

" ¿QUÉ HACE DIFERENTE A LA HAP EN LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS DE LA HAP IDIOPÁTICA? FISIOPATOLOGÍA Y MECANISMOS DE ADAPTACIÓN DEL VD".



Carmen Jiménez López-Guarch
Unidad de Imagen Cardíaca
Unidad Multidisciplinar de HP
Servicio de Cardiología. Hospital 12 Octubre

INTRODUCCIÓN

- ◎ Magnitud del problema HAP asociada a CC:
 - ◎ 5% de todas las CC (Truncus 100%, CIV 50%, CIA 10%)
 - ◎ 18% de HAP del grupo 1^{REHAP}
- ◎ “Elevación de las RVP” = Espectro clínico-anatómico-fisiopatológico diverso.
- ◎ Comparte similitudes histopatológicas con la HAPI

CLASIFICACIÓN HP (DANA POINT 2008)

1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

- Idiopática
- Heredable (BMP2, ALK, endoglin, desconocido)
- Inducida por fármacos o toxinas
- Asociada a: Enf. Tejido conectivo, infección VIH, hipertensión portal, cortocircuitos sistémicos pulmonares, esquistosomiasis, anemia hemolítica
- Hipertensión pulmonar persistente del RN

1.1 ENFERMEDAD VENOCCLUSIVA PULMONAR Y/O HEMANGIOMATOSIS CAPILAR PULMONAR

2. HIPERTENSIÓN PULMONAR EN ENFERMEDAD DEL CORAZÓN IZQUIERDO

- Disfunción sistólica
- Disfunción diastólica
- Valvulopatía

3. HIPERTENSIÓN PULMONAR EN ENFERMEDADES RESPIRATORIAS Y/O HIPOXIA

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Enfermedad intersticial pulmonar
- Trastornos respiratorios del sueño
- Exposición crónica a altitud
- Anomalías del desarrollo

4. HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA

5. HP CON MECANISMOS MULTIFACTORIALES O NO ACLARADOS

- Enfermedades hematológicas: sd. Mieloproliferativos, esplenectomía
- Enfermedades sistémicas. Vasculitis, sarcoidosis, histiocitosis de langerhans neurofibromatosis
- Enf. Metabólicas: Enf de depósito glucógeno. Enf. Gaucher, trastornos tiroideos
- Cardiopatías congénitas distintas a shunt sistémico pulmonar
- Otras: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuf. renal crónica en diálisis.

Table 7 Anatomical-pathophysiological classification of congenital systemic-to-pulmonary shunts associated with pulmonary arterial hypertension (modified from Venice 2003)

1. **Type**
 - 1.1 **Simple pre-tricuspid shunts**
 - 1.1.1 Atrial septal defect (ASD)
 - 1.1.1.1 Ostium secundum
 - 1.1.1.2 Sinus venosus
 - 1.1.1.3 Ostium primum
 - 1.1.2 Total or partial unobstructed anomalous pulmonary venous return
 - 1.2 **Simple post-tricuspid shunts**
 - 1.2.1 Ventricular septal defect (VSD)
 - 1.2.2 Patent ductus arteriosus
 - 1.3 **Combined shunts**

Describe combination and define predominant defect
 - 1.4 **Complex congenital heart disease**
 - 1.4.1 Complete atrioventricular septal defect
 - 1.4.2 Truncus arteriosus
 - 1.4.3 Single ventricle physiology with unobstructed pulmonary blood flow
 - 1.4.4 Transposition of the great arteries with VSD (without pulmonary stenosis) and/or patent ductus arteriosus
 - 1.4.5 Other
2. **Dimension** (specify for each defect if more than one congenital heart defect exists)
 - 2.1 **Haemodynamic (specify Qp/Qs)^a**
 - 2.1.1 Restrictive (pressure gradient across the defect)
 - 2.1.2 Non-restrictive
 - 2.2 **Anatomic^b**
 - 2.2.1 Small to moderate (ASD ≤ 2.0 cm and VSD ≤ 1.0 cm)
 - 2.2.2 Large (ASD > 2.0 cm and VSD > 1.0 cm)
3. **Direction of shunt**
 - 3.1 Predominantly systemic-to-pulmonary
 - 3.2 Predominantly pulmonary-to-systemic
 - 3.3 Bidirectional
4. **Associated cardiac and extracardiac abnormalities**
5. **Repair status**
 - 5.1 Unoperated
 - 5.2 Palliated [specify type of operation(s), age at surgery]
 - 5.3 Repaired [specify type of operation(s), age at surgery]

Table 6 Clinical classification of congenital, systemic-to-pulmonary shunts associated with pulmonary arterial hypertension

A. Eisenmenger's syndrome

Eisenmenger's syndrome includes all systemic-to-pulmonary shunts due to large defects leading to a severe increase in PVR and resulting in a reversed (pulmonary-to-systemic) or bidirectional shunt. Cyanosis, erythrocytosis, and multiple organ involvement are present.

B. Pulmonary arterial hypertension associated with systemic-to-pulmonary shunts

In these patients with moderate to large defects, the increase in PVR is mild to moderate, systemic-to-pulmonary shunt is still largely present, and no cyanosis is present at rest.

C. Pulmonary arterial hypertension with small^a defects





In cases with small defects (usually ventricular septal defects < 1 cm and atrial septal defects < 2 cm of effective diameter assessed by echocardiography) the clinical picture is very similar to idiopathic PAH.

D. Pulmonary arterial hypertension after corrective cardiac surgery

In these cases, congenital heart disease has been corrected but PAH is either still present immediately after surgery or has recurred several months or years after surgery in the absence of significant post-operative residual congenital lesions or defects that originate as a sequela to previous surgery.

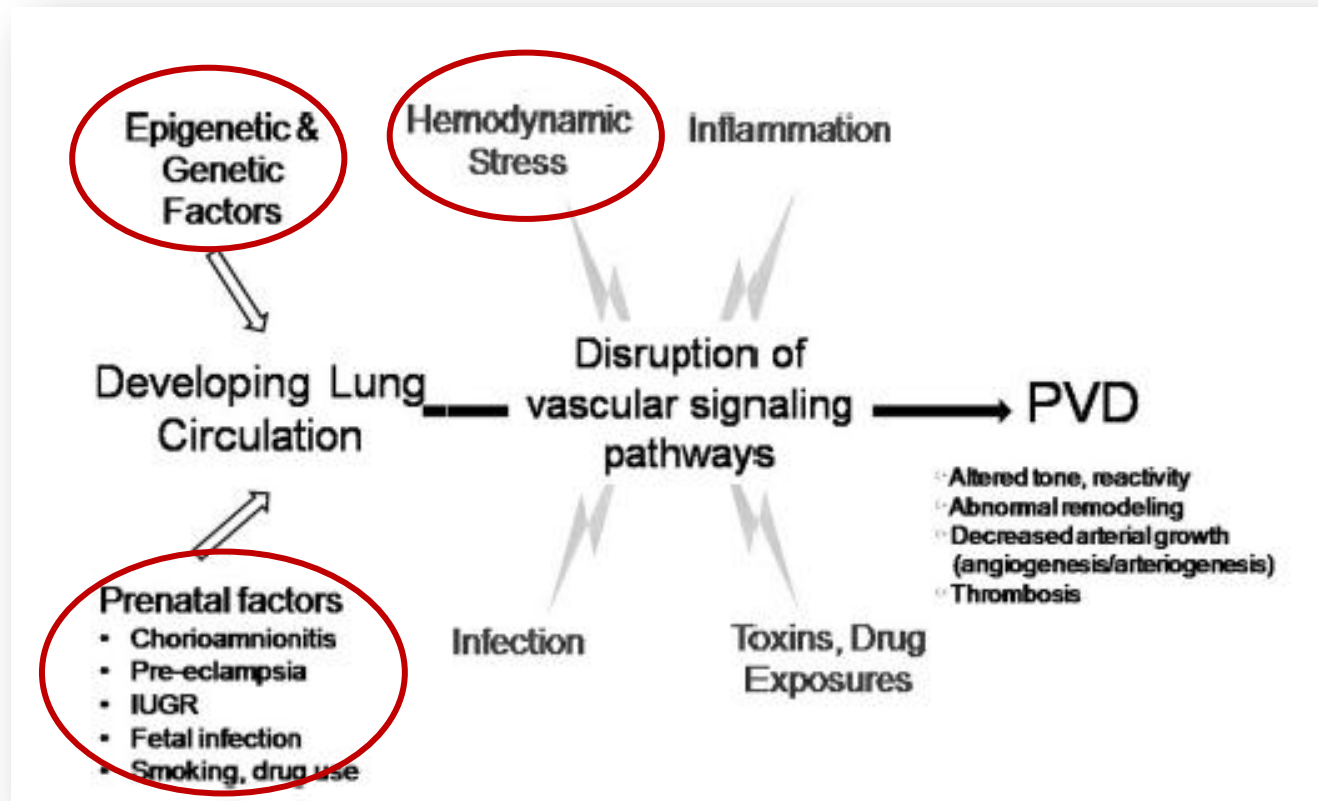
INTRODUCCIÓN

- ⊙ HAP asociada a CC es la consecuencia final de diferentes cardiopatías con mecanismos fisiopatológicos diversos que llevan a la “elevación de RVP”

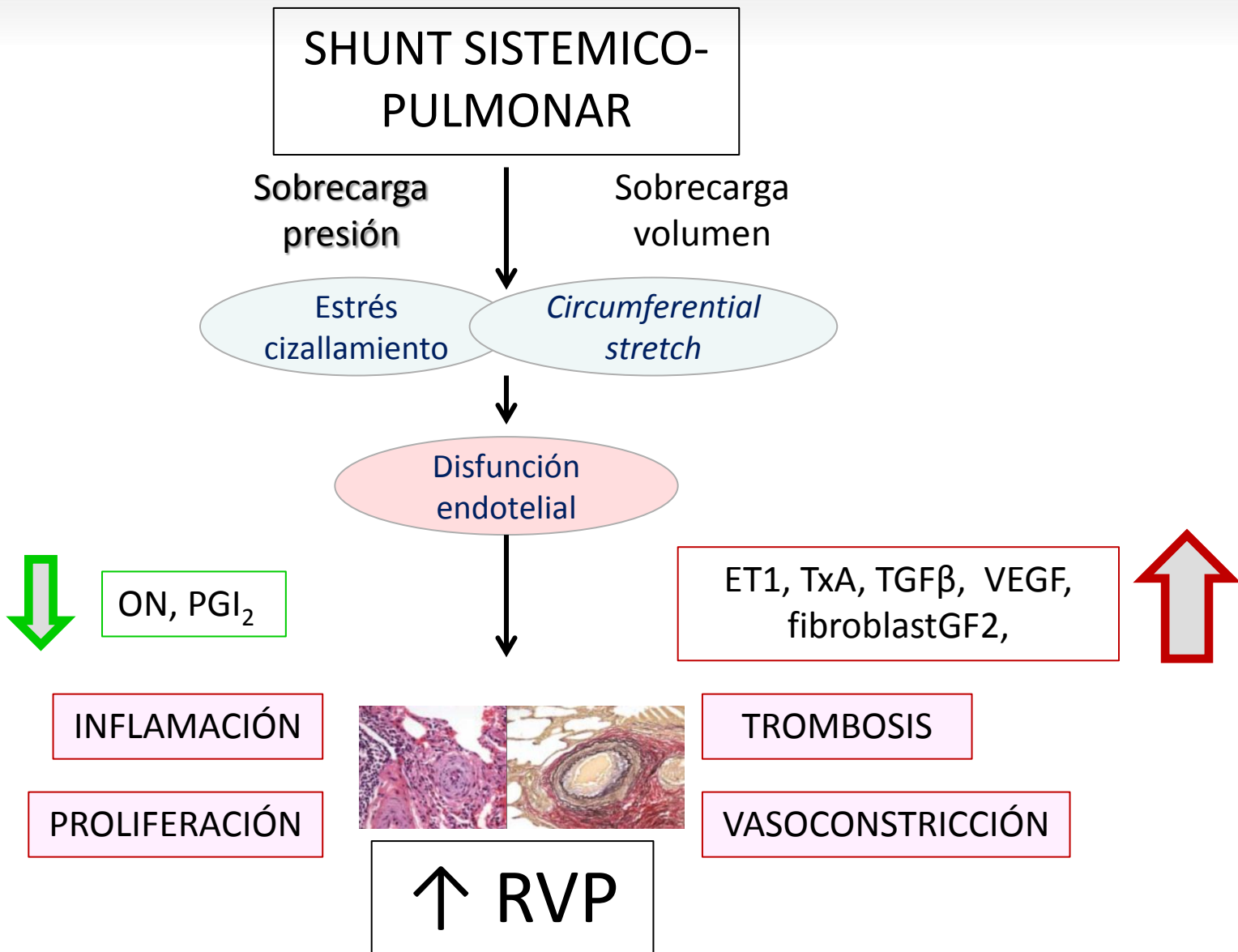
- ⊙ Sd Eisenmenger  **68%**
- ⊙ Asociada a shunt S-P persistente  **6%**
- ⊙ ~~HAP con shunt restrictivo~~  **6%**
- ⊙ HP tras cierre del defecto  **20%**

- ⊙ Pronóstico distinto a la HAPI

FISIOPATOLOGÍA DE LA HAP ASOCIADA A CC

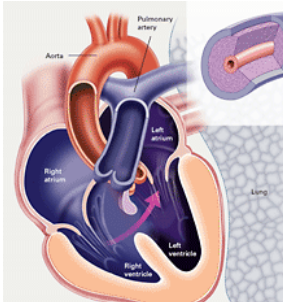
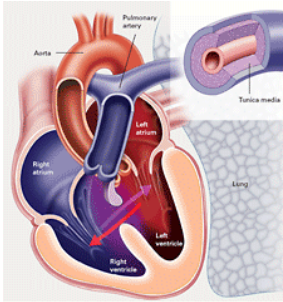
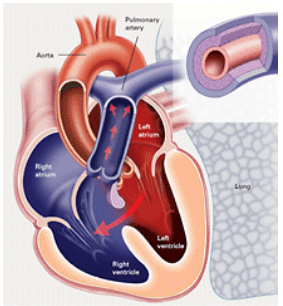


FISIOPATOLOGÍA DE LA HAP ASOCIADA A CC

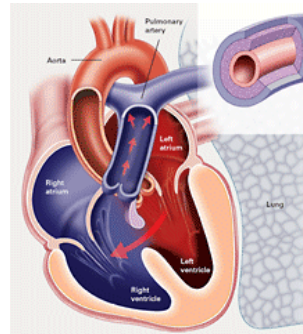


FISIOPATOLOGÍA DE LA HAP ASOCIADA A CC

Eisenmenger



Shunt S-P

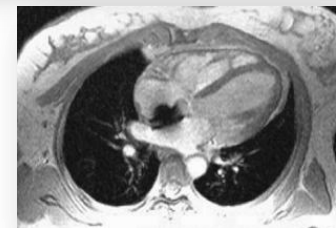
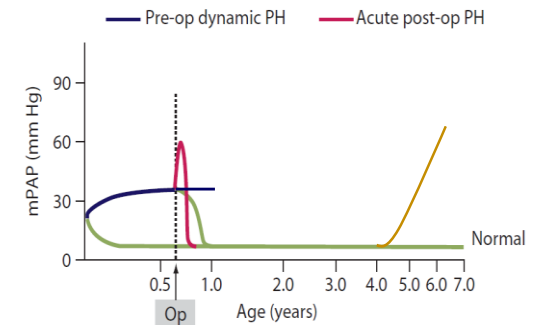


↑ Qp

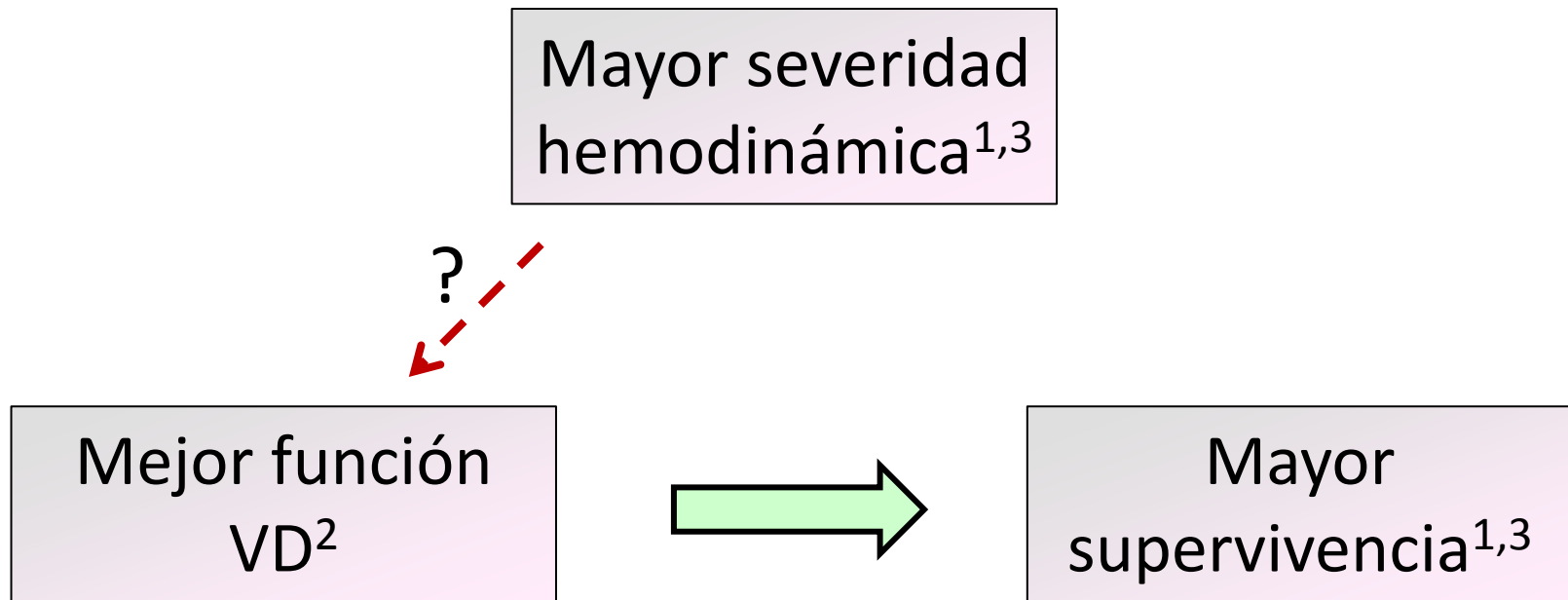


Cierre defecto

- Pre-Qx
- Precoz Post-Qx
- Tardío post-Qx



FISIOPATOLOGÍA DE LA HAP ASOCIADA A CC

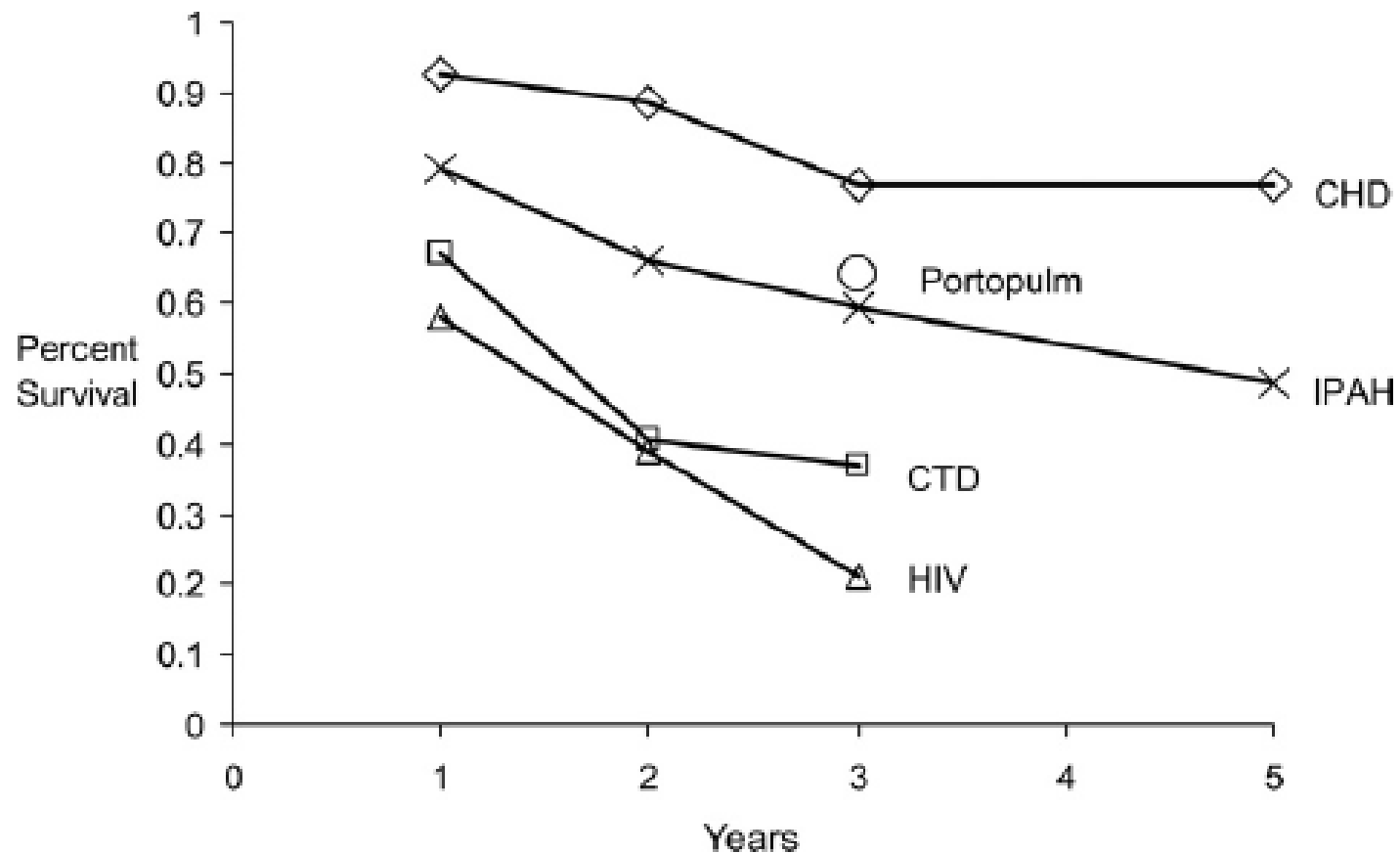


¹ Eur Resp J 2012; epub ahead of print

² Am J Cardiol 2002;89:34

³ J Heart Lung Transplant 1996;15:100

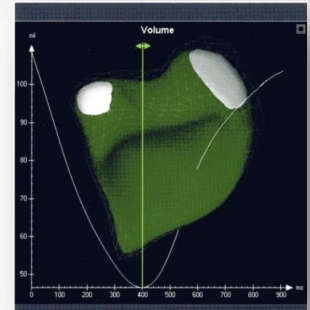
PRONÓSTICO HP



IMPORTANCIA DEL VENTRÍCULO DERECHO

FUNCIÓN V.D:

- ⊙ Aparición de **síntomas**
- ⊙ Determina la **capacidad funcional**: calidad de vida, I^a cardiaca
- ⊙ Marcador **pronóstico**: I^aCD / MSC-arritmias (fibrosis)
- ⊙ Monitorización de la **respuesta a tratamiento**



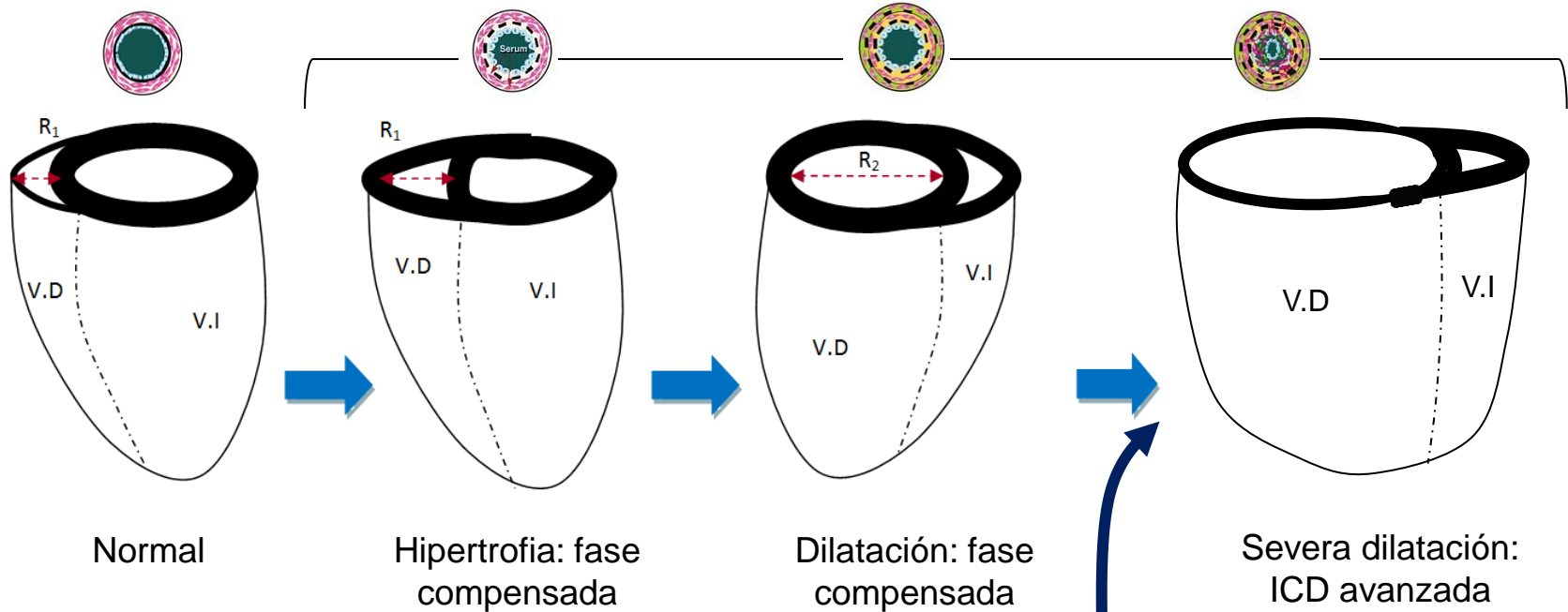
VD: POSIBLES ESCENARIOS EN CC

↑ Postcarga

- ⊙ HP-CC
- ⊙ Obstrucción TSVD
 - ⊙ Valvular
 - ⊙ Infundibular / VD-DC
 - ⊙ Supravalvular
- ⊙ VD sistémico
 - ⊙ TGV-switch atrial
 - ⊙ TGC-cc

MECANISMOS DE ADAPTACIÓN DEL VD

↑ Postcarga



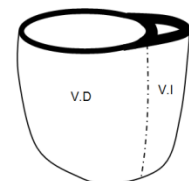
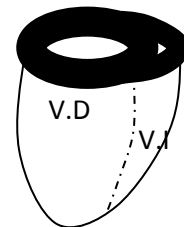
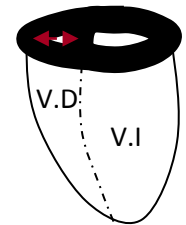
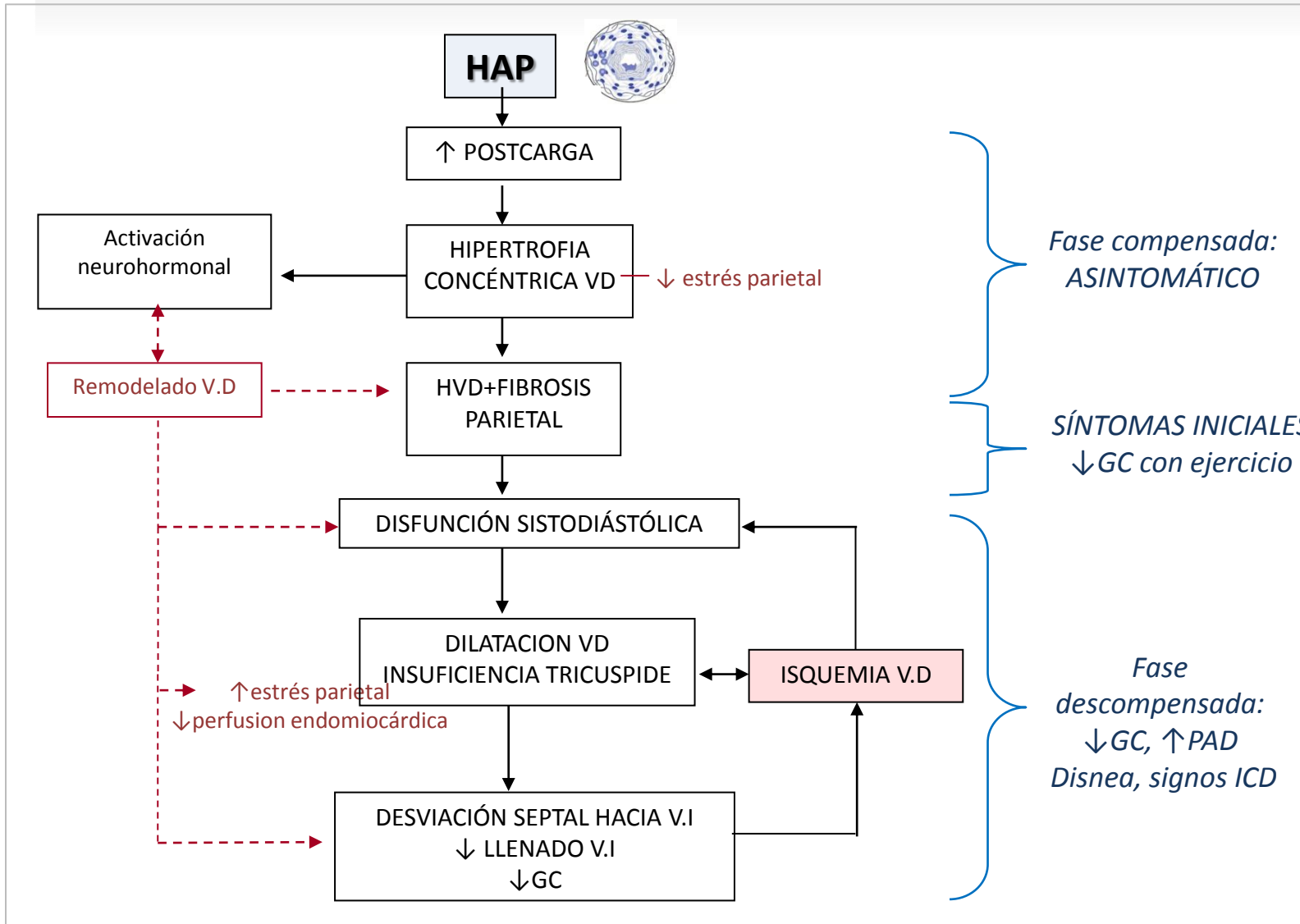
↑ Sarcómeros
Reexpresión genes fetales:
 β -miosina

Apoptosis
Cambios en proteínas sarcolemicas
Alteración homeostasis Ca
Remodelado matriz extracelular

Fibrosis

*Sustancias circulantes mediadoras ET1, NA, AT, CK
Activación genes: cambios en la expresión génica*

MECANISMOS DE ADAPTACIÓN DEL VD



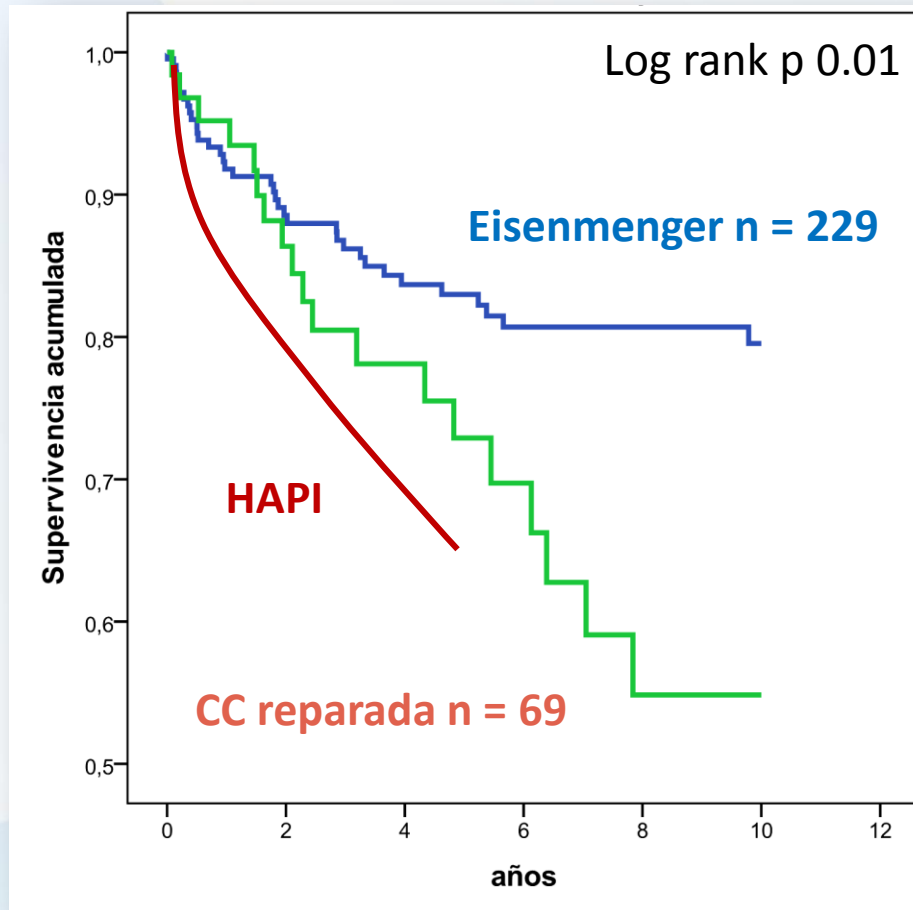
Severa dilatación:
ICD avanzada

¡NO TODAS LAS CC SON IGUALES!

El defecto (localización, tamaño y corrección) y la asociación de valvulopatías derechas marcan la fisiopatología y la forma de adaptación del corazón derecho y por tanto.....

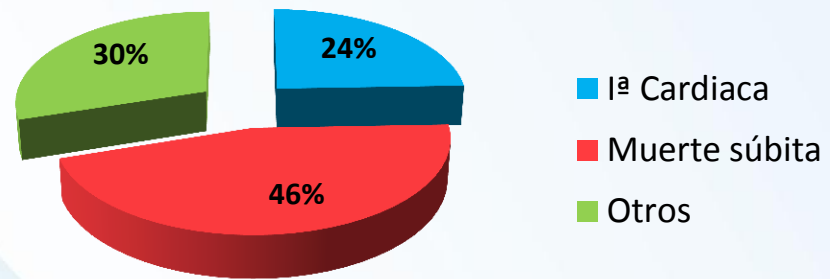
EL PRONÓSTICO

Pronóstico HP en CC: REHAP Abril 2012

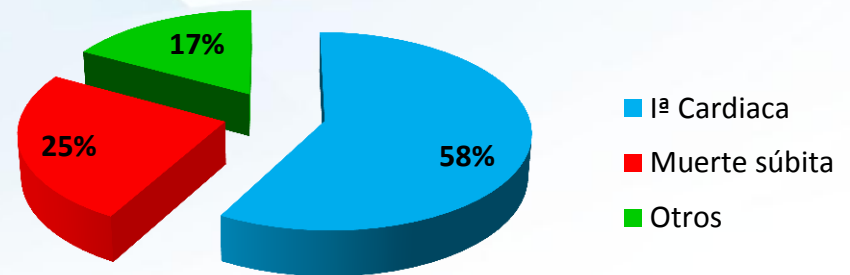


Causas de mortalidad en pacientes con Sd. Eisenmenger

- Eisenmenger

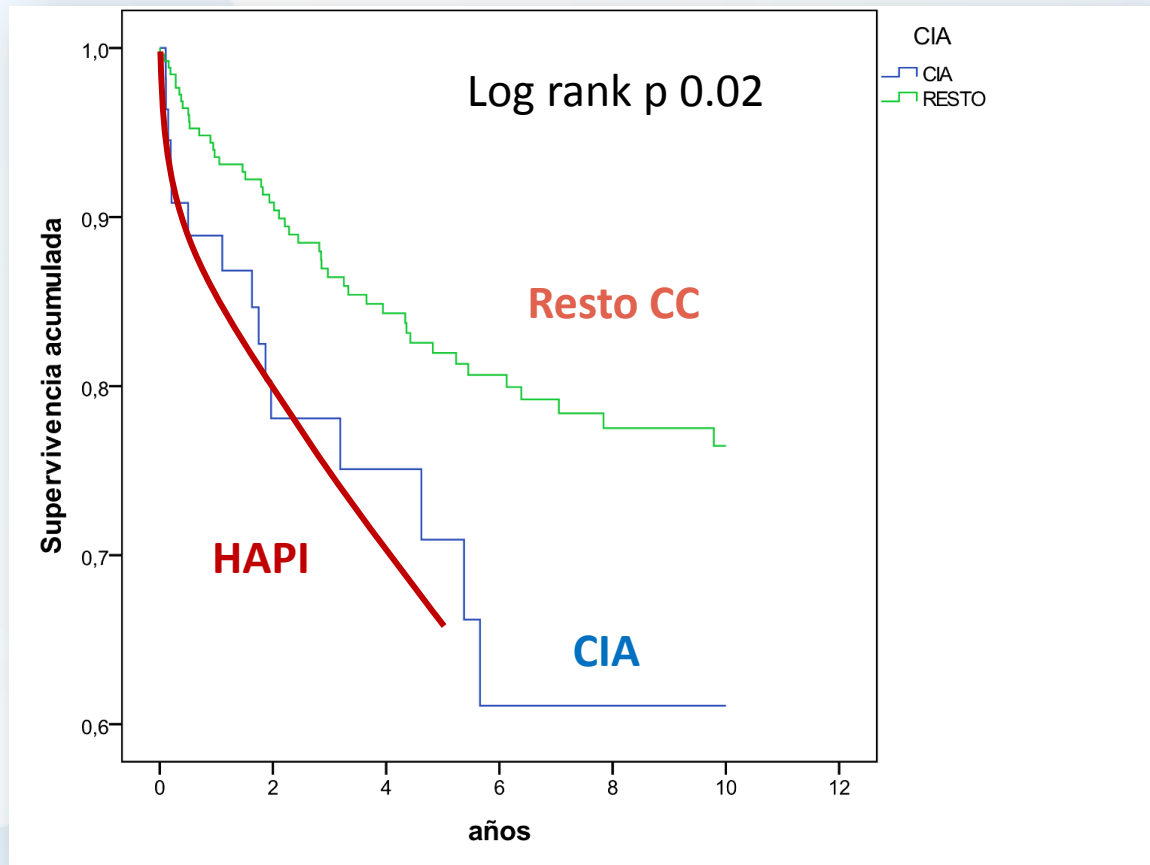


- HP tras corrección



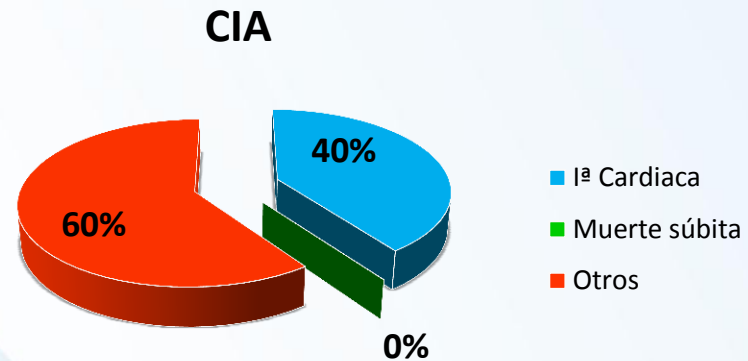
Eur Heart J 2011; Supp 1

Pronóstico HP en CC: REHAP Abril 2012

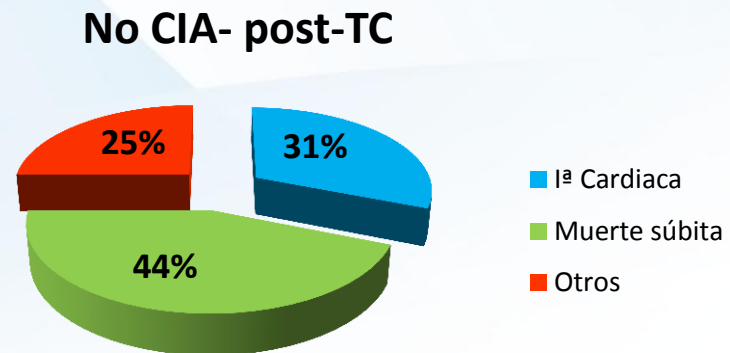


Causas de mortalidad en pacientes con Sd. Eisenmenger

Pre-tricuspideo



Post-tricuspideo



Eur Heart J 2011; Supp 1

¿POR QUÉ SE ADAPTA EL VD DE MANERA DISTINTA?

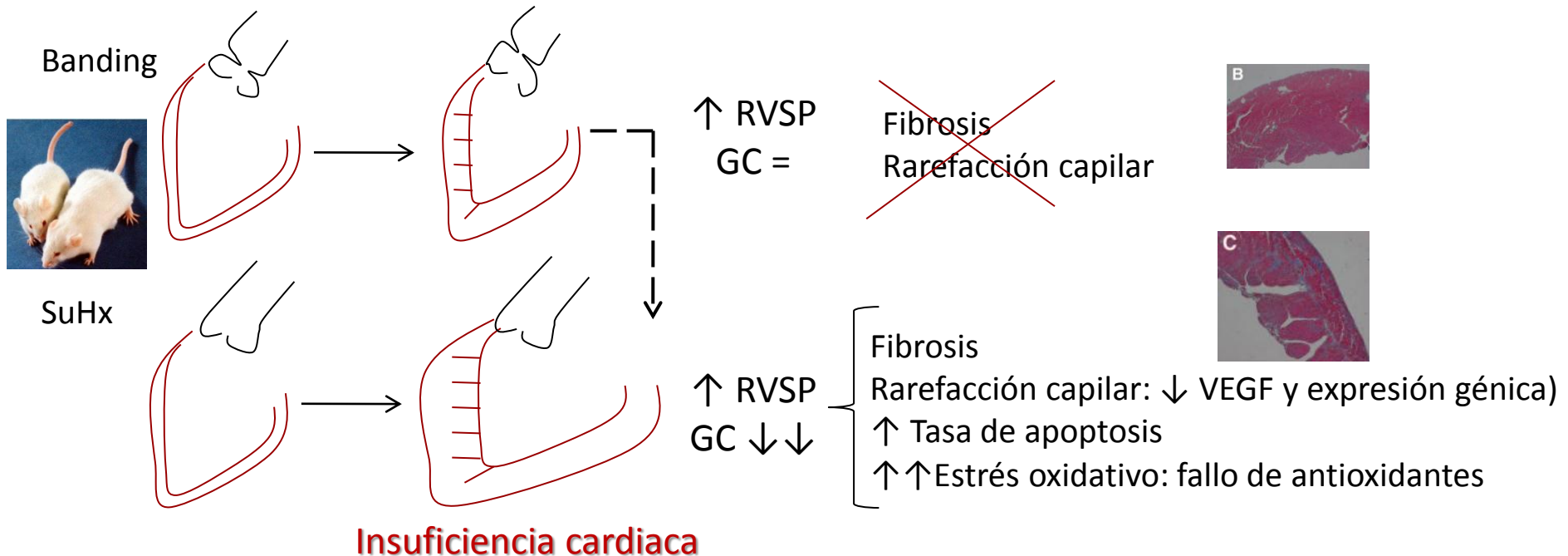


Heart Failure

Chronic Pulmonary Artery Pressure Elevation Is Insufficient to Explain Right Heart Failure

Harm J. Bogaard, MD, PhD*

- Determinantes no relacionados con la elevación de la presión pulmonar contribuyen a la disfunción y dilatación del VD (modelos exp. del V.I).

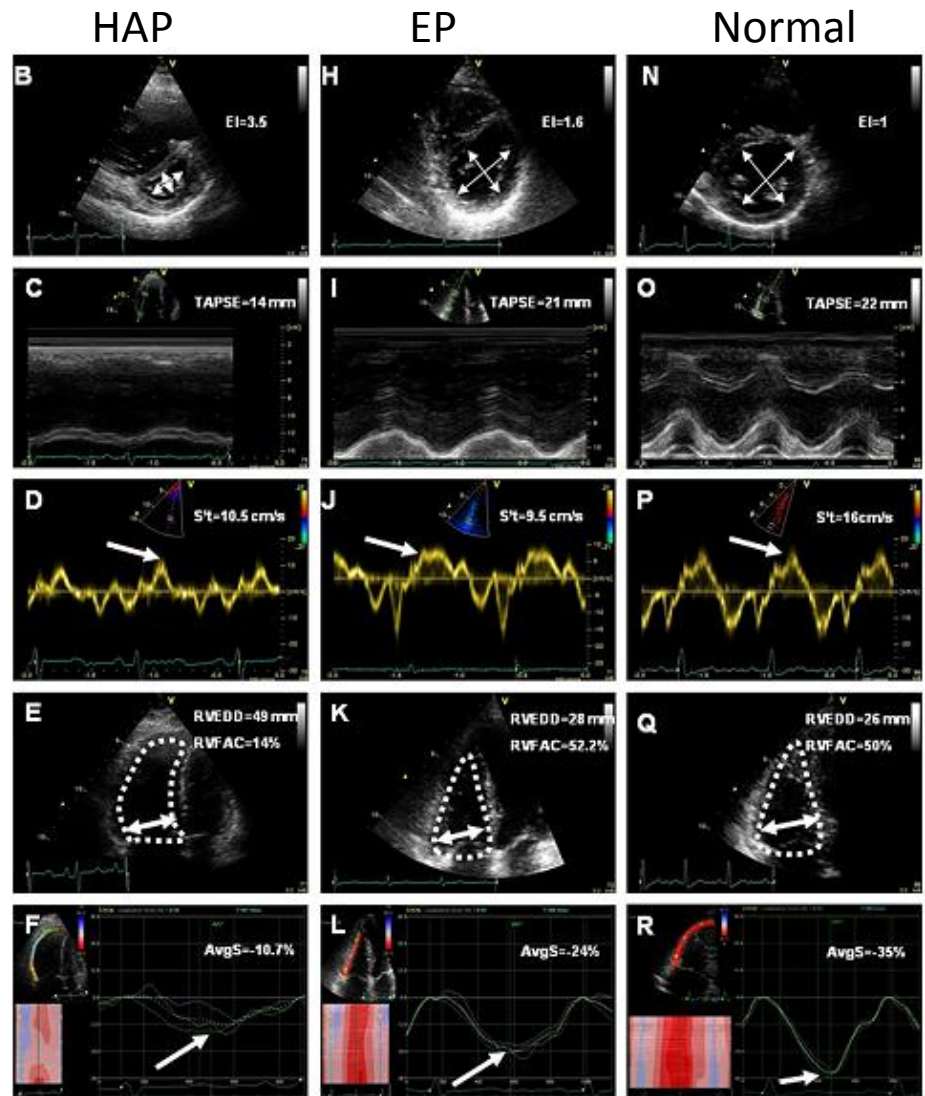


- Mediadores liberados por las células endoteliales del vaso pulmonar interfieren con la respuesta adaptativa del V.D, que ya tiene un estrés mecánico máximo

[*Circulation*. 2009;120:1951-1960.

DIFERENTES MECANISMOS ADAPTACIÓN

- EP Vs HAP (RVSP > 70 mmHg)
- Parámetros de tamaño y función
- Strain EP similar normal
- No alteración BNP en EP

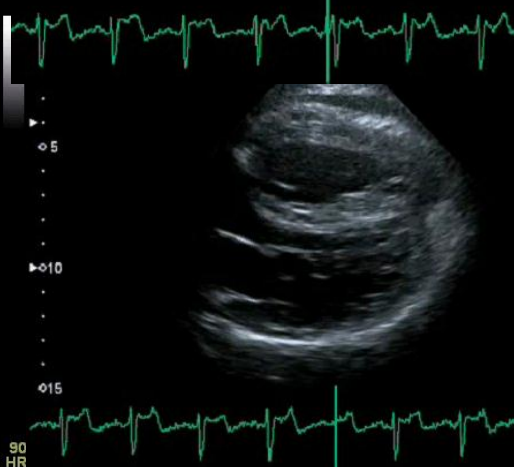
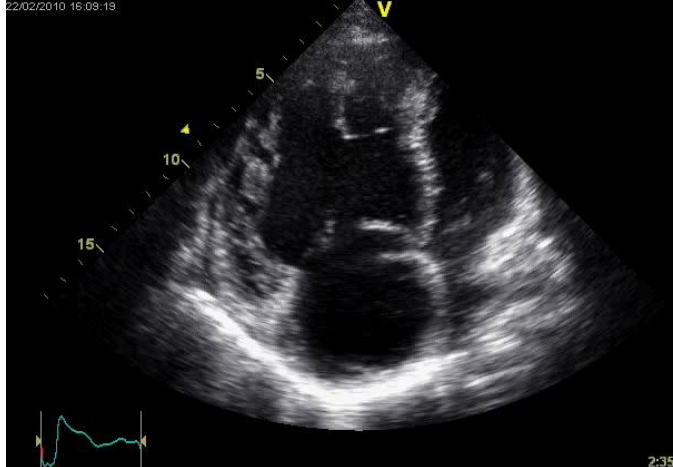
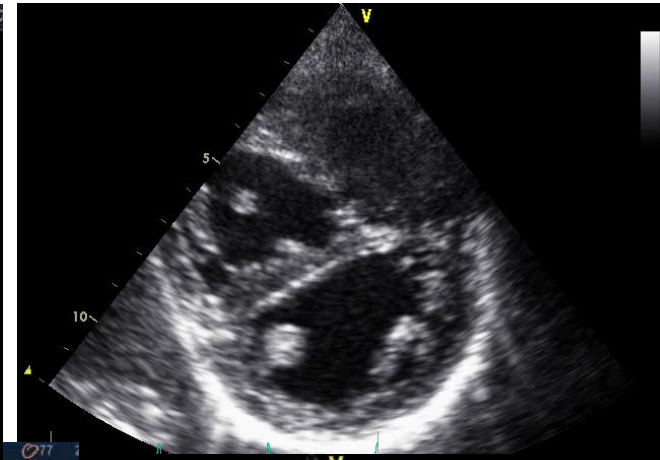


EJEMPLOS ADAPTACIÓN VD

HAPI

ESTENOSIS
PULMONAR

EISENMENGER



¿POR QUÉ SE ADAPTA EL VD DE MANERA DISTINTA?

< Interdependencia
ventricular

Mecanismo
protector
shunt D-I

Persistencia VD
fetal

Adaptación
VD a ↑
postcarga

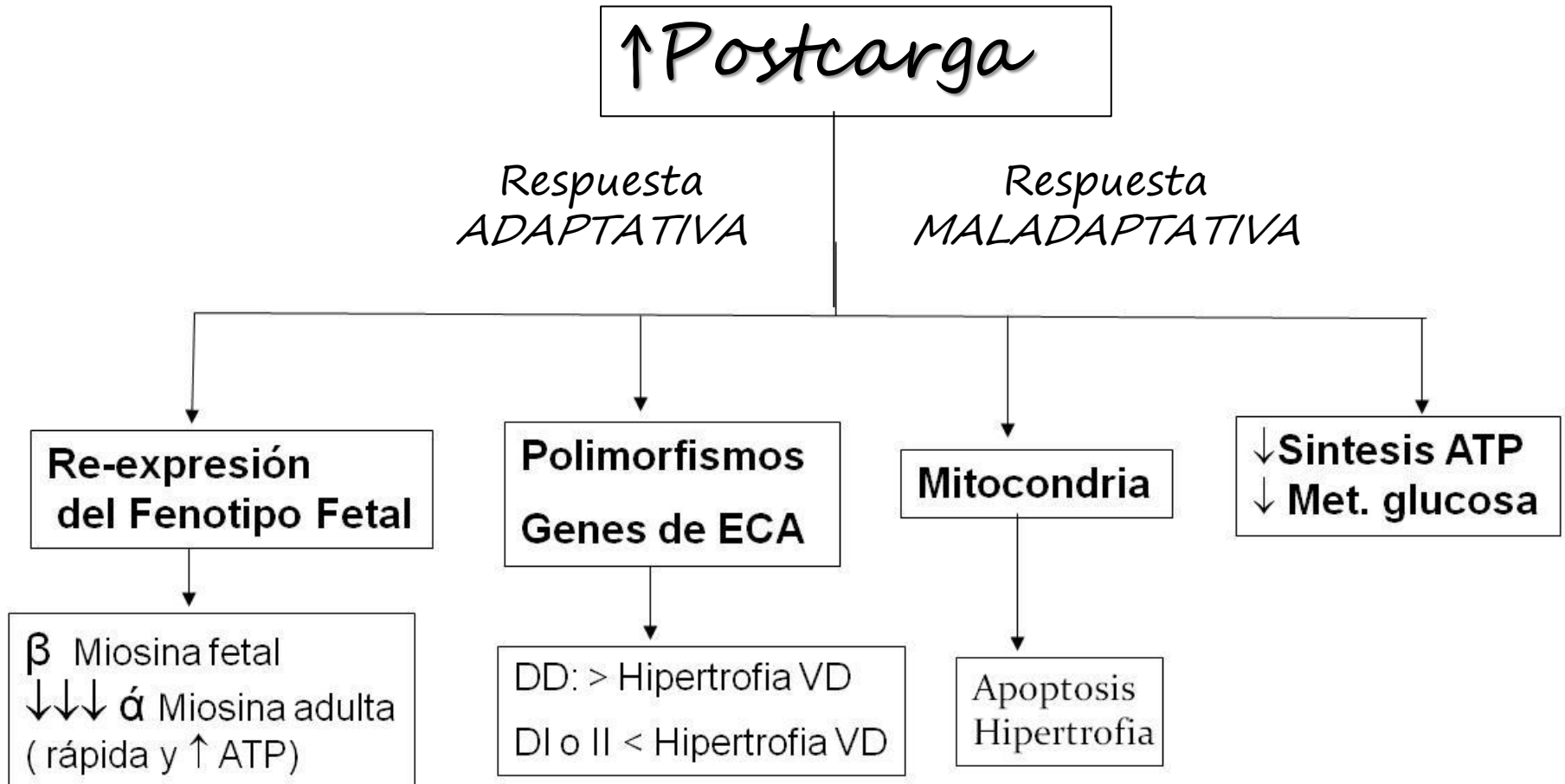
Factores
genéticos

< Estrés
oxidativo

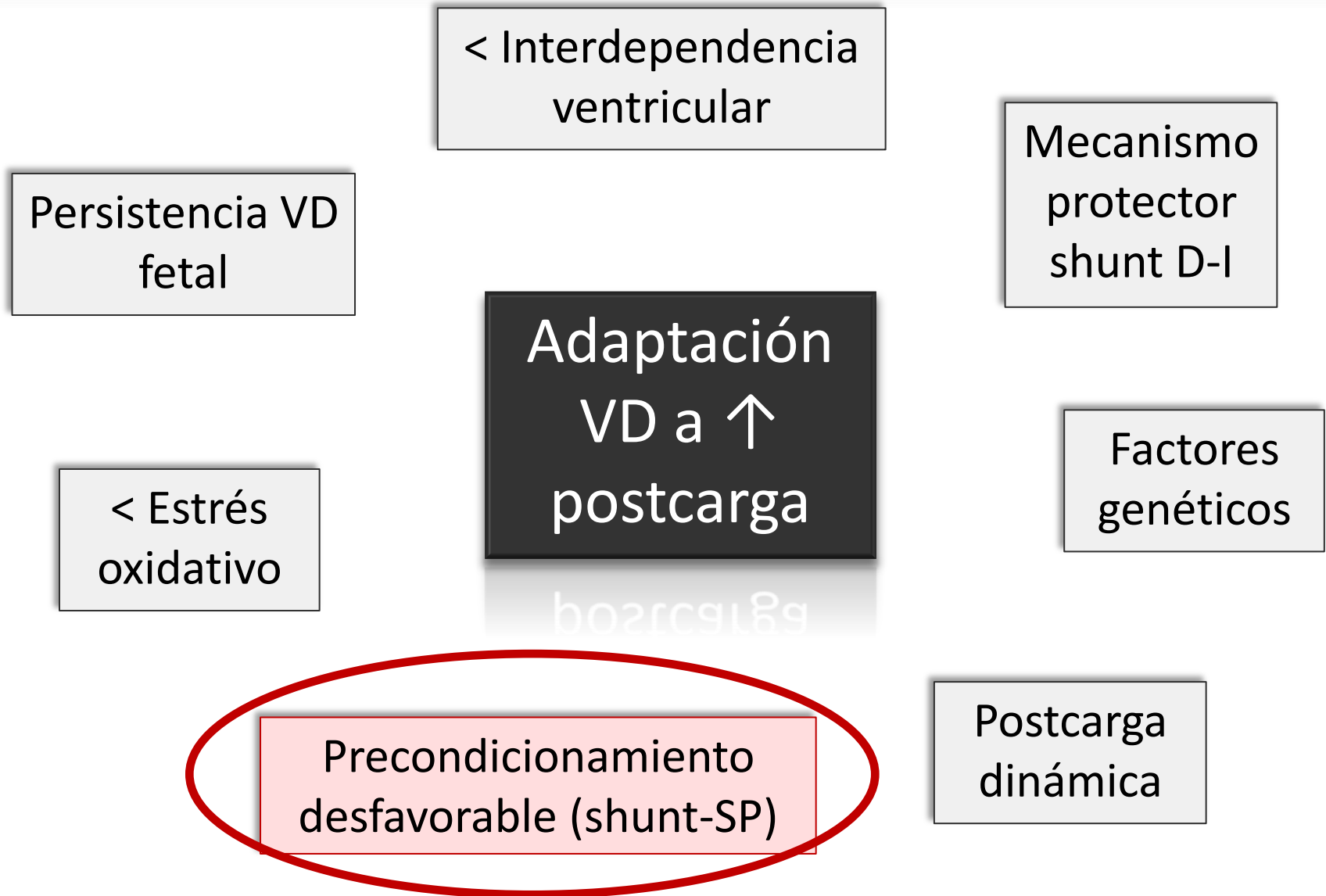
Precondicionamiento
desfavorable (shunt-SP)

Postcarga
dinámica

MECANISMOS DE ADAPTACIÓN DEL VD



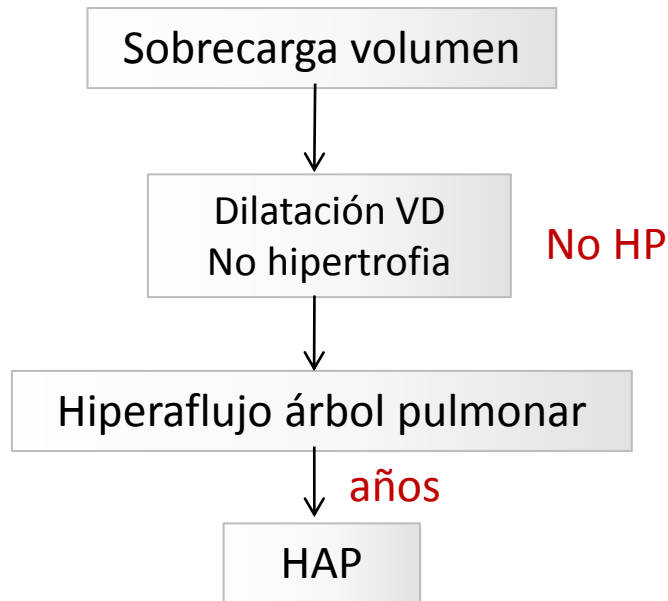
¿POR QUÉ SE ADAPTA EL VD DE MANERA DISTINTA?



HAP en las cardiopatías congénitas

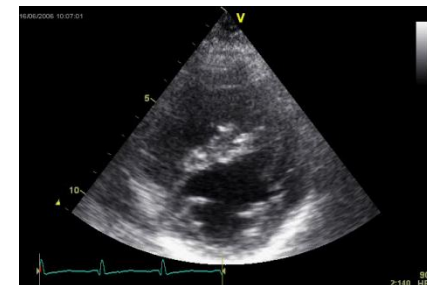
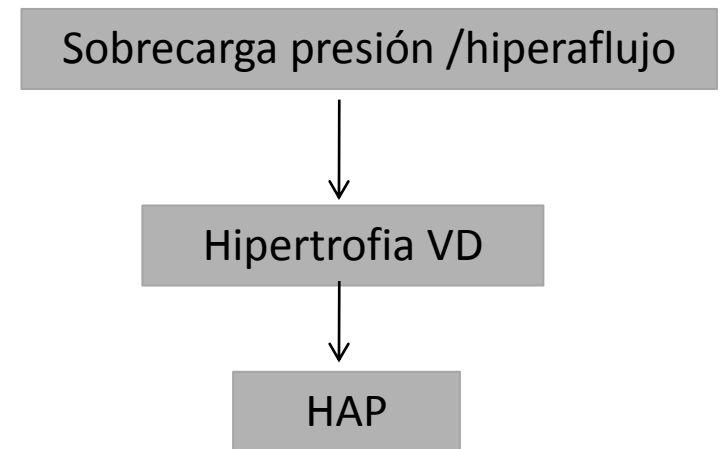
Shunt pre-tricuspídeo

- CIA OS / OP / seno venoso
- DVPA
- Desarrollo HP 5-10% / Mort ICD



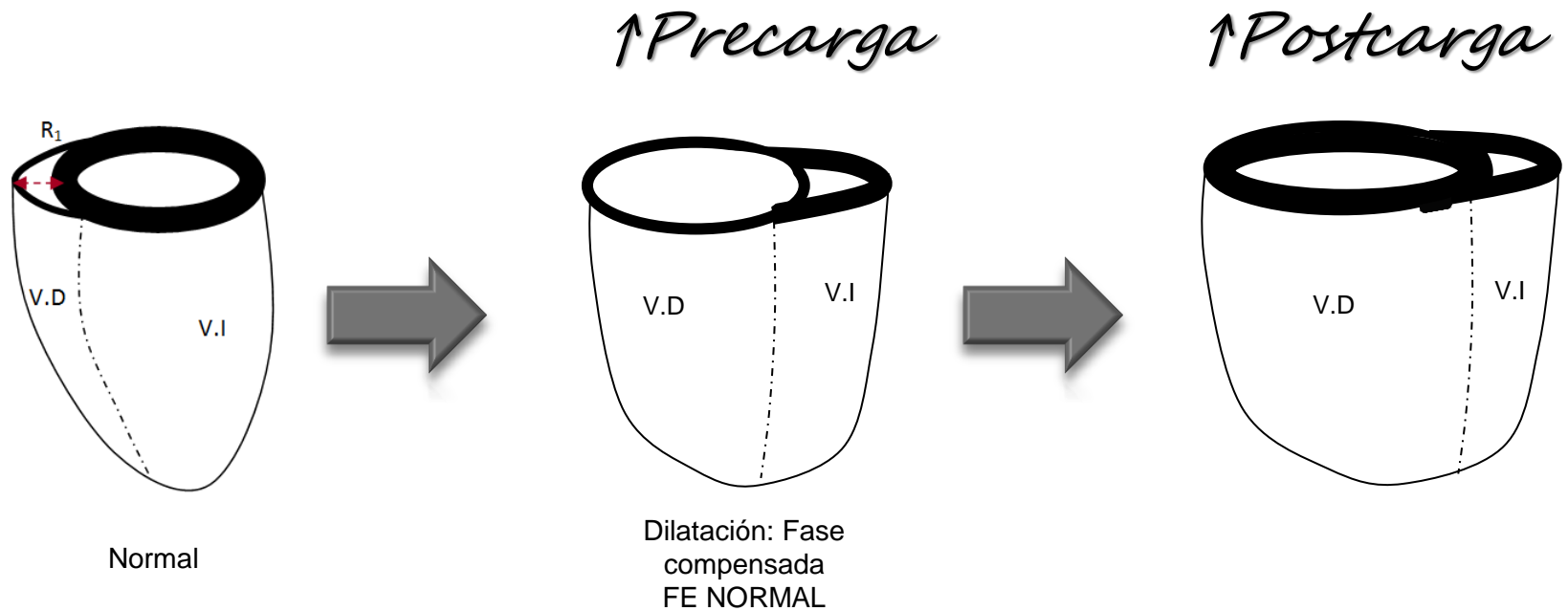
Shunt post-tricuspídeo

- CIV no restrictiva / Canal AV
- DAP, Truncus
- C. congénitas complejas: Ventrículo único...
- Desarrollo HP 50-100% / Mort: MS



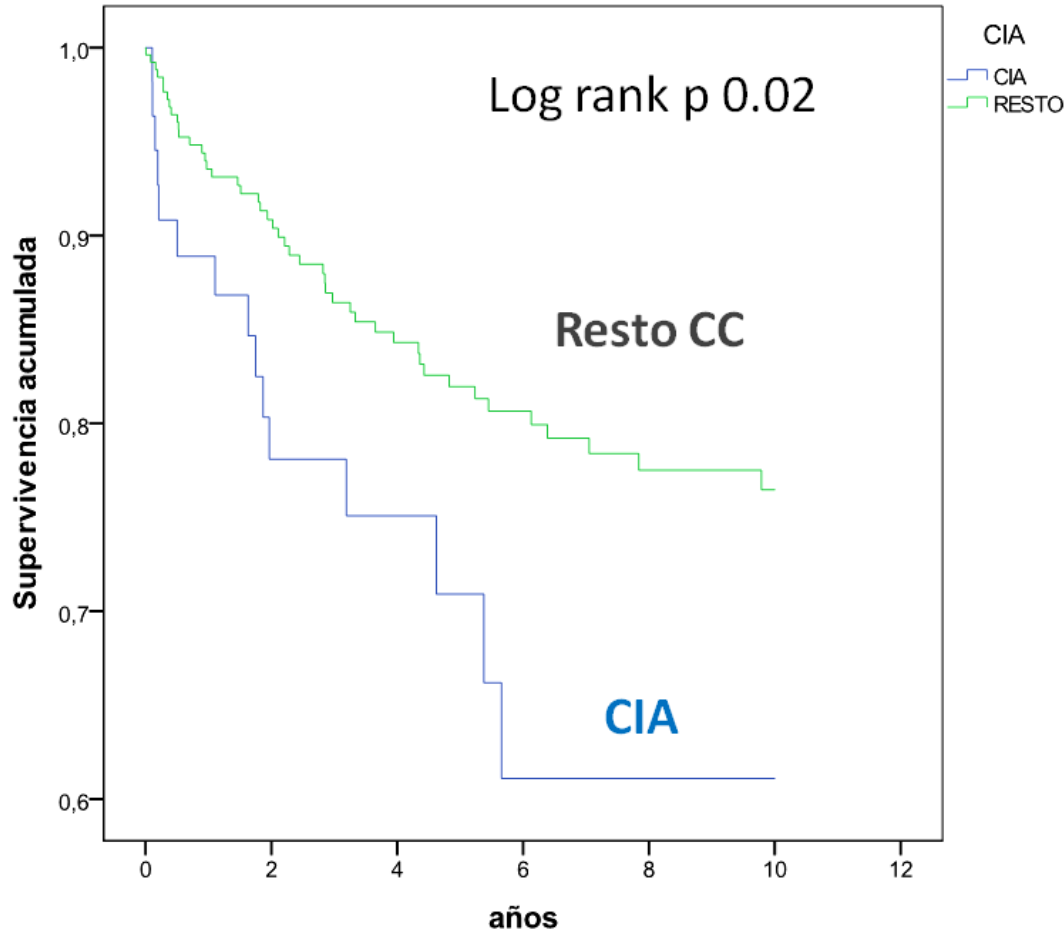
MECANISMOS DE ADAPTACIÓN DEL VD

Shunt S-P pre-tricúspideo: CIA

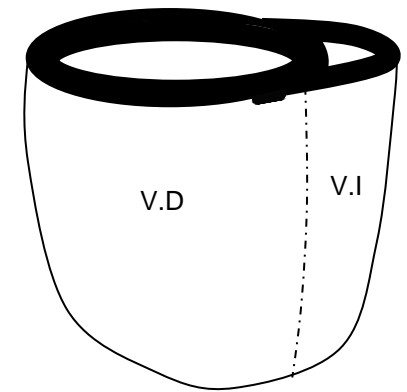


"Untrained RV"

MECANISMOS DE ADAPTACIÓN DEL VD

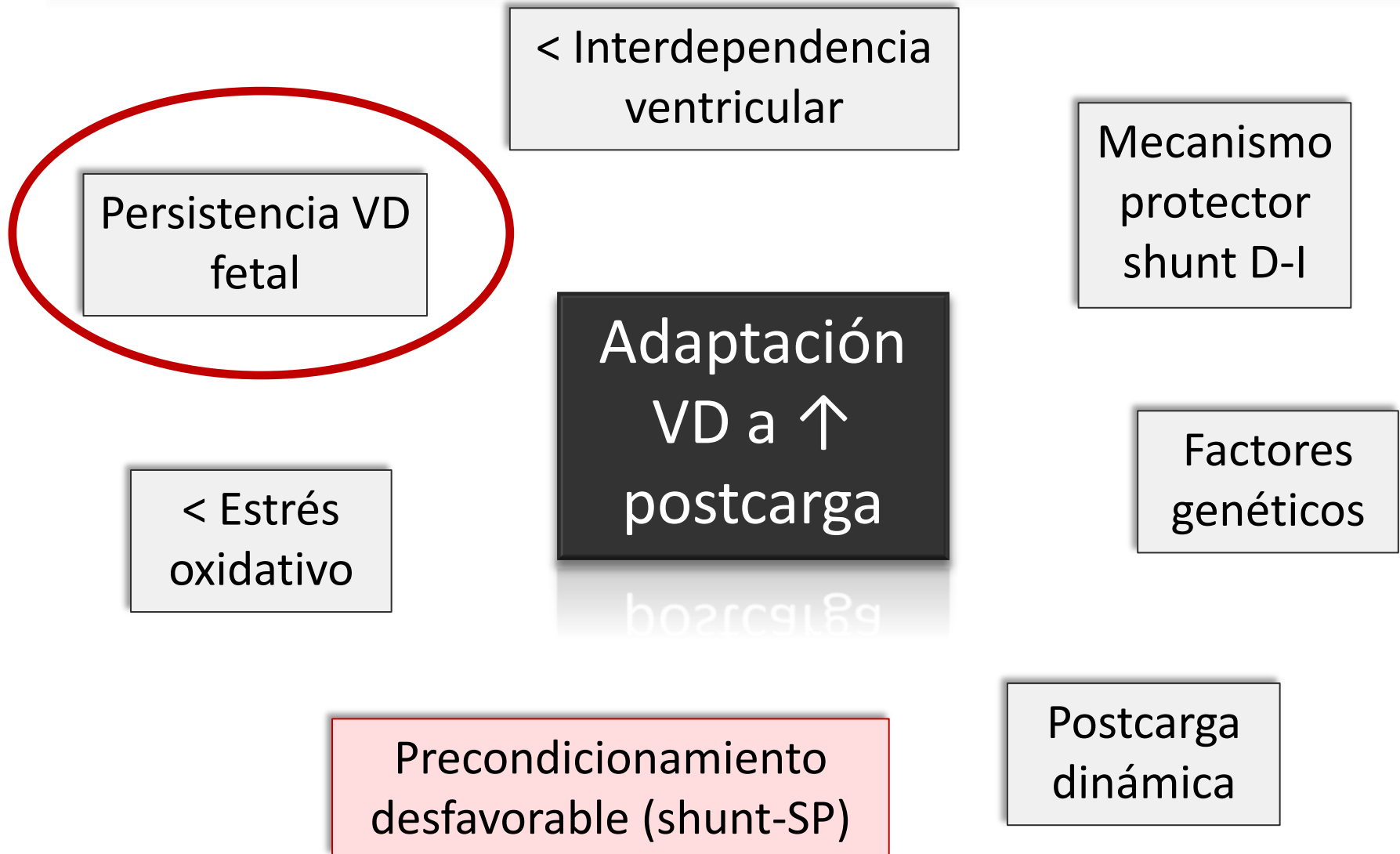


↑ Postcarga



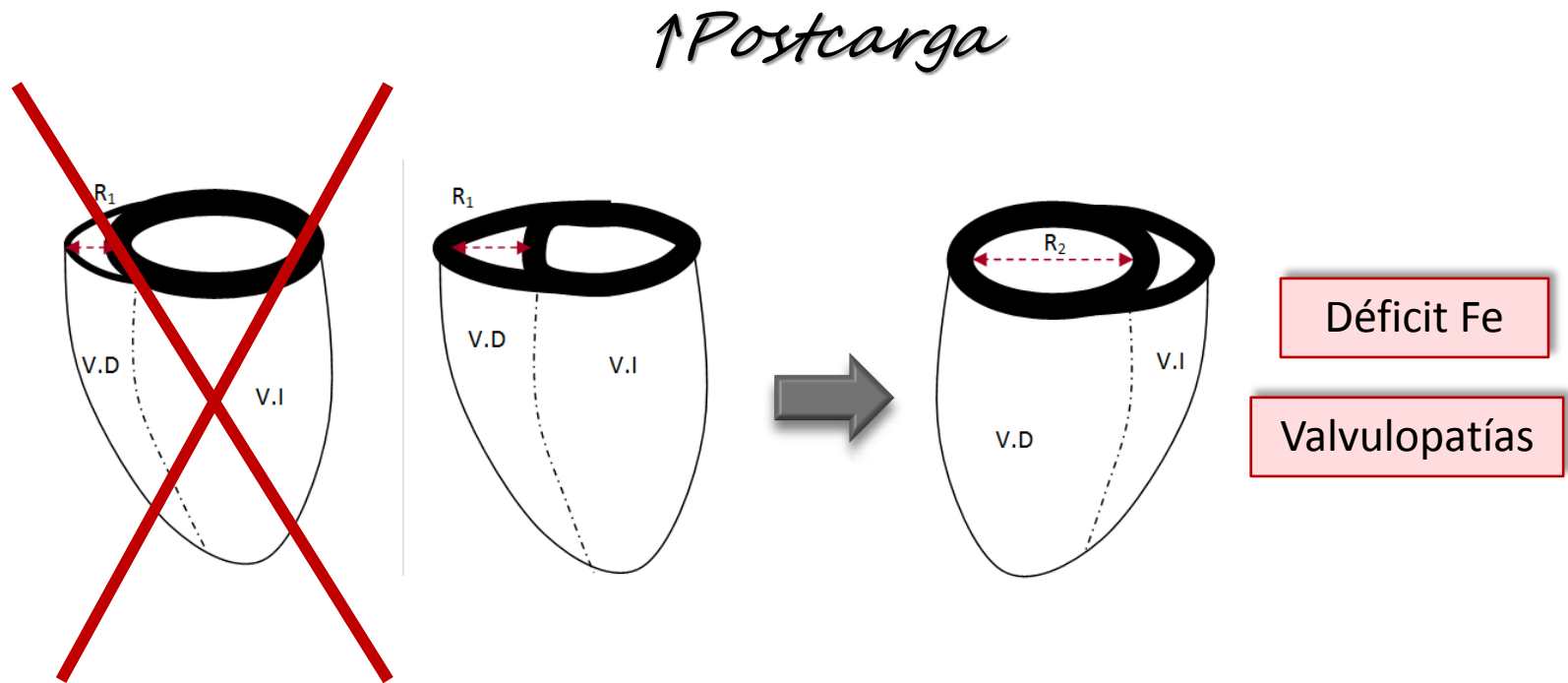
"Untrained RV"

¿POR QUÉ SE ADAPTA EL VD DE MANERA DISTINTA?



MECANISMOS DE ADAPTACIÓN DEL VD

Shunt S-P post-tricúspideo: CIV, DAP

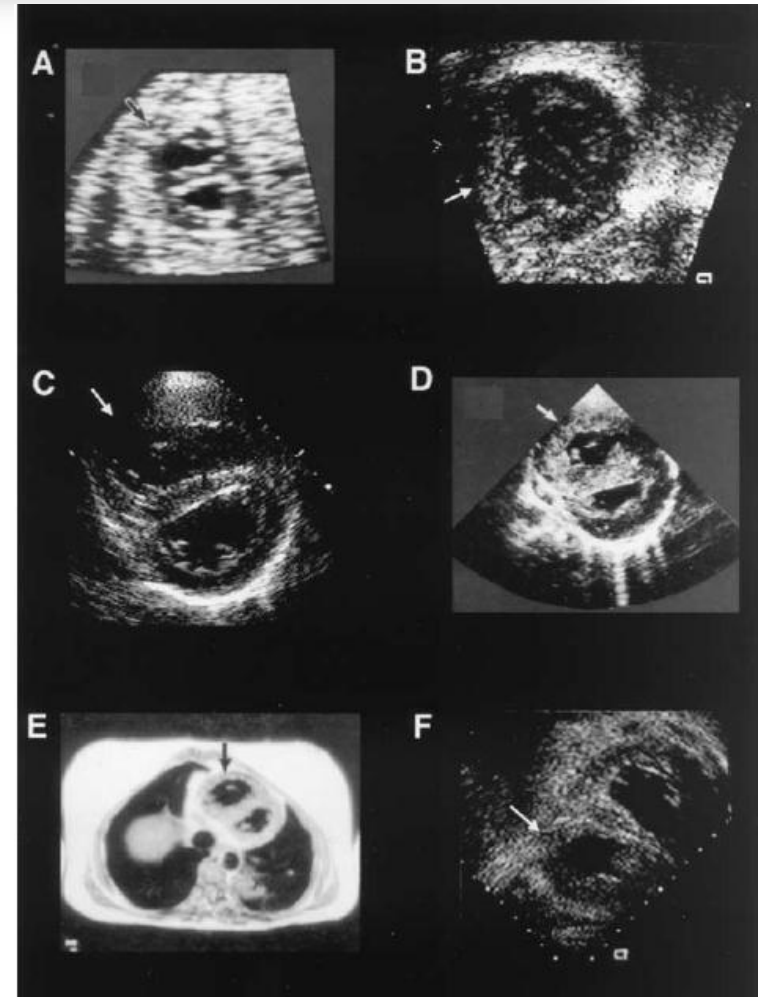
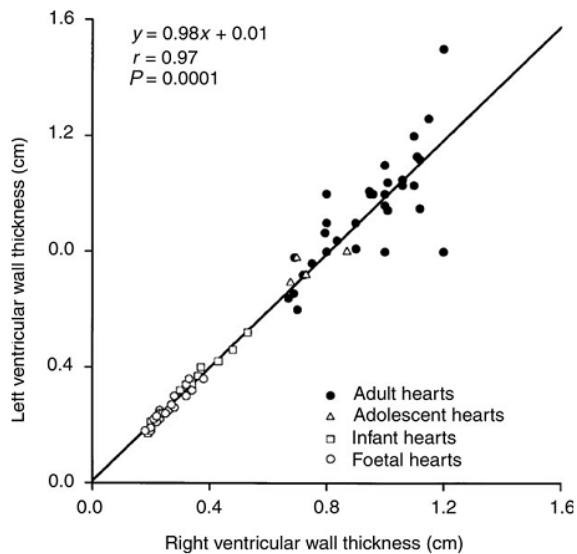


Persistencia ventrículo fetal
"Trained RV"

- Perfusión miocárdica conservada
- Fibras musculares
- Cadenas betamiosina

Severe Pulmonary Hypertension Without Right Ventricular Failure: The Unique Hearts of Patients With Eisenmenger Syndrome

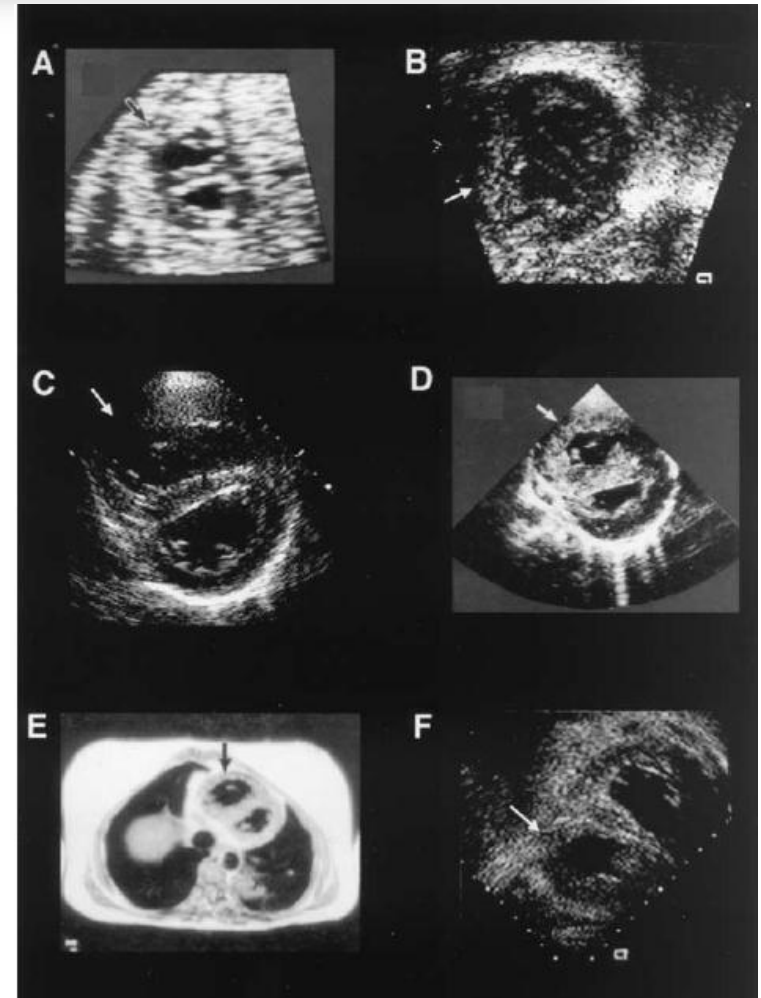
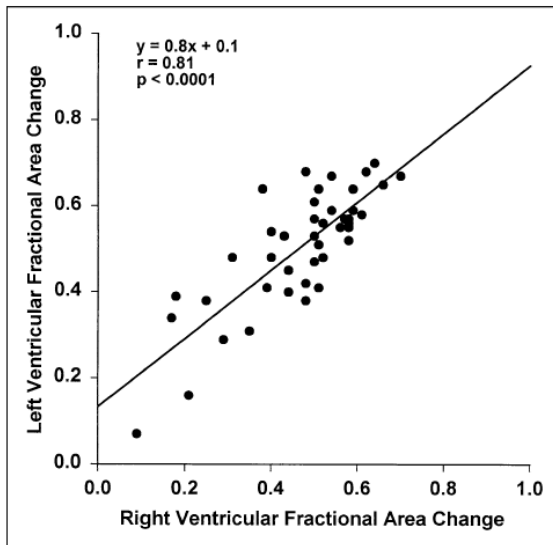
- ⊙ *I*^a cardiaca derecha es menos frecuente, con peor perfil hemodinámico
- ⊙ Persistencia fisiología/morfología fetal
- ⊙ 80 pacientes con SE, shunt post-tricuspeideo



- ⊙ Hipertrofia biventricular mantenida

Severe Pulmonary Hypertension Without Right Ventricular Failure: The Unique Hearts of Patients With Eisenmenger Syndrome

- ⊙ 1ª cardiaca derecha es menos frecuente, con peor perfil hemodinámico
- ⊙ Persistencia fisiología/morfología fetal
- ⊙ 80 pacientes con SE, shunt post-tricuspideo



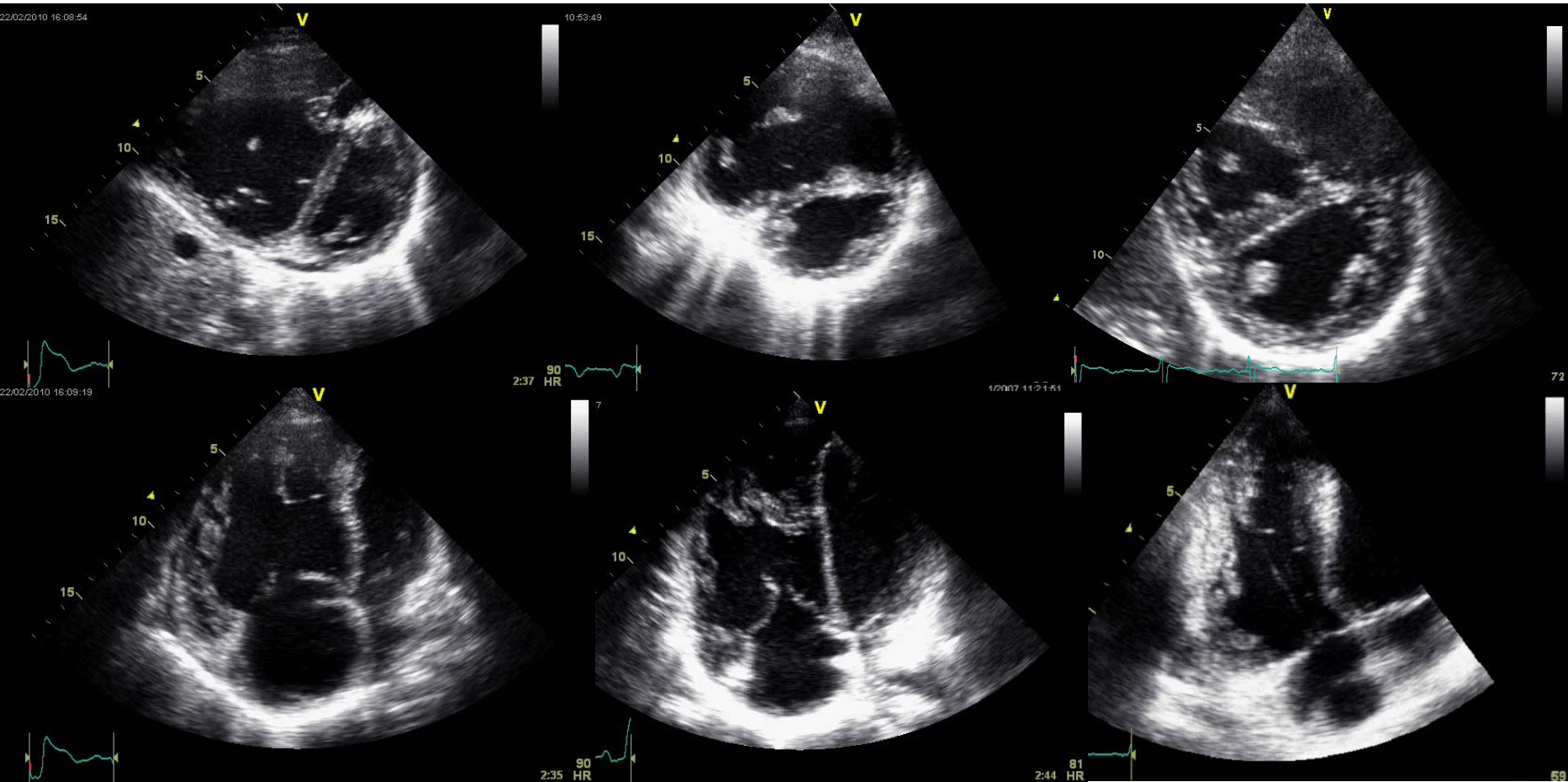
- ⊙ Función biventricular preservada

EJEMPLOS

HAPI

CIA-Eisenmenger

CIV Eisenmenger

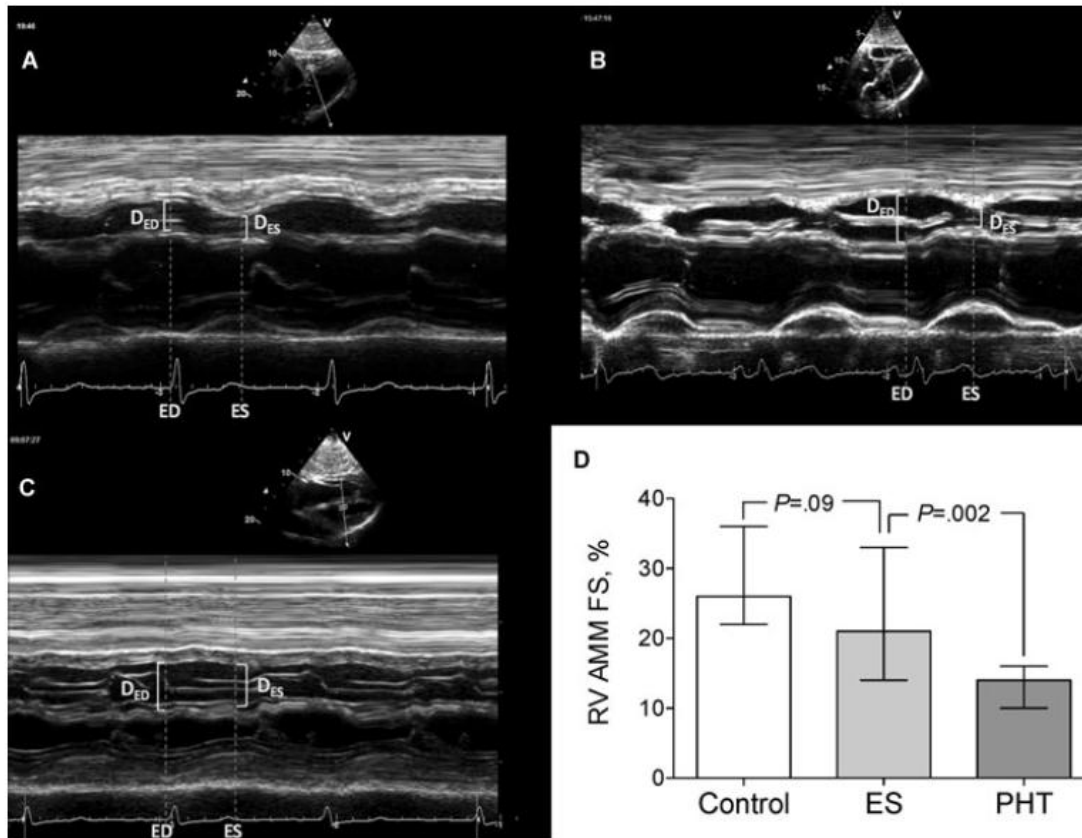


Right Ventricular Function in Adult Patients with Eisenmenger Physiology: Insights from Quantitative Echocardiography

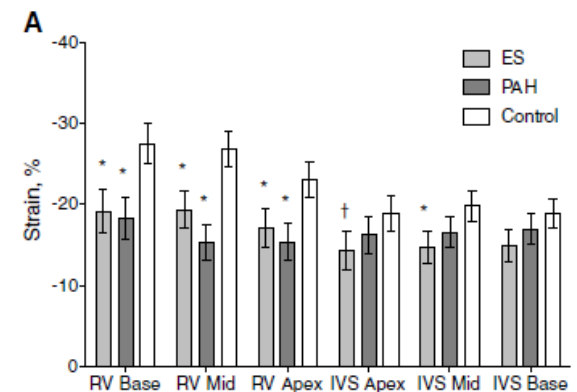
Clinical Characteristics and Standard Echocardiographic Parameters

Parameter	ES (n = 23)	PAH (n = 25)	Control (n = 25)	P value
Age (years)	43 ± 17	44 ± 13	45 ± 16	0.90
Men/women (n)	7/16	8/17	8/17	>0.999
Body surface area (m ²)	1.74 ± 0.26	1.86 ± 0.21	1.84 ± 0.26	0.22
WHO class	2.3 ± 0.6	2.7 ± 0.6	–	0.012
Systolic blood pressure (mmHg)	117 ± 20	122 ± 15	113 ± 18	0.18
Diastolic blood pressure (mmHg)	73 ± 12	77 ± 11*	69 ± 12	0.046
Heart rate (bpm)	75 ± 15	82 ± 18†	67 ± 11	0.003
QRS duration (ms)	106 ± 17†	100 ± 15*	90 ± 14	0.003
LV end-diastolic volume index (mL/m ²)	39 ± 16*	34 ± 16†	52 ± 15	0.001
LV end-systolic volume index (mL/m ²)	15 ± 8	12 ± 6*	19 ± 7	0.004
LV ejection fraction (%)	61 ± 8	66 ± 8	62 ± 7	0.13
LV posterior wall thickness (mm)	9.0 ± 1.9	8.0 ± 1.5	7.7 ± 1.4	0.12
Interventricular septum thickness (mm)	9.1 ± 2.2*	8.5 ± 1.6	7.8 ± 1.3	0.02
RV diastolic diameter (mid) (mm)	46 ± 8‡	50 ± 6‡	37 ± 5	<0.001
RV end-diastolic area (cm ²)	26 ± 8†	28 ± 6‡	18 ± 5	<0.001
RV end-systolic area (cm ²)	18 ± 7‡	20 ± 6‡	10 ± 3	<0.001
RV fractional area change (%)	32 ± 10‡	29 ± 8‡	45 ± 8	<0.001
RV free wall thickness (mm)	8.3 ± 1.3‡	7.2 ± 1.0‡	4.0 ± 0.8	<0.001
Mitral E-wave velocity (cm/sec)	69 ± 25*	69 ± 26*	82 ± 22	0.024
Mitral A-wave velocity (cm/sec)	66 ± 24	69 ± 19*	56 ± 10	0.034
Mitral E/A velocity ratio	1.1 ± 0.5†	1.1 ± 0.5†	1.5 ± 0.5	<0.001
Mitral deceleration time (ms)	318 ± 63	184 ± 59	186 ± 41	0.11
Pulmonary artery systolic pressure (mmHg)	93 ± 26‡	92 ± 19‡	29 ± 7	<0.001
Pulmonary acceleration time (ms)	87 ± 28‡	75 ± 13‡	140 ± 16	<0.001
RV myocardial performance index	0.68 ± 0.28‡	0.89 ± 0.38‡	0.35 ± 0.14	<0.001
Tricuspid annular plane excursion (mm)	12 ± 4‡	11 ± 3‡	17 ± 3	<0.001

Right Ventricular Function in Adult Patients with Eisenmenger Physiology: Insights from Quantitative Echocardiography



No diferencias en *strain* longitudinal



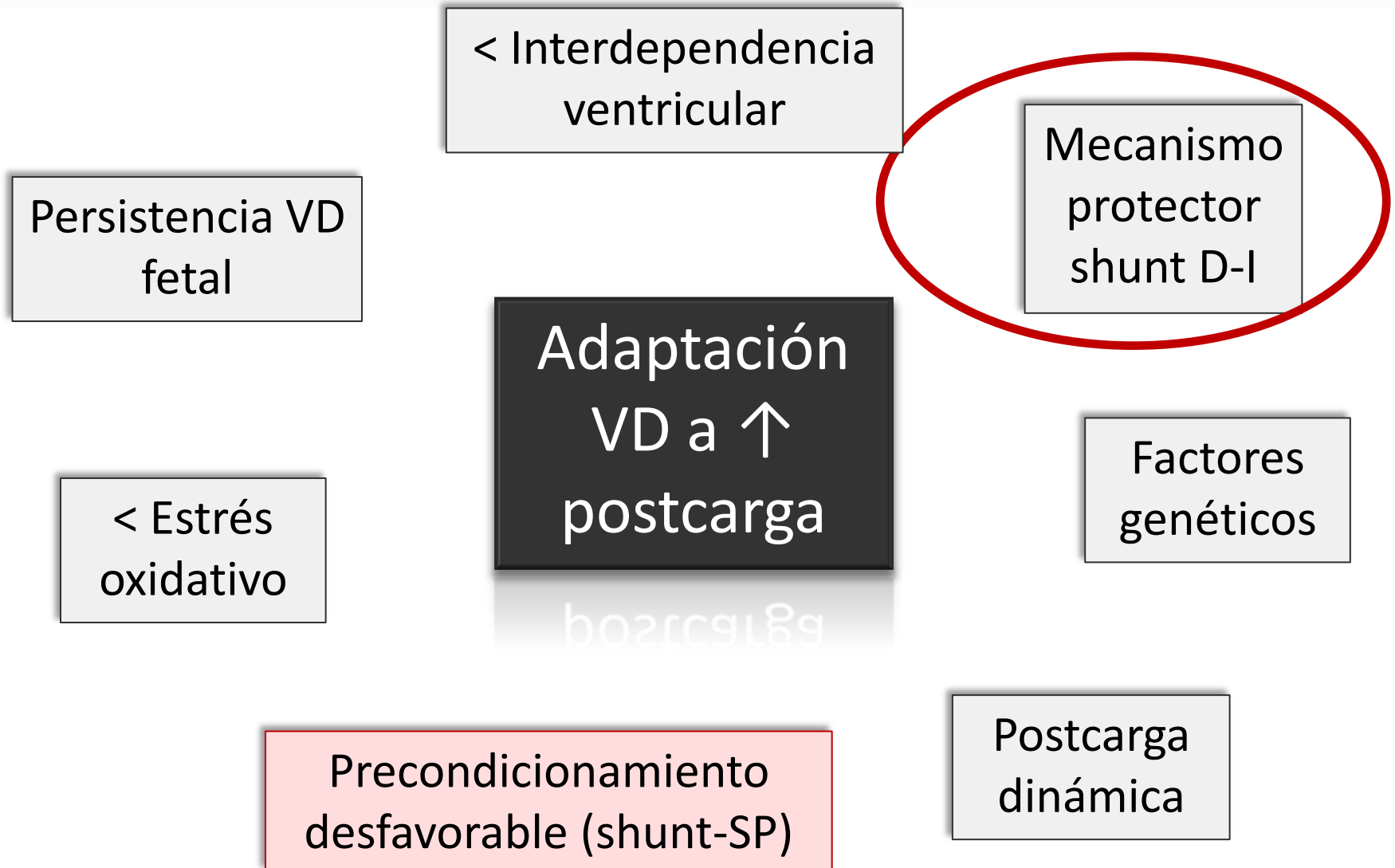
DIFFERENCES IN RIGHT VENTRICULAR STRUCTURE AND FUNCTION BETWEEN PATIENTS WITH VASCULAR PULMONARY HYPERTENSION AND EISENMENGER SYNDROME

	%RV FS	TAPSE (mm)	RVEDD (mm)	Basal 2D-Strain (%)	Ratio RV/LV areas	Diastolic ecc I	RV-RA grad (mmHg)
VPH= 68	33 ± 10	16.1 ± 2	42.7 ± 9	-19.0 ± 7	1.29 ± 0.6	1.5 ± 0.4	75 ± 24
EisS = 23	31 ± 10	15.3 ± 3	45.5 ± 7	-20.3 ± 8	1.15 ± 0.5	1.4 ± 0.3	101 ± 19*

Ambos estudios incluyen CIA: shunt pretricuspideo

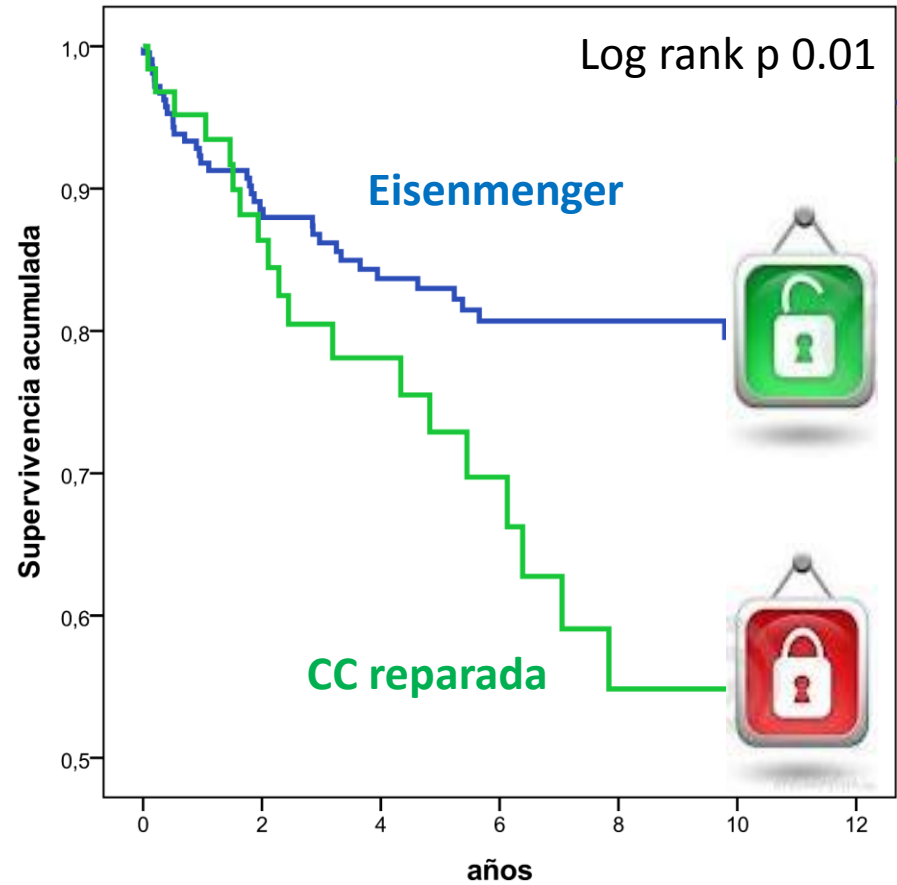
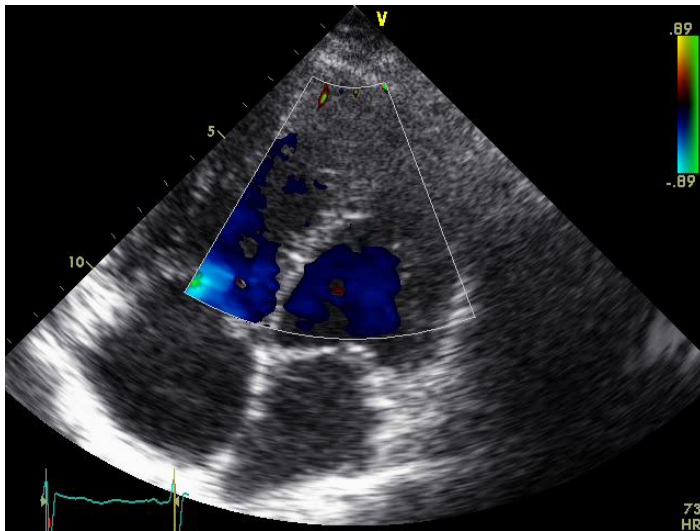
Gonzalez Mansilla A, Eur J Echocardiography 2008; Supp 1

¿POR QUÉ SE ADAPTA EL VD DE MANERA DISTINTA?

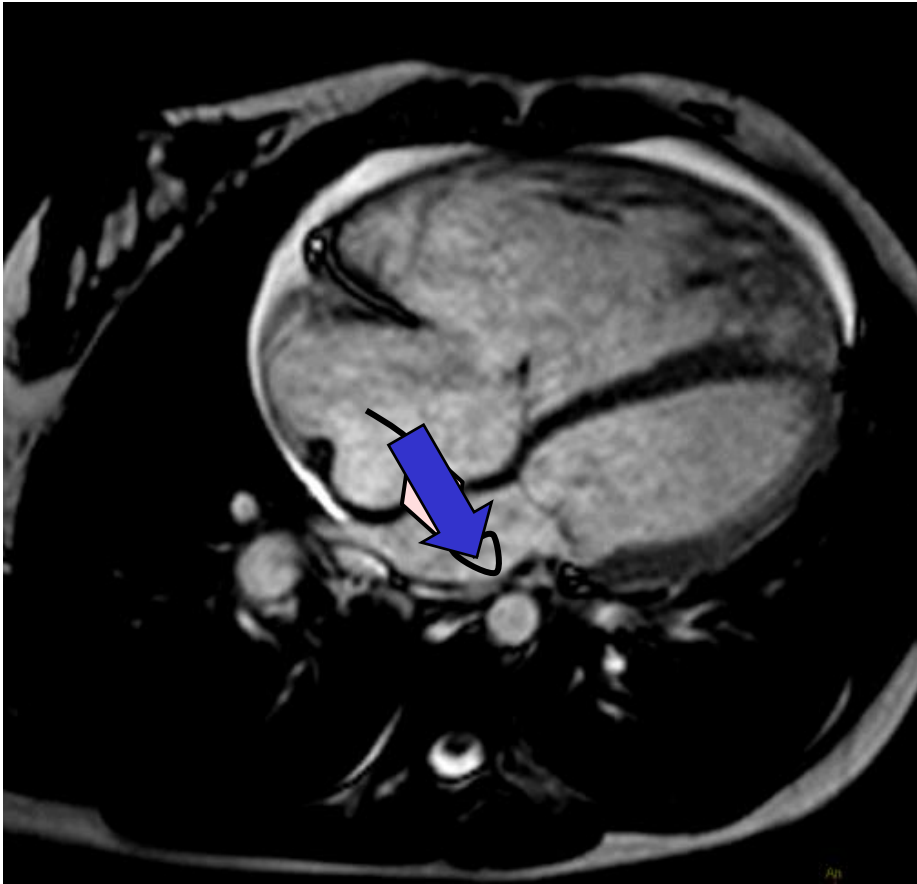


PRONÓSTICO HP EN CC: REHAP

- La postcarga se reduce por un mecanismo de válvula, con shunt D-I



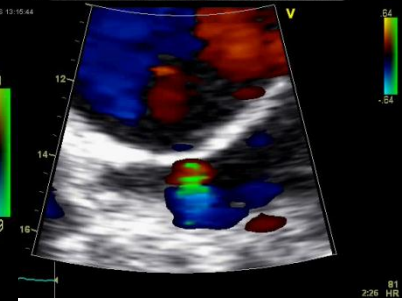
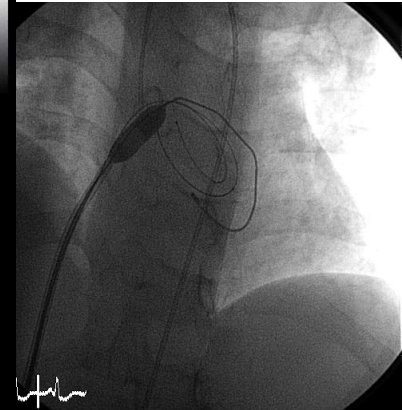
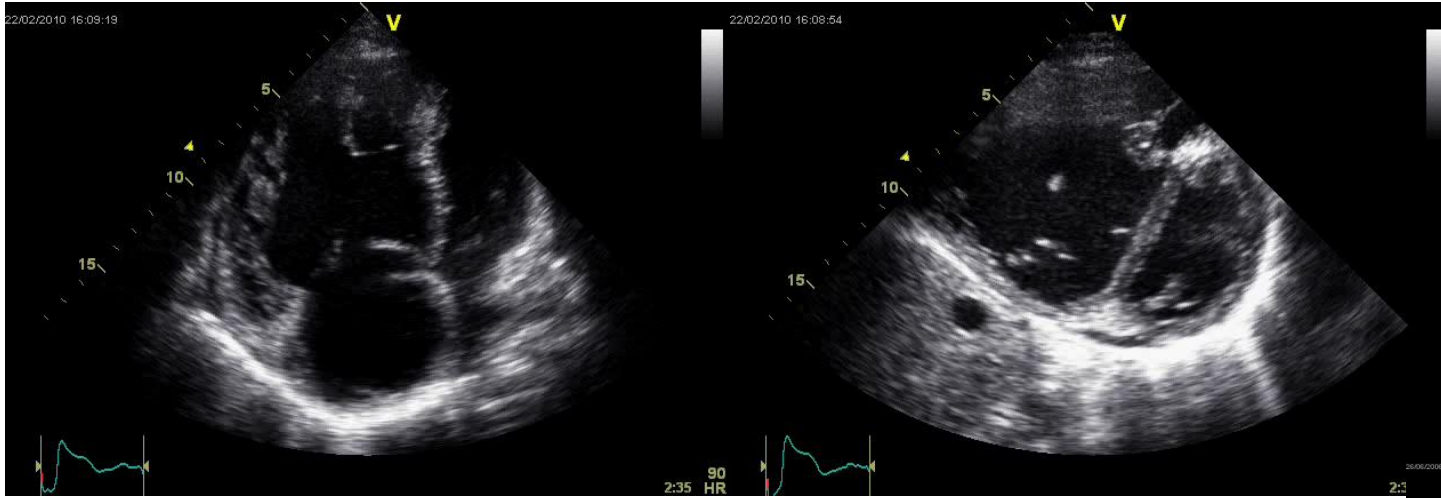
SEPTOSTOMIA AURICULAR



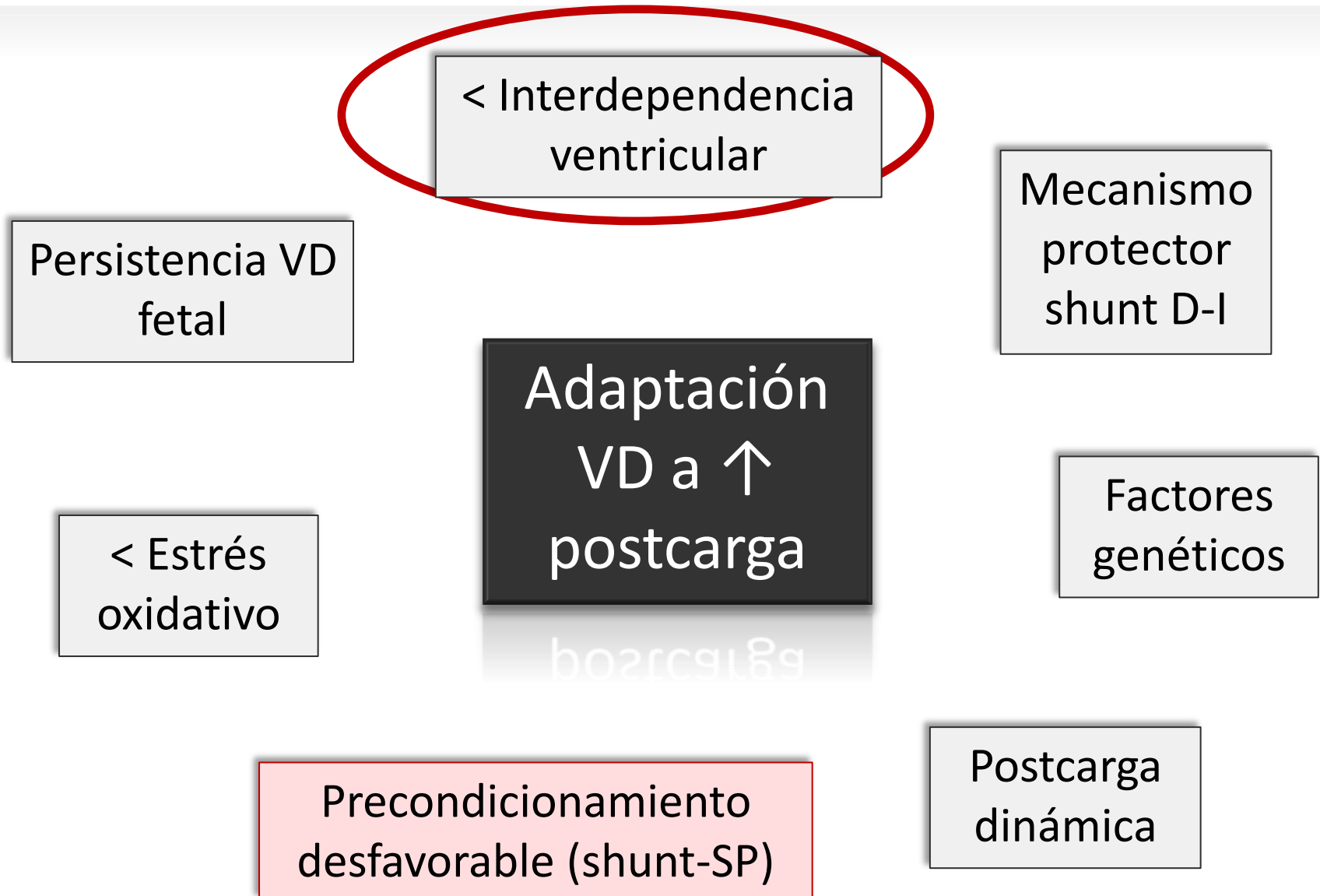
Shunt intracardiaco

- ⊙ ↓ PTDVD
- ⊙ ↓ PADm
- ⊙ ↑GC (llenado VI)
- ⊙ Mejora síntomas
- ⊙ Desaturación sistémica

SEPTOSTOMÍA AURICULAR

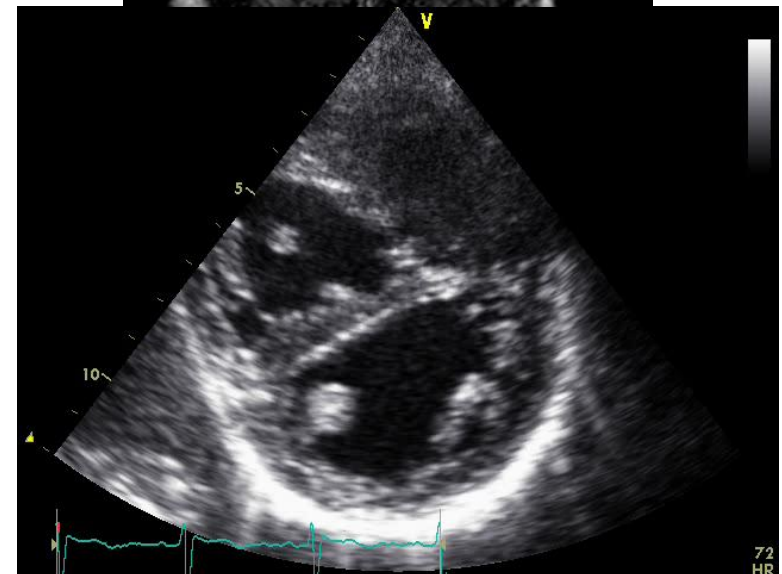
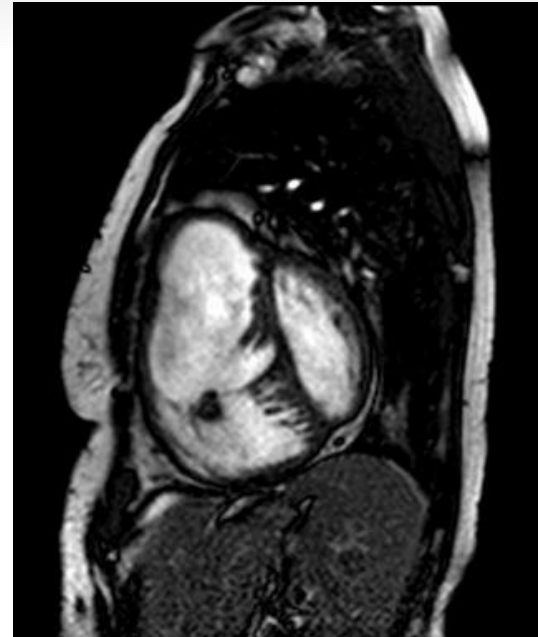


¿POR QUÉ SE ADAPTA EL VD DE MANERA DISTINTA?

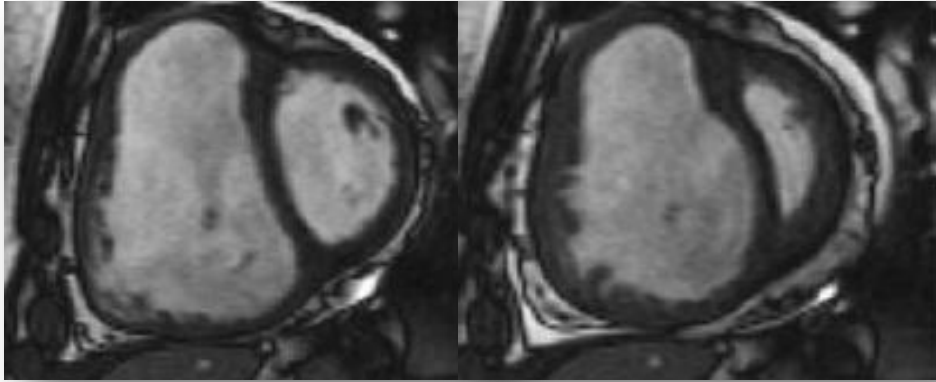


MENOR INTERDEPENDENCIA VENTRICULAR

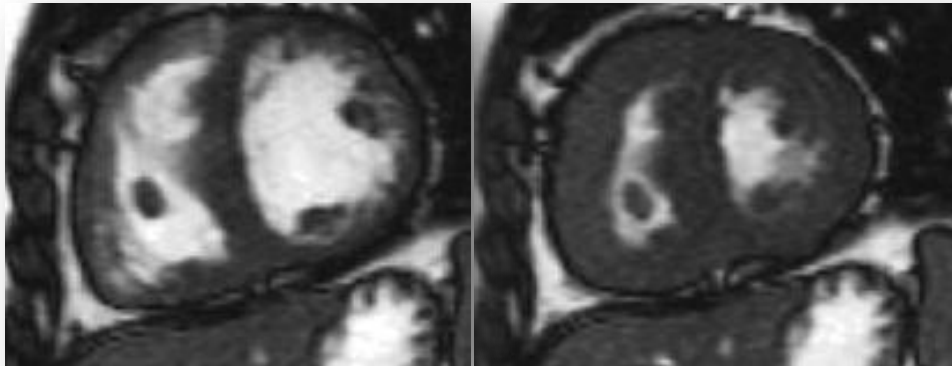
- ⊙ Interacción menos deletérea para la función del VD en las CIVs amplias
- ⊙ Ambos ventrículos actúan más sincrónicamente
- ⊙ Correlación función sistólica VD-VI



MENOR INTERDEPENDENCIA VENTRICULAR



HAPI



EISENMENGER

CONSIDERACIONES

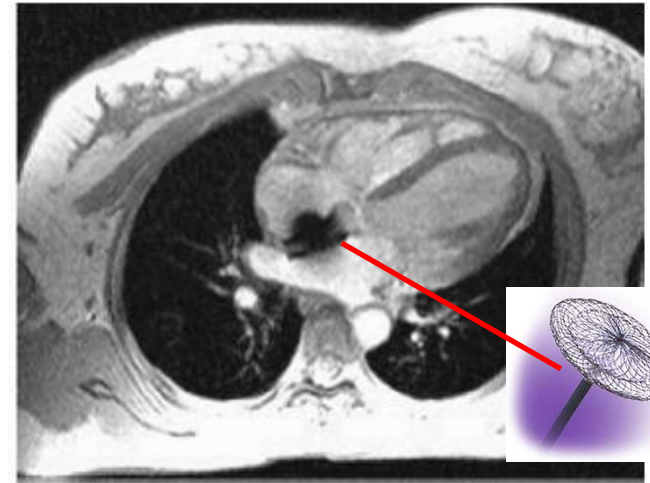
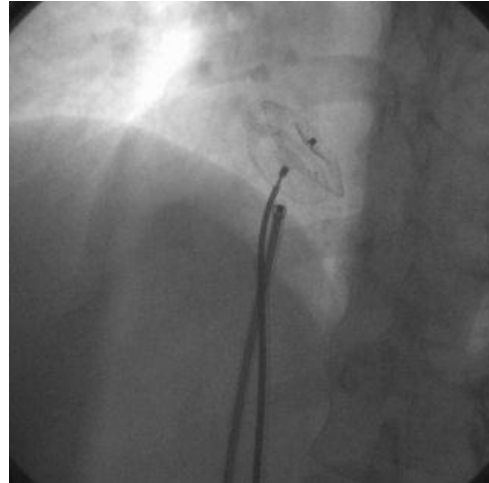
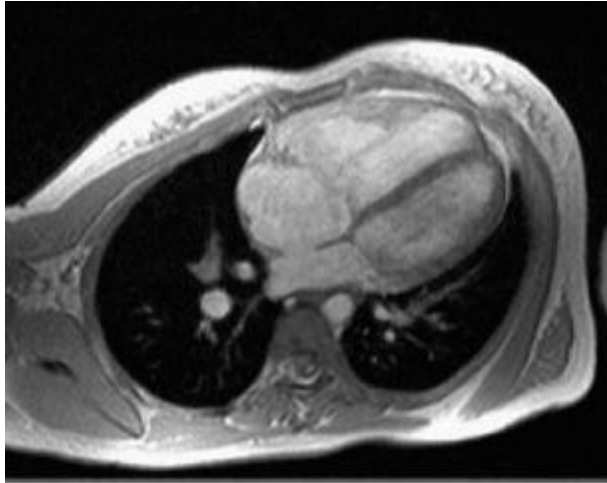
- ⊙ Existen **diferencias** en los mecanismos de adaptación entre la HAP idiopática y la HAP asociada a CC
- ⊙ Esto repercute sobre la **función VD** y por tanto en el **pronóstico**
- ⊙ **NO TODAS LAS CC SON IGUALES:**
 - ⊙ Eisenmenger vs. **resto (corregidas)**
 - ⊙ Shunt post-tricuspídeo vs. **Shunt pretricuspideo**



HAPI

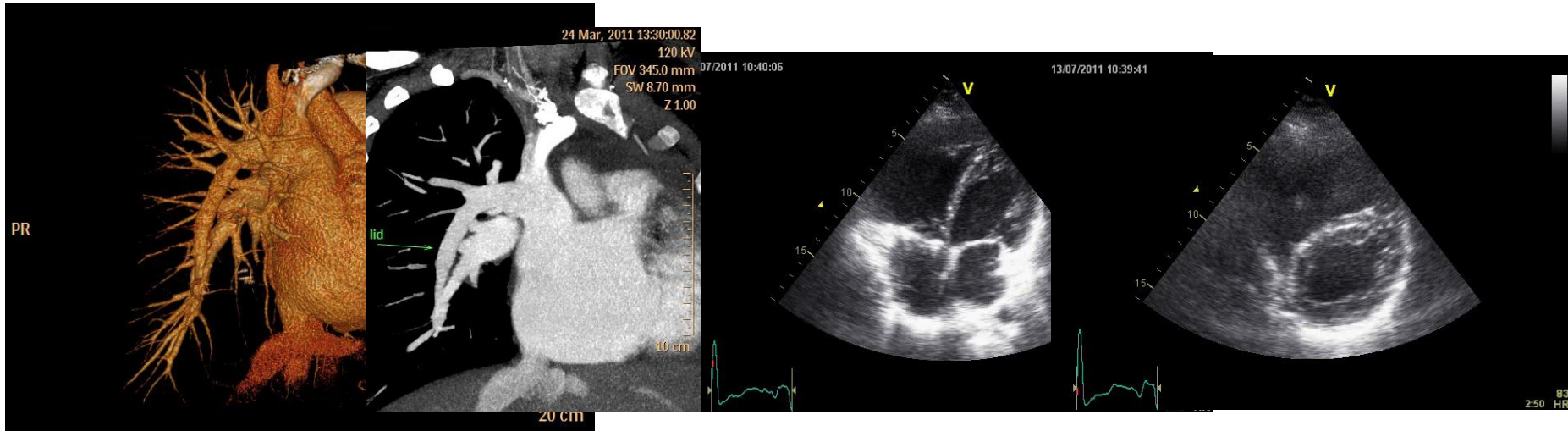
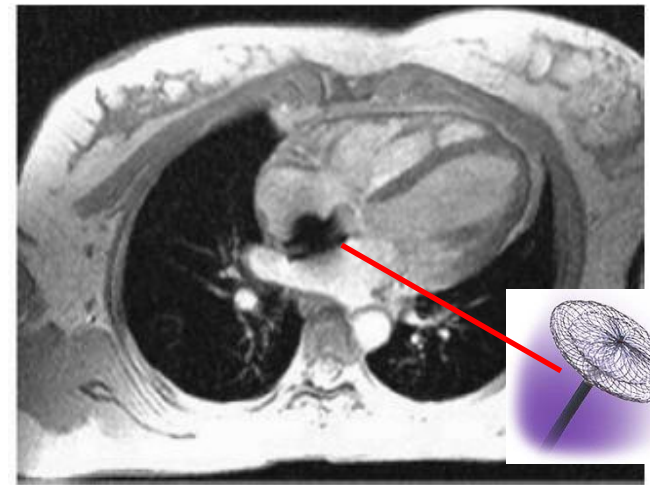
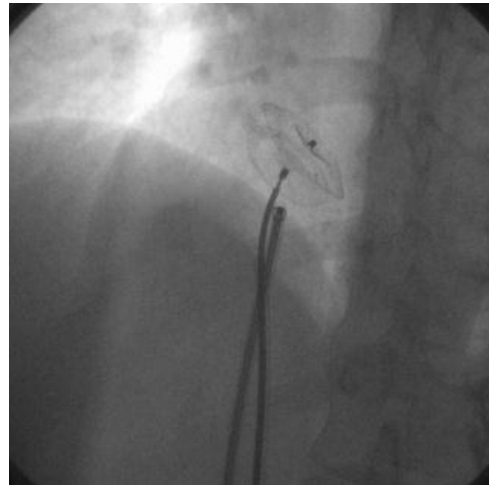
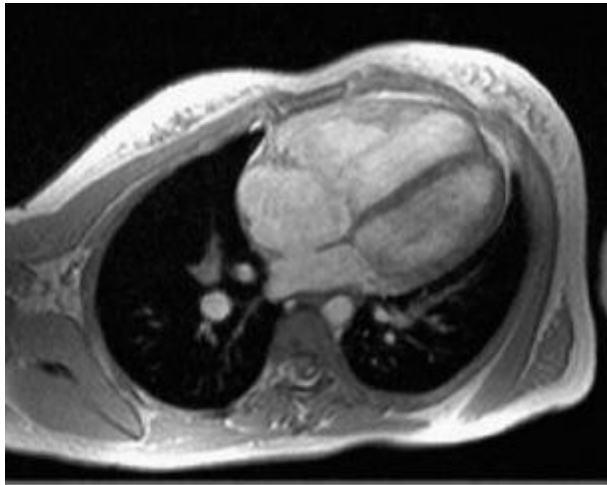
CONSIDERACIONES

- ⊙ Máxima precaución antes de decisión de CIERRE



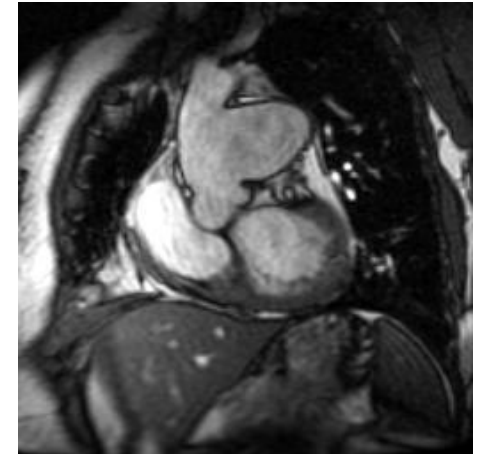
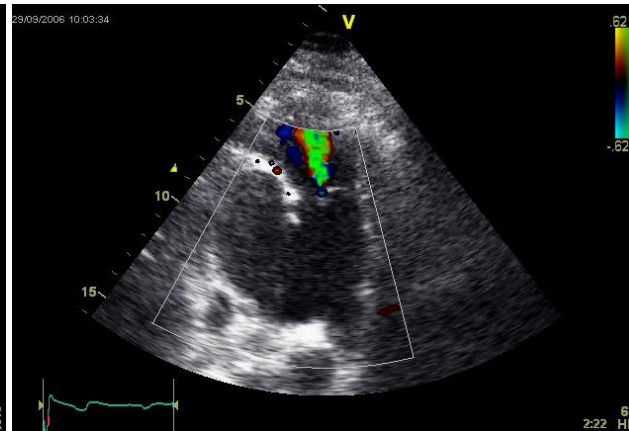
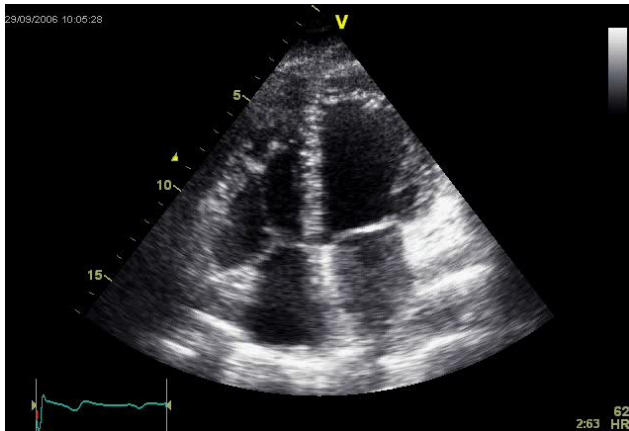
CONSIDERACIONES

- ⊙ Máxima precaución antes de decisión de CIERRE



CONSIDERACIONES

- ⊙ Persistencia “fenotipo fetal”: búsqueda de shunt



- ⊙ ¿ Objetivos terapéuticos con fármacos HAP, iguales?
 - ⊙ HAP asociada a CC corregidas o shunt pre-tricuspideo más ambicioso (*iPAH-like*)
 - ⊙ Eisenmenger: otros problemas...

**Muchas gracias por
vuestra atención**

