

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (SÍNDROME DE EISENMENGER) EN EL EMBARAZO. PRESENTACIÓN DE CASO¹

PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION (EISENMENGER'S SYNDROME) IN PREGNANCY. CASE REPORT

² Bonilla Cortés Leonardo.

³ Luisa Fernanda Vasquez.

⁴ Andrea Carolina Mendez.

⁵ Mauricio Gomez Bossa.

⁶ Paola Liliana Páez Rojas.

Resumen

El síndrome o complejo Eisenmenger (hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatía congénita) es una entidad poco frecuente en la población y en la mujer gestante, describiéndose una alta mortalidad materno fetal (20 al 40%) y complicaciones obstétricas relacionadas con la entidad: amenaza de parto pretérmino, restricción del crecimiento fetal, insuficiencia placentaria, entre otras.

Este artículo describe el caso de una mujer en segundo trimestre de embarazo con síndrome de Eisenmenger, diagnosticada y manejada en un hospital de cuarto nivel colombiano, con el fin de revisar la literatura al respecto, pero, de especial interés, con el fin de compartir la experiencia en el manejo médico de esta situación tan

Abstract

Eisenmenger complex (pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease) is a rare entity in the individual population and in pregnant women, describing a high maternal and fetal mortality (20 to 40%) and it's well known obstetric complications related entity: preterm delivery, intrauterine growth restriction, placental insufficiency, etc.

We describe the case of a pregnant woman in the second trimester with Eisenmenger's syndrome who was monitored, diagnosed and managed by high complex hospital, in order to review scientific literature and illustrate the experience of medical management of Eisenmenger's Syndrome during the pregnancy.

Recibido el 22/07/2014

Aprobado el 11/12/2014

1. Presentación de caso
2. Médico. Especialista en Gineco-obstetricia y Medicina Materno Fetal. Hospital Universitario Clínica San Rafael.
3. Estudiante de Medicina. Universidad El Bosque. luisafer285@hotmail.com
4. Estudiante de Medicina. Universidad El Bosque. grupotesis20134@gmail.com
5. Médico. Especialista en Gineco-obstetricia. Especialista en epidemiología. Hospital universitario Clínica San Rafael.
6. Médica. Especialista en Genética Médica. Especialista en Bioética. Grupo Nutrición, Genética y Metabolismo, Universidad El Bosque paezpaola@unbosque.edu.co

compleja y de baja prevalencia. Este ejemplo puede resultar útil a nivel local y nacional para otros profesionales de la salud que se vean enfrentados a manejar una mujer en estado de gravidez con síndrome de Eisenmenger.

Palabras clave. Síndrome de Eisenmenger, hipertensión pulmonar, mortalidad materna, mortalidad fetal, cardiopatías congénitas.

Key words. Eisenmenger syndrome, hypertension pulmonary, maternal mortality, fetal mortality, congenital heart disease.

INTRODUCCIÓN

En el año de 1897, Eisenmenger describió a un paciente con cianosis y disnea desde la infancia, que murió de hemoptisis a los 32 años de edad. Durante su necropsia se identificó una cardiopatía congénita que se asoció a un grado variable de compromiso de la vasculatura pulmonar. En el año de 1958, Wood y cols. denominaron como “Síndrome de Eisenmenger” a todas las cardiopatías congénitas complicadas con hipertensión arterial pulmonar, con variabilidad pronóstica dependiendo del tipo de defecto congénito subyacente. Los pacientes descritos en ese entonces, presentaban resistencias vasculares pulmonares (RVP) elevadas y cortocircuito bidireccional a través de una comunicación entre las cavidades cardíacas (1,2,3).

En la actualidad se conoce al Síndrome de Eisenmenger como una entidad poco frecuente en la población general y con cambios epidemiológicos significativos, en parte por el exhaustivo tamizaje de la población pediátrica y la intervención oportuna de los pacientes con cardiopatías congénitas (4, 5, 6).

Si bien la condición característica de la enfermedad es la evidencia de una comunicación congénita entre la circulación pulmonar y sistémica con aumento de la resistencia vascular pulmonar que si se hace superior a la sistémica permite el cortocircuito de derecha a izquierda, la fisiopatología específica de la hipertensión arterial pulmonar y los mecanismos que conducen al aumento de la resistencia vascular en dicha alteración no son del todo conocidos y algunas situaciones

especiales son debatibles, de hecho son objeto de investigación actual (4 - 6).

Los pacientes con Síndrome de Eisenmenger tienen mejor pronóstico que los que presentan los otros tipos de hipertensión arterial pulmonar en la clasificación de Danna Point grupo 1 (8, 9,10). La existencia de un defecto con capacidad para descargar las cavidades derechas permite que la clínica de congestión venosa aparezca tardíamente, a la vez que se mantenga el gasto cardíaco sistémico hasta fases avanzadas; todo ello a expensas de un cortocircuito derecha-izquierda y, por tanto, de hipoxemia arterial y cianosis (4,9,10).

La muerte de los pacientes con este síndrome clínico suele relacionarse con la presencia de una insuficiencia cardíaca progresiva y su asociación con bajo gasto, puede también presentarse de forma súbita, posiblemente como consecuencia de un fenómeno arrítmico (4,10,11).

Otras causas pueden ser: hemoptisis, complicaciones infecciosas asociadas a trastornos de la inmunidad con generación de abscesos cerebrales, fenómenos tromboembólicos, complicaciones de una cirugía extra cardíaca o de un embarazo y parto.(4,9,10) Sin embargo, en los estudios más recientes se observa que, aunque todos estos episodios persisten como causa de morbilidad, su impacto en la mortalidad global ha disminuido. En concordancia con todo ello, la mayoría de marcadores de mal pronóstico son expresión de una alteración del funcionalismo cardíaco (7,10,11,12).

El embarazo está totalmente contraindicado en este tipo de pacientes, dado el alto índice de complicaciones maternas y fetales. Según la recopilación de diversos reportes publicados en la literatura médica mundial la mortalidad materna se encuentra alrededor del 20 al 50% (2,5,6 13,14).

Aunque puede producirse la muerte súbita en estas pacientes, asociado a fenómenos de arritmias, la mayoría suele ocurrir durante el parto o dentro de la primera semana del puerperio por disfunción ventricular derecha y como complicación por fenómenos tromboembólicos en un 44% de los casos, hipovolemia (26%) o preeclampsia (18%), y no parece que el tipo de parto, sea vaginal o por vía quirúrgica cesárea, modifique este porcentaje (5,6,10,11).

En consecuencia, ante un embarazo en una mujer con un Síndrome de Eisenmenger la recomendación inicial es la terminación de la gestación idealmente antes de semana 16 cuando es el pico de los cambios hemodinámicos fisiológicos en el embarazo que conllevarán a la sobrecarga de volumen y disminución de la resistencia vascular sistémica permitiendo la aparición del cortocircuito de derecha a izquierda; pero, si la paciente decide seguir adelante con la gestación, será necesario un control muy estricto, con la participación de diferentes especialistas: obstetras, cardiólogos, anestesiólogos, etc. Se han descrito algunos casos en los que el ingreso hospitalario temprano, el reposo, la anticoagulación, la oxigenoterapia y la administración de alguno de los nuevos fármacos vasodilatadores arteriales usados en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, han mostrado ser beneficiosos (4,5,15-17).

A continuación se presenta el caso de una mujer con embarazo de 19 semanas y 4 días con Síndrome de Eisenmenger, quien fue controlada, diagnosticada y manejada hasta la terminación del embarazo en semana 33 y el puerperio, por los servicios de ginecología y obstetricia, medicina materno fetal y unidad de cuidado intensivo en un hospital de cuarto nivel colombiano.

Se busca ilustrar la experiencia en el manejo de esta compleja situación y que sea útil en el contexto nacional para otros profesionales de la salud enfrentados a manejar una mujer en estado de gravidez con esta condición.

Caso Clínico

Paciente de 25 años, G3P0A2, con embarazo de 19 semanas 4 días, que ingresa al servicio de urgencias del Hospital Universitario Clínica San Rafael (Bogotá,

Colombia), por presentar sintomatología irritativa urinaria. En el momento de la valoración por parte del servicio de ginecoobstetricia se documenta un soplo sistólico en foco pulmonar grado II, acrocianosis y cianosis peribucal.

Con diagnósticos iniciales de infección de vías urinarias (cistitis hemorrágica), embarazo de 19 semanas 4 días y soplo sistólico se hospitaliza con antibioticoterapia y se inician estudios complementarios.

El ecocardiograma transtorácico evidenció un defecto amplio del tabique interauricular tipo *ostium secundum*, con flujo bidireccional y dilatación de cavidades derechas con insuficiencia tricuspídea severa asociada a hipertensión pulmonar severa con presión sistólica arterial pulmonar (PSAP) de 111 mmHg, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de 48% y leve disfunción diastólica. Ante estos hallazgos se considera cuadro compatible con Síndrome Eisenmenger, se inicia manejo con Sildenafil, anticoagulación con heparina de bajo peso molecular, oxigenoterapia y sin ninguna indicación intervencionista.

La Unidad de Medicina Materno fetal determinó hospitalización indefinida para monitoreo y seguimiento estricto al embarazo considerando un alto riesgo de mortalidad materna y fetal. Se ordenó suministro de oxígeno por cánula nasal a 2 litros minuto, heparina de bajo peso molecular a dosis plena y Sildenafil, monitoreo no invasivo con metas de presión arterial media (PAM) mayor de 60 mmHg y saturación de oxígeno mayor de 90%. Dicho manejo se mantuvo hasta la terminación de la gestación.

Una vez alcanzada la viabilidad fetal y previa realización de ecocardiograma fetal descartando cardiopatía, se iniciaron las medidas para valoración de bienestar y crecimiento fetal hasta que la condición materna permitiera continuar con la gestación en rangos de seguridad.

Se realizó monitoria fetal diaria, perfil biofísico con Doppler de circulación fetoplacentaria semanal y control de crecimiento fetal cada 15 días, además de los estudios correspondientes al control prenatal.

El seguimiento clínico materno evidenció el cumplimiento de las metas obtenidas en PAM y saturación de oxígeno, sin evidencia de cianosis. Como medición objetiva de la misma, no se observó policitemia ni poliglobulia materna durante la hospitalización. Se realizó ecocardiograma de control a los dos meses del ingreso y previo al egreso que no mostraron deterioro de patología de base. El seguimiento fetal mostró un adecuado patrón de crecimiento sin alteraciones del bienestar fetal.

A las 30 semanas de gestación se presenta el caso clínico en junta interdisciplinaria con los servicios de ginecología y obstetricia, medicina materno fetal, cuidado intensivo y anestesia para definir la estrategia y el momento de terminación del embarazo. En dicha junta se decide que el parto debe ser programado por cesárea bajo anestesia regional dado que esta conducta no aumenta el riesgo materno y permite una mejor planeación de los equipos participantes, adicionalmente monitoreo hemodinámico invasivo intraoperatorio (catéter venoso central y línea arterial), recuperación en Unidad de Cuidados Intensivos.

Para las consideraciones obstétricas, con el fin de disminuir el riesgo de sangrado, se propuso abordaje por incisión mediana, evitando el uso de uterotónicos dado que tienen repercusión vascular. Se decidió realizar de manera profiláctica sutura de plicatura uterina y esterilización tubárica, previa autorización del comité de ética institucional y firma de consentimiento informado por la paciente.

Posteriormente a las 32 semanas 4 días de gestación la paciente inicia actividad uterina irregular que conlleva cambios cervicales por lo que se decide maduración pulmonar fetal con betametasona 12 mg cada 24 horas por dos dosis. Una vez completada la maduración se decide cesárea y esterilización tubárica según el plan establecido en junta interdisciplinaria previa.

Se realizó por incisión mediana y bajo anestesia general, cesárea segmentaria transperitoneal más esterilización tubárica (previo consentimiento escrito de la paciente debido a la contraindicación para futuras gestaciones por patología cardíaca materna), sin complicaciones quirúrgicas, obteniendo un recién nacido vivo masculino de 1.940 gramos de peso, Apgar 8-9/10 y Ballard de 33 semanas, la paciente es trasladada a la unidad de cuidado intensivo con el fin de monitorizar el posparto inmediato y llevar a cabo un plan de extubación programada.

La paciente es trasladada a la unidad de cuidado intensivo manteniendo la vigilancia y el manejo preoperatorio con oxigenoterapia, heparina de bajo peso molecular y Sildenafil, adicionalmente se agregaron diuréticos de asa para control de la volemia manteniendo una meta de presión venosa central en 12 cmH₂O.

Al quinto día postoperatorio la paciente presenta deterioro hemodinámico con signos de disfunción cardíaca derecha que requiere intubación orotraqueal por 24 horas y dados los cambios fisiológicos del embarazo se considera que el test de vaso reactividad pulmonar puede resultar falseado por lo que se agrega al manejo

bosentan que se mantuvo hasta el egreso. La paciente presenta recuperación hemodinámica luego de 48 horas y se traslada a hospitalización para continuar igual manejo instaurado.

A las dos semanas de postoperatorio y luego de cuatro meses de hospitalización se decide dar egreso con extensión domiciliaria, manejo con sildenafil, furosemida, profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular, control ambulatorio con neumología y realización de cateterismo cardíaco con test de vasoreactividad a los 90 días del puerperio. Durante la hospitalización se realizó soporte emocional a la paciente en múltiples momentos.

Se realizó control a los 30 días de puerperio evidenciando evolución satisfactoria, sin presencia de complicaciones puerperales y sin signos de cianosis ni deterioro de la clase funcional.

DISCUSIÓN

Las cardiopatías congénitas tienen una prevalencia en Colombia de 1,2 por cada 1000 nacimientos vivos, similar a países como México o España, pero mas baja que la prevalencia reportada en Estados Unidos y Europa (donde se estima una prevalencia de 6 a 10 por cada nacido vivo (10,18). Las cardiopatías mas frecuentes en Colombia son los defectos de septum interventricular (27,3%), defecto de canal aurículo ventricular , ductus arterioso persistente , y doble tracto de salida del ventrículo derecho (27.3%) (18). Todas estas cardiopatías son potenciales sustratos para Síndrome de Eisenmenger en la vida adulta. Sin embargo, la complicación de estas anomalías estructurales asociadas a hipertensión pulmonar y cortocircuito de derecha a izquierda (Síndrome de Eisenmenger) son una entidad poco frecuente. Se estima que solo el 4 al 15% de pacientes con cardiopatía congénita desarrollan hipertensión pulmonar en países desarrollados (10,11). El registro europeo estima una prevalencia de hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía congénita en un rango del 4 al 28% con una prevalencia de Síndrome de Eisenmenger del 1 al 6 % (10-12). En Colombia se desconoce la prevalencia de ésta entidad.

El Síndrome de Eisenmenger tiene una edad de presentación variable que depende de la gravedad de los defectos del cierre de los septos interauriculo-ventriculares o de otros defectos en la estructura cardíaca definitiva (6,9,19). Debido a los cambios hemodinámicos propios de la gestación, un corazón que presenta una insuficiencia cardíaca derecha temprana fracasa en el intento de mantener un adecuado gasto

cardíaco con los mecanismos compensatorios neurohormonales iniciales. Es por ello que en este grupo de individuos el debut del síndrome clínico se presenta con alta frecuencia durante la gravidez, tal como ocurrió en la paciente presentada (6,9,19,20).

Una mujer embarazada afectada por Síndrome de Eisenmenger atendida con el mejor soporte médico multidisciplinar (gineco-obstetricia, perinatología, neumología, cardiología clínica e intervencionista) tienen una mortalidad que oscila entre el 20% y el 40% (5,13,14,21,22,23). Otros reportes informan mortalidad hasta del 60% (5,15-17). Es por ello que el embarazo en esta entidad se contraindica de forma absoluta y una de las terapias alternativas para evitar los malos desenlaces maternos es interrumpir el embarazo con la inducción del aborto en el primer trimestre de la gestación (6,15-17).

La paciente presentada se trata de una mujer joven con una hipertensión pulmonar severa, cortocircuito de derecha a izquierda y franca falla cardíaca derecha como marcadores de mal pronóstico materno y fetal. Sin embargo, gracias al esfuerzo de un equipo multidisciplinario (medicina materno fetal, cardiología, cuidados intensivos, neumología y anestesiología) se logró tener un desenlace de gestación óptimo tanto para la madre como para el feto.

A continuación se discutirán algunas intervenciones realizadas en la paciente y que son aun motivo de interés y polémica frente al manejo de pacientes embarazadas con Síndrome de Eisenmenger.

El manejo de la hipertensión pulmonar en Síndrome de Eisenmenger se ha focalizado en el uso de antagonistas de receptor de endotelina (Bosentan), inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5 (Sildenafil), prostanoides o terapia combinada. La evidencia en el manejo de la hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas (Grupo 1 de la clasificación del consenso de Dana Point 2008) es limitada en las mujeres en estado de embarazo y no existen muchos estudios clínicos aleatorizados que permitan una comparación de efectividad de los diferentes fármacos utilizados.

La Sociedad Europea de Cardiología recomienda el uso de Bosentan en pacientes con clase funcional II (recomendación nivel I, nivel de evidencia B), con consideración especial en el uso de inhibidores de fosfodiesterasa como el Sildenafil (recomendación IIa, nivel de evidencia C) (15-17). Aunque el nivel de evidencia del uso de sildenafil sea menor que el del Bosentan (no hay estudios controlados aleatorizados para sildenafil) éste tiene una especial consideración en su uso, espe-

cialmente si no existe disponibilidad de Bosentan en el contexto de la paciente, tal como ocurrió en este caso. (24,25-30). El Sildenafil ha demostrado mejoría en: parámetros hemodinámicos, capacidad de ejercicio, índice de disnea de Borg, clase funcional, calidad de vida y buena tolerancia.

En la experiencia del manejo de esta paciente, el Sildenafil fue muy bien tolerado, no causó repercusiones hemodinámicas importantes en la mujer ni en la circulación materno-fetal, y la clase funcional de la paciente mejoró significativamente (de grado IV a III, clasificación NYHA).

La oxigenoterapia es una medida que no ha demostrado mejorar la mortalidad en los pacientes con Síndrome de Eisenmenger, no existe un impacto significativo en la mejoría de la clase funcional de los individuos que padecen la enfermedad ni tampoco en la disminución de los índices de resistencia de la arteria pulmonar (15,17,31). Sin embargo, fisiológicamente es conocido que la policitemia o poliglobulia es una respuesta a la hipoxia asociada que predispone a la aparición de microinfartos placentarios afectando el intercambio sanguíneo materno y fetal condicionando la aparición de restricción del crecimiento fetal por insuficiencia placentaria. Por tanto, se consideró que la oxigenoterapia podría permitir curvas adecuadas de crecimiento fetal sin causar mayores efectos adversos en la madre.

Se realizaron mediciones periódicas de ecocardiografía transtorácica en las cuales se evaluaba posible empeoramiento del *shunt* o cortocircuito relacionado con la administración de oxígeno.

Nunca se evidenció esta complicación y se prefirió dejar el soporte suplementario de oxígeno durante toda la gestación. Por el cuadro de insuficiencia cardíaca y las posibilidades de presentar falla en la perfusión tisular se realizaron pruebas de bienestar fetal periódicas y medición de la circulación materno-fetal con Doppler feto-placentario, sin documentarse cambios en los índices de resistencia vascular indicativos de insuficiencia placentaria.

Con relación a la vía del parto no hay un consenso y se deja al clínico la decisión final. Sin embargo, la balanza parece inclinarse en favor del parto vaginal dada la menor incidencia de complicaciones siempre y cuando se pueda asegurar monitoreo continuo, oxigenoterapia y en algunos casos se ha descrito el uso de óxido nítrico intraparto. (32-34) Las consideraciones que se tuvieron en cuenta para la realización de la cesárea, luego de la junta interdisciplinaria, se encaminaron a ofrecer a la paciente un ambiente controlado que permitiera una mayor seguridad.

Con relación a la prevención de la hemorragia obstétrica no se encontró literatura para este tipo de pacientes, al no tener claros los efectos hemodinámicos en esta paciente, se evitaron los uterotónicos y se ofreció una sutura de plicatura uterina.

El producto del parto de esta paciente fue un lactante de 1940 gramos con un APGAR de 9-10-10 y Ballard de 33 semanas, sin alteraciones en la adaptación. El sangrado postparto fue mínimo y las pérdidas hematólogicas se compensaron con infusión de cristaloides para minimizar el alto riesgo de complicaciones por hipovolemia en un ventrículo derecho disfuncional. La evolución inicial fue adecuada permitiendo una extubación rápida; sin embargo, al quinto día presentó deterioro hemodinámico que se le atribuyó a la redistribución de volumen ocurrida en el puerperio, y que en el caso de esta paciente pudo determinar sobrecarga sobre el corazón derecho. Debido a ello se adicionó Bosentan, considerando que no aumentaba el riesgo en dicha paciente y podría tener efectos benéficos. Finalmente, se logró un control óptimo de la patología durante la hospitalización y al día 30 de puerperio la evolución fue satisfactoria.

La literatura sobre Síndrome de Eisenmenger continúa siendo limitada en la actualidad. Existen varios reportes de casos similares al nuestro de manera aislada. La serie más amplia reportada fue la de Avila et al (35) que describieron 13 embarazos en mujeres con Síndrome de Eisenmenger. En su reporte la PSAP promedio fue de 113 mmHg similar a nuestro caso. En dicha descripción tuvieron 3 abortos, 1 parto pretérmino y 2 muertes maternas antes del segundo trimestre. Las pacientes restantes fueron hospitalizadas en el segundo trimestre y recibieron manejo con oxigenoterapia, heparina y terminación del embarazo por cesárea. Una de estas falleció a los 30 días de puerperio. Uno de los neonatos falleció y la mayoría fueron pequeños para la edad gestacional.

Teniendo en cuenta el manejo de la paciente en comento se puede inferir que la monitoria exhaustiva de la paciente y el control llevado por parte de los grupos multidisciplinarios son relevantes para disminuir la morbimortalidad de mujeres que tienen cardiopatías congénitas asociadas a hipertensión pulmonar con cortocircuito de derecha a izquierda, mejorando los porcentajes de morbimortalidad evidentes en esta compleja patología. Se espera que el manejo que se brindó a esta paciente sea útil a otros médicos para poder tener una guía de manejo del Síndrome de Eisenmenger durante el embarazo en pacientes que rechacen la terminación del mismo.

Aunque se describe un caso exitoso es importante reconocer que el embarazo es una contraindicación en este tipo de patología. No se debe alentar el embarazo en las pacientes que padecen el Síndrome de Eisenmenger.

CONCLUSIONES

- › El síndrome de Eisenmenger es una entidad poco frecuente en nuestro medio, muy compleja en su abordaje médico, por lo que la presentación de este caso reviste especial importancia.
- › Ante la alta mortalidad de esta condición esta contraindicado el embarazo. El desenlace en esta paciente fue afortunada para ella y su hijo, sin embargo es necesario llamar la atención sobre el fortalecimiento del tamizaje de cardiopatías congénitas en la niñez y detección preconcepcional para así evitar las complicaciones fatales por hipertensión pulmonar en la vida adulta y el embarazo.
- › El manejo médico descrito en esta paciente puede servir de ejemplo para otros profesionales de la salud que se vean enfrentados a manejar una condición clínica tan compleja.

FINANCIACIÓN. Para la elaboración de este artículo los autores no recibieron ayuda o auxilio de alguna agencia de financiación.

CONFLICTO DE INTERÉS. Ninguno de los autores tiene conflicto de interés en el tema expuesto en el artículo.

REFERENCIAS

1. Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *BMJ*. 1958;46:755-62.
2. Mccaffrey R, Dunn L. Primary pulmonary hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1964;19:567.
3. Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ. Primary pulmonary hypertension clinical and hemodynamic study. *Am J Med* 1951;11:686-705.
4. Warnes C. Pregnancy and pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2004;97(Suppl 1):11.
5. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, Van Lottum WA, Voors AA, Mulder BJ, et al. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literatura review. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2303-11.
6. Vongpatanasin W, Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. The Eisenmenger syndrome in adults. *Ann Intern Med*. 1998;128:745-55.

7. Madden B. Pulmonary hypertension and pregnancy. *Int J Obstet Anesth* 2009;18:156.
8. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S43-54.2.
9. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, et al; American College of Chest Physicians. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126 1 Suppl:S78-92.
10. Dálto M, Mahadevan S. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 126, 328-337
11. Duffels MG, Engelfriet PM, Berger RM, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol* 2007; 120: 198–204.
12. Engelfriet PM, Duffels MG, Mo'ller T, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart* 2007; 93: 682–687.
13. Balint OH, Siu SC, Mason J, Grewal J, Wald R, Oechslin EN, et al. Cardiac outcomes after pregnancy in women with congenital heart disease. *Heart*. 2010;96: 1656-61.
14. 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.
15. Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2003;24:761-81.
16. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, De Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J*. 2010;31:2915-57.
17. Galie` N, Hoeper MM, Humbert M, 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: 2493–2537.
18. Baltaxe E, Zarante I. Prevalencia de malformaciones cardíacas congénitas en 44,985 nacimientos en Colombia. (*rch Cardiol Mex* 2006; 76: 263-268.
19. CEMACH. CEMACH Saving Mothers' Lives: Reviewing Maternal Deaths to Make Motherhood safer—2003-2005: The Seventh Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. London: Centre for Maternal and Child Enquiries; 2008.
20. Peters RM, Flack JM. Hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2004;33:209-20.
21. Weiss BM, Von Segesser LK, Alon E, Seifert B, Turina MI. Outcome of cardiovascular surgery and pregnancy: a systematic review of the period 1984-1996. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 179:1643-53.
22. Stangl V, Schad J, Gossing G, Borges A, Baumann G, Stangl K. Maternal heart disease and pregnancy outcome: a single-centre experience. *Eur J Heart Fail*. 2008; 10:855-60.
23. Knight M. Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcome. *BJOG* 2008;115:453-61.
24. Schulze-Neick I, Gilbert N, Ewert R, et al. Adult patients with congenital heart disease and pulmonary arterial hypertension: first open prospective multicenter study of bosentan therapy. *Am Heart J* 2005;150:716.
25. Lu XL, Xiong CM, Shan GL, et al. Impact of sildenafil therapy on pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease. *Cardiovasc Ther* 2010; 28: 350–355.
26. Tay EL, Papaphylactou M, Diller GP, et al. Quality of life and functional capacity can be improved in patients with Eisenmenger syndrome with oral sildenafil therapy. *Int J Cardiol* 2011; 149: 372–376.
27. Zhang ZN, Jiang X, Zhang R, et al. Oral sildenafil treatment for Eisenmenger syndrome: a prospective, open-label, multicentre study. *Heart* 2011; 97: 1876–1881.
28. 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: 301–305.

29. Weng WJ, Lu XL, Xiong CM, et al. The efficacy and safety of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension associated with the different types of congenital heart disease. *Clin Cardiol* 2011; 34: 513–518.
30. Mukhopadhyay S, Sharma M, Ramakrishnan S, et al. Phosphodiesterase-5 inhibitor in Eisenmenger syndrome: a preliminary observational study. *Circulation* 2006; 114: 1807–1810.
31. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1682–1687.
32. Roos-Hesselink JW, Ruys P, Johnson M. Pregnancy in adult congenital heart disease. *Curr Cardiol Rep* 2013; 15:401
33. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom C, Borghi C, Cifkova R et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular disease during pregnancy. *Eur Heart J* 2011; 32(24): 3147 -3197.
34. Westhoff-Bleck M, Podwski E, Hilfiker A, Hilfiker-Kleiner D. Cardiovascular disorders in pregnancy: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2013; 27: 821-834.
35. Avila WS, Grinberg M, Snitcowsky R, et al: Maternal and fetal outcome in pregnant women with Eisenmenger's syndrome. *Eur Heart J* 1995; 16:460.