otros factores que afectaron el pronóstico fueron el diagnóstico y admisión hospitalaria tardíos, la severidad de la enfermedad y el parto por cesárea (6,10). Además existe una considerable morbi-mortalidad fetal, el parto prematuro y la restricción del crecimiento intrauterino ocurren en al menos el 50% de los casos, y sólo 15-25% de los embarazos llegan a término (5,6,10). Publicaciones nacionales de casos clínicos han revisado en forma exhaustiva las diferentes alternativas terapéuticas de la HP, entre ellas el uso de sildenafil (4).

Las pacientes con HP tienen alto riesgo de trombosis y tromboembolismo, sin embargo, la terapia antitrombótica aumenta el riesgo de sangrado, y no se han observado beneficios con el uso de catéter pulmonar durante el parto (6).

El objetivo de esta comunicación es presentar 3 casos clínicos de embarazadas con HP secundaria tratadas durante el embarazo con sildenafil, controladas en la Unidad de Alto Riesgo Obstétrico del Hospital Barros Luco Trudeau.

Caso 1

Paciente de 29 años de edad, portadora de cardiopatía congénita tipo CIA amplia de ± 3 cm, con antecedentes de aborto de 15 semanas en 1996. Su segundo embarazo evoluciona con discreta disnea, fue manejada con medidas habituales más furosemida 20 mg/día, se interrumpe el 26/01/1999 a las 37 semanas, mediante cesárea por restricción del crecimiento fetal y doppler alterado. Recién nacido femenino de 1860 g, Apgar 8-9. No presentó complicaciones y es dado de alta a los 14 días con peso de 2100 g.

Ese mismo año, se práctica ecocardiografía cuyo diagnóstico fue CIA tipo ostium secundum amplia, *shunt* de izquierda a derecha ¿bidireccional? e hipertensión sistólica de arteria pulmonar moderada. Desde julio de 2002 en control en Instituto Nacional del Tórax, (INT) para eventual cirugía correctiva. La evaluación hemodinámica comprobó presencia de circuito bidireccional e hipertensión pulmonar severa 73-75 mm Hg, con desaturación arterial con el ejercicio, quedando fuera de la posibilidad quirúrgica. En diciembre de 2003, TAC de

tórax informó desarrollo de hipertensión pulmonar sugerente de fenómeno de Eisenmenger sin signos de tromboembolismo pulmonar (TEP). En junio de 2004 la ecocardiografía informa severa dilatación de cavidades derechas, dilatación severa de arteria pulmonar y sus ramas principales, CIA amplia con flujo exclusivo de derecha a izquierda. La paciente estaba en terapia con TACO y sildenafil 50 mg cada 8 horas. Es hospitalizada por primera vez el 24 de septiembre de 2004 por embarazo de 13-14 semanas por ecografía, para evaluación obstétrica y cardiológica. Es dada de alta el 1 de octubre de 2004 con INR entre 2-2,3 y se agrega L-arginina 6g/día, ácido fólico y hierro oral. Su segunda hospitalización transcurrió entre el 23/11/2004 a 01/12/2004, cuando cursaba 22-23 semanas. El control ecocardiográfico muestra aumento progresivo de presión de la arteria pulmonar (90 mm Hg). La ecografía obstétrica mostró feto con crecimiento fetal adecuado, doppler normal y ecocardiografía fetal normal. Reingresa el 14/01/2005 a las 29-30 semanas para manejo hasta la resolución, planificada para las 34 semanas, se mantiene terapia de base y se agrega digoxina. Ecocardiograma efectuado el 04/01/2005 mostró presión de la arteria pulmonar mejor que previo al embarazo, con saturación de oxígeno 89-90%. El 17/01/2005 la ecografía obstétrica informó feto de 30 semanas, percentil 50-75, con peso fetal estimado de 1421 g, anatomía fetal normal y doppler de territorio fetal y materno normal. Ese día inicia dinámica uterina, se inicia inducción de madurez pulmonar con betametasona y profilaxis de EBSA (ampicilina y gentamicina). Dada la persistencia de dinámica uterina se administra 6 unidades de crioprecipitado y 2 unidades de plasma fresco, ya que no pudo realizarse el cruce a heparina y estaba con TACO a dosis plena. El 19/01/2005 a las 30 semanas se realiza cesárea más salpingectomía bajo anestesia raquídea, sin incidentes. Es trasladada a UCI, se suspendió TACO por 72 horas post cirugía y se suprime lactancia. Alta al noveno día. El recién nacido pesó 1352 g, talla 35 cm, Apgar 5-8, pretérmino AEG. Curso con membrana hialina e infección connatal, recibiendo 2 dosis de surfactante, y tratamiento antibiótico. Su evolución fue excelente y es dado de alta a los 35 días con peso de 2000 g. La paciente al 30 de julio de 2006 se encuentra estable.

Caso 2

Paciente de 27 años con antecedente de cardiopata congénita cianótica tipo tronco arterioso tipo 1. Con hipertensión pulmonar severa y síndro-

me de Eisenmenger en tratamiento con diltiazem 90 mg cada 8 horas, sildenafil 50 mg cada 8 horas y oxígeno 3 a 5 litros/minuto para mantener saturación 85%; candidata a trasplante de corazón-pulmón en el Hospital del Tórax. Ecocardiograma mostró tronco arterioso tipo I, válvula troncal displásica y engrosada, ventrículo derecho hipertrofiado +++ e hipoplásico, CIV de 2 cm. Cateterismo cardíaco revela presión arteria pulmonar 107/62 mm Hg, con una media de 87 mm Hg. Presión sistémica 132/76, con una media 92 mm Hg. Saturación de oxígeno 83%. No reactiva a adenosin.

Comienza su actual embarazo, con controles multidisciplinarios. Se mantiene su terapia de base y de anticoagulación oral que se suspendió a las 19-20 semanas. Ecografía a las 23 semanas ya mostraba restricción del crecimiento con feto bajo el percentil 10, con anatomía fetal normal, doppler de cordón normal, arteria cerebral media con PI 1,6 con IR aumentado.

Es hospitalizada para evaluación del 11/1 al 16/1/2006 cursando 24-25 semanas, el sildenafil se disminuyó a 30 mg cada 8 horas y diltiazem 50 mg cada 12 horas. Se describe durante su hospitalización: paciente con hemodinamia estable, sin molestias, con cianosis distal, sin apremio respiratorio, soplo cardíaco mesocárdico holosistólico III-IV/VI. Ecocardiografía fetal a las 25 semanas describe feto bajo el percentil 2 y placenta oclusiva.

Reingresa el día 23/1/2006 a la UCI del Hospital del Tórax por descompensación, con episodio de hemoptisis, atribuido a la disminución de la dosis de sildenafil, se restablece dosis a 50 mg cada 6 horas y es trasladada al HBLT por presentar además metrorragia de regular cuantía. Permanece en UCI de describiéndose: paciente estable desde el punto de vista cardiológico, con cianosis central y periférica, saturación arterial de 75-80%. A las 24 horas se traslada a la unidad de Ginecología Obstetricia donde se decide mantener hospitalizada hasta resolución del embarazo se agrega al tratamiento codeína 1% 15 gotas cada 8 horas, se mantiene con oxígeno 3 litros por minuto durante su hospitalización, permanece hemodinámicamente estable, con expectoración hemoptoica escasa que cede en los siguientes días, junto a la disminución del sangrado vaginal, sin signos de insuficiencia cardíaca, nueva ecografía a las 26 semanas revela peso fetal de 547 g, placenta oclusiva. Los exámenes de laboratorio mostraban: hematocrito 54,1%, Hb 17,5 g/dL, pruebas de coagulación y pruebas hepáticas normales, creatinina de 0,67 mg/dL, saturación en reposo de 77%, severa desaturación de 40% con el ejercicio. Una última ecografía fetal mostró

situación crítica, con restricción fetal severa, bajo el percentil 2, asociado a oligohidroamnios severo, por lo cual se planificó interrupción a las 28+3 semanas, previamente maduración pulmonar fetal con betametasona. El 9/02/2006 se practicó cesárea más esterilización. La madre fue manejada en UCI y luego en medicina interna, siendo dada de alta al 8º día de puerperio en condiciones estables y con diltiazem 90 mg cada 8 horas, sildenafil 50 mg cada 6 horas. Recién nacido femenino, 684 g y 27,5 cm de talla, Apgar 9-9, pretérmino PEG. El recién nacido evolucionó con distrés respiratorio, se realizó profilaxis ductal, presentó apnea del prematuro con dependencia de oxígeno hasta los 33 días de vida, sepsis por estreptococo B hemolítico tratada. Ecografía y TAC encefálica normal. Alta a los 77 días en buenas condiciones, con peso de 2000 gramos.

Caso 3

Paciente de 26 años con antecedente de parto de término en 1998 sin complicaciones, portadora de síndrome de Eisenmenger secundario a CIA tipo ostium-secundum no corregida, con flujo bidireccional, ecocardiograma a las 11-12 semanas informa CIA tipo ostium secundum amplia con flujo bidireccional, hipertensión sistólica de arteria pulmonar severa (88 y 90 mm Hg), dilatación de cavidades derechas, hipertrofia de ventrículo derecho, severa dilatación de arteria pulmonar y de sus ramas, ventrículo izquierdo pequeño con función sistólica normal y disfunción diastólica tipo alteración de la relajación, movimiento paradójico del septum interventricular.

Clínicamente la paciente manifiesta disnea de esfuerzos moderados, oxígeno dependiente, diltiazem 45 mg cada 8 horas, saturaciones fluctúan entre 86,7-92%. Primera hospitalización para evaluación a las 11+4 semanas, paciente con disnea a leves esfuerzos, cianosis distal y estigmas de hipoxia crónica, normotensa, ritmo cardíaco regular en 2 tiempos, soplo telesistólico III/VI, saturación de 86,7% pO₂ 50 mm Hg, pCO₂ 31 mm Hg, BE -1,7, hematocrito 44,9%, hemoglobina 15,3 g/dL, plaquetas 181.000/mm³, clearance de creatinina 81,4 ml/min, perfil hepático normal y exámenes de coagulación normales. Hospitalización definitiva el 26/04/06 a las 30 semanas. Se agregó sildenafil 50 mg cada 6 horas desde la semana 30. Ecografía fetal a las 31+3 semanas, revela feto en percentil 25-50, anatomía fetal normal, peso estimado de 1541 g, doppler fetal y materno normal. Durante su hospitalización mantiene presiones en rango normal, satu-

raciones de 90-93%, con oxígeno permanente, se suspendió diltiazem. El 01/06/06, cuando cursaba 35-36 semanas presentó episodio de dolor torácico con apremio respiratorio, pulso de 78 por minuto saturación de 94%, LCF normales. Se plantea probable tromboembolismo pulmonar (TEP), se administra fragmin 7200 U subcutánea y misma dosis en 12 horas. Se comienza con infusión de heparina 800 unidades/hora. A las 8 horas de este episodio se encontraba sin dolor, hemodinámicamente estable, e inicia trabajo de parto espontáneo, por lo que se suspende heparina y se inicia profilaxis EBSA (ampicilina y gentamicina). El trabajo de parto fue fisiológico, conducción con anestesia epidural, monitorización fetal normal. Se mantuvo con oxígeno 10 litros/minuto, la saturación fluctuó entre 91 y 93%. Parto vaginal espontáneo con recién nacido masculino de 2322 g, 47,5 cm, Apgar 9-9. Esterilización tubaria en el postparto inmediato. En UCI permaneció 3 días, hemodinámicamente estable, con su terapia de base y con exámenes de coagulación normales. Alta al 8º día del parto. Estable al 30/07/2006.

DISCUSIÓN

Dados los antecedentes descritos en la introducción, hasta 1980, embarazo e hipertensión pulmonar se consideró una combinación fatal (11), con mortalidad materna sobre el 70% y sobrevida de 2,8 años después del diagnóstico y por lo tanto, una contraindicación absoluta de embarazo o una indicación de interrupción de este en sus etapas tempranas (12). Sin embargo, dada la incorporación de nuevas modalidades de tratamiento para la hipertensión pulmonar, tales como prostaciclina, heparinas, óxido nítrico, L-arginina y sildenafil, la mortalidad materna se redujo en 30%, siendo las principales causas el ingreso tardío a control obstétrico y diagnóstico de hipertensión pulmonar después de las 25 semanas de gestación (4).

Prostaciclina (PGI₂) en infusión o en aerosol y la inhalación de óxido nítrico se han descrito como tratamientos efectivos de la hipertensión pulmonar (13,14), y han sido utilizados con éxito en la gestación asociada a hipertensión pulmonar primaria (14-19). Más recientemente, ha aparecido las primeras comunicaciones sobre casos aislados, beneficiados por una intervención dirigida a aumentar la disponibilidad de guanosina monofosfato cíclica (cGMP), el mensajero intracelular de NO, mediante el inhibidor de fosfodiesterasa sildenafil (20-24); este ha sido empleado como droga única (22,23) o en asociación a NO inhalado (24). No se describen

efectos deletéreos ni en la madre ni en el feto (25), L-arginina ha sido administrada a mujeres preeclámpticas y a mujeres con fetos con restricción del crecimiento intrauterino, con buena tolerancia y efectos benéficos en las presiones maternas y en el flujo útero placentario (26).

La incorporación de estos agentes, especialmente en preparaciones inhalatorias o de uso oral, ofrece un manejo efectivo y simplificado de la HP que puede traducirse en una mejoría del reservado pronóstico de esta patología. La sobrevida actual es de 68 a 77% al año, 40 a 56% a los 3 años y 22 a 38% a los 5 años (27,28).

CONCLUSIONES

En esta serie clínica no hubo muertes maternas y los riesgos perinatales correspondieron a los propios de la prematuridad y la restricción del crecimiento intrauterino, relacionado con la situación de hipoxia crónica materna. Estas gestantes son de altísimo riesgo, deben ser manejadas por un equipo multidisciplinario y con controles muy estrechos. Se recomienda a estas pacientes un método definitivo de regulación de la fecundidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lacassie HJ, Germain AM, Valdés G, Fernández MS, Allamand F, López H. Management of Eisenmenger syndrome in pregnancy with sildenafil and L-arginine. *Obstet Gynecol* 2004;103(5 Pt 2):1118-20.
2. Smedstad KG, Cramb R, Morison DH. Pulmonary hypertension and pregnancy: a series of eight cases. *Can J Anaesth* 1994;41:502-12.
3. Lust KM, Boots RJ, Dooris M, Wilson J. Management of labor in Eisenmenger syndrome with inhaled nitric oxide. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:419-23.
4. Valdés G, Matthei R, Fernández MS, Schacht C, Corthorn J, Germain AM. Pulmonary hypertension and pregnancy. *Rev Med Chil* 2002;130:201-8.
5. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 to 1996. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1650-7.
6. Kahn ML. Eisenmenger's syndrome in pregnancy. *N Engl J Med* 1993;329(12):887.
7. Weiss BM, Hess OM. Pulmonary vascular disease and pregnancy: current controversies, management strategies, and perspectives. *Eur Heart J* 2000;21:104-15.
8. Bendayan D, Hod M, Oron G, Sagie A, Eidelman L, Shitrit D, Kramer MR. Pregnancy outcome in patients with pulmonary arterial hypertension receiving prostacyclin therapy. *Obstet Gynecol* 2005;106(5 Pt 2):1206-10.

9. Gleicher N, Midwall J, Hochberger D, Jaffin H. Eisenmenger's syndrome and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1979; 34: 721-4.
 10. Avila WS, Grinberg M, Snitcowsky R, Faccioli R, Da Luz PL, Bellotti G, et al. Maternal and fetal outcome in pregnant women with Eisenmenger's syndrome, *Eur Heart J* 1995;16:460-4.
 11. Michelakis E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator safe in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation* 2002;105:2398-403.
 12. Nagaya N, Uematsu M, Oya H, Sato N, Sakamaki F, Kyotani S, et al. Short-term oral administration of L-arginine improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:887-91.
 13. Neri I, Mazza V, Galassi MC, Volpe A, Facchinetti F. Effects of L-arginine on utero-placental circulation in growth-retarded fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:208-12.
 14. Sher G, Fish JD. Effect of vaginal sildenafil on the outcome of in vitro fertilization (IVF) after multiple IVF failures attributed to poor endometrial development. *Fertil Steril* 2002;78:1073-6.
 15. Roberts NV, Keast PJ. Pulmonary hypertension and pregnancy -a lethal combination. *Anaesth Intens Care* 1990;10:366-84.
 16. McCaffrey RN, Dunn LJ. Primary pulmonary hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol Survey* 1964; 19:567-91.
 17. Wanstall JC, Jeffery TK. Recognition and management of pulmonary hypertension. *Drugs* 1998;56:989-1007.
 18. Olschewski H, Walmrath D, Schermuly R, Ghofrani A, Grimminger, Seeger W. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1996;124:820-4.
 19. Easterling TR, Ralph DD, Schmucker BC. Pulmonary hypertension in pregnancy: treatment with pulmonary vasodilators. *Obstet Gynecol* 1999;93:494-8.
 20. Wilkens H, Guth A, König J, Forestier N, Cremers B, Hennen B, Böhm M, Sybrecht GW. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;104:1218-22.
 21. Bigatello LM, Hess D, Dennehy KC, Medoff B, Hurford WE. Sildenafil can increase the response to inhaled nitric oxide. *Anesthesiology* 2000;92:1827-9.
 22. Badalian S, Silverman RK, Aubry RH, Longo J. Twin pregnancy in a woman on long-term epoprostenol therapy for primary pulmonary hypertension. *J Reprod Med* 2000;45:149-52.
 23. Stewart R, Tuazon D, Olson G, Duarte AG. Pregnancy and primary pulmonary hypertension. Successful outcome with eprostenol therapy. *Chest* 2001;119:973-5.
 24. Decoene A, Bourzoufi K, Moreau D, Narducci F, Crepin F, Krivocic-Horber R. Use of inhaled nitric oxide for emergency cesarean section in a woman with unexpected primary pulmonary hypertension. *Can J Anesth* 2001;48:584-7.
 25. Monnery L, Nanson J, Charlton G. Primary pulmonary hypertension in pregnancy; a role for novel vasodilators. *Br J Anaesth* 2001;87:295-8.
 26. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Eng J Med* 2000;343(18):1342.
 27. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-9.
 28. McGoon MD. Prognosis and natural history. In: Rubin L, Rich S. (Eds). *Primary pulmonary hypertension*. New York: Marcel Dekker, 1997:305-17.
-