

Síndrome de Eisenmenger secundario a comunicación interatrial tipo *ostium secundum* en mujer adulta

DOI: 10.5377/alerta.v7i1.16816

Claudia Sarai Alfaro María¹, Marcela Alejandra Rodas Cruz^{2*}, Jesús Fernando Henríquez Alvarado³, Jonathan Alfonso Monterrosa Osorio⁴

1,3,4. Hospital Nacional San Rafael, La Libertad, El Salvador.


2. Laboratorios Centroamericanos S.A. de C.V., San Salvador, El Salvador.

*Correspondencia

✉ m.alerodas@gmail.com

1.  0009-0009-0369-1226

2.  0000-0002-6889-6048

3.  0009-0001-5132-5484

4.  0009-0003-4915-5644



ACCESO ABIERTO

Eisenmenger Syndrome Associated with an *ostium secundum* Atrial Septal Defect in an Adult Woman

Citación recomendada:

Alfaro María CS, Rodas Cruz MA, Henríquez Alvarado JF, Monterrosa Osorio JA. Síndrome de Eisenmenger secundario a comunicación interatrial tipo *ostium secundum* en mujer adulta. *Alerta*. 2024;7(1):12-17. DOI: 10.5377/alerta.v7i1.16816

Recibido:

7 de agosto de 2023.

Aceptado:

8 de enero de 2024.

Publicado:

25 de enero de 2024.

Contribución de autoría:

CSAM¹, JFHA³, JAMO⁴: concepción del estudio. MARC², JAMO⁴: diseño del manuscrito. CSAM¹, MARC², JFHA³, JAMO⁴: búsqueda bibliográfica, redacción, revisión y edición.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Resumen

El síndrome de Eisenmenger es la forma más severa de presentación de hipertensión arterial pulmonar secundaria a defectos cardíacos congénitos no reparados, aunque su prevalencia es baja, continúa siendo un reto para los sistemas de salud de los países en vías de desarrollo por su complejidad en el manejo. **Presentación del caso.** Paciente femenina sin antecedentes médicos conocidos quien consulta por disnea relacionada a los esfuerzos y policitemia. **Intervención terapéutica.** Se realiza ecocardiograma transesofágico que arroja la presencia de defecto interatrial tipo *ostium secundum* e hipertensión arterial pulmonar severa, con cortocircuito de derecha a izquierda, se inicia oxigenoterapia y terapia farmacológica. **Evolución clínica.** Paciente permaneció ingresada presentando notable mejora a la disnea, se le dio de alta con referencia a la clínica de cardiopatías congénitas del adulto en Hospital Nacional Rosales.

Palabras clave

Complejo de Eisenmenger, Hipertensión Arterial Pulmonar, Cardiopatías Congénitas, Policitemia.

Abstract

Eisenmenger syndrome is the most severe form of pulmonary arterial hypertension secondary to an unrepaired congenital heart disease. Despite the low prevalence, it remains a challenge for the public health service of developing countries due to the complexity of the treatment. **Case presentation.** A female patient without known medical history, who consults with dyspnea on exertion and polycythemia. **Treatment.** A transesophageal echocardiogram was performed, showing an *ostium secundum* atrial septal defect and severe pulmonary arterial hypertension with a right-left shunt. Supplemental oxygen was administered and pharmacological treatment was started. **Outcome.** The patient presented remarkable clinical improvement to dyspnea, she was discharged with medical reference to the Adult Congenital Heart Disease clinic at Rosales National Hospital.

Keywords

Eisenmenger Complex, Pulmonary Arterial Hypertension, Heart Defects, Congenital, Polycythemia.

Introducción

El síndrome de Eisenmenger (SE) es la presentación más severa de hipertensión arterial pulmonar; caracterizada por la presencia de un defecto cardíaco congénito (DCC) no reparado que permite la presencia de un corto circuito entre la circulación sistémica y pul-

monar como la comunicación interventricular y la comunicación interauricularⁱ.

En Europa, el SE presenta una prevalencia del 1 al 5,6 % en cohortes de pacientes con DCCⁱⁱ. En El Salvador se registraron 70 000 recién nacidos vivos en 2017. de los cuales 1173 presentaron DCC, lo que supone un riesgo para el desarrollo de SEⁱⁱⁱ.

El SE se considera una enfermedad sistémica con afectación a múltiples órganos lo que explica las diversas manifestaciones que presentan los pacientes que la padecen, por ejemplo: intolerancia al ejercicio, eritrocitosis, disnea, cianosis central y periférica, dedos en palillo de tambor, cefaleas, accidentes cerebrovasculares, abscesos cerebrales, hemorragias, trombosis, ferropenia, anemia, síndrome de hiperviscosidad, entre otros^v.

El tratamiento de los pacientes con SE se ha limitado al manejo paliativo, debido a la dificultad que representa el acceso al trasplante cardiopulmonar como tratamiento curativo, sin embargo, existen avances en el manejo farmacológico con antiarrítmicos, análogos de prostaciclina, diuréticos, entre otros^v.

Presentación de caso

Se trata de una mujer de 37 años de edad quién consultó con historia de un mes de disnea relacionada a los esfuerzos físicos moderados que disminuía con el reposo, que en las últimas 24 horas había progresado a disnea a esfuerzos mínimos y se acompañaba de acrocianosis, fatiga, debilidad generalizada, dolor precordial de tipo opresivo asociado a actividad física y que mejoraba con el reposo. Negó palpitations, síncope u otros síntomas. Acudió a un consultorio privado donde, debido a que se identificó policitemia, fue referida al Hospital Nacional San Rafael para el manejo hospitalario.

Se registró el antecedente de dos gestaciones previas, sin otras condiciones médicas diagnosticadas. Al explorar sobre sus antecedentes, describió episodios de cianosis perioral desde su niñez que cedían espontáneamente, sin haber recibido tratamiento específico.

En la evaluación física, se identificó taquipnea, con diaforesis y cianosis perioral. Además, presentó frecuencia cardíaca de 100 lpm, frecuencia respiratoria de 22 rpm, presión arterial de 90/60 mmHg, saturación de oxígeno de 70 % al aire ambiente; se observó cianosis perioral, acrocianosis y dedos en palillo de tambor (Figura 1), cuello con ingurgitación yugular bilateral a 90° hasta borde de mandíbula, se auscultó murmullo vesicular disminuido, con estertores crepitantes basales bilaterales en campos pulmonares, ritmo cardíaco regular, soplo telesistólico en foco mitral III/IV con signo de Rivero-Carvalho, abdomen plano, doloroso a la palpación en cuadrante superior derecho, hígado 1 cm por debajo del reborde costal, reflujo hepatoyugular positivo.

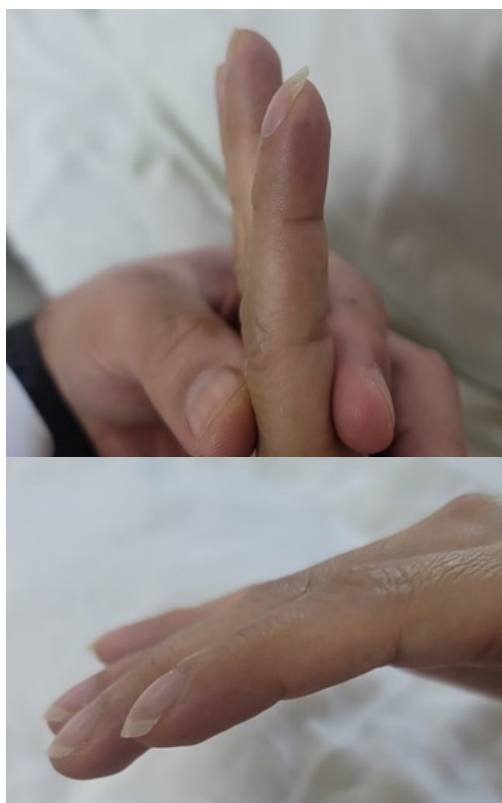


Figura 1. Dedos en palillo de tambor

Intervención terapéutica

Se trasladó al área de máxima urgencia, donde se inició manejo con oxígeno suplementario a 15 L/min con reservorio. Se le realizó un hemograma (Tabla 1) donde se encuentra policitemia. Además, se le realizó un electrocardiograma que presentaba hallazgos sugestivos de hipertrofia ventricular derecha (Figura 2), y en la radiografía de tórax se observó la silueta cardíaca aumentada de tamaño (Figura 3).

Tabla 1. Hemograma de ingreso tomado en servicio de máxima emergencia del Hospital San Rafael

Resultados	
Línea roja	
Hemoglobina	18,5 g/dL
Hematocrito	55,6 %
Volumen corpuscular medio	89,5 µg
Hemoglobina corpuscular media	29,8 pg
Eritroblastos	0,75 %
Línea blanca	
Glóbulos blancos	5,91 ×10 ³ µL
Neutrófilos	72,7 %
Linfocitos	22,0 %
Línea plaquetaria	
Plaquetas	247×10 ³ /µl
Volumen plaquetario medio	10,7 fL

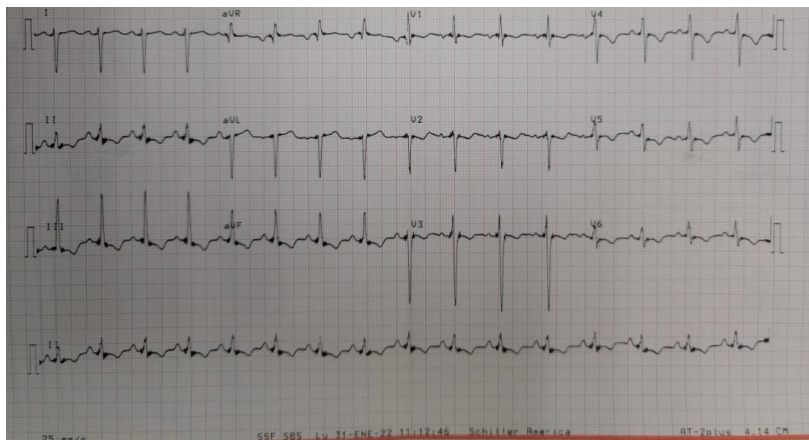


Figura 2. Electrocardiograma de 12 derivaciones. Tomado en servicio de máxima emergencia. Se observa: ritmo sinusal, frecuencia cardíaca 100 lpm, desviación del eje eléctrico hacia la derecha, onda P de alto voltaje, se observa onda R > 6 mm en V1, índice de Lewis = -25, índice de Cabrera = 0,87, sugestivos de hipertrofia ventricular derecha.

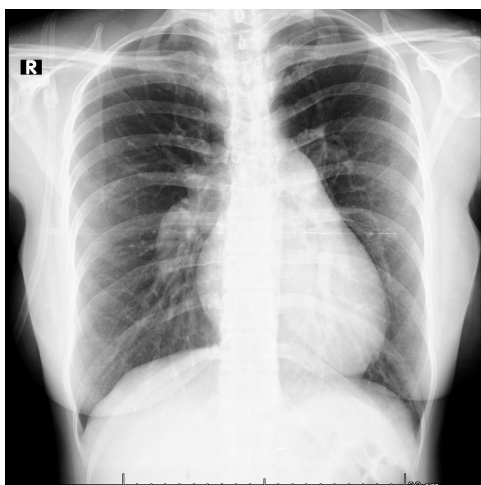


Figura 3. Radiografía de tórax tomada en el servicio de máxima emergencia. Proyección antero-posterior, se muestra magnificación de silueta cardíaca por proyección de la misma. Se logra apreciar dilatación del tronco de arteria pulmonar además de la arteria interlobar derecha prominente con vasculatura pulmonar periférica disminuida. Patrón de hipertensión pulmonar

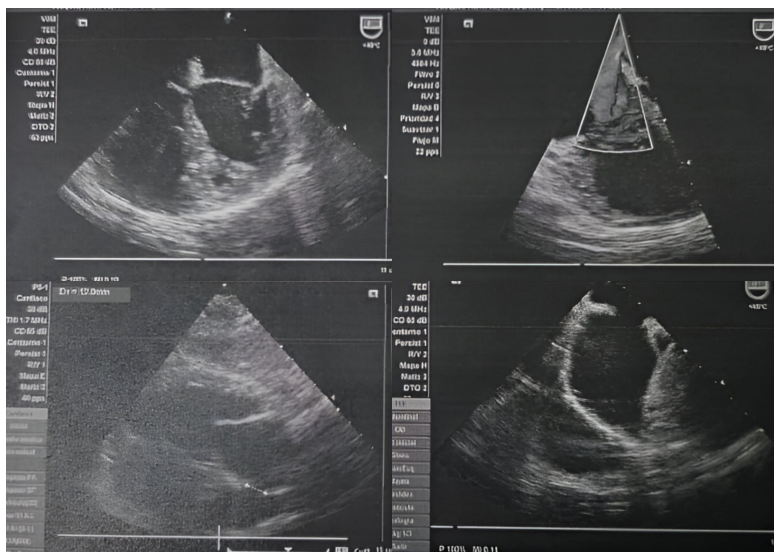


Figura 4. Ecocardiograma transesofágico. *Septum* interatrial con orificio que mide 22 mm, con cortocircuito amplio de derecha a izquierda, tipo *ostium secundum*. Válvula tricúspide con jet de regurgitación amplio que se dirige a *Septum* interatrial y alcanza defecto septal

Una vez que se estabilizó a la paciente, se trasladó a la unidad de cuidados intermedios, con frecuencia cardíaca de 87 lpm, frecuencia respiratoria de 16 rpm, tensión arterial de 100/60 mmHg, saturación de oxígeno de 85 % con O₂ con máscara reservorio con FIO₂ 100 %. La gasometría arterial reportó un síndrome de distres respiratorio moderado (Tabla 2), debido al cual se inició furosemida 20 mg intravenoso (IV) cada ocho horas y ácido acetilsalicílico 100 mg vía oral cada día.

Tabla 2. Gasometría arterial

Parámetro	Valor
pH	7,45
paCO ₂	17 mmHg
pO ₂	39 mmHg
SO ₂	77 %
HCO ₃	11,8 mmHg
BE	-9,6 mmol/L
TCO ₂	12,6 mmol/L

El ecocardiograma transtorácico se realizó en el segundo día de ingreso. Este reportó las cámaras izquierdas de diámetros normales, cámaras derechas dilatadas. Tampoco era posible definir el defecto de continuidad en el *septum* interatrial, al igual que existía la dificultad para definir un cortocircuito por la presencia de insuficiencia tricuspídea severa que chocaba contra el *septum*. El pericardio fue normal, la válvula aórtica y la mitral, funcional, con insuficiencia moderada de la válvula pulmonar con una función sistólica normal, fracción de eyección ventricular izquierda 53 % y presión sistólica de la arteria pulmonar de 88 mmHg.

Luego de cuatro días se realizó la ecografía transesofágica que describió una lesión tipo *ostium secundum* (Figura 4).

Evolución clínica

La paciente se mantuvo con oxígeno por mascarilla reservorio a 15 L/min y se inició tratamiento con sildenafil 25 mg vía oral cada ocho horas en el segundo día de ingreso, además, una dosis de digoxina (0,25 mg IV), la paciente presentó evolución favorable, mejoró disnea en reposo, con saturación de oxígeno entre 85 y 90 %.

Se continuó con furosemida 20 mg IV cada ocho horas, ácido acetilsalicílico 100 mg vía oral cada día, se realizaron flebotomías de 200 mL con reposición de volumen de 200 mL de solución salina al 0,9 % cada día durante cinco días. Luego, la paciente

fue trasladada al servicio de cuidados intermedios después de 11 días de estancia hospitalaria, donde se inició la reducción paulatina de la oxigenoterapia hasta un mínimo de 3 L/min. Después de 15 días de manejo, se dio el alta hospitalaria con furosemida 40 mg vía oral cada 12 horas, sildenafil 25 mg vía oral cada ocho horas y oxígeno suplementario a 3 L/min con cánula nasal. Finalmente, se refirió a la Clínica de Cardiopatías Congénitas del Adulto del Hospital Nacional Rosales para su seguimiento.

Diagnóstico clínico

Síndrome de Eisenmenger secundario a defecto septal atrial tipo *ostium secundum* no corregido.

Discusión

El síndrome de Eisenmenger consiste en una variedad de síntomas como disnea, cianosis, dolor precordial, acropaquia, síncope, hemoptisis, etc., resultado de DCC no tratado. Cualquier DCC que lleve al desarrollo de hipertensión arterial pulmonar puede causar SE. Generalmente, se presenta en defectos atrioseptales, ventrículos septales, atrioventriculares y en conducto arterioso persistente^v.

El SE es una entidad clínica rara que afecta a pacientes que no cuentan con adecuado acceso a servicios de salud en áreas rurales o países en vías de desarrollo, en los cuales grandes DCC pueden pasar años sin ser detectados^{iv}. En el caso presentado, la paciente se presentó con sintomatología congruente con SE sin el antecedente de DCC, lo que retrasó el diagnóstico, con los factores de riesgo sociales descritos.

La fisiopatología que lleva al desarrollo del SE es consecuencia de cortocircuitos de izquierda a derecha, que provocan incremento en la resistencia vascular pulmonar y la alteración de mediadores vasoactivos desencadenando vasoconstricción y remodelación vascular, que consiste en la proliferación de músculo liso y trombosis causada por un aumento de la resistencia del flujo sanguíneo. En consecuencia, hay un incremento crónico de las presiones pulmonares y la presión del ventrículo derecho. Cuando la presión de la arteria pulmonar supera la sistémica, ocurre la inversión del cortocircuito de derecha a izquierda, estableciendo así el SE^v.

El cortocircuito de derecha a izquierda permite la entrada de sangre desoxigenada a la circulación sistémica, lo que provoca manifestaciones sistémicas como eritrocitosis, cianosis, intolerancia al ejercicio, palpitaciones, dedos en palillo de tambor,

ingurgitación yugular, edema de miembros inferiores, *livedo reticularis*, entre otros^{vi}.

La hipoxia y cianosis crónica generan un compromiso multiorgánico, que produce una eritrocitosis secundaria como una respuesta maladaptativa a la hipoxemia. Esta adaptación desencadena déficit de hierro y síndrome de hiperviscosidad (SHV) que incrementa la morbilidad y la frecuencia de las hospitalizaciones de los pacientes^{vii}.

Por otra parte, la eritrocitosis compensada genera un equilibrio en los niveles de hierro y de ferritina con elevación del hematocrito. En estos pacientes los síntomas SHV son leves o nulos, y el riesgo de presentar eventos trombóticos es bajo mientras los niveles de hematocrito no excedan el 70 %^{viii}. Mientras que, en los pacientes con eritrocitosis descompensada, no se logra establecer un equilibrio con el aumento de los niveles de hematocrito y las reservas de hierro, lo que genera síntomas de SHV de moderados a severos^{ix}. El hematocrito más alto registrado en el caso presentado fue de 56,9 %, con bajo riesgo de SHV y eventos trombóticos, no se identificaron los niveles de hierro y ferritina.

En cuanto al diagnóstico, los estudios de gabinete tienen un papel complementario, como el electrocardiograma, que permite la detección temprana de arritmias, hipertrofia de ventrículo derecho y presencia de bloqueos de rama derecha. Típicamente podemos identificar: desviación del eje a la derecha, la presencia de onda P pulmonar, prolongación del QTc, depresión del ST/inversión de T en las precordiales derechas V1-V4, y la derivación DII, DIII y aVF^x. Así mismo, el ecocardiograma transtorácico, que constituye la herramienta de monitoreo más importante, permite identificar la morfología y función cardíaca^x. En este caso, permitió sospechar un defecto del septum atrial a nivel de su porción media con corto circuito de derecha a izquierda, que se pudo confirmar por medio de un ecocardiograma transesofágico.

De igual forma, la resonancia magnética cardíaca permite evaluar la función ventricular y sus volúmenes, además es una herramienta útil, no invasiva, para determinar la relación flujo pulmonar a flujo sistémico, sin embargo, aunque es una herramienta útil, no se encuentra disponible en todos los centros asistenciales, además de ser un estudio que no debe realizarse en pacientes inestables, disneicos o dependientes de oxígeno^{xi}.

Finalmente, el cateterismo cardíaco derecho, considerado el estándar de oro, permite confirmar el diagnóstico y diferenciar entre la hipertensión pulmonar de otro origen, ya que es una evaluación hemodinámi-

ca directa. Los pacientes con SE presentan una presión media de la arteria pulmonar y una resistencia vascular pulmonar mayor que los pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática^{xii}.

La clave para el tratamiento de los pacientes con SE radica en evitar la alteración del balance del estado fisiopatológico, lo que implica un monitoreo estrecho por parte de un equipo multidisciplinario enfocado en la prevención y manejo de las complicaciones^{xiii}. El oxígeno suplementario no reduce el riesgo de mortalidad ni provoca un incremento de la oxigenación tisular, y puede producir mucosas secas en la vía aérea superior, predisponiendo a los pacientes a epistaxis y hemoptisis. Se recomienda cuando se evidencia el aumento en la saturación de oxígeno en el torrente sanguíneo y una mejoría de los síntomas de forma consistente^{xiv}.

Los niveles elevados de hemoglobina en estos pacientes no deben ser tratados como otros tipos de policitemias. Las flebotomías rutinarias se asocian a resultados adversos como deficiencia de hierro, y aumento del riesgo de eventos trombóticos. Algunos pacientes seleccionados pueden verse beneficiados con flebotomías ocasionales con sustitución isovolumétrica, por ejemplo, pacientes con síntomas moderados a severos de hiperviscosidad o hematocrito > 65 %^{xv}.

La terapia anticoagulante no se recomienda en todos los pacientes, ya que no ha demostrado mejorar la mortalidad y puede aumentar el riesgo de hemorragias. Se recomienda solo en pacientes con factores de riesgo hemostático como fibrilación auricular, *flutter* auricular, válvulas protésicas, estasis sanguínea y ausencia de hemoptisis^{xvi}.

La terapia farmacológica se basa en tres vías metabólicas diferentes; los antagonistas de receptores de endotelina, los inhibidores de fosfodiesterasa-5 y las prostaciclina. El bosentán, un antagonista de receptores de endotelina, ha sido el primer medicamento que mejora la tolerancia al ejercicio, disminuye la presión arterial pulmonar media y la resistencia vascular pulmonar, es considerado de primera línea, un resultado comparable con los mostrados por los inhibidores de fosfodiesterasa-5 como el sildenafil^{xvii}. Así mismo, las prostaciclina se mantienen como tratamiento de tercera línea por el riesgo de infección y eventos trombóticos paradójicos^{xviii}.

La intervención quirúrgica para la reparación del DCC se recomienda en la fase terminal de la enfermedad, y sus resultados son variables^{xix}. Por otra parte, el trasplante cardiopulmonar es el tratamiento definitivo acompañado de tratamiento farmacológico^{xvii}.

La detección temprana de la DCC y la intervención previa al establecimiento de alteraciones irreversibles, genera mejores resultados en la calidad de vida. Debido a esto, se recomienda la implementación de tamizajes cardiacos adecuados en neonatos y niños que presentan sintomatología sugestiva de enfermedad cardíaca, y una adecuada educación a los padres o cuidadores para poder identificar los signos y síntomas de alarma^{xx}.

Agradecimiento

Agradecimientos al equipo de cardiología del Hospital Nacional San Rafael por su invaluable aporte en el diagnóstico acertado de la paciente.

Financiamiento

Los autores declaran no tener fuentes de financiamiento.

Referencias bibliográficas

- i. Benlamkaddem S, Bouyermane F, Doughmi D, Berdai MA, Harandou M. Fatal Association of Eisenmenger Syndrome and Severe Preeclampsia. *Cureus*. 2023 Apr 19. DOI: [10.7759/cureus.37836](https://doi.org/10.7759/cureus.37836)
- ii. Flores Molina V. Perfil Epidemiológico y Clínico de las Malformaciones Cardíacas Congénitas, en pacientes ingresados en el servicio de Neonatología del Hospital Nacional de Niños Benjamin Bloom del 1° de Enero del 2016 al 31 de Diciembre del 2018. Tesis de posgrado. San Salvador: Universidad de El Salvador; 2019. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/10/1127641/13-11106181.pdf>
- iii. Calderón-Colmenero J, Sandoval Zárate J, Beltrán Gámez M. Hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas y síndrome de Eisenmenger. *Arch. Cardiol. México*. 2015;85(1):32-49. DOI: [10.1016/j.acmx.2014.11.008](https://doi.org/10.1016/j.acmx.2014.11.008)
- iv. Arvanitaki A, Gatzoulis MA, Opatowsky AR, Khairy P, Dimopoulos K, Diller G-P, et al. Eisenmenger Syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2022;79(12):1183-1198. DOI: [10.1016/j.jacc.2022.01.022](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.022)
- v. Basit H, Wallen TJ, Sergent BN. Eisenmenger Syndrome. National Library of Medicine. 2023. Fecha de consulta: 2 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507800/>
- vi. Kellish AS, Hakim A, Soal V, Hassinger G, Gable B. Where on the Differential Is Eisenmenger Syndrome in a Patient Without Prior Cardiopulmonary Disease? *Cureus*. 2020 Jun 8. DOI: [10.7759/cureus.8509](https://doi.org/10.7759/cureus.8509)

- vii. Martin-Garcia AC, Arachchilage DR, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Martin-Garcia A, Uebing A, *et al.* Platelet count and mean platelet volume predict outcome in adults with Eisenmenger syndrome. *Heart*. 2018;104(1):45-50. DOI: [10.1136/heartjnl-2016-311144](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-311144)
- viii. Moons P, Canobbio MM, Budts W. Eisenmenger Syndrome: A Clinical Review. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.* 2009;8(4):237-245. DOI: [10.1016/j.ejcnurse.2009.05.004](https://doi.org/10.1016/j.ejcnurse.2009.05.004)
- ix. Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, De Backer J, De Pauw M, Naeije R, *et al.* Iron deficiency is associated with adverse outcome in Eisenmenger patients. *Eur. Heart J.* 2011;32(22):2790-2799. DOI: [10.1093/eurheartj/ehr130](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr130)
- x. Valkovicova T, Kaldararova M, Reptova A, Bohacekova M, Bacharova L, Hatala R, Simkova I. Eisenmenger syndrome - an electrocardiographic and echocardiographic assessment of the right ventricle. *Bratisl. Med. J.* 2018;119(06):321-329. DOI: [10.4149/BLL_2018_060](https://doi.org/10.4149/BLL_2018_060)
- xi. Arvanitaki A, Giannakoulas G, Baumgartner H, Lammers AE. Eisenmenger syndrome: diagnosis, prognosis and clinical management. *Heart*. 2020;106(21):1638-1645. DOI: [10.1136/heartjnl-2020-316665](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316665)
- xii. Gong C, He S, Chen X, Wang L, Guo J, He J, *et al.* Diverse Right Ventricular Remodeling Evaluated by MRI and Prognosis in Eisenmenger Syndrome With Different Shunt Locations. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2022;55(5):1478-1488. DOI: [10.1002/jmri.27791](https://doi.org/10.1002/jmri.27791)
- xiii. Diller G-P, Lammers AE, Oechslin E. Treatment of adults with Eisenmenger syndrome—state of the art in the 21st century: a short overview. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2021;11(4):1190-1199. DOI: [10.21037/cdt-21-135](https://doi.org/10.21037/cdt-21-135)
- xiv. Chaix M-A, Gatzoulis MA, Diller G-P, Khairy P, Oechslin EN. Eisenmenger Syndrome: A Multisystem Disorder—Do Not Destabilize the Balanced but Fragile Physiology. *Can. J. Cardiol.* 2019;35(12):1664-1674. DOI: [10.1016/j.cjca.2019.10.002](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.10.002)
- xv. Dulac Y. Traitements conventionnels et prise en charge globale. *Presse Médicale*. 2009;38:1S14-1S17. DOI: [10.1016/S0755-4982\(09\)73419-0](https://doi.org/10.1016/S0755-4982(09)73419-0)
- xvi. Giannakoulas G, Boutsikou M. The Gordian knot of thromboembolism in congenital heart disease: Table 1. *Heart*. 2015;101(19):1523-1524. DOI: [10.1136/heartjnl-2015-308045](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308045)
- xvii. Gatzoulis MA, Landzberg M, Beghetti M, Berger RM, Efficace M, Gesang S, *et al.* Evaluation of Macitentan in Patients With Eisenmenger Syndrome: Results From the Randomized, Controlled MAESTRO Study. *Circulation*. 2019;139(1):51-63. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033575](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033575)
- xviii. Hjortshøj CS, Gilljam T, Dellgren G, Pentikäinen MO, Möller T, Jensen AS, *et al.* Outcome after heart-lung or lung transplantation in patients with Eisenmenger syndrome. *Heart*. 2020;106(2):127-132. DOI: [10.1136/heartjnl-2019-315345](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315345)
- xix. Manuel L, Freeman L, Nashef SA. Surgery for Eisenmenger syndrome: time for a rethink? *J. R. Soc. Med.* 2019;112(12):512-513. DOI: [10.1177/0141076819877551](https://doi.org/10.1177/0141076819877551)
- xx. Barradas-Pires A, Constantine A, Dimopoulos K. Preventing disease progression in Eisenmenger syndrome. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2021;19(6):501-518. DOI: [10.1080/14779072.2021.1917995](https://doi.org/10.1080/14779072.2021.1917995)