



Archivos de Cardiología de México



Revista internacional indexada en PubMed con Open Access

Fundada en 1930 – Año 89, Vol. 89 • Núm. 4 • Octubre-Diciembre 2019

Manuscripts in English

International Journal listed in PubMed with Open Access

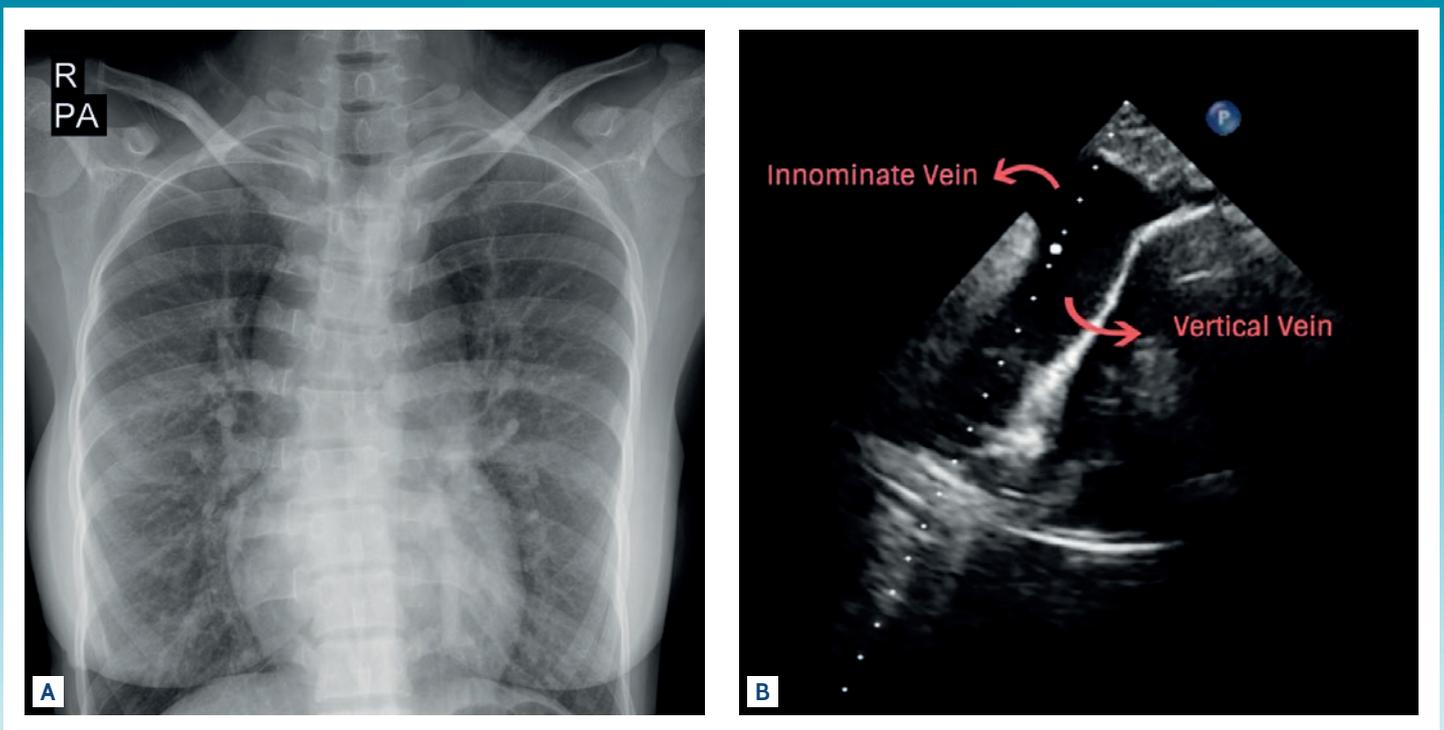


Figure 1. Congenital heart disease in adults. **A:** Chest X-ray showing snowman-shaped heart. **B:** Transthoracic echocardiogram from the suprasternal window showing vertical vein draining into the innominate vein. PA: posteroanterior projection; R: right side.



Incluida en
PubMed/MEDLINE
Scopus/SciVerse

Disponible en:
www.archivoscardiologia.com



PERMANYER
www.permanyer.com



2021

Mérida, Yucatán

30 y 31 | 1 y 2
octubre | noviembre



XXXII

Congreso
Mexicano
de Cardiología

1ª. SESIÓN CIENTÍFICA ESTATUTARIA

Ciudad de México

13 - 14 MARZO



2020



MARQUIS REFORMA
HOTEL & SPA
CIUDAD DE MÉXICO



www.smcardiologia.org.mx



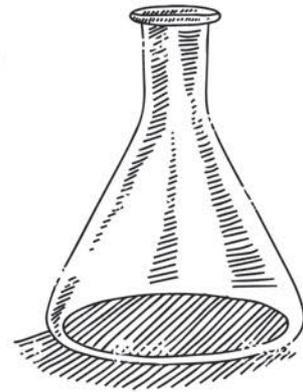
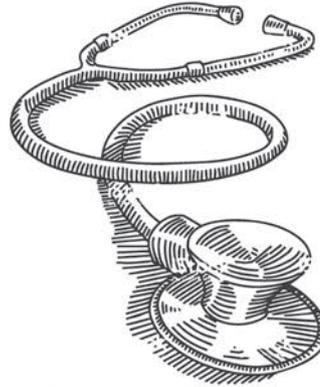
CONGRESOS INCENTIVOS
Y CONVENCIONES
+52(55) 5171 1380 / 5582 1286
www.cicmundiales.com.mx



JICB 2020

VI

Jornadas de
**Investigación
Clínica-Básica**
3-5 de agosto, 2020



Coordinadores



**Dr. Gilberto
Vargas Alarcón**

Director de Investigación



**Dra. Ana Cecilia
Zazueta Mendizábal**

*Subdirectora de Investigación
Básica y Tecnología*



**Dr. Manlio F.
Márquez Murillo**

*Subdirector de
Investigación Clínica*

Sede: Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Informes :

Tel. 55 5573 2911

Edith Gutiérrez Rodríguez
*Dirección de Investigación
Ext. 25700, 25701*

Jessica Gutiérrez Rodríguez
*Dirección de Investigación
Ext. 26700, 25701*

Araceli Reyes García
*Subdirección de Investigación
Básica y Tecnológica Ext. 25702*
Ma. De la Luz Martínez Pérez
*Subdirección de Investigación
Clínica Ext. 27302, 27303*



Archivos de Cardiología de México

Órgano Oficial del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, de la Sociedad Mexicana de Cardiología y de SIBIC-Internacional

www.archivoscardiologia.com

VOLUMEN 89 - NÚMERO 4 / Octubre-Diciembre 2019 – ISSN: 1405-9940

eISSN: 1665-1731

COMITÉ EDITORIAL

Dr. Ignacio Chávez[†]
Editor Fundador

Alfonso Buendía Hernández
Editor en Jefe

Alfredo de Micheli Serra
Editor Ejecutivo

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Dr. Jorge Gaspar Hernández
Director General

Dr. Carlos Sierra Fernández
Director de Enseñanza

Dr. Pedro Iturralde Torres
Dr. Marco Antonio
Alcocer Gamba
Dr. Hermes Ilarraza Lomelí
Sociedad Mexicana de Cardiología

CONSEJEROS

Rafael Moreno Sánchez
INC, CDMX, México

José Fernando Guadalajara Boo
INC, CDMX, México

Gilberto Vargas Alarcón
INC, CDMX, México

Jesús Antonio González Hermsillo
INC, CDMX, México

Guillermo Fernández de la Reguera
INC, CDMX, México

Jesús Vargas Barrón
INC, CDMX, México

METODOLOGÍA Y ESTADÍSTICA

Enrique Berrios
Hospital Español, México

Javier Figueroa
INC, CDMX, México

EDITORES ASOCIADOS (Nacional)

Sandra Antúnez Sánchez
(CMN 20 de Noviembre ISSSTE, CDMX, México)

Gabriela Borrayo Sánchez
(CMN Siglo XXI, CDMX, México)

Nilda Espinola Zavaleta
(INC, CDMX, México)

Verónica Guarner Lans
(INC, CDMX, México)

María del Carmen Lacy Niebla
(INCICH, CDMX, México)

Aloha Meave González
(INC, CDMX, México)

Adriana Puente Barragán
(CMN 20 de Nov, CDMX, México)

Lilia Mercedes Sierra Galán
(Hospital ABC, CDMX, México)

Clara Andrea Vázquez Antona
(INCICH, CDMX, México)

Arturo Abundes Velasco
(INC, CDMX, México)

Carlos Alberto Aguilar Salinas
(INCMSZ, CDMX, México)

José Benito Álvarez Mosquera
(Hospital Español, CDMX, México)

Diego Araiza Garaygordobil
(INC, CDMX, México)

José Antonio Arias Godínez
(INC, CDMX, México)

Francisco Azar Manzur
(INC, CDMX, México)

Francisco Martín Baranda Tovar
(INC, CDMX, México)

Miguel Beltrán Gámez
(Hospital Ángeles, Tijuana, México)

Juan Calderón Colmenero
(INC, CDMX, México)

Jorge Catrip Torres
(INC, CDMX, México)

Jorge Luis Cervantes Salazar
(INC, CDMX, México)

Felipe Gerardo Chio Deanda
(UMAE, IMSS, Monterrey)

Eduardo Chuquiure Valenzuela
(INC, CDMX, México)

Luis T. Córdova Alvelais
(Cardiología Clín., Saltillo, Coahuila, México)

Erasmo de la Peña Almaguer
(Inst. Cardiovascular, Monterrey, México)

Jesús de Rubens Figueroa
(Inst. Nac. Pediatría CDMX, México)

Guering Eid Lidt
(INC, CDMX, México)

Xavier Escudero Cañedo
(Médica Sur, CDMX, México)

Julio Erdmenger Orellana
(HIM, CDMX, México)

Armando García Castillo
(Doctors Hosp., Monterrey, México)

Héctor González Pacheco
(INC, CDMX, México)

Sergio González Romero
(Hosp. Cardiovascular, Durango, México)

Francisco Javier Guerrero Martínez
(León, Guanajuato)

Milton E. Guevara Valdivia
(CM La Raza, CDMX, México)

Pedro Gutiérrez Fajardo
(Instituto Cardiovascular, Gdl, México)

José Enrique Hernández López
(Hospital Español, CDMX, México)

Hermes Ilarraza Lomelí
(INC, CDMX, México)

Pedro Iturralde Torres
(INC, CDMX, México)

Eric Kimura Hayama
(Grupo C.T. Scanner, CDMX, México)

Cristo Kusulas Zerón
(CMN Siglo XXI, CDMX, México)

José Luis Leiva Garza
(Hospital Ángeles, S.L. Potosí, México)

Mauricio López Meneses
(INC, CDMX, México)

José Antonio Magaña Serrano
(CMN Siglo XXI, CDMX, México)

Eduardo Martín Rojas Pérez
(HIM, CDMX, México)

Arturo Martínez Sánchez
(CMN Siglo XXI, CDMX, México)

Juan Carlos Necochea Alva
(Hospital Ángeles, CDMX, México)

Marco Antonio Peña Duque
(INC, CDMX, México)

Héctor Pérez Grovas
(INC, CDMX, México)

Tomas Pulido Zamudio
(INC, CDMX, México)

Samuel Ramírez Marroquín
(INC, CDMX, México)

Francisco J. Roldán Gómez
(INC, CDMX, México)

Eugenio Ruesga Zamora
(Hospital Ángeles, CDMX, México)

Juan Pablo Sandoval Jones
(INC, CDMX, México)

Carlos Jerjes Sánchez Díaz
(Inst. Cardiovascular Monterrey, México)

Jesús Manuel Sánchez Yáñez[†]
(Inst. Cardiovascular Monterrey, México)

Luis Efrén Santos Martínez
(CMN Siglo XXI, CDMX, México)

Carlos Sierra Fernández
(INC, CDMX, México)

Enrique Vallejo Venegas
(ABC, CDMX, México)

Gilberto Vargas Alarcón
(INC, CDMX, México)

Juan Verdejo París
(INC, CDMX, México)

EDITORES ASOCIADOS (Internacional)

María Barbosa
(Hospital Socor, Belo Horizonte, Brazil)

Daniel Aguirre Nava
(Hosp. Roberto del Río, Santiago, Chile)

John Jairo Araujo
(Vall d'Hebron-Sant Pau, España)

Juan José Badimon
(Inst. Cardiovascular, New York, EUA)

Diego Delgado
(Hosp. General de Toronto, Canadá)

Wistremundo Dones
(Hosp. Humacao, Puerto Rico)

Héctor Lucas Luciardi
(Hosp. Central de Salud, Argentina)

Ismael Guzmán Melgar
(Hospital Roosevelt, Guatemala)

Daniel Piñeiro
(Hosp. Clinicas, Bs. Aires, Argentina)

Gustavo Restrepo

(Clínica Medellín, Medellín)
Juan Ramirez Taveras
(Corazones CIBAO, Rep. Dominicana)

Jorge Trejo
(Mayo Clinic, EUA)

Fernando Wyss
(Cardiosolutions, Guatemala)

CONSEJO CONSULTIVO

Fernando Alfonso
España

Mario Delmar
Estados Unidos

Valentín Fuster
Estados Unidos

Manlio Márquez Murillo
México

José Jalife
Estados Unidos

Carlos Zabal Cerdeira
México

EQUIPO EDITORIAL

Susana Báez Pérez

David Quintana Rangel

Gilberto Magno García

Vicente Romero Ferrer

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

Alicia Manceira
(Hospital La Fe, España)

Adolfo Vera Delgado
(Sociedad Médica del Pacífico, Colombia)

Alfredo Ramírez
(Hospital Clínico Universidad de Chile, Chile)

Antonio Bayés de Luna
(Hospital Quironsalud, España)

Cándido Martín Luengo
(Hospital Universitario de Salamanca, España)

Carlos Macaya
(Hospital Clínico San Carlos, España)

Conrad Simpfendorfer
(Cleveland Clinic, EUA)

Eduardo Sosa
(Instituto del Corazón-InCor, Brasil)

Ernest García
(Emory Nuclear Cardiology R&D Laboratory, EUA)

Expedito E. Ribeiro da Silva
(Instituto del Corazón del Hc FMUSP, Brasil)

Félix Malpartida de Torres
(Servicio Andaluz de Salud, Málaga, España)

Francisco López Jiménez
(Mayo Clinic, EUA)

Francisco Navarro López
(Hospital Clínico, España)

Françoise Hidden Lucet
(Hôpital La Pitié Salpêtrière, Francia)

Ginés Sanz Romero
(Centro Nac. Invest. Cardiovasculares, España)

Horacio Faella
(Sanatorio Finochietto, Argentina)

Joelci Tonet
(Hôpital La Pitié Salpêtrière, Francia)

José Luis López Sendón
(Hospital Universitario La Paz, España)

José Luis Zamorano
(Hospital Clínico San Carlos, España)

Juan Antonio Muntaner
(Instituto de Cardiología Tucumán, Argentina)

Juan Carlos Kaski
(Hospital St. George's, España)

Julio E. Pérez
(Washington Univ. Sch. Med, St. Louis, EUA)

Leonardo Rodríguez
(Cleveland Clinic, EUA)

Leopoldo Pérez de Isla
(Hospital Clínico San Carlos, España)

Marcelo Di Carli
(Brigham and Women's Hospital, EUA)

Max Amor
(Clinique Louis Pasteur, Francia)

Miguel Ángel Gómez Sánchez
(Eborasalud, España)

Natesa Pandian
(Tufts Medical Center, EUA)

Paul Friedman
(Mayo Clinic, EUA)

Pedro Brugada
(Hospiten Estepona, Málaga, España)

Robert Frank
(Multicare Puyallup Int. Med. Clinic, Francia)

Sam Asirvatham
(Mayo Clinic, EUA)

Sergio Perrone
(Sanatorio de la Trinidad Mitre, Argentina)

COMITÉ EDITORIAL NACIONAL

Martha Franco Guevara
(INC, CDMX, México)

Victoria Chagoya Hazas
(Instituto de Fisiología Celular UNAM, CDMX, México)

Lydia Rodríguez Hernández
(Hospital Ángeles Pedregal, CDMX, México)

Emilia Patiño Bahena
(INC, CDMX, México)

Edmundo Chávez Cosío†
(INC, CDMX, México)

Marco Antonio Alcocer Gamba
(Hospital Ángeles, Querétaro, México)

Rodolfo Barragán García
(Hospital Médica Sur, CDMX, México)

Rafael Bojalil Parra
(INC, CDMX, México)

Jesús Canale Huerta
(Hospital CIMA, Hermosillo, Sonora, México)

José Luis Criales Cortes
(Grupo C.T. Scanner, CDMX, México)

Manuel de la Llata Romero
(CMN Siglo XXI, CDMX, México)

Mauro Echavarría Pinto
(Hospital Star Medica, Querétaro, México)

Luis Eng Ceceña
(Consultas Privadas, Los Mochis, Sinaloa, México)

Emilio Exaire Murad
(Hospital Médica Sur, CDMX, México)

Jaime F. García Guerra
(CM. Zambrano Hellion, Monterrey, N.L., México)

Adolfo García Sainz
(Instituto de Fisiología Celular UNAM, CDMX, México)

Jorge R. Gómez Flores
(INC, CDMX, México)

Valentín Herrera Alarcón
(INC, CDMX, México)

Enrique Hong Chon
(INP-CINVESTAV, CDMX, México)

Oscar Infante Vázquez
(INC, CDMX, México)

Raúl Izaguirre Ávila
(INC, CDMX, México)

Guillermo Llamas Esperón
(Hospital Cardiológica de Aguascalientes, México)

Luís Llorente Peter
(INCMNSZ, CDMX, México)

Jorge Luna Guerra
(Hospital Ángeles, Tijuana, México)

Pastor Luna Ortiz
(INC, CDMX, México)

Manuel Martínez Lavín
(INC, CDMX, México)

Jesús Martínez Reding
(INC, CDMX, México)

Carlos Martínez Sánchez
(INC, CDMX, México)

Jesús Martínez Sánchez
(Medica Sur, CDMX, México)

Aloha Meave
(INC, CDMX, México)

Javier Molina Méndez
(INC, CDMX, México)

Santiago Nava Townsend
(INC, CDMX, México)

Luis Muñoz Castellanos†
(INC, CDMX, México)

Gerardo Rodríguez Díez
(Centro Médico ABC, CDMX, México)

Erick Alexánder Rosas
(INC, CDMX, México)

Julio Sandoval Zárate
(Hospital ABC, CDMX, México)

Eduardo Salazar Dávila
(INC, CDMX, México)

Marco A. Peña Duque
(INC, CDMX, México)

Guillermo Torre Amione
(CM. Zambrano Hellion, Monterrey, N.L., México)

Daniel Zavaleta López
(Consultas privadas, Tuxtla Gutiérrez, México)



Archivos de Cardiología de México

Órgano Oficial del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, de la Sociedad Mexicana de Cardiología y de SIBIC-Internacional

Archivos de Cardiología México, Continuación de Archivos Latinoamericanos de Cardiología y Hematología (1930), de Archivos del Instituto de Cardiología de México (1944). 1944 y 1961 por Instituto Nacional de Cardiología (registro 303757).

Indicador de trascendencia: SCImago Journal Rank (SJR) = 0.195 Para comparar con otras revistas, visite: www.scimagojr.com

Archivos de Cardiología de México provides:

- Free full text articles – freely accessible online.
- Peer review by expert, practicing researchers.
- Worldwide visibility through PubMed/MEDLINE.

La revista está indexada o listada en/ This journal is indexed in: PubMed/MEDLINE, Excerpta Medica/EMBASE, EBSCO, Biological Abstracts/BIOSIS, Índice de Revistas Mexicanas de Investigación Científica y Tecnológica (CONACYT), ISI-Master Journal List, MD Consult (Elsevier), SJR SCIMAGO, SCOPUS, Periódica (Índice de Revistas Latino-americanas en Ciencias), Latindex, Ulrich's International Directory, Medigraphic (Literatura Biomédica), SciELO-México.

La revista Archivos de Cardiología de México representa el órgano oficial del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, de la Sociedad Mexicana de Cardiología y de los internos y becarios del instituto que es SIBIC-Internacional. Es una publicación que recibe manuscritos en idioma español e inglés que tiene todas las facilidades modernas de la vía de la electrónica para la recepción y aceptación de las investigaciones cardiovasculares clínica y experimental.

En los siguientes subtemas:

- Cirugía cardiovascular
- Hemodinámica y coronaria
- Cardiopatías congénitas en niños y adultos
- Hematología

En las siguientes categorías:

- Editoriales*
- Comentarios editoriales*
- Cartas Científicas
- Artículos opinión
- Artículos especiales*
- Artículos de investigación
- Artículos de revisión
- Carta al editor-replica*
- Imagen cardiológica

*Solo por invitación **

Todos los artículos son evaluados por pares doble ciego por el comité editorial y no serán revisados entre los miembros de la misma institución. La mayor parte del espacio se destinará a trabajos originales, el resto a revisión de temas cardiológicos y a comunicaciones breves. Se publicarán en fascículos trimestrales tanto en forma impresa como en revista electrónica de acceso libre. Se reservará un lugar para noticias médicas.

La revista cuenta con un software Crosscheck que permite analizar cada documento comparándolo con todos los documentos que existen online para evaluar coincidencias. No se permitirán prácticas fraudulentas con particular como la falsificación de datos, duplicidades y el plagio.

Editor en Jefe Dr. Alfonso Buendía Hernández (Author ID: 7006079294)

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chavez, Departamento de Cardiología Pediátrica, Tlalpan, México

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7006079294>

- Insuficiencia Cardiaca
- Electrofisiología
- Rehabilitación
- Cardio-Oncología

- Investigación Básica
- Investigación Clínica
- Investigación carta científica
- Investigación carta al editor*
- Encargo*
- Suplemento*
- Trombosis*
- Insuficiencia cardiaca*
- Curso de cardiología*

Archivos de Cardiología de México (ISSN 1405-9940) is the official journal of the Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez," the Sociedad Mexicana de Cardiología (Mexican Society of Cardiology) and of Sociedad de Internos y Becarios del Instituto Nacional de Cardiología (SIBIC-International). All the articles are evaluated by peers and double blind by the editorial committee, it has been published without interruption since 1930. Previously "Archivos Latinoamericanos de Cardiología y Hematología" changed its name to "Archivos del Instituto Nacional de Cardiología de México," when the Instituto Nacional de Cardiología, in México City in 1944.

Its name was changed again in the year 2001 to "Archivos de Cardiología de México" its current name. It is published in quarterly fascicles in printed form as in the free access electronic magazine. Most of the space will allocate to original papers, the rest to review cardiology issues and brief communications.

The magazine has a Crosscheck software that allows you to analyze each document with the documents that exist online to find matches. It will not be allowed fraudulent practices with particular such as data forgery, duplicities and plagiarism.

ARCHIVOS DE CARDIOLOGÍA DE MÉXICO, Año 89, Vol. 89 Número 4, Octubre-Diciembre 2019, es una publicación trimestral con 4 números anuales editado y publicado por el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Departamento de Publicaciones y Comunicación Social, Juan Badiano N° 1, Col. Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, Ciudad de México Tel.: (52) (55) 5573 2911 Ext. 23304 y 23302, Sitio web: <http://archivoscardiologia.com/> correo electrónico: acmrevista@gmail.com Editor Responsable Dr. Alfonso Buendía Hernández

Número de reserva de derecho al uso exclusivo N° 04-2016-042611341600-102 Número ISSN: 1405-9940, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor, Número de Certificado de Licitud de Título: 11844. Número de certificado de licitud de contenido 8444. Otorgado por La Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas "Secretaría de Gobernación" Editado por Permanyer México SA de CV. Impreso en México por Offset Santiago SA de CV, San Pedro Totoltepec, Manzana 4, Lote 2 y 3, Parque Industrial Exportec 1, 50200 Toluca de Lerdo, México. Este número se terminó de imprimir el 30 de Septiembre de 2019 con un tiraje de 500 ejemplares, publicación periódica. La reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de esta publicación se rige de acuerdo a la licencia Creative Commons (CC BY-NC-ND 4.0)

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.

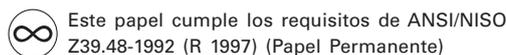
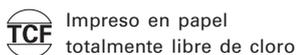


© 2019 Permanyer
Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España – permanyer@permanyer.com

© 2019 Permanyer México
Temistocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo – 11560 Ciudad de México
Tel.: (044) 55 2728 5183 – mexico@permanyer.com



www.permanyer.com
Edición impresa en México



ISSN: 1405-9940
Ref.: 4797AX184

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevaran a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

Reproducciones con fines comerciales: Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo para fines comerciales.

Imagen portada: Figure 1. Congenital heart disease in adults. A: Chest X-ray showing snowman-shaped heart. B: Transthoracic echocardiogram from the suprasternal window showing vertical vein draining into the innominate vein. PA: posteroanterior projection; R: right side. Pp. 401



Archivos de Cardiología de México

Órgano Oficial del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, de la Sociedad Mexicana de Cardiología y de SIBIC-Internacional

www.archivoscardiologia.com

VOLUMEN 89 - NÚMERO 4 / Octubre-Diciembre 2019 – ISSN: 1405-9940

eISSN: 1665-1731

SUMARIO

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Factores de riesgo y variaciones temporales para complicaciones vasculares asociadas a procedimientos coronarios: evolución de la vía femoral a la radial 301

Rodrigo Gopar-Nieto, Fernando Huerta-Liceaga, Nancy L. Chávez-Gómez, Diego Araiza-Garaygordobil, Héctor E. Montes-Isunza, Alejandro Cabello-López, Grecia I. M. Raymundo-Martínez, Gonzalo Carazo-Vargas y Arnoldo E. Loáisiga-Sáenz

Beneficio económico en la utilización de reserva fraccional de flujo en lesiones coronarias intermedias y su impacto clínico a un año 308

Horacio A. Medina-de Chazal, Fernando Cohen, Franco Pallavicini, Alejandro D. Fernández, Carla R. Agatiello y Daniel H. Berrocal

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Validación prospectiva multicéntrica del EuroSCORE II en Argentina 315

Raúl A. Borraconi, Miguel Rubio, Julio Baldi-Jr, Julio C. Giorgini y Claudio C. Higa

Asociación del polimorfismo CYP2C192 con resistencia a clopidogrel en pacientes con alto riesgo cardiovascular en el noreste de México 324

Félix R. Cedillo-Salazar, Lizeth Martínez-Jacobo, Yadira X. Pérez-Páramo, Ricardo Cerda-Flores, Laura E. Martínez, José C. Jaime-Pérez, María G. Moreno-Treviño, Edelmiro Pérez-Rodríguez, Francisco J. Bosques-Padilla, Montserrat Cedillo-Avila, María A. Cedillo-Avila y Michelle Zamudio-Osuna

Diferencias en el tratamiento antitrombótico y pronóstico en función del sexo en pacientes con síndrome coronario agudo tratados con stent 330

Javier Jimeno-Sánchez, Georgina Fuentes-Ferre, Alejandra Ruiz-Aranjuelo, Isabel Caballero-Jambrina, José A. Diarte-de Miguel y María R. Ortas-Nadal

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Análisis clinimétrico de la insuficiencia cardíaca en pacientes mexicanos 339

Eduardo Chuquiure-Valenzuela, Oscar Fiscal-López, Daniel García-Romero, María J. Chuquiure-Gil, Carlos Silva-Ruz, Susana Aguilar-Moreno, Mauricio Ordaz-Valdés, Gabriela Méndez-Hernández, Nayelli Hernández-Isidro, Karina Jacobo-García y Jorge Cossio-Aranda

Fibrilación auricular en cirugía cardíaca 348

Luis A. Baeza-Herrera, Gustavo Rojas-Velasco, Manlio F. Márquez-Murillo, Alejandra del R. Portillo-Romero, Lourdes Medina-Paz, Rolando Álvarez-Álvarez, Ángel Ramos-Enríquez y Francisco M. Baranda-Tovar

Insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión preservada: el lado oscuro de una vieja enfermedad 360

Diego Araiza-Garaygordobil, Alan Fuentes-Mendoza, Carolina Guerrero-Pando, Alejandro Cabello-López, Pablo Martínez-Amezcuea, Rodrigo Gopar-Nieto, Arturo I. Alonso-Vázquez, Itzel V. Delgado-Cruz y Alexandra Arias-Mendoza

El ultrasonido pulmonar en cardiología: realidades y promesas 369

Rodrigo Gopar-Nieto, Gabriela P. Alanís-Estrada, Diestefano E. Ronquillo-Ramírez, Jorge L. Vargas-Estrada, Alexandra Arias-Mendoza, Gustavo Rojas-Velasco y Diego Araiza-Garaygordobil

ARTÍCULOS ORIGINALES

Correlación entre los valores séricos de NT-proBNP y el puntaje inotrópico vasoactivo máximo en las primeras 24 horas después de una intervención de cirugía cardíaca 376

Maribel Ibarra-Sarlat, Elma I. Fuentes-Lara, Cecilia. Sánchez-Bañuelos y Juan C. Núñez-Enríquez

Pacientes con fibrilación auricular no valvular tratados con antivitaminas K o anticoagulantes directos: perfil de paciente y efectos a largo plazo 382

Andrea Sigismondi, Santiago J. Camacho-Freire, Javier León-Jiménez, Guillermo Isasti-Aizpurva, María D. García-Lizana, José I. Morgado-García de Polavieja, Francisco J. Caro-Fernández, Jessica Roa-Garrido, Francisco Navarro-Roldán y José F. Díaz-Fernández

ARTÍCULO ESPECIAL

Ecocardiografía funcional como una herramienta de evaluación dinámica del tratamiento en neonatos críticamente enfermos 393

Ana L. Acevedo-Olguín, Rodrigo Hernández-Benítez, José Iglesias-Leboreiro, Isabel Bernárdez-Zapata, Moisés N. Gerardo-del Hoyo y Mario E. Rendón-Macias

IMÁGENES EN CARDIOLOGÍA

Cierre percutáneo de orejuela izquierda, alternativa terapéutica a la anticoagulación oral 399

David L. Aguilar-De La Torre, Óscar Millán-Irube, Julio C. Sauza-Sosa, Celso Montoya-González y Andrea Rugerío-Cabrera

Corazón en forma de muñeco de nieve en un paciente adulto 401

Zahra Khajali, Leili Pourafkari y Nader D. Nader

Revascularización del tronco coronario distal apoyada en sistema de litoplastia coronaria: experiencia inicial en España 403

Raymundo Ocaranza-Sánchez, Rosa A. Abellás-Sequeiros y Carlos González-Juanatey

CARTAS CIENTÍFICAS

Alta temprana tras la ablación de fibrilación auricular 406

Carlos Escobar-Cervantes, Sergio Castrejón, Andreu Porta, Óscar Salvador, José A. Cabrera y José L. Merino

El ultrasonido pulmonar en la evaluación del síndrome alveolo-intersticial en el postoperatorio de cirugía valvular aórtica e hipertensión pulmonar 408

Luis E. Santos-Martínez, Jessica Garduño-López, Gastón Mendoza-Copa, Edgar García-Cruz, Efrén Melano-Carranza, Miguel A. Hernández-Márquez y Francisco M. Baranda-Tovar

Derrame pericárdico en paciente pediátrico con influenza A H3N2 412

Risk factors and temporal trends for vascular access-related complications in coronary procedures: evolving from femoral to radial approach

Factores de riesgo y variaciones temporales para complicaciones vasculares asociadas a procedimientos coronarios: evolución de la vía femoral a la radial

Rodrigo Gopar-Nieto^{1*}, Fernando Huerta-Liceaga², Nancy L. Chávez-Gómez³, Diego Araiza-Garaygordobil¹, Héctor E. Montes-Isunza⁴, Alejandro Cabello-López⁵, Grecia I. M. Raymundo-Martínez¹, Gonzalo Carazo-Vargas¹ y Arnoldo E. Loáisiga-Sáenz¹

¹Departamento de Cardiología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Secretaría de Salud; ²Servicio de Hemodinamia, Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX Picacho; ³Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos; ⁴Servicio de Cardiología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE); ⁵Unidad de Investigación de Salud en el Trabajo, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México.

Abstract

Introduction: Radial access is the gold standard for ST-elevation myocardial infarction; nevertheless, there is scarce information in Mexico. **Objectives:** The objectives of this study were to describe the differences in radiation exposure, intervention time, fluoroscopy time, complications and temporal trends, and risk factors among radial and femoral access for coronary procedures. **Materials and Methods:** A total of 493 patients underwent coronary interventions by femoral or radial access. Sociodemographic and procedural data were recorded. A logistic regression model to determine risk factors for complications was performed. **Results:** The population included 346 men and 147 women, with a median age of 63 years, 159 underwent radial and 334 femoral approaches. Complications occurred in 18 patients (3.6%), 11 in radial and 7 in femoral access, with a higher trend in the first 5 months ($n = 14$). Vasospasm was the most common ($n = 9$) complication. Median fluoroscopy time was 12 min for radial and 9 min for femoral groups, with a total radiation dose of 2282 μ_{Gm2} and 2848 μ_{Gm2} , respectively. Temporal trends showed that complications occurred most frequently during the first 6 months of the study. The main predictors for complications were intervention time and one-vessel disease. **Conclusions:** Radial access had higher frequency of complications than femoral approach and they were more common during the first 6 months. The main risk factor was intervention time longer than 60 min.

Key words: Cardiac catheterization. Radial artery. Femoral artery. Coronary angiography. Angioplasty. Mexico.

Correspondencia:

*Rodrigo Gopar-Nieto
E-mail: rodrigogopar@gmail.com

Fecha de recepción: 21-08-2018
Fecha de aceptación: 17-10-2018
DOI: 10.24875/ACM.M19000042

Disponible en internet: 08-04-2019
Arch Cardiol Mex. 2019;89(4):301-307
www.archivoscardiologia.com

1405-9940/© 2019 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Resumen

Introducción: El abordaje radial es el de elección para infarto de miocardio con elevación del segmento ST, sin embargo se desconoce información en México. **Objetivos:** Describir las diferencias en exposición a radiación, tiempo de intervención, tiempo de fluoroscopia, complicaciones y sus variaciones temporales, además de los factores de riesgo entre el abordaje radial y el femoral para procedimientos coronarios. **Método:** Se incluyeron 493 pacientes que fueron sometidos a estudio angiográfico o intervenciones coronarias por abordaje radial o femoral. Se recabaron datos sociodemográficos, antecedentes y variables del procedimiento. Se realizó un modelo de regresión logística para determinar los factores asociados a complicaciones. **Resultados:** Se incluyeron 346 hombres y 147 mujeres, con mediana de edad de 63 años. A 159 se les realizó acceso radial y a 334 femoral. Las complicaciones ocurrieron en 18 pacientes (3.65%): 11 en radial y 7 en femoral, teniendo mayor incidencia en los primeros 5 meses ($n = 14$) y siendo el vasoespasmo el más común ($n = 9$). La mediana de tiempo de fluoroscopia fue de 12 minutos para el radial y de 9 minutos para el femoral, con una dosis total de radiación de $2,282 \mu_{Gm2}$ y $2,848 \mu_{Gm2}$, respectivamente. Las tendencias temporales indicaron que las complicaciones fueron más frecuentes durante los primeros 6 meses. Los principales predictores fueron el tiempo de intervención y la enfermedad de 1 vaso. **Conclusiones:** La vía de acceso radial tuvo más complicaciones que la femoral. Se observaron más complicaciones en los primeros 6 meses del estudio. El principal predictor de complicaciones fue el tiempo de intervención mayor a 60 minutos.

Palabras clave: Cateterismo cardiaco. Arteria radial. Arteria femoral. Angiografía coronaria. Angioplastia. México.

Introduction

Radial access is the preferred puncture site for ST-segment elevation acute myocardial infarction (STEMI) treatment, due to lower complication rates such as bleeding, shorter hospitalization days, and similar success rates compared to femoral approach¹⁻⁴. On the other hand, femoral access has several advantages including lower radiation exposure, more familiarity with this technique, more availability of devices, and higher procedural success rates, which have made this access the gold standard for many decades^{5,6}. Nevertheless, controversies still exist regarding which vascular approach is better in diagnostic angiographic studies and non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI)¹. Therefore, the aim of this study was to compare the differences in intervention time, fluoroscopy time, frequency, temporal trends, and risk factors for complications, in both radial and femoral access in a third-level hospital in Mexico City.

Materials and methods

This was a cross-sectional study made in the Interventional Cardiology Service from the Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX Picacho in Mexico City during October 2009-January 2011. We included 493 patients in which coronary procedures were performed for stable coronary artery disease and acute coronary syndromes (both diagnostic and therapeutic). Before the interventional procedure, Allen's maneuver was performed in each patient to examine ulnar collateral flow. The choice of radial or femoral approach was left to the interventional cardiologist discretion. For radial

approach with the Seldinger technique, puncture site was identified by palpation of the radial region (2-3 cm proximal to the radial styloid process) and local anesthesia (2% lidocaine, 10-15 ml) was applied to subcutaneous tissue. Puncture was done at 30-40° and the needle was directed toward the flow direction. After obtaining flow, a guidewire was advanced and the needle was withdrawn. A dilator was later advanced through the guidewire and saline solution with heparin was injected. Finally, an introducer sheath was placed for the passage of guide wires or stents, as needed by each patient. For femoral approach with Seldinger technique, we identified the puncture site 2 cm below the inguinal ligament at the intersection between the anterosuperior iliac spine and the pubic symphysis. The same steps as for radial approach were later repeated. We recorded demographic variables such as age, weight, height, and hospitalization days from the medical history, as well as comorbidities such as hypertension, diabetes, chronic stable angina, previous myocardial infarction, hyperuricemia, dyslipidemia, and smoking. Angiographic procedural data such as type of vascular approach (radial or femoral), complications, intervention time, fluoroscopy time, amount of contrast media, dose-product area, and location of artery disease were taken from the interventional cardiology files.

Statistical analysis

Data were analyzed with STATA/IC v13 (StataCorp, College Station, Texas). For the descriptive analysis, binary variables were described as frequencies and

Table 1. Population baseline characteristics

Invariables	Overall (n = 491), n (%)		Radial approach (n = 159), n (%)		Femoral approach (n = 334), n (%)		p
Men	346 (70.18)		131 (82.39)		215 (64.37)		0.00
Women	147 (29.82)		28 (17.61)		119 (35.63)		
Hyperuricemia	196 (39.75)		58 (36.71)		138 (41.82)		0.28
CKD	87 (17.64)		36 (22.78)		51 (15.45)		0.04
Previous MI	251 (50.91)		79 (50)		172 (52.12)		0.66
Dyslipidemia	245 (49.69)		72 (45.57)		173 (52.42)		0.15
Smoking	163 (33.06)		59 (37.34)		104 (31.52)		0.20
Hypertension	332 (67.30)		107 (67.72)		225 (68.18)		0.91
Diabetes mellitus	237 (48.07)		74 (46.84)		163 (49.39)		0.59
Stable angina	224 (45.90)		71 (44.94)		153 (46.36)		0.76
ACS	89 (18.24)		63 (19.09)		28 (20.14)		0.48

Variables	n	Median (IQR) (minimum-maximum)	n	Median (IQR) (minimum-maximum)	n	Median (IQR) (minimum-maximum)	p
Age (years)	460	63 (55-70) (23-88)	128	62 (54-69.5) (42-83)	332	63 (56-70) (23-88)	0.35
Height (cm)	437	166 (160-170) (144-190)	112	168 (160-170) (144-185)	325	165 (158-170) (140-190)	0.03
Weight (kg)	438	77 (69-83) (35-125)	112	80 (74-85) (51-125)	326	75 (66-82) (35-125)	0.03
Hospitalization days	488	5 (4-8) (2-92)	157	4 (3-8) (2-68)	331	5 (4-8) (2-92)	0.03

CKD: chronic kidney disease; MI: myocardial infarction; ACS: acute coronary syndrome; IQR: interquartile range.

proportions, and they were analyzed with Pearson's independence test (χ^2) or Fisher's exact test, according to the number of individuals per case in the 2 by 2 table. Quantitative variables were analyzed first with Shapiro-Wilks normality test, and according to this, they were described as parametric (mean, standard deviation, and minimum-maximum) or non-parametric (median, interquartile range, and minimum-maximum). Bivariate analysis was done with Student's t-test for parametric variables, and with Mann-Whitney's U-test for non-parametric variables. We constructed a logistic regression model for determining the risk factors for complications. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

We included 493 patients who underwent a percutaneous coronary intervention of diagnostic angiography, of which 70.18% were men and 29.82% were women, with a median age of 63 years, median height of 166 cm,

median weight of 77 kg, and median of 5 hospitalization days (Table 1).

Regarding comorbidities, 50.91% (n = 251) had previous myocardial infarction, 67.3% (n = 332) hypertension, 48.07% (n = 237) diabetes, 63.48% chronic stable angina, 49.69% dyslipidemia (n = 245), 39.7% (n = 196) hyperuricemia, 17.64% (n = 87) chronic kidney disease, and 33.06% (n = 163) were smokers. The subgroup analysis showed significant differences between radial and femoral approach in sex, chronic kidney disease, hospitalization days, height, and weight (Table 1).

From the whole population, 30.08% did not have significant coronary disease or underwent diagnostic angiography for other reasons (i.e. congenital heart disease or valvulopathy); on the other hand, 36.17% had three-vessel disease. The most frequently diseased coronary artery was the left anterior descending, which was affected in 51.5% and 48.2% in the radial and femoral approach, respectively (Table 2).

The femoral vascular access was more commonly used in this study – 334 interventions. Complications

Table 2. Description of coronary artery lesions by femoral or radial approach

Variables	Radial approach (n = 159)	Femoral approach (n = 334)	p
Normal coronary arteries	28 (20.14)	71 (23.28)	0.46
1-vessel disease	33 (23.74)	52 (17.05)	0.09
2-vessel disease	26 (18.78)	55 (18.03)	0.86
3-vessel disease	52 (37.41)	126 (41.31)	0.43
Left anterior descending	82 (51.57)	161 (48.20)	0.48
Circumflex artery	68 (42.77)	130 (38.92)	0.41
Right coronary artery	68 (42.77)	150 (44.91)	0.65
Left main coronary artery	150 (44.91)	44 (27.67)	0.29
Intermediate artery	31 (19.50)	60 (17.96)	0.68
Diagonal arteries	43 (27.04)	96 (28.74)	0.69
Marginal arteries	38 (23.90)	78 (23.35)	0.89

Table 3. Overall complications, intervention times and radiation by femoral or radial approach

Variables	Radial approach (n = 159)	Femoral approach (n = 334)	p
Complications	11 (6.92)	7 (2.10)	0.00
Hematomas	3 (1.89)	4 (1.20)	0.54
Vasospasm	8 (5.03)	1 (0.30)	0.00
Ventricular fibrillation	0 (0)	2 (0.60)	0.32
Death	0 (0)	0 (0)	1
Crossover	9 (5.66)	0 (0)	0.00

Variables	n	Median (IQR) (minimum-maximum)	n	Median (IQR) (minimum-maximum)	p
Intervention time (hh: mm: ss)	143	1:20:00	315	1:20:00	0.85
Fluoroscopy time (hh: mm: ss)	143	00:12:00	315	00:09:01	0.05
Contrast media (ml)	77	140 (120-250) (80-700)	124	122.5 (100-180) (50-800)	0.00
Dose-product area ($\mu\text{G m}^2$)	143	2282 (1128.7-7290) (316.4-84,400)	315	2800 (1034-5600) (79-24,120)	0.04

IQR: interquartile range.

appeared 18 times, which represented 3.65% of the total population. The most frequent complication was vasospasm (n = 9), which occurred mainly in the radial approach, followed by hematoma (n = 7): 3 in the radial and 4 in the femoral access. Crossover from radial to femoral approach happened in 9 times and was always associated to complications in the original puncture site.

Complications were significantly higher in the radial approach – 6.92% versus 2.1% in the femoral approach. Intervention time between both techniques was similar;

nevertheless, fluoroscopy showed significant differences because the radial approach had 3 min more than the femoral. Finally, dose-area product was significantly higher in the femoral approach (Table 3).

In the logistic regression model, we found that intervention time longer than 60 min was associated with an increase in the overall occurrence of complications. Furthermore, we found certain tendencies toward risk increase for one-vessel disease, diagonal arteries disease, circumflex artery disease contrast media > 150 ml, dyslipidemia, left main artery disease,

Table 4. Logistic regression model for complications in angiographies and percutaneous coronary interventions

Variables	OR	SE	p	95% CI
1-vessel disease	6.19	7.69	0.14	0.54-70.76
Total intervention time > 60 min	5.49	4.59	0.04	1.06-28.32
Diagonal arteries	3.93	3.25	0.09	0.77-19.89
Circumflex artery disease	3.80	3.22	0.11	0.72-19.98
Dyslipidemia	2.75	1.93	0.15	0.69-10.92
Contrast media > 150 ml	1.62	1.41	0.57	0.29-8.94
Left main artery disease	1.54	1.49	0.65	0.23-10.28
Fluoroscopy time > 10 min	1.52	1.32	0.62	0.27-8.41
Female sex	1.28	0.91	0.72	0.31-5.22
Smoking	1.07	0.73	0.92	0.27-4.11
2-vessel disease	1.00	1.54	0.99	0.04-20.60
3-vessel disease	0.94	1.63	0.97	0.03-27.79
Right coronary artery disease	0.94	0.70	0.94	0.21-4.08
Previous myocardial infarction	0.91	0.56	0.87	0.26-3.10
Left anterior descending disease	0.80	0.58	0.76	0.19-3.30
Age < 50 years	0.75	0.71	0.76	0.11-4.88
Intermediate artery disease	0.52	0.65	0.60	0.04-3.96
Diabetes mellitus	0.47	0.33	0.28	0.12-1.85
Marginal arteries	0.40	0.47	0.43	0.04-3.96
Chronic kidney disease	0.28	0.32	0.26	0.03-2.57
Acute coronary syndrome	0.22	0.27	0.22	0.01-2.46

R² = 0.3. OR: odds ratio; SE: standard error; 95% CI: 95% confidence interval.

fluoroscopy > 10 min, female sex, and smoking, but without statistical significance (Table 4).

Temporal trends for the presence of complications showed that 14 events occurred in the first 6 months, and the 3rd month had the largest amount of events (n = 5). Figure 1 shows the frequency of complications per month and a decreasing tendency of these events toward the end of the study.

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to compare outcomes by either radial or femoral approach in a Mexican population. Campeau described

radial access for the 1st time in 1989, and its use has been increasing since then¹⁻⁶. The main anatomical advantages offered for coronary interventions are the absence of large-size nerves or veins near the puncture site and double circulation to the rest of the hand which prevents ischemia and movement complications.⁷ Furthermore, it has become the most used technique due to high success and low complication rates, along with bleeding reduction in the puncture site. Nowadays, due to a more extended use, the radial access is not only applied in coronary interventions, but in peripheral interventions such as carotid artery, femoral, superficial, mesenteric, and renal artery disease³.

Our study found that the complication rate was higher among radial access patients compared to femoral approach; nevertheless, we have to clearly state that most of these events (n = 14) occurred during the first 6 months of the implementation of this technique. This phenomenon can be explained by the learning curve period, which is inherent to every recently acquired technique, in which the center has to perform certain amount of procedures to gain experience to accomplish a high success rate and low complication frequency as explained in other studies^{8,9}. On the other hand, it is important to recall that the study was made in an Interventional Cardiology Department that formerly was adapted to perform procedures using the femoral approach, and the operators had to adapt to the new radial-designed materials such as catheters, guide wires, and introducer sheaths.

As recently shown by the most recently published guidelines on ST-elevation myocardial infarction, radial approach has become the default access for coronary interventions in this context, due to its higher success, lower bleeding, and lower mortality rates¹. It is important to recall that our study included acute coronary syndromes as well as diagnostic angiographies and procedures for chronic stable angina. Furthermore, it is important to mention the great amount of multivascular disease (i.e., disease of more than one vessel) to state a more complex coronary anatomy in this population, which increases the intervention and fluoroscopy times, as well as the overall complication rates including bleeding and vasospasm, and prolongs the intervention time as well as the fluoroscopy time.

Vascular complications are the most prevalent and are mainly provoked by anatomical variants in the puncture site¹⁰⁻¹². After multiple punctures, radial artery tends to thicken its intimal media layer¹³; this generates higher complication and lower success rates. Unfortunately, we were not able to record which patients

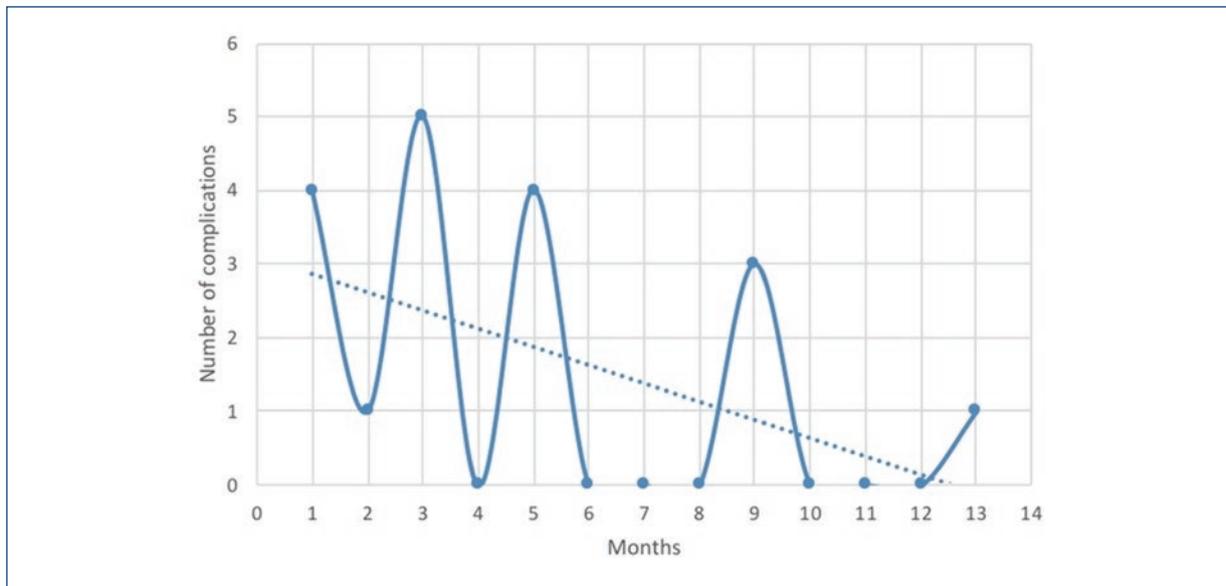


Figure 1. Temporal trends of complications in the femoral and radial approach.

underwent more than one puncture or have had a previous coronary intervention by the radial approach.

Vasospasm was the most commonly found complication in both types of approach. Meanwhile, crossover was done 9 times due to complication in the radial access. Radial access failure has been reported in up to 12.5%, and the most common factors are the lack of guide wire support, difficulty to cannulate the vessel and unfavorable anatomy¹⁴.

In our analysis, women made up to almost 30% of the population, and the gender did not explain the presence of complications. Other studies have demonstrated that women are more prone to require more than one radial puncture and that they have a higher risk for bleeding compared to men, which can be explained due to a less prominent diameter of the radial artery^{15,16}.

Radiation exposure is one of the main concerns for both the interventional cardiologist and the patient¹⁷. Radial access is associated to a higher radiation exposure, measured in $\mu\text{G m}^2$, in diagnostic and angioplasty procedures^{18,19}; however, in our study, radiation exposure was higher in the femoral access, suggesting that radial access can be both safe and effective. Regarding interventional and fluoroscopy time, the previous studies showed longer exposure times in radial access²⁰⁻²³. This fact can be explained because many of these studies were performed before 2010, a time in which a lower frequency of radial procedures was performed. On the other hand, our

study showed that there were differences in the fluoroscopy time, with lower times in the femoral approach; meanwhile, the logistic regression model that intervention times longer than 60 min was associated to more complications.

One of the most acclaimed advantages for the radial access is the reduction in hospitalization time due to a lower need of resting time and a faster time to the reintegration to the daily activities²⁴. In our study, we were able to demonstrate a 1-day reduction in hospitalization, which can lower the costs of health systems and help to a faster reintegration to the patients' life.

Finally, we have to make emphasis that both approaches are safe and that randomized controlled trials show that in high-volume centers, in which a greater amount of procedures are made, radial access procedures have shown better results²⁵.

The limitations of our study were the lack of randomization that could have made the groups more homogeneous, the high number of interventional cardiologist operators and being a single-center study.

Conclusions

This study showed that femoral approach had lower complication rates than the radial approach. Furthermore, the complications occurred more frequently in the first 6 months and the main predictor for complications was the intervention time > 60 min. More studies are

needed to identify earlier and prevent the potential complications associated to interventional procedures.

Funding source

None.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

Confidentiality of data. The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Right to privacy and informed consent. The authors declare that no patient data appear in this article.

REFERENCES

- Vranckx P, Frigoli E, Rothenbühler M, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2017;38:1069-80.
- Kiemeneij F, Laarman GJ, Odekerken D, Slagboom T, van der Wieken R. A randomized comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty by the radial, brachial and femoral approaches: the access study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:1269-75.
- Rao SV, Ou FS, Wang TY, et al. Trends in the prevalence and outcomes of radial and femoral approaches to percutaneous coronary intervention: a report from the national cardiovascular data registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008;1:379-86.
- Bertrand OF, Rao SV, Pancholy S, et al. Transradial approach for coronary angiography and interventions: results of the first international transradial practice survey. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:1022-31.
- Mann T, Cubeddu G, Bowen J, et al. Stenting in acute coronary syndromes: a comparison of radial versus femoral access sites. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:572-6.
- Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, de Benedictis ML, et al. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; Systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:349-56.
- Campeau L. Percutaneous radial artery approach for coronary angiography. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1989;16:3-7.
- Hess CN, Peterson ED, Neely ML, et al. The learning curve for transradial percutaneous coronary intervention among operators in the United States: a study from the national cardiovascular data registry. *Circulation*. 2014;129:2277-86.
- Sciahbasi A, Romagnoli E, Trani C, et al. Evaluation of the "learning curve" for left and right radial approach during percutaneous coronary procedures. *Am J Cardiol*. 2011;108:185-8.
- Greenwood MJ, Della-Siega AJ, Fretz EB, et al. Vascular communications of the hand in patients being considered for transradial coronary angiography: is the allen's test accurate? *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2013-7.
- Yokoyama N, Takeshita S, Ochiai M, et al. Anatomic variations of the radial artery in patients undergoing transradial coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2000;49:357-62.
- Barbeau GR, Arsenault F, Dugas L, Simard S, Larivière MM. Evaluation of the ulnopalmar arterial arches with pulse oximetry and plethysmography: comparison with the Allen's test in 1010 patients. *Am Heart J*. 2004;147:489-93.
- Wakeyama T, Ogawa H, Iida H, et al. Intima-media thickening of the radial artery after transradial intervention. An intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1109-14.
- Cooper L, Banerjee S, Brilakis ES. Crossover from radial to femoral access during a challenging percutaneous coronary intervention can make the difference between success and failure. *Cardiovasc Revasc Med*. 2010;11:266.e5-8.
- Ahmed B, Piper WD, Malenka D, et al. Significantly improved vascular complications among women undergoing percutaneous coronary intervention: a report from the Northern New England percutaneous coronary intervention registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2:423-9.
- Pristipino C, Pelliccia F, Granatelli A, et al. Comparison of access-related bleeding complications in women versus men undergoing percutaneous coronary catheterization using the radial versus femoral artery. *Am J Cardiol*. 2007;99:1216-21.
- Bashore TM. Radiation safety in the cardiac catheterization laboratory. *Am Heart J*. 2004;147:375-8.
- Mercuri M, Mehta S, Xie C, et al. Radial artery access as a predictor of increased radiation exposure during a diagnostic cardiac catheterization procedure. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:347-52.
- Lange HW, von Boetticher H. Randomized comparison of operator radiation exposure during coronary angiography and intervention by radial or femoral approach. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006;67:12-6.
- Geijer H, Persliden J. Radiation exposure and patient experience during percutaneous coronary intervention using radial and femoral artery access. *Eur Radiol*. 2004;14:1674-80.
- Brasselet C, Blanpain T, Tassan-Mangina S, et al. Comparison of operator radiation exposure with optimized radiation protection devices during coronary angiograms and ad hoc percutaneous coronary interventions by radial and femoral routes. *Eur Heart J*. 2008;29:63-70.
- Neill J, Douglas H, Richardson G, et al. Comparison of radiation dose and the effect of operator experience in femoral and radial arterial access for coronary procedures. *Am J Cardiol*. 2010;106:936-40.
- Lehmann R, Ehrlich JR, Weber V, et al. Implementation of the transradial approach for coronary procedures is not associated with an elevated complication rate and elevated radiation patient exposure. *J Interv Cardiol*. 2011;24:56-64.
- Jabara R, Gadesam R, Pendyala L, et al. Ambulatory discharge after transradial coronary intervention: preliminary US single-center experience (Same-day transradial intervention and discharge evaluation, the STRIDE study). *Am Heart J*. 2008;156:1141-6.
- Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet*. 2011;377:1409-20.

Beneficio económico en la utilización de reserva fraccional de flujo en lesiones coronarias intermedias y su impacto clínico a un año

Economic benefits of fractional flow reserve utilization on intermediate lesions and its clinical impact after one year-follow up

Horacio A. Medina-de Chazal*, Fernando Cohen, Franco Pallavicini, Alejandro D. Fernández, Carla R. Agatiello y Daniel H. Berrocal

Servicio de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista. Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina

Resumen

Antecedentes: La reserva de flujo fraccional (FFR) es una herramienta con evidencia demostrada para guiar las angioplastias coronarias. El reembolso por los sistemas de cobertura de salud es parcial o nulo a pesar de frecuentemente diferir la angioplastia. Nuestro objetivo fue determinar el beneficio económico de la utilización del FFR en la evaluación de lesiones intermedias, y evaluar asimismo puntos finales clínicos en el seguimiento a un año. **Métodos:** Estudio observacional prospectivo que incluyó una cohorte de pacientes consecutivos con lesiones coronarias intermedias, evaluadas con FFR, entre abril de 2013 y marzo de 2016. Para el análisis económico se evaluaron los recursos específicos utilizados para la realización del procedimiento. Se analizaron puntos finales clínicos (muerte cardiovascular, revascularización de la arteria objetivo e infarto agudo de miocardio) durante la internación y en el seguimiento a un año. **Resultados:** Se incluyeron 222 lesiones en 151 pacientes consecutivos. Se registró FFR positivo en el 26.1% de las lesiones evaluadas. Se estimó que sin la utilización de FFR, 126 pacientes hubieran sido tratados con angioplastia transluminal coronaria y 25 con cirugía de revascularización miocárdica. El costo estimado con la utilización de FFR fue US\$ 891,290.08, mientras que sin el mismo hubiera sido de US\$ 1,557,352. Esto implicó un ahorro del 43% de los gastos. Se observaron una muerte de origen cardiovascular y dos reinternaciones en el grupo FFR positivo en el seguimiento a un año. **Conclusiones:** La revascularización de lesiones intermedias guiada por FFR resultó en un beneficio económico al reducir los costos generales sin resultar clínicamente perjudicial.

Palabras claves: Enfermedad coronaria. Intervenciones coronarias. Lesiones coronarias intermedias. Fracción de reserva de flujo coronario. Costo beneficio. Argentina.

Abstract

Background: Fractional flow reserve (FFR) is a proven technology for guiding percutaneous coronary intervention, but it is not reimbursed despite the fact that it frequently allows to defer revascularization. Our goal was to determine the economic

Correspondencia:

*Horacio A. Medina de Chazal

Tte. Gral. Juan Domingo Perón 4190, C.A.B.A

C.P. C1199ABB, Buenos Aires, Argentina

E-mail: horacio.medina@hospitalitaliano.org.ar

Fecha de recepción: 14-11-2018

Fecha de aceptación: 10-12-2018

DOI: 10.24875/ACM.M19000037

Disponible en internet: 09-12-2019

Arch Cardiol Mex. 2019;89(4):308-314

www.archivoscardiologia.com

1405-9940/© 2019 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

benefit of FFR on intermediate lesions, as well as the clinical endpoints at 1 year follow up. **Methods:** Observational prospective study that included consecutive patients with intermediate lesions evaluated with FFR between April 2013 and March 2016. For the economic analysis we evaluated the specific resources used during the procedure. Clinical endpoints including cardiovascular death, target lesion revascularization and acute myocardial infarction, were followed up over a one-year period. **Results:** FFR was performed on 222 lesions in 151 consecutive patients. FFR was positive in 26.1% of the assessed lesions. The estimated total cost using FFR was US\$ 891,290.08 while cost estimate without FFR was US\$ 1,557,352, meaning 43% in cost savings. There was one cardiovascular death and two readmissions during follow up in the positive FFR group. **Conclusions:** FFR guided revascularization on intermediate coronary lesions resulted in an economic benefit by reducing overall costs without harming clinical outcomes.

Key words: Coronary disease. Coronary interventions. Intermediate coronary lesions. Fractional flow reserve. Cost benefit. Argentina.

Introducción

La enfermedad coronaria continúa siendo la primera causa de muerte en todo el mundo¹. Argentina no es la excepción: la enfermedad cardiovascular se mantiene como la principal causa de muerte, y representa el 32% del total². La revascularización miocárdica es el tratamiento de elección, tanto quirúrgica como percutánea, con una mayor tasa de utilización en países occidentales. Solo en EE.UU. se realizan más de 1 millón de intervenciones coronarias percutáneas o procedimientos de revascularización en forma anual³.

En Argentina, según un relevamiento realizado en el año 2011 por la División Salud de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico, se realizan 942 angioplastias transluminales coronarias (ATC) por millón de habitantes en forma anual, lo que equivale a aproximadamente 38 mil angioplastias anuales, cifra que, si bien se encuentra alejada de los países desarrollados, va en aumento.

La revascularización mediante ATC o mediante cirugía de revascularización miocárdica (CRM) tiene un importante papel dentro del tratamiento de estos pacientes, pero ambas pueden tener un efecto paradójico. En presencia de isquemia miocárdica, la revascularización reduce los síntomas^{4,5} y mejora el pronóstico⁶⁻⁸, pero en su ausencia la revascularización empeora los resultados⁹.

La cinecoronariografía (CCG) es el patrón de oro para el diagnóstico de enfermedad coronaria en los vasos coronarios epicárdicos, aunque la cuantificación exacta de una lesión puede estar limitada por diferentes motivos. Una de las principales limitaciones es la dificultad para determinar el diámetro real del vaso de referencia, a la hora de comparar con la lesión en estudio¹⁰. Si el mismo estuviese enfermo, como ocurre

en pacientes que presentan enfermedad coronaria difusa, el grado de estenosis producido por la lesión en estudio podría infraestimarse. Así también, la presencia de artefactos del contraste por turbulencia, acortamientos de algunos segmentos en diferentes proyecciones, calcificaciones, lesiones de localización ostial o bifurcaciones puede contribuir a la inexactitud de la evaluación¹¹. Sumado a esto, existe una considerable variabilidad interobservador en el momento de la evaluación¹².

En Argentina, como en la mayoría de los lugares, la decisión de revascularizar es principalmente tomada basándose en la apariencia angiográfica de las lesiones coronarias¹³, frecuentemente desconociendo si las mismas son realmente causantes de isquemia miocárdica: solo el 30% de los pacientes se presentan a la evaluación angiográfica con una prueba de apremio con evidencia de isquemia miocárdica que justifique sus síntomas^{14,15}. Aun disponiendo de dichas pruebas, estas presentan diversas falencias. La prueba ergométrica graduada (prueba más frecuentemente utilizada) tiene precisión inadecuada en diversos pacientes¹⁶; el ecocardiograma de estrés y la SPECT (pruebas con mayor precisión para la identificación de isquemia) presentan capacidad limitada para definir la localización de la isquemia¹⁷, además de ser costosas y de acotada disponibilidad. Como consecuencia, muchas lesiones coronarias que no son hemodinámicamente significativas son innecesariamente sometidas a ATC o CRM, con un costo considerable para el sistema de salud y en detrimento del paciente.

Como es conocido, la medición de la reserva de flujo fraccional (FFR) permite, de forma simple, rápida y reproducible, la identificación de lesiones coronarias funcionalmente significativas, con especial beneficio en las lesiones coronarias intermedias (estenosis entre

50-69%). Estudios previos mostraron que solo el 35% de las mismas presentan un FFR que indica la presencia de isquemia¹⁸.

Existe abundante evidencia proveniente de estudios aleatorizados para demostrar el beneficio clínico y económico de la utilización del FFR en comparación con la revascularización guiada solo por angiografía.

El estudio DEFER¹⁹ demostró que no existe beneficio en la angioplastia de lesiones hemodinámicamente no significativas determinado mediante medición de FFR. El estudio FAME⁹ mostró beneficios significativos en términos de morbilidad y mortalidad en la revascularización de lesiones coronarias guiada por FFR.

La estrategia de revascularización guiada por FFR demostró además reducción en los costos^{9,20}, lo que podría significar un potencial beneficio económico para el sistema de salud.

Los sistemas para medición de FFR han estado disponible en Argentina desde hace casi diez años, sin embargo, es un método subutilizado en la práctica diaria. La cobertura de dicho procedimiento por parte de las obras sociales y prepagas es limitada, por lo que, a pesar de su potencial ahorro en términos económicos, la realidad actual atenta contra su utilización.

Teniendo en cuenta el número y la complejidad creciente de las intervenciones coronarias en Argentina, el potencial ahorro económico mediante la implementación de FFR para guiar la revascularización en lesiones coronarias intermedias, en comparación a la evaluación angiográfica, podría ser relevante para el sistema de salud.

El objetivo de este estudio fue determinar el beneficio económico de la utilización de FFR en la evaluación de lesiones intermedias y su impacto clínico en el seguimiento a un año.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional prospectivo que incluyó una cohorte de pacientes consecutivos que presentaron lesiones coronarias intermedias en la angiografía, evaluadas con FFR, entre abril de 2013 y marzo de 2016. Se definió como lesión coronaria intermedia o moderada aquella estenosis luminal entre 50 y 69% evaluada por angiografía. Se tomó como FFR positivo a aquel valor menor de 0.80⁹, luego de obtenida máxima hiperemia mediante la infusión intracoronaria de adenosina. Se evaluaron las características clínicas de la población en estudio y se analizaron puntos finales clínicos y económicos durante la internación y en el seguimiento al año.

Para el análisis económico se evaluaron los recursos específicos utilizados para la realización del procedimiento. Los costos de la ATC se calcularon teniendo en cuenta la totalidad de recursos utilizados tanto diagnósticos como terapéuticos, considerando el valor en el mercado argentino en dólares, para evitar los ajustes por oscilaciones en la moneda local durante el periodo analizado. El costo de la CRM fue considerado de acuerdo al valor de un módulo preestablecido que incluye la totalidad de los recursos necesarios, incluida la internación en unidad coronaria durante cinco días.

Se revisaron las estadísticas del servicio en el periodo evaluado, y se definió una tasa de utilización de 1.78 *stents* por paciente (0.51 *stents* convencionales y 1.27 *stents* liberadores de fármaco) y una media de 1.1 días de internación en la unidad coronaria por paciente sometido a angioplastia coronaria.

Se analizaron asimismo los puntos finales: muerte cardiovascular, revascularización de la arteria objetivo e infarto agudo de miocardio, durante la internación y en el seguimiento al año.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se reportaron como frecuencias, mientras que las continuas fueron descritas por su media y desviación estándar o mediana y rango intercuartilo.

Resultados

Se analizaron 222 lesiones intermedias en los primeros 151 pacientes consecutivos a quienes se realizó FFR en el periodo comprendido entre abril de 2013 y marzo de 2016. Las características de la población en estudio se resumen en la [tabla 1](#). De los pacientes incluidos, solo el 42% poseían prueba de apremio positiva, previo al estudio angiográfico, siendo el SPECT el estudio más solicitado (73.4%). El síndrome coronario agudo sin elevación del ST fue el cuadro clínico que más frecuentemente motivo la realización de CCG (40%) ([Fig. 1](#)). El 67.3% de los estudios se realizó en pacientes internados.

El 26.1% de las lesiones evaluadas arrojaron un valor menor de 0.80 (58 lesiones en 33 pacientes), siendo la arteria descendente anterior la más estudiada (49.74%) ([Tabla 2](#)).

De los 151 pacientes analizados, 53 recibieron tratamiento percutáneo, 12 quirúrgico y 86 tratamiento médico. De no haberse utilizado FFR en la evaluación de

Tabla 1. Características de la población (n = 151)

Variable	Valor (%)
Edad (media ± DS)	69.22 ± 11.1 años
Sexo masculino	92 (60.92%)
Tabaquismo actual	21 (14%)
Diabetes	39 (26%)
Hipertensión arterial	111 (74%)
Dislipemia	93 (62%)
Enfermedad coronaria conocida	68 (45.3%)
Enfermedad vascular extracoronaria	32 (21.3%)
ATC previa	50 (33.3%)
CRM previa	7 (4.6%)
Cirugía cardíaca previa distinta a CRM	4 (2.6%)
Anticoagulación oral previa	11 (7.3%)
Internado	101 (67.3%)
Apremio positivo	64 (42%) (SPECT 47 [73.4%], eco de estrés 5 [7.8%], angio-TC 6 [9.3%], PEG 6 [9.3%])

ATC: angioplastia transluminal coronaria; CRM: cirugía de revascularización miocárdica; PEG: prueba ergométrica graduada; SPECT: *single photon emission computed tomography*.

Tabla 2. Distribución de las arterias estudiadas (n = 199)

Descendente anterior 49.74% (99)
Tronco de coronaria izquierda 7.53% (15)
Circunfleja 16.08% (32)
Coronaria derecha 13.56% (27)
Diagonal 6.53% (13)
Obtusa marginal 3% (6)
Ramo auriculoventricular 0.5% (1)
Ramus 1.5% (3)
Descendente posterior 1.5% (3)

las lesiones intermedias, 126 pacientes hubiesen sido sometidos a angioplastia y 25 a CRM (Fig. 2). La medición de FFR en lesiones intermedias generó un ahorro de 141 *stents* (100.61 DES y 40.39 BMS teniendo en cuenta la tasa de utilización de *stents* en el servicio)

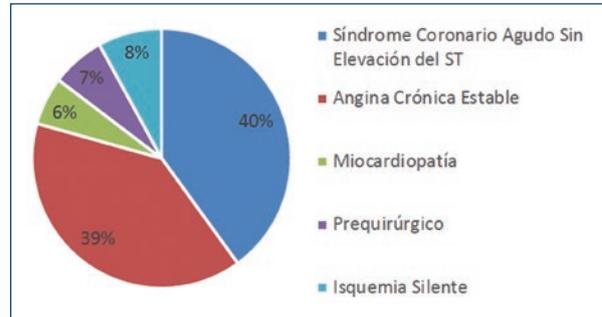


Figura 1. Diagnóstico que motivó el estudio de la anatomía coronaria. ACE: angina crónica estable; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST.

y de 98.8 días de internación en unidad coronaria. En términos económicos, de no haberse utilizado la medición de este índice funcional, el costo total hubiese sido de US\$ 1,557,352. Con la medición de FFR, el importe total fue de US\$ 891,290.08, lo que representó un ahorro de US\$ 666,061.92, o, expresado en términos relativos, del 42.77% (Fig. 3).

Con respecto a eventos clínicos, se registró una sola muerte cardiovascular durante la internación en el grupo FFR positivo (paciente con trombo en el ventrículo izquierdo, fallecido por accidente cerebrovascular a la espera de CRM). Tres pacientes tuvieron reinternaciones por angina inestable en el seguimiento, dos de ellos en el grupo que recibió angioplastia y uno en el grupo de tratamiento médico. Solo uno requirió nueva angioplastia por reestenosis del *stent* implantado en el evento índice. En 16 pacientes se perdió el seguimiento luego de la realización de la angiografía coronaria.

De los pacientes analizados, solo dos presentaron complicaciones graves relacionadas con el procedimiento (sangrado del sitio de punción con requerimiento de transfusión y disección coronaria durante la angioplastia que requirió CRM de urgencia).

Discusión

Los resultados del presente estudio demuestran un ahorro económico en la revascularización guiada por FFR comparado con la angiografía estándar a expensas de la reducción de la tasa de revascularización, tanto percutánea como quirúrgica. Esto no se tradujo en perjuicio clínico en la internación y en el seguimiento al año. Si bien se registró una muerte en uno de los grupos, esta no fue causada por el procedimiento

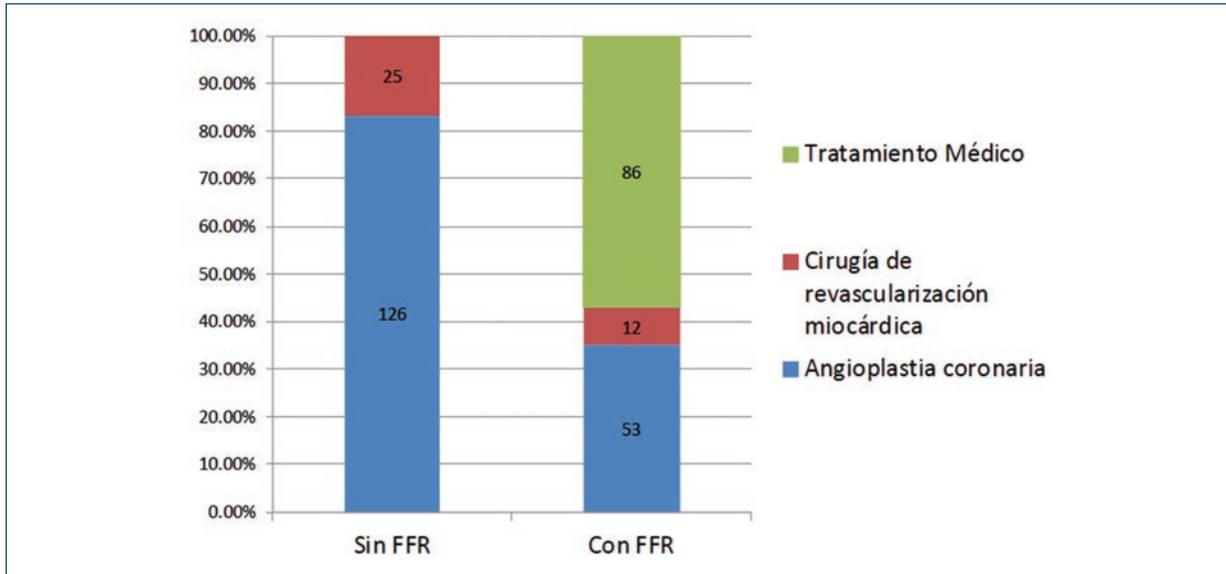


Figura 2. Diferencias entre los tratamientos propuestos sin la medición de la FFR y después de su medición. ATC: angioplastia transluminal coronaria; CRM: cirugía de revascularización miocárdica; FFR: reserva de flujo fraccional.

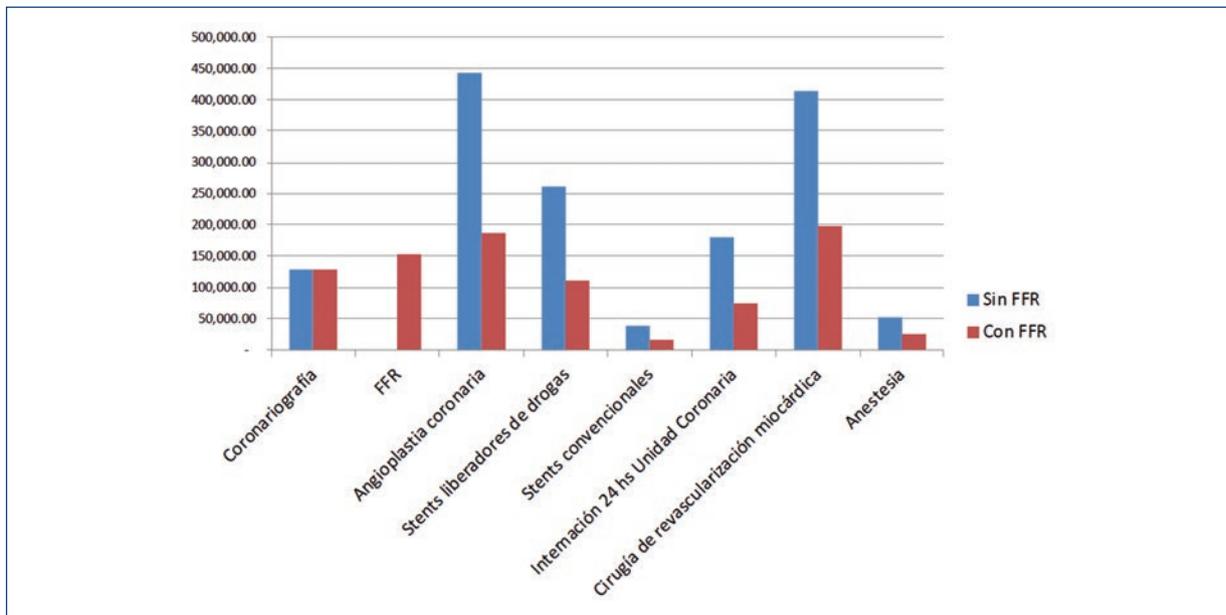


Figura 3. Diferencia en costos (expresado en dólares americanos) de acuerdo con la utilización de FFR. ATC: angioplastia transluminal coronaria; BMS: bare metal stent; CCG: cinecoronariografía; CRM: cirugía de revascularización miocárdica; DES: drug eluting stent; FFR: fracción de reserva de flujo fraccional.

diagnóstico o terapéutico, sino que se vincula con el azar.

Como fue mencionado previamente, la angiografía, a pesar de ser el estándar de referencia en la evaluación de lesiones intermedias, es un mal predictor de

lesiones generadoras de isquemia. En el presente estudio se evidenció un valor de FFR >0.80 en el 73.9% de las lesiones estudiadas, coincidente con lo reportado en la literatura. En el estudio FAME⁹, el 65% de las lesiones intermedias basadas en la estimación

visual presentaron FFR >0.80 y un 20% de las estenosis, entre 70 y 90%, no fueron responsables de un FFR <0.80.

Frecuentemente la apariencia angiográfica de las lesiones que producen isquemia es idéntica a las que no lo hacen, esto es más marcado en las lesiones moderadas¹⁹. Demostrar la presencia de isquemia resulta crucial, ya que representa el predictor más importante de eventos adversos en el seguimiento alejado⁸. Así también, se ha documentado que la angioplastia sobre lesiones no productoras de isquemia no resulta beneficiosa, e incluso puede ser perjudicial en términos de complicaciones periprocedimiento y en el seguimiento alejado, con el consecuente incremento de los costos¹⁸. La utilización de FFR en este contexto optimiza los resultados clínicos, con disminución tanto de los riesgos inherentes a los procedimientos como de los costos.

A pesar de la robusta evidencia de los beneficios de la angioplastia guiada por FFR, dicha estrategia es utilizada en Argentina en un porcentaje relativamente bajo, una de sus principales razones son sus costos. Los recursos para la medición de FFR son cubiertos en forma parcial o nula por parte del sistema de salud, lo que agrega un costo no recuperable en el presupuesto de los diversos centros de cardiología intervencionista. En contraste, los sistemas de salud realizan pagos adicionales en términos de recursos para revascularización y de estadía hospitalaria que podrían evitarse.

Nuestro análisis económico tiene limitaciones que debemos mencionar. Representa un estudio unicéntrico, el número de pacientes incluidos en el estudio es relativamente bajo y, al no ser aleatorizado, los procedimientos y costos del grupo sin FFR se obtuvieron de un cálculo efectuado basado en las tazas de uso de procedimientos y dispositivos.

El número total tanto de pacientes como de lesiones intermedias que son evaluadas sin evidencia previa de isquemia en Argentina es desconocido. Por esta razón, resulta dificultoso estimar el potencial impacto económico total en la implementación de FFR en forma generalizada.

Nuestro análisis representa la evaluación económica durante la internación. Esto sería equivalente, según algunos reportes, al 90% del costo total por paciente²⁰, aproximadamente. Algunos autores demostraron en el seguimiento al año, un ahorro que puede llegar al 30%, entre los costos totales de ambas estrategias²⁰. Esto significa un potencial ahorro adicional no evaluado en el presente trabajo.

Conclusión

La implementación rutinaria de una estrategia guiada por FFR en lesiones intermedias generó un importante cambio de conducta en términos de tratamiento, y en un grupo de pacientes que estaban planeados para revascularización determinó la implementación final de tratamiento médico en gran parte de ellos. Este cambio de conducta terapéutica supuso un claro beneficio económico sin generar perjuicios clínicos para los pacientes en el seguimiento a un año.

Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este estudio/artículo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Nabel EG, Braunwald E. A Tale of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2012;366:54-63.
2. Indicadores Básicos, 2005. Disponible en: <http://www.deis.gov.ar/>.
3. Rosamond, W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. Heart disease and stroke statistics - 2007 Update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2007;115(5):e69-171.
4. Pocock S. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: The second randomised intervention treatment of angina (RITA-2) trial. *Lancet.* 1997;350:461-8.
5. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2012;126:e354-e471.
6. Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, Zuber M, Kiowski W, Buser PT, et al. Effects of Percutaneous Coronary Interventions in Silent Ischemia. *JAMA.* 2007;297:1985-91.
7. Shaw, LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COU-RAGE) trial nuclear substudy. *Circulation.* 2008;117:1283-91.

8. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl. Cardiol.* 2004;11:171-85.
9. Tonino P, De Bruyne B, Pijls N, Siebert U, Fumiaki I, van't Veer M. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. *N Engl J Med.* 2009;360:213-24.
10. Topol E, Nissen S. Our Preoccupation With Coronary Luminology. *Circulation.* 1995;92: 2333-342.
11. Fischer JJ, Samady H, McPherson JA, Sarembock IJ, Powers ER, Gimble LW, et al. Comparison between visual assessment and quantitative angiography versus fractional flow reserve for native coronary narrowings of moderate severity. *Am J Cardiol.* 2002;90:210-5.
12. Zir L, Miller S, Dinsmore R, Gilbert J, Harthorne JW, et al. Interobserver variability in coronary angiography. *Circulation* 1976;627-32.
13. Boden W, O'Rourke R, Teo K, Hartigan P, Maron P, Kostuk W, et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2007;356:1503-16.
14. Topol EJ, Ellis SG, Cosgrove DM, Bates ER, Muller DW, Schork NJ, et al. Analysis of coronary angioplasty practice in the United States with an insurance-claims data base. *Circulation.* 1993;87:1489-97.
15. Kern MJ, Donohue TJ, Aguirre FV, Bach RG, Caracciolo EA, Wolford T, et al. Clinical outcome of deferring angioplasty in patients with normal translesional pressure-flow velocity measurements. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:178-87.
16. Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis. *Clin. Guidel. [CG95]*
17. Lima RS, Watson DD, Goode AR, Siadaty MS, Ragosta M, Beller GA, et al. Incremental value of combined perfusion and function over perfusion alone by gated SPECT myocardial perfusion imaging for detection of severe three-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:64-70.
18. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, et al. Percutaneous Coronary Intervention of Functionally Nonsignificant Stenosis. 5-Year Follow-Up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:2105-11.
19. Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, de Muinck ED, Hoorntje JC, Escaned J, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: A randomized trial. *Circulation.* 2001;103:2928-34.
20. Fearon WF, Bornschein B, Tonino PA, Gothe RM, Bruyne BD, Pijls NH, et al. Economic evaluation of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. *Circulation.* 2010;122:2545-50.

Validación prospectiva multicéntrica del EuroSCORE II en Argentina

Multicenter prospective validation of the EuroSCORE II in Argentina

Raúl A. Borracci^{1,2*}, Miguel Rubio¹, Julio Baldi-Jr¹, Julio C. Giorgini² y Claudio C. Higa²

¹Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires; ²Servicio de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Deutsches Hospital, Buenos Aires, Argentina

Resumen

Objetivo: Validar, en forma prospectiva y en múltiples centros, la precisión y utilidad clínica del European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II (EuroSCORE II) para predecir la mortalidad operatoria de la cirugía cardíaca en centros de Argentina. **Método:** Entre enero de 2012 y febrero de 2018 se incluyeron en forma prospectiva 2,000 pacientes consecutivos que fueron sometidos a cirugía cardíaca en diferentes centros de Argentina. El punto final fue mortalidad hospitalaria por cualquier causa. La discriminación, calibración, precisión y utilidad clínica del EuroSCORE II se evaluaron en la cohorte global y en los diferentes tipos de cirugías, basándose en las curvas Receiver Operating Characteristics (ROC), bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow, razón de mortalidad observada/esperada, índice de Shannon y curvas de decisión. **Resultados:** El área ROC del EuroSCORE II estuvo entre 0.73 y 0.80 para todo tipo de cirugía, y el valor más bajo fue para la cirugía coronaria. La mortalidad observada y esperada fue 4.3 y 3.0%, respectivamente ($p = 0.034$). El análisis de la curva de decisión demostró un beneficio neto positivo para los umbrales por debajo de 0.24 para todo tipo de cirugía. **Conclusiones:** El EuroSCORE II tuvo un desempeño adecuado en términos de discriminación y calibración para todos los tipos de cirugía, aunque algo inferior para la cirugía coronaria. Si bien en términos generales subestimó el riesgo en los grupos de riesgo intermedio, el comportamiento global fue aceptable. El EuroSCORE II podría considerarse una opción de modelo genérico y actualizado de estratificación del riesgo operatorio para predecir la mortalidad hospitalaria de la cirugía cardíaca en nuestro contexto.

Palabras clave: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II. Validación. Riesgo. Análisis de curvas de decisión. Procedimientos quirúrgicos cardíacos. Argentina.

Abstract

Objective: To validate prospectively in multiple centers, the accuracy and clinical utility of the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE II) to predict the operative mortality of cardiac surgery in Argentina. **Methods:** Between January 2012 and February 2018, 2,000 consecutive adult patients who underwent cardiac surgery in different centers in Argentina were prospectively included. The end-point was in-hospital all-cause mortality. Discrimination, calibration, precision and

Correspondencia:

*Raúl A. Borracci

La Pampa, 3030

C.P. 1428, Buenos Aires, Argentina

E-mail: raborracci@gmail.com

Fecha de recepción: 06-02-2019

Fecha de aceptación: 14-03-2019

DOI: 10.24875/ACM.19000059

Disponible en internet: 06-05-2019

Arch Cardiol Mex. 2019;89(4):315-323

www.archivoscardiologia.com

1405-9940/© 2019 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

clinical utility of the EuroSCORE II were evaluated in the global cohort and in the different types of surgeries, based on ROC (Receiver Operating Characteristics) curves, Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test, observed/expected mortality ratio, Shannon index and decision curves analysis. **Results:** ROC area of the EuroSCORE II was between 0.73 and 0.80 for all types of surgery, being the lowest value for coronary surgery. The observed and expected mortality was 4.3% and 3.0%, respectively ($p = 0.034$). The decision curve analysis showed a positive net benefit for all thresholds below 0.24, considering all type of surgeries. **Conclusion:** The EuroSCORE II showed an adequate performance in terms of discrimination and calibration for all types of surgery, although somewhat inferior for coronary surgery. Though in general terms this model underestimated the risk in intermediate risk groups, its overall performance was acceptable. The EuroSCORE II could be considered an optional updated generic model of operative risk stratification to predict in-hospital mortality after cardiac surgery in our context.

Key words: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II. Validation. Risk. Decision curve analysis. Cardiac surgical procedures. Argentina.

Introducción

Los modelos de estratificación por riesgo en cirugía cardíaca cumplen dos funciones principales. Por un lado, colaboran en la toma de decisiones terapéuticas de acuerdo al riesgo preoperatorio de mortalidad esperada con la cirugía; y por otro, ayudan en el control de calidad de los resultados quirúrgicos de un servicio¹. Aunque existen múltiples modelos de puntuación por riesgo que pueden desarrollarse con datos locales, el uso de un *score* validado mundialmente permite comparar los resultados propios con un estándar internacional común.

La implementación efectiva de un *score* internacional requiere validar su precisión en términos de discriminación y calibración en la muestra local en la que va a ser aplicada. El European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE II) es un sistema de puntuación que se ha validado varias veces en otros países y que reemplazó y ajustó a las antiguas versiones aditiva y logística del EuroSCORE original². Tres metaanálisis demostraron que, a pesar de la heterogeneidad de los estudios, el EuroSCORE II muestra un buen desempeño global para predecir la mortalidad operatoria; aunque serían necesarias nuevas validaciones prospectivas en otras poblaciones de pacientes³⁻⁵.

También se han señalado algunas inconsistencias de este modelo. Dado que existiría una variación estacional anual de la mortalidad asociada a la cirugía cardíaca, el reclutamiento de datos del EuroSCORE II solo en la primavera-verano del hemisferio norte podría haber introducido un sesgo en la precisión del modelo⁶. Otros autores han criticado la calidad de la calibración del EuroSCORE II, basada solamente en el estadístico de Hosmer-Lemeshow^{7,8}; así como también, algunos aspectos del diseño en cuanto al desarrollo y la validación del modelo⁹. Otros estudios señalaron que este

modelo podría subestimar el riesgo de mortalidad en pacientes de alto riesgo y en aquellos sometidos a cirugía combinada¹⁰. También el EuroSCORE II parece subestimar la mortalidad de la cirugía de la endocarditis¹¹ y, en algunas poblaciones europeas en particular, no estima mejor la mortalidad que las versiones anteriores¹². Sin embargo, muchas de estas críticas fueron realizadas poco tiempo después de presentado el modelo, y suavizadas en los últimos años a medida que aparecieron las validaciones prospectivas externas.

El objetivo de este estudio fue validar en forma prospectiva y en múltiples centros, la precisión y utilidad clínica del EuroSCORE II para predecir la mortalidad operatoria de la cirugía cardíaca en centros de Argentina.

Métodos

Este estudio incluyó una serie prospectiva y consecutiva de 2,000 pacientes adultos que fueron sometidos a cirugía cardíaca en el Hospital de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires y sus hospitales y clínicas asociadas, entre enero de 2012 y febrero de 2018. Se incluyeron todos los tipos de cirugía, excepto disección aórtica aguda, trasplante e implante valvular aórtico transcatóter. Los datos clínicos y de laboratorio basales y operatorios se recogieron en forma prospectiva en una base de datos *ad hoc*, que incluía las variables necesarias para estimar el riesgo de mortalidad quirúrgica basándose en el EuroSCORE II. Se adoptaron todas las definiciones propuestas por dicho modelo de estratificación del riesgo, y el puntaje para cada paciente se determinó con una calculadora interactiva en línea (<http://www.euroscore.org/calc.html>). En la base de datos computarizada se agregó información adicional sobre otros factores de riesgo, comorbilidades, complicaciones operatorias mayores y mortalidad hospitalaria. El punto final evaluado fue la mortalidad

hospitalaria por cualquier causa. La discriminación y precisión del EuroSCORE II se evaluaron en la cohorte global y en los diferentes tipos de cirugías realizadas.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar (DE) y la distribución de frecuencias de los puntajes se complementó con el rango intercuartílico (RIC). Se utilizó la prueba de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov para analizar la normalidad de las distribuciones. El cociente de la mortalidad observada sobre la esperada se comparó mediante la prueba χ^2 o la prueba de probabilidad exacta de Fisher para dos colas, y se representó en un gráfico de validación clínica del modelo, separado por grupos de riesgo¹³. La calibración del modelo se evaluó con la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow (HL), y el área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristics*), con su intervalo de confianza (IC) del 95%, se usó para estimar la capacidad de discriminación del EuroSCORE II en la predicción de la mortalidad hospitalaria. La precisión del EuroSCORE II también se determinó basándose en el modelo de la teoría de la información, teniendo en cuenta la estimación del riesgo y la presencia o no del suceso muerte (índice de Shannon)¹⁴. Finalmente, se calculó el beneficio neto del EuroSCORE II para predecir la mortalidad hospitalaria, basándose en el análisis de la curva de decisión¹⁵. La construcción de la curva de decisión se realizó con una planilla de cálculo en Microsoft Excel®, y el resto del análisis estadístico se realizó con SPSS Statistics para Windows, Versión 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

El estudio se realizó siguiendo las recomendaciones para estudios de investigación en seres humanos y las normas legales vigentes. Se implementaron medidas para proteger la confidencialidad de toda la información de acuerdo con la ley Argentina 25,326 de protección de datos personales. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Revisor de cada institución participante.

Resultados

En la [tabla 1](#) se resumen las características basales de la población estudiada. La distribución de los valores del EuroSCORE II para toda la población de pacientes se muestra en la [figura 1 A](#), donde se observa una marcada asimetría a la derecha, con una mediana de 1.44% (RIC: 0.85-2.72%). Por su parte, la

Tabla 1. Características basales de la población

Variables	N (%)
<i>Preoperatorias e intraoperatorias</i>	
Edad (media \pm DE) (rango)	66.5 \pm 10.7 (20-92) años
Sexo masculino	1429 (71.5)
Diabetes dependiente de la insulina	52 (2.6)
Diabetes no dependiente de la insulina	386 (19.3)
Insuficiencia cardíaca	95 (4.8)
Accidente cerebrovascular	70 (3.5)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	112 (5.6)
Arteriopatía periférica	46 (2.3)
Díalisis	16 (0.8)
Angina inestable*†	17 (1.7)
Infarto de miocardio reciente (< 60 días)†	47 (4.7)
Endocarditis activa	57 (2.9)
Cirugía cardíaca previa	29 (1.5)
Disfunción moderada/severa del VI	620 (31.0)
<i>Tipo de cirugía</i>	
Coronario	999 (50.0)
Valvular aórtico	415 (20.7)
Valvular mitral	120 (6.0)
Combinado	206 (10.3)
Miscelánea‡	260 (13.0)
Cirugía de urgencia/emergencia	298 (14.9)
Cirugía coronaria sin bomba†	283 (28.3)
Uso de al menos una arteria mamaria†	954 (95.5)
Tiempo de CEC (media \pm DE)	64.6 \pm 16.0 min
<i>Postoperatorias</i>	
Mortalidad hospitalaria	85 (4.3)
Extubación en quirófano (<i>ultra-fasttrack</i>)	1362 (68.1)
<i>Complicaciones mayores</i>	
Reoperación por sangrado	31 (1.6)
Infarto tipo Q†	18 (1.8)
Bajo gasto cardíaco	51 (2.6)
Ventilación mecánica prolongada (> 48 h)	34 (1.7)
Accidente cerebrovascular	16 (0.8)
Díalisis <i>de novo</i>	21 (1.1)
Infección esternal profunda	24 (1.2)

*Definida como necesidad de nitratos intravenosos al momento de la cirugía.

†Calculado exclusivamente para la cirugía coronaria (n = 999).

‡Miscelánea incluye neoplasias cardíacas, aneurisma ventricular y de aorta ascendente, complicaciones mecánicas del infarto y congénitas del adulto.

CEC: circulación extracorpórea; DE: desviación estándar; VI: ventrículo izquierdo.

curva ROC de la [figura 1 B](#) demuestra un área de 0.80, con una buena discriminación global del modelo para toda la cohorte, así como también, una adecuada calibración (HL $p = 0.178$). El desempeño del EuroSCORE II para cada tipo de cirugía en términos de capacidad predictiva se muestra en la [figura 2](#). La posición de cada burbuja en el gráfico depende del balance entre la calibración del modelo y el poder discriminatorio evaluado con el área ROC. Se observa que el EuroSCORE II presenta una calibración adecuada para cualquier tipo de cirugía con todos los valores de HL $\chi^2 < 15.0$, y una discriminación que varía entre 0.73 y 0.82.

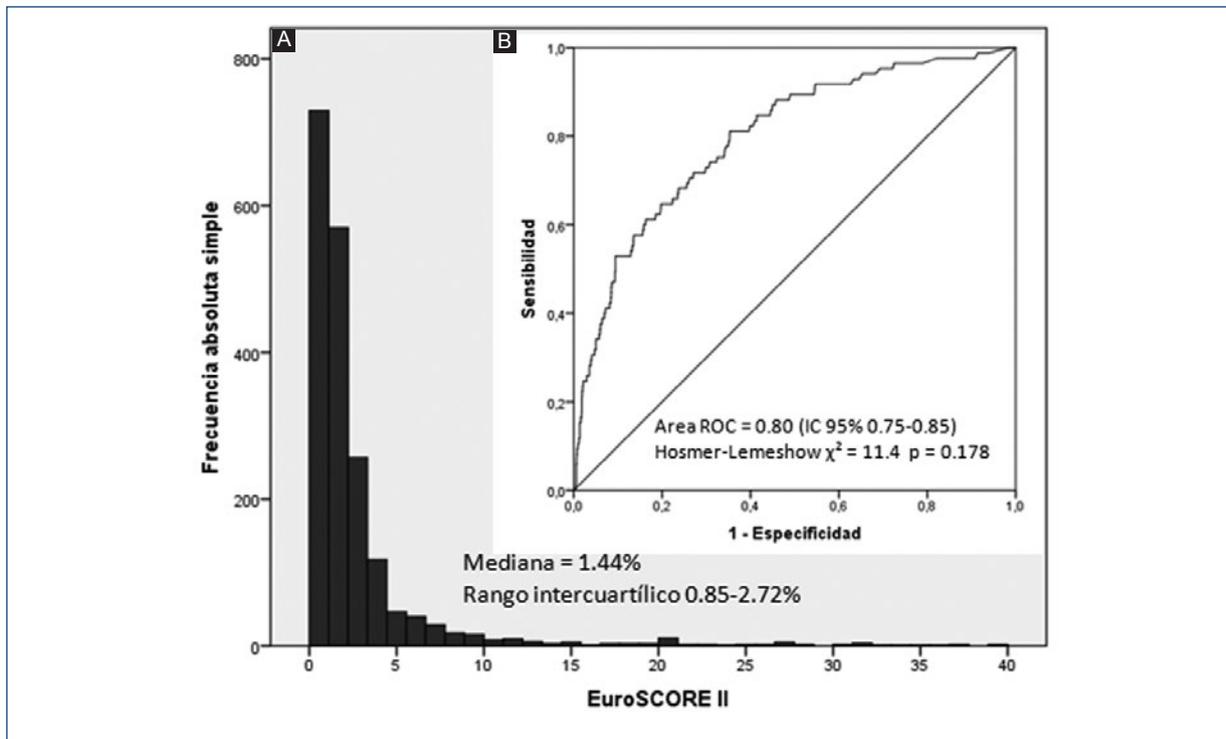


Figura 1. A: Histograma de la distribución de los valores del EuroSCORE II para toda la población de pacientes. Se observa una marcada asimetría a la derecha. **B:** Área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristics*) del desempeño del EuroSCORE II para toda la población de pacientes.

En la [figura 3 A](#) se compara la mortalidad hospitalaria observada versus la esperada para todo tipo de cirugía. La razón observada/esperada varió entre 1.0 y 2.1 de acuerdo al grupo de riesgo analizado. En el gráfico de validación clínica del modelo se observa que el EuroSCORE II subestimó el riesgo en los pacientes con riesgos intermedio y alto, pero no los de los extremos de la distribución. De la misma manera, el índice de precisión de Shannon disminuyó desde 0.99 hasta 0.76 a medida que se avanzaba hacia los grupos de mayor riesgo ([Fig. 3 B](#)), lo que indica una reducción de la precisión del modelo. La mortalidad observada y esperada para toda la muestra fue de 4.3 y 3.0%, respectivamente; con una relación observada/esperada de 1.4 ($p = 0.034$). Los datos crudos de la mortalidad observada y esperada separados por grupos de riesgo, así como su comparación estadística, se resumen en la [tabla 2](#). Las complicaciones mayores observadas se presentan al final de la [tabla 1](#).

La utilidad clínica del EuroSCORE II para predecir la mortalidad hospitalaria se analizó con las curvas de decisión de la [figura 4](#), en términos de beneficio neto. Los resultados se presentan con el umbral de

probabilidad en la abscisa (el riesgo de mortalidad operatoria más allá del cual la decisión es no operar al paciente), y los beneficios predichos por el EuroSCORE II en la ordenada, para cada tipo de cirugía.

Discusión

El EuroSCORE original comenzó a usarse en 1999 con sus dos modelos, aditivo y logístico, para estratificar el riesgo operatorio de la cirugía cardíaca, y ha sido ampliamente validado en todo el mundo^{16,17}. A medida que mejoraron los cuidados operatorios y se redujo la mortalidad hospitalaria, el EuroSCORE comenzó a sobrestimar el riesgo quirúrgico¹⁸. Su modelo sucesor es el EuroSCORE II, que apareció en 2012 y en la actualidad sigue un proceso de validación externa en poblaciones distintas a las que fue desarrollado el modelo¹⁹.

En el estudio actual de validación, el EuroSCORE II tuvo un desempeño global adecuado en términos de discriminación y calibración para predecir la mortalidad inmediata de la cirugía cardíaca en esta cohorte. En particular, la capacidad predictiva fue mejor en los pacientes sometidos a cirugía valvular o combinada, que en los operados de revascularización miocárdica

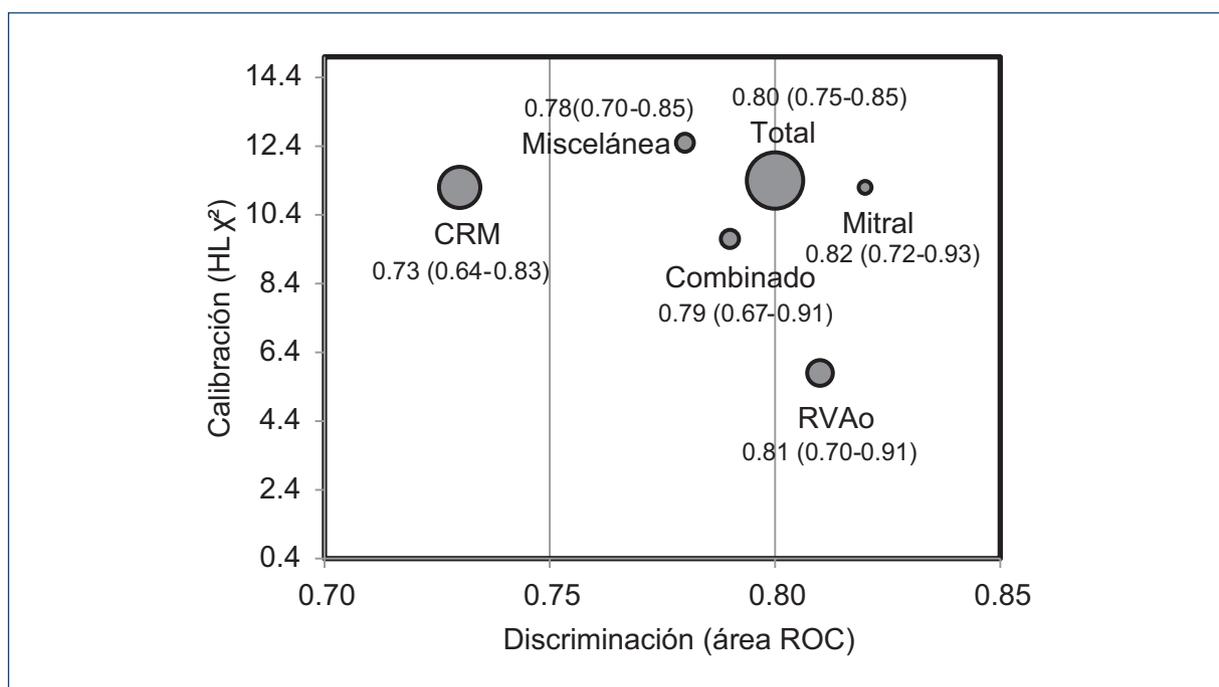


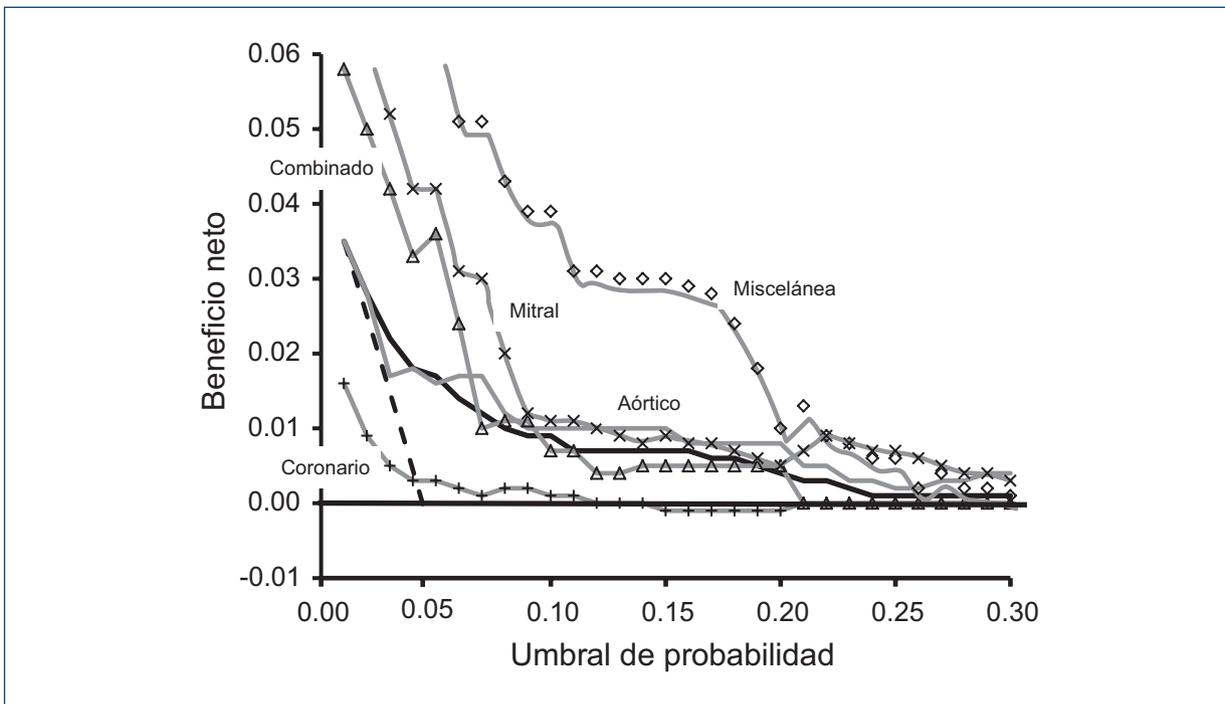
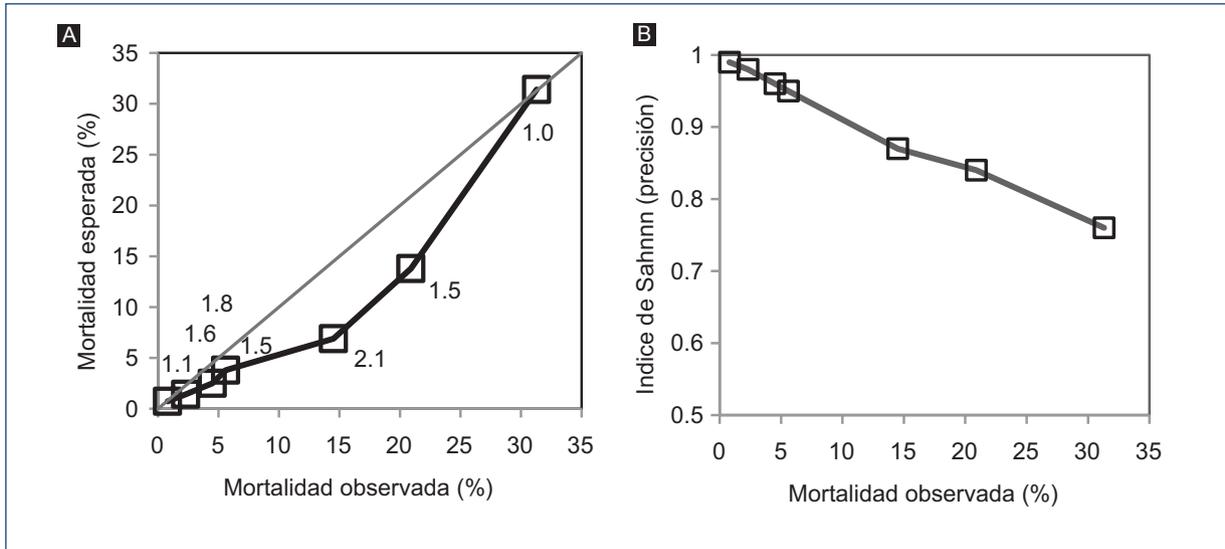
Figura 2. Desempeño del EuroSCORE II para cada tipo de cirugía, en términos de capacidad predictiva. La posición de cada burbuja en el gráfico depende del balance entre la calibración del EuroSCORE II, calculado con el estadístico ch^2 de Hosmer-Lemeshow ($HL\chi^2$), y el poder discriminatorio evaluado con el área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristics*). La precisión del EuroSCORE II aumenta de arriba abajo y de izquierda a derecha. El tamaño de los círculos es proporcional al tamaño de la muestra de cada grupo. El umbral de 0.05 para los valores de calibración se halla fuera del gráfico en $HL\chi^2 = 15.0$. Los valores entre paréntesis corresponden a los intervalos de confianza de las áreas ROC. CRM: cirugía de revascularización miocárdica; RVAo: reemplazo valvular aórtico.

Tabla 2. Mortalidad observada y esperada separada por grupos de riesgo

Grupos de riesgo	N	Decesos	Mortalidad observada (O)	Mortalidad esperada (E)	O:E	p
0 a 1	666	5	0.8%	0.7%	1.1	1.000
1 a 2	628	14	2.2%	1.4%	1.6	0.293
2 a 3	292	13	4.5%	2.5%	1.8	0.172
3 a 5	198	11	5.6%	3.8%	1.5	0.481
5 a 10	124	18	14.5%	6.9%	2.1	0.066
10 a 20	44	9	20.5%	13.8%	1.5	0.395
> 20	48	15	31.3%	31.4%	1.0	1.000
Total	2000	85	4.3%	3.0%	1.4	0.034

aislada. La validación clínica del modelo, basada en la relación de la mortalidad observada/esperada y el índice de Shannon, demostró que el sistema se comportó mejor en los grupos de pacientes con riesgo más bajo y más alto, mientras que subestimó el riesgo en los grupos intermedios.

En una publicación previa, se validó el EuroSCORE II en una cohorte de 503 pacientes²⁰, mientras que en esta ocasión se amplió la muestra a 2,000 pacientes y se incluyeron más centros asistenciales. Comparativamente, la serie actual corroboró el mejor desempeño del score en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca



no coronaria. Desde su introducción en la práctica clínica, el EuroSCORE II fue evaluado en más de 50 estudios con diferentes resultados. El metaanálisis de Guida, et al.³, que incluyó 22 estudios, mostró una discriminación global de 0.79, similar a la de nuestro estudio. Las publicaciones más recientes, no incluidas aún en una revisión sistemática, son algunas de las siguientes: Irán²¹, China^{22,23}, Grecia²⁴, España^{25,26}, India²⁷, EE.UU.^{28,29} y Países Bajos³⁰, con áreas ROC que varían entre 0.67 y 0.87.

La comparación de la mortalidad observada en el ámbito local con los mismos resultados internacionales es importante para establecer patrones de calidad y mejoramiento continuo. Por ejemplo, la mortalidad global para todo tipo de cirugía en nuestro estudio fue de 4.3%; mientras que en poblaciones comparables del Reino Unido y de los Países Bajos que emplearon también el EuroSCORE II, la misma tasa de mortalidad fue de 3.0% y 2.7%, respectivamente^{31,32}.

En particular, en nuestro estudio, el EuroSCORE II mostró un buen desempeño para predecir el riesgo del reemplazo valvular aórtico. Aunque sería esperable que este modelo pudiera servir para evaluar también el implante valvular percutáneo, un metaanálisis reciente demostró que el EuroSCORE II alcanzó un poder discriminativo de solo 0.62 con el método endovascular³³. En el metaanálisis de Biancari, et al.⁴, que evaluó exclusivamente el desempeño del EuroSCORE II en el reemplazo valvular aórtico, el área ROC hallada fue de 0.73. Por su parte, Carosella, et al.³⁴ encontraron que un puntaje local, el ArgenSCORE, mostró un mejor poder discriminativo (área ROC = 0.82) que el EuroSCORE II (área ROC = 0.76), cuando compararon los resultados del reemplazo valvular aórtico quirúrgico. En un estudio publicado en 2011, el área ROC del ArgenSCORE fue de 0.80 (0.75-0.85) para todo tipo de cirugía, similar a la hallada en nuestro estudio actual basado en el EuroSCORE II y realizado casi una década después³⁵. De todas formas, por tratarse de un *score* internacional, el EuroSCORE II permitiría la comparación de los resultados locales con los estándares mundiales de calidad, y evitaría así el sesgo de comparación con puntajes desarrollados para uso exclusivamente local.

La variación de la mortalidad quirúrgica entre centros y cirujanos suele ser amplia, y debería tenerse en cuenta al usar cualquier modelo de estratificación del riesgo; por ello, se ha sugerido realizar un ajuste del riesgo predicho por el EuroSCORE II con el llamado Risk-adjusted mortality ratio (RAMR)^{36,37}. El RAMR es un índice

individual para cada centro o cirujano, que corresponde al cociente entre la mortalidad observada sobre la esperada del conjunto de pacientes. En nuestro estudio, este cociente fue 1.4; por lo tanto, para obtener el riesgo esperado real se multiplica este índice por la mortalidad predicha por el EuroSCORE II. Por ejemplo, si el riesgo esperado de mortalidad de un paciente es del 5%, el riesgo real corregido será del 7%.

Cada vez es más frecuente incluir en la evaluación de la utilidad clínica de un modelo un análisis de curvas de decisión. La calibración y la discriminación son aspectos importantes de un modelo de predicción, pero no evalúan la habilidad para tomar mejores decisiones con o sin el uso del modelo. La suma de la sensibilidad y la especificidad basada en el índice de Youden es un indicador promedio de la utilidad de un modelo, pero ignora el peso relativo de los verdaderos y falsos positivos. Recientemente, se ha propuesto el cálculo del beneficio neto basado en diferentes umbrales de decisión para clasificar los pacientes que se beneficiarían o no con el tratamiento. Este análisis compara los riesgos y beneficios de una decisión, calculando la suma ponderada de los casos verdaderos positivos menos los falsos positivos. Según se observa en la **figura 4**, a partir de un umbral de 0.24, el beneficio de tratar un paciente es prácticamente cero, de acuerdo al riesgo esperado calculado con el EuroSCORE II para todo tipo de cirugía.

Al observar la subestimación que hizo el EuroSCORE II en nuestros pacientes de riesgo intermedio se plantean tres interpretaciones posibles: la del comportamiento inadecuado del modelo, la de un pobre desempeño de los cirujanos en ese estrato de riesgo, o ambas a la vez. Cuando se comparan los datos del estudio actual con los resultados hospitalarios de la cirugía valvular aórtica, sola o combinada, en pacientes con riesgo intermedio (EuroSCORE II o STS entre 4 y 7%) realizada en otros dos centros de referencia del país, se observó una menor mortalidad global con respecto a nuestros resultados comunicados en un estudio previo³⁸⁻⁴⁰. Esta observación apoyaría al menos la segunda interpretación sobre la validez del EuroSCORE II en pacientes con riesgo intermedio de nuestra muestra.

Una de las principales fortalezas de nuestro estudio es que los datos fueron recolectados en forma prospectiva desde la implementación del EuroSCORE II, y su utilidad clínica fue analizada con un modelo de curva de decisión. Por su lado, una posible limitación de nuestra cohorte es que casi el 90% de los

pacientes presentaban un riesgo menor o igual a 5%, hecho que podría sesgar el desempeño global del *score*, dado que su comportamiento parece ser mejor en los pacientes con riesgo más bajo. Además, el tamaño de la muestra para algunas categorías o grupos de riesgo podría ser demasiado pequeño para demostrar diferencias estadísticas con respecto a la mortalidad esperada en dicha categoría. Otra limitación es que aunque se trata de una cohorte grande de pacientes de varios centros, la muestra no representa toda la población sometida a cirugía cardíaca en Argentina. Con respecto al buen desempeño del EuroSCORE II en los casos de bajo riesgo, esto podría deberse a que estos pacientes con menos comorbilidades requerirían menor soporte tecnológico de cuidado postoperatorio, lo que suele ser una limitante en los países en desarrollo. En cambio, en los pacientes con riesgo mayor, el desempeño quirúrgico propiamente dicho sería proporcionalmente menos importante que el cuidado postoperatorio. En relación con el buen desempeño del EuroSCORE II en los pacientes con riesgo muy alto, esta observación podría estar sesgada por el pequeño tamaño de la muestra en este estrato ($n = 15$).

Conclusiones

El EuroSCORE II tuvo un desempeño adecuado en términos de discriminación y calibración para todos los tipos de cirugía, aunque algo inferior para la cirugía coronaria. Si bien en términos generales subestimó el riesgo en los grupos de riesgo intermedio, el comportamiento global fue aceptable. El análisis de la curva de decisión para todo tipo de cirugía demostró un beneficio neto positivo para todos los umbrales por debajo de 0.24. El EuroSCORE II podría considerarse una opción de modelo genérico y actualizado de estratificación del riesgo operatorio para predecir la mortalidad hospitalaria de la cirugía cardíaca en nuestro contexto.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses con respecto a este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes

Bibliografía

- Borracci RA, Arribalzaga EB. Fuzzy logic-based model to stratify cardiac surgery risk. *Rev Argent Cardiol.* 2015;83:304-11.
- Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012; 41:734-44.
- Guida P, Mastro F, Scarscia G, Whitlock R, Paparella D. Performance of the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II: a meta-analysis of 22 studies involving 145,592 cardiac surgery procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148:3049-57.
- Biancari F, Juvonen T, Onorati F, Faggian G, Heikkinen J, Airaksinen J, et al. Meta-analysis on the performance of the EuroSCORE II and the Society of Thoracic Surgeons Scores in patients undergoing aortic valve replacement. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28:1533-9.
- Sullivan PG, Wallach JD, Ioannidis JP. Meta-Analysis Comparing Established Risk Prediction Models (EuroSCORE II, STS Score, and ACEF Score) for Perioperative Mortality During Cardiac Surgery. *Am J Cardiol.* 2016;118:1574-82.
- Poullis M, Fabri B, Pullan M, Chalmers J. Sampling time error in EuroSCORE II. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;14:640-1.
- Collins GS, Altman DG. Calibration of EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43:654.
- Hickey GL, Bridgewater B. How well calibrated is EuroSCORE II? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43:208.
- Collins GS, Altman DG. Design flaws in EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013; 43:871.
- Spiliopoulos K, Bagiatis V, Deutsch O, Kemkes BM, Antonopoulos N, Karangelis D, et al. Performance of EuroSCORE II compared to EuroSCORE I in predicting operative and mid-term mortality of patients from a single center after combined coronary artery bypass grafting and aortic valve replacement. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;62:103-11.
- Patrat-Delon S, Rouxel A, Gacouin A, Revest M, Flécher E, Fouquet O, et al. EuroSCORE II underestimates mortality after cardiac surgery for infective endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49:944-51.
- Janikowski K, Morawiec R, Jegier B, Jaszewski R, Lelonek M. EuroSCORE II does not show better accuracy nor predictive power in comparison to original EuroSCORE: a single-centre study. *Kardiol Pol.* 2016;74:469-75.
- Steyerberg EW, Vergouwe Y. Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation. *Eur Heart J.* 2014;35:1925-31.
- Borracci RA, Tajer CD. Aplicación de la teoría de la información a la investigación clínica. *Rev Argent Cardiol.* 2006;74:483-6.
- Vickers AJ, Elkin EB. Decision curve analysis: a novel method for evaluating prediction models. *Med Decis Mak.* 2006;26:565-74.
- Nashef SA, Roques F, Michel P. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16:9-13.
- Borracci RA, Rubio M, Baldi J (Jr), Arribalzaga EB, Poveda Camargo RL. Cardiac surgery stratified by EuroSCORE. Long-term survival. *Medicina (Buenos Aires).* 2013;73:438-42.
- Parolari A, Pesce LL, Trezzi M, Loardi C, Kassem S, Brambillasca C, et al. Performance of EuroSCORE in CABG and off-pump coronary artery bypass grafting: single institution experience and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2009;30:297-304.
- Collins GS, Altman DG. Design flaws in EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43:871.
- Borracci RA, Rubio M, Celano L, Ingino CA, Allende NG, Ahuad Guerrero RA. Prospective validation of EuroSCORE II in patients undergoing cardiac surgery in Argentinean centres. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;18:539-43.
- Atashi A, Amini S, Tashnizi MA, Moeinipour AA, Aazami MH, Tohidnezhad F, et al. External Validation of European System for Cardiac

- Operative Risk Evaluation II (EuroSCORE II) for Risk Prioritization in an Iranian Population. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2018;33:40-6.
22. Shen L, Chen X, Gu J, Xue S. Validation of EuroSCORE II in Chinese Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. *Heart Surg Forum.* 2018;21:E036-9.
 23. Ma X, Wang Y, Shan L, Cang Z, Gu C, Qu N, et al. Validation of SinoSCORE for isolated CABG operation in East China. *Sci Rep.* 2017;7:16806.
 24. Stavridis G, Panaretos D, Kadda O, Panagiotakos DB. Validation of the EuroSCORE II in a Greek Cardiac Surgical Population: A Prospective Study. *Open Cardiovasc Med J.* 2017;11: 94-101.
 25. Mateos-Pañero B, Sánchez-Casado M, Castaño-Moreira B, Paredes-Astillero I, López-Almodóvar LF, Bustos-Molina F. Assessment of Euroscore and SAPS III as hospital mortality predicted in cardiac surgery. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2017;64:273-81.
 26. García-Valentín A, Mestres CA, Bernabeu E, Bahamonde JA, Martín I, Rueda C, et al. Validation and quality measurements for EuroSCORE and EuroSCORE II in the Spanish cardiac surgical population: a prospective, multicentre study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49:399-405.
 27. Pillai BS, Baloria KA, Selot N. Validation of the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation-II model in an urban Indian population and comparison with three other risk scoring systems. *Ann Card Anaesth.* 2015;18:335-42.
 28. Osnabrugge RL, Speir AM, Head SJ, Fonner CE, Fonner E, Kappetein AP, et al. Performance of EuroSCORE II in a large US database: implications for transcatheter aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46:400-8; discussion 408.
 29. Hernández-Vaquero D, Díaz R, Meana B, Morís C. External validation of the EuroSCORE II risk stratification model in the USA. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;48:177.
 30. Hogervorst EK, Rosseel PMJ, van de Watering LMG, Brand A, Bentala M, van der Meer BJM, et al. Prospective validation of the EuroSCORE II risk model in a single Dutch cardiac surgery centre. *Neth Heart J.* 2018;26(11):540-51.
 31. Bridgewater B, Hickey GL, Cooper G, Deanfield J, Roxburgh J; Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland; National Institute for Clinical Outcomes Research, UCL. Publishing cardiac surgery mortality rates: lessons for other specialties. *BMJ.* 2013;346:f1139.
 32. Siregar S, Groenwold RH, Versteegh MI, Takkenberg JJ, Bots ML, van der Graaf Y, et al. Data Resource Profile: adult cardiac surgery database of the Netherlands Association for Cardio-Thoracic Surgery. *Int J Epidemiol.* 2013;42:142-9.
 33. Wang TKM, Wang MTM, Gamble GD, Webster M, Ruygrok PN. Performance of contemporary surgical risk scores for transcatheter aortic valve implantation: A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;236:350-5.
 34. Carosella VC, Mastantuono C, Golovonevsky V, Cohen V, Grancelli H, Rodríguez W, et al. Prospective and Multicentric Validation of the ArgenSCORE in Aortic Valve Replacement Surgery. Comparison with the EuroSCORE I and the EuroSCORE II. *Rev Argent Cardiol.* 2014;82:6-12.
 35. Carosella VC, Grancelli H, Rodríguez W, Sellanes M, Cáceres M, Cohen Arazi H, et al. External and Temporal Validation 10 Years after the Development of the First Latin-American Risk Stratification Score for Cardiac Surgery (ArgenSCORE). *Rev Argent Cardiol.* 2011;79:500-7.
 36. García-Villarreal OA. EuroSCORE II. Cómo se usa en la práctica diaria. *Rev Mex Cardiol.* 2014;25:50-51.
 37. García-Villarreal OA: Risk-adjusted mortality ratio for EuroSCORE II in everyday clinical practice. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;18:450.
 38. Navia D, Piccinini F, Vranvic M, Camporotondo M, Espinoza J, Simonetto B, et al. Early and Long-term Outcomes of Aortic Valve Replacement Surgery in Low- and Intermediate-risk Patients. *Rev Argent Cardiol.* 2018;86:190-5.
 39. Fortunato GA, Marenquino RG, Cirio S, Rossi E, Domenech A, Kotowicz V. Aortic Valve Replacement in Intermediate Risk Patients: Surgical Outcomes. *Rev Argent Cardiol.* 2018;86:114-7.
 40. Borracci RA, Rubio M, Baldi J Jr, Ahuad Guerrero RA, Mauro V, Ingino CA. In-hospital Outcomes of Surgical Aortic Valve Replacement: The Benchmark for Transcatheter Valve Implant. *Rev Argent Cardiol.* 2018;86:196-9.

Association of CYP2C19*2 polymorphism with clopidogrel resistance among patients with high cardiovascular risk in Northeastern Mexico

Asociación del polimorfismo CYP2C19*2 con resistencia a clopidogrel en pacientes con alto riesgo cardiovascular en el noreste de México

Félix R. Cedillo-Salazar¹, Lizeth Martínez-Jacobo^{2*}, Yadira X. Pérez-Páramo³, Ricardo Cerda-Flores⁴, Laura E. Martínez⁵, José C. Jaime-Pérez⁶, María G. Moreno-Treviño², Edelmiro Pérez-Rodríguez⁷, Francisco J. Bosques-Padilla⁸, Montserrat Cedillo-Avila¹, María A. Cedillo-Avila⁹ y Michelle Zamudio-Osuna⁵

¹Cardiology Service, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Faculty of Medicine, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey; ²Department of Basic Sciences, Vice-Rectorcy of Health Sciences, Universidad de Monterrey, San Pedro Garza García, Nuevo León, Mexico; ³College of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Washington State University, Spokane, Washington, USA; ⁴Faculty of Nursing; ⁵Department of Genetics; ⁶Hematology Service; ⁷General Surgery Service, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"; ⁸Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Universidad Autónoma de Nuevo León; ⁹Escuela de Medicina, Universidad Del Valle de México, Monterrey, Nuevo León, Mexico

Abstract

Objective: Oral antiplatelet drugs are a key to modern pharmacotherapy in cardiovascular atherothrombotic diseases. Clopidogrel (CLO) constitutes the main preventive treatment of atherothrombosis. However, a considerable inter-individual variation in CLO response has been documented, resulting in suboptimal therapy and an increased risk of recurrent adverse effects in some patients. The enzyme CYP2C19 has been reported to be the CYP isoform that activates CLO to its active metabolite. Several single nucleotide polymorphisms in the CYP2C19 gene have been identified as strong predictors of CLO-impaired pharmacological response. At least 16 variants have been associated with changes in CYP2C19 activity. **Materials and Methods:** The following research was composed of a total of 102 subjects with high cardiovascular risk in the northeast of Mexico, with a maintenance dose of 75 mg of CLO per day. The platelet reactivity was measured with VerifyNow P2Y12 assay, while the presence of CYP2C19*2 was identified by real-time polymerase chain reaction. **Results:** Patients were categorized by CYP2C19 metabolizer status based on *2 genotypes using the common consensus star allele nomenclature as normal metabolizer (G/G), intermediate metabolizer (G/A), and poor metabolizer (A/A), respectively. The phenotype frequency for CYP2C19*2 was 74.5% (G/G), 21.6% (G/A), and 3.9% (A/A). The subjects with the A allele presented

Correspondencia:

*Lizeth Martínez Jacobo

Department of Basic Sciences
Vice-Rectorcy of Health Sciences
Universidad de Monterrey

Av. Morones Prieto, 4500

C.P. 66238, San Pedro Garza García, N.L., México

E-mail: lizeth.martinezj@udem.edu

1405-9940/© 2019 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 17-01-2019

Fecha de aceptación: 03-06-2019

DOI: 10.24875/ACM.19000033

Disponible en internet: 05-08-2019

Arch Cardiol Mex. 2019;89(4):324-329

www.archivoscardiologia.com

≥ 235 P2Y12 reaction unit levels, classifying them as poor metabolizers. The prevalence of reduced CLO effectiveness was associated with the presence of CYP2C19*2 polymorphism among Mexican patients. **Conclusion:** The presence of the CYP2C19*2 allele is related to resistance to the antiplatelet effect of CLO ($p = 0.003$).

Key words: CYP2C19*2. Clopidogrel. High cardiovascular risk. Polymorphism. Resistance. Allele.

Resumen

Objetivo: Los antiplaquetarios orales son clave en la farmacoterapia moderna de las enfermedades aterotrombóticas cardiovasculares. Clopidogrel (CLO) constituye el principal tratamiento preventivo de aterotrombosis (AT). Sin embargo, se ha documentado una considerable variación interindividual en la respuesta a CLO, lo que da como resultado una terapia subóptima y mayor riesgo de efectos adversos en algunos pacientes. La enzima CYP2C19 es la isoforma CYP que activa CLO a su metabolito activo. Se han identificado varios polimorfismos de un solo nucleótido en el gen CYP2C19 como fuertes predictores de respuesta farmacológica alterada a CLO. Al menos 16 variantes se han asociado con cambios en la actividad de CYP2C19. **Método:** Se reclutaron un total de 102 sujetos con alto riesgo cardiovascular del noreste de México, con dosis de mantenimiento de 75 mg de CLO/día. La reactividad plaquetaria se midió con el ensayo Verify Now P2Y12, la presencia de CYP2C19*2 se identificó mediante *polymerase chain reaction* en tiempo real. **Resultado:** Los pacientes fueron clasificados por el estado metabolizador CYP2C19*2 utilizando nomenclatura consenso, como metabolizador normal (G/G), metabolizador intermedio (G/A) y metabolizador pobre (A/A), respectivamente. La frecuencia del fenotipo para CYP2C19*2 fue 74.5% (G/G), 21.6% (G/A) y 3.9% (A/A). Los sujetos con alelo A presentaron ≥ 235 niveles P2Y12 reaction unit, clasificándolos como metabolizadores deficientes. La prevalencia de eficacia reducida a CLO se asoció con la presencia del polimorfismo CYP2C19*2 en pacientes mexicanos. **Conclusiones:** La presencia del alelo CYP2C19*2 se relaciona con resistencia al efecto antiagregante plaquetario del CLO ($p = 0.003$).

Palabras clave: CYP2C19*2. Clopidogrel. Alto riesgo cardiovascular. Polimorfismo. Resistencia. Alelo.

Introduction

Atherothrombosis (AT), the leading cause of mortality in the Western world, is defined as an atherosclerotic plaque disruption with superimposed thrombosis¹. AT is the main cause of ischemic heart disease, ischemic stroke, and peripheral arterial disease². AT may also occur in patients with arrhythmias, such as atrial fibrillation, and in those who have undergone percutaneous or surgical revascularization procedures.

Human platelets are involved in normal and pathological hemostasis. During the AT process, platelets act as essential mediators of several thrombotic and inflammatory events. Clopidogrel (CLO), an antiplatelet drug, inhibits the P2Y12 receptor, which is responsible for mediating the platelet aggregation by adenosine diphosphate³.

Inhibition of platelet aggregation with drugs such as CLO and acetylsalicylic acid constitutes the main preventive treatment of AT. CLO is one of the most commonly used therapeutic drugs for the secondary prevention of cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes⁴. However, considerable inter-individual variation in CLO response has been documented, resulting in suboptimal therapy and an increased risk of recurrent adverse effects in some patients⁵.

CLO is a prodrug that requires conversion to an active metabolite by hepatic cytochromes p450 (CYP) to accomplish an antiplatelet effect. The enzyme CYP2C19 has been reported to be the CYP isoform that activates CLO to its active metabolite⁶. Several single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the CYP2C19 gene (OMIM124020) have been identified as strong predictors of CLO-diminished pharmacological response⁴. Furthermore, a non-satisfactory effect has been observed in 20% of patients with CLO⁷. CYP2C19 is a liver enzyme that metabolizes a broad range of xenobiotics with clinical importance, such as benzodiazepines, antidepressants, mephenytoin, some proton pump inhibitors, and CLO⁸.

It has been demonstrated that genetic variants in the CYP2C19 gene affect the pharmacological and clinical response to the standard 75 mg daily maintenance dose of CLO. Furthermore, at least 16 variants have been associated with changes in CYP2C19 enzymatic activity and seven specific variants result in an inactive enzyme. CYP2C19*1 is the wild-type allele, while CYP2C19*2 (rs4244285) is the null allele (rs4244285; 681G>A) and CYP2C19*3 (rs4986893; 636G>A) results in an inactive enzyme⁹. Recently, the loss-of-function CYP2C19*2 allele has been associated

with decreased activation of CLO, poor antiaggregant effect, and increased cardiovascular events¹⁰. In high-risk vascular patients, the CYP2C19*2 polymorphism is a strong predictor of adverse cardiovascular events and particularly of stent thrombosis¹⁰.

Aim

The aim is to determine the prevalence of resistance to the antiplatelet effect of CLO and its relationship with the presence of the genetic polymorphism CYP2C19*2 (rs4244285), in a population of Mexican patients with high cardiovascular risk in the northeast of Mexico.

Materials and Methods

Study population

A total of 102 patients from Northeastern Mexico diagnosed with high risk of cardiovascular disease who attended the Cardiology Service of the *Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"* (UANL) and the *"Institute for Cardiac Arrhythmias and Cardiovascular Diagnosis, S. C."* of Monterrey, Mexico, were included. The individuals were recruited from January to August 2015, with a mean age of 68 (35-91) years. The inclusion criteria were as follows: males and females over 18 years, diagnosed with high risk of cardiovascular disease, and who have received treatment with CLO at a maintenance dose of at least 75 mg daily during the last nine consecutive days before the inclusion to the study. Exclusion criteria were the following: pregnant women, people who are taking prasugrel or ticlopidine, people who are taking proton pump inhibitors, or people who have stopped treatment with proton pump inhibitors for 1-7 days before starting treatment with CLO and history of CLO allergy (Fig. 1). This study was approved by the Ethics Committee of UANL and registered under the resolution number C414-004. Informed consent was obtained from all patients.

Genotyping

Blood samples were collected in tubes containing EDTA, and DNA was extracted using Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega, Madison, WI, USA). DNA quality was assessed according to standard spectrophotometrically procedures using a NanoDrop spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA). Genomic DNA was genotyped for the

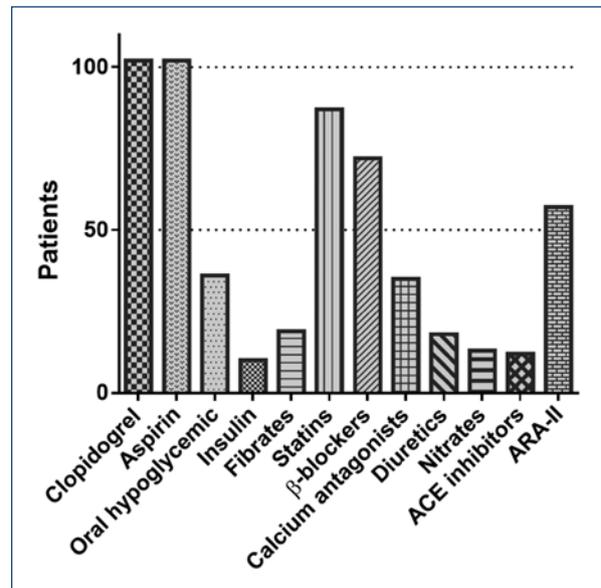


Figure 1. Medications used by the study population. ACE: angiotensin-converting enzyme; ARA-II: angiotensin II receptor antagonists.

polymorphism CYP2C19*2 (681G>A, dbSNP rs4244285) using real-time polymerase chain reaction (PCR) (quantitative polymerase chain reaction [qPCR]) and Taqman® probes (Applied Biosystems; Thermo Fisher Scientific, Inc., HS) according to the manufacturer's protocol. StepOne System (Applied Biosystems; Thermo Fisher Scientific, Inc.) was used to perform the real-time PCR, and data were analyzed in the SPSS v20 software (IBM Corp., Armonk, NY, USA). The call rate was >99% in the qPCR experiment.

Platelet aggregometry

P2Y12 reaction unit (PRU) levels were measured utilizing the VerifyNow P2Y12 assay (Accumetrics, San Diego, CA, USA). This method was used to assay patient's platelet reactivity to antiplatelet medication with CLO. Platelet antiaggregation was determined after a maintenance dose of at least 75 mg/day for a period of not < 9 days.

Statistics

Kolmogorov–Smirnov test was used to determine the distribution of the numerical variables (normal or not normal), and a parametric test was performed with Student's *t*-test for comparison of means. The level of significance was established at a value of $p < 0.05$.

Table 1. Population characteristics

Characteristics (n = 102)	n (%)
Male	64 (62.7)
Female	38 (37.3)
Age mean (range)	68 (35-91)
Obesity	30 (29.4)
Smokers	29 (28.4)
Dyslipidemia	55 (53.9)
Hypertension	59 (57.8)
Diabetes mellitus	36 (35.3)
Acute myocardial infarction	28 (27.4)
Unstable angina	10 (9.8)
Stable angina	42 (41.1)
Transient ischemic attack	5 (4.9)
Supraventricular tachycardia	11 (10.7)
Neurocardiogenic syncope	8 (7.8)
Heart block	4 (3.9)
X syndrome	3 (2.9)
Hypothyroidism	5 (4.9)
Prostatic hyperplasia	5 (4.9)
Dyspepsia	11 (10.7)
Cancer	4 (3.9)

n: sample size; %: percentage.

Table 2. CYP2C19*2 frequency

Allele	Phenotype	Frequency n (%)
GG	Normal	76 (74.5)
GA	Intermediate	22 (21.6)
AA	Poor	4 (3.9)

n: sample size; %: percentage.

Analysis was conducted using the Statistical Package SPSS v20 Software (IBM Corp., Armonk, NY, USA) and GraphPad Prism v6.0 (La Jolla, CA, USA).

Results

One hundred and two patients were included in the study and their demographic characteristics are

summarized in Table 1. The mean age was 68 years, and 62.7 % were male; the risk factors among our population were: 57.8 % showed hypertension, 35.3 % showed diabetes mellitus, and 53.9% showed dyslipidemias at the sample collection moment.

Genotype

A total of 102 patients from Northeast Mexico diagnosed with high risk of cardiovascular disease were genotyped for CYP2C19*2 (681G>A, dbSNP rs4244285). The genotype frequencies obtained were 74.5% (G/G), 21.6% (G/A), and 3.9% (A/A). Patients were categorized by CYP2C19 metabolizer status based on *2 genotypes using the common consensus star allele nomenclature as normal metabolizer (G/G), intermediate metabolizer (G/A), and poor metabolizer (A/A), respectively (Table 2)⁸.

CLO response

According to the aggregometry results, the patients were classified into three groups. Group 1: 47 patients (46%) were classified as good responders, with a PRU level ≤ 194 evidencing a > 40 % block of the P2Y12 receptor; Group 2: 28 patients (27.5%) with a PRU level of 194-235 (20 to 40% of P2Y12 receptor blocking), classified as intermedium responders; and Group 3: 27 patients (26.5%) with ≥ 235 PRU $< 20\%$ of P2Y12 receptor blocking) as poor responders.

Genotype/phenotype

Most of the patients with PRU levels < 235 presented the G/G homozygous genotype for the CYP2C19*1 wild-type isoform. In contrast, patients who presented ≥ 235 PRU levels presented the SNP CYP2C19*2 in at least one allele (G/A or A/A). This finding denotes that CYP2C19-reduced enzymatic function shows a significant difference ($p = 0.003$) when compared to the enzymatic activity of CYP2C19 wild-type isoform in CLO activation (Fig. 2).

Discussion

CLO has very special and complex pharmacodynamic characteristics, including first pass hepatic metabolism, variation in absorption, drug–drug metabolism, and SNPs in the enzymes responsible for CLO metabolism. As a result, a very variable and unpredictable inter-individual response to this therapy is observed

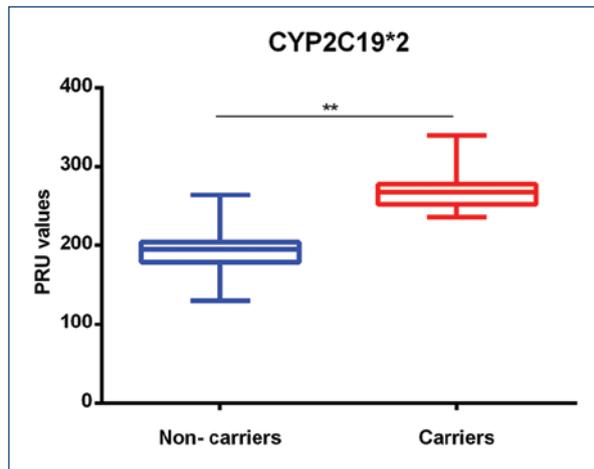


Figure 2. Relationship between the presence of the reduced function allele and platelet antiaggregation (** $p = 0.003$). PRU (P2Y12 reaction units), non-carriers (G/G/), carriers (G/A, A/A). Error bars: 95% CI (confidence interval).

favoring the treatment failure. The estimated resistance to CLO fluctuates between 4 and 30%¹¹. In our specific population, the biomarkers necessary for the measurement of resistance to this therapy have not been explored.

This study describes the CYP2C19*2 (681G > A) presence in a group of patients with high cardiovascular risk from the northeast area of Mexico with genotype frequency of 74.5% for G/G, 21.6% for G/A, and 3.9% for A/A. The allele CYP2C19*2 was present in 25.5% of the patients, with a 3.9% of homozygous genotype among patients. This finding is in agreement with a previous study performed in a sample of 51 Mexican mestizo patients from the central region of Mexico with a 17% genetic frequency and 3.9% of the patients having A/A in a homozygous fashion¹².

CYP2C19*2 accounts for 75-85% of the alleles responsible for the poor metabolizer phenotype in Caucasians and East Asians¹³. This allele is significantly more frequent in East Asian populations (14-39%) than among Caucasians (8-16%) and Africans (18-25%)¹³. However, in Koreans, the frequency of CYP2C19*2 is reported to be 28%, similar to 27% in the Japanese population, but showing a large difference from the Chinese population¹³. CYP2C19*2 transmission pattern has been observed how an autosomal recessive and autosomal codominant traits^{14,15}.

According to the results of the aggregometry, 46% of the patients were classified as good responders,

27.5% showed of 20-40% of the P2Y12 blocking effect, and 26.5% were classified as poor responders. This observation agrees with the reported by Viveros et al., 2016, where 40% of the patients were good responders while 60% of the patients were non-responders¹². Most of the patients (98.6%) with the G/G genotype presented PRU levels < 234 were classified as responders. In contrast, carriers of at least one A allele (G/A and A/A) showed a PRU \geq 235 indicating < 20% blocking effect of the P2Y12 and were classified as resistant or non-responder patients. Discrepancies in response to drugs are partially due to polymorphisms in genes involved in drug metabolism and transport. Furthermore, it has been shown that the frequency, pattern, and impact of these polymorphisms vary among populations^{16,17}.

The principal problem that physicians face when prescribing antiplatelet agents is the lack of a standardized method for the antiplatelet function. In addition, a cut-point for this function to provide a clear patient classification as responder or non-responder to CLO treatment has not been established¹⁸.

The resistance to CLO can be classified as clinical or laboratory-based resistance. Clinical resistance could be defined when a cardiovascular event happens in an individual who is currently receiving the antiplatelet treatment. Meanwhile, the laboratory-based resistance is defined as the *in vitro* failure of the platelet block activity of an individual who is currently under CLO treatment¹⁷.

Several laboratory methods have been proposed for the diagnosis of CLO antiplatelet resistance, yet all of them present advantages and disadvantages¹⁸. The big variability reported in the levels of resistance to CLO is due to the absence of a unified definition of the current laboratory tests and to the heterogeneity in the different study groups and protocols.

The results observed in this cohort reflect the importance of both the genotype game of CYP2C19 and the platelet aggregation test as an important predictor to the response and resistance to CLO in patients with high cardiovascular risk.

The prevalence of reduced CLO effectiveness is associated with the presence of CYP2C19*2 polymorphism among patients. This finding denotes that CYP2C19-reduced enzymatic function show a significant difference ($p = 0.003$) when compared to the enzymatic activity of CYP2C19 wild-type isoform in CLO activation.

Funding

The present investigation has not received specific grants from agencies of the public sector, commercial sector, or nonprofit entities.

Conflicts of interests

None.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

Confidentiality of data. The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Right to privacy and informed consent. The authors declare that no patient data appear in this article.

References

- Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *Eur Heart J.* 2004;25:1197-207.
- Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease. *Circ Res.* 2016;118:535-46.
- Rytkin E, Mirzaev KB, Grishina EA, Smirnov VV, Ryzhikova KA, Sozaeva ZA, et al. Do CYP2C19 and ABCB1 gene polymorphisms and low CYP3A4 isoenzyme activity have an impact on stent implantation complications in acute coronary syndrome patients? *Pharmgenomics Pers Med.* 2017;10:243-5.
- Giusti B, Gori AM, Marcucci R, Saracini C, Vestrini A, Abbate R, et al. Determinants to optimize response to clopidogrel in acute coronary syndrome. *Pharmgenomics Pers Med.* 2010;3:33-50.
- Backman JD, Yerges-Armstrong LM, Horenstein RB, Newcomer S, Shaub S, Morrissey M, et al. Prospective evaluation of genetic variation in platelet endothelial aggregation receptor 1 reveals aspirin-dependent effects on platelet aggregation pathways. *Clin Transl Sci.* 2017;10:102-9.
- Han SW, Kim YJ, Ahn SH, Seo WK, Yu S, Oh SH, et al. Effects of triflusal and clopidogrel on the secondary prevention of stroke based on cytochrome P450 2C19 genotyping. *J Stroke.* 2017;19:356-64.
- Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Jukema JW, Huisman MV, et al. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J.* 2007;154:221-31.
- Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot JS, Mega JL, Roden DM, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;94:317-23.
- Luo HR, Poland RE, Lin KM, Wan YJ. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C19 in Mexican Americans: a cross-ethnic comparative study. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80:33-40.
- Wang Y, Zhao X, Lin J, Li H, Johnston SC, Lin Y, et al. Association between CYP2C19 loss-of-function allele status and efficacy of clopidogrel for risk reduction among patients with minor stroke or transient ischemic attack. *JAMA.* 2016;316:70-8.
- Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1157-64.
- Viveros ME, Areán C, Gutiérrez S, Vázquez S, Cardiel MH, Taboada A, et al. Evaluation of clopidogrel response variability and identification of the CYP2C19 polymorphism in Mexican patients. *Arch Cardiol Mex.* 2016;86:297-304.
- Shin DJ, Kwon J, Park AR, Bae Y, Shin ES, Park S, et al. Association of CYP2C19*2 and *3 genetic variants with essential hypertension in Koreans. *Yonsei Med J.* 2012;53:1113-9.
- Brösen K, de Morais SM, Meyer UA, Goldstein JA. A multifamily study on the relationship between CYP2C19 genotype and s-mephenytoin oxidation phenotype. *Pharmacogenetics.* 1995;5:312-7.
- de Morais SM, Goldstein JA, Xie HG, Huang SL, Lu YQ, Xia H, et al. Genetic analysis of the S-mephenytoin polymorphism in a Chinese population. *Clin Pharmacol Ther.* 1995;58:404-11.
- Herrera-González S, Martínez-Treviño DA, Aguirre-Garza M, Gómez-Silva M, Barrera-Saldaña HA, León-Cachón RBR, et al. Effect of AGTR1 and BDKRB2 gene polymorphisms on atorvastatin metabolism in a Mexican population. *Biomed Rep.* 2017;7:579-84.
- Kuliczkowski W, Witkowski A, Polonski L, Watala C, Filipiak K, Budaj A, et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the working group on antiplatelet drugs resistance appointed by the section of cardiovascular interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the working group on thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2009;30:426-35.
- Paniccia R, Priora R, Liotta AA, Abbate R. Platelet function tests: a comparative review. *Vasc Health Risk Manag.* 2015;11:133-48.

Diferencias en el tratamiento antitrombótico y pronóstico en función del sexo en pacientes con síndrome coronario agudo tratados con *stent*

*Sex-specific differences in antithrombotic therapy and prognosis in patients with acute coronary syndrome treated with *stent**

Javier Jimeno-Sánchez*, Georgina Fuertes-Ferre, Alejandra Ruiz-Aranjuelo, Isabel Caballero-Jambrina, José A. Diarte-de Miguel y María R. Ortas-Nadal

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

Resumen

Antecedentes y objetivo: El interés sobre la influencia del sexo en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) tratados con *stent* y nuevos antiagregantes inhibidores de P2Y12 en la práctica clínica es creciente. Se analizan las diferencias en función del sexo en el tratamiento con doble antiagregación plaquetaria (DAPT) y los eventos adversos isquémicos y hemorrágicos. **Materiales y métodos:** Estudio prospectivo de pacientes consecutivos con diagnóstico de SCA tratados con *stent* coronario desde julio de 2015 hasta enero de 2016. **Resultados:** De un total de 283 pacientes incluidos, 75 (26.5%) correspondió a mujeres y 208 (73.5%) a hombres. La edad media fue de 71 ± 13 y 66.5 ± 13 años, respectivamente. Un 44% de mujeres se presentó como SCA con elevación del segmento ST contra un 52.4 de los hombres, $p = 0.21$. Las mujeres mostraron un mayor riesgo de sangrado (CRUSADE), sin diferencias en el riesgo isquémico (GRACE y TIMI). Se usaron *stents* farmacoactivos con más frecuencia en mujeres (88.9 vs. 75.5%, $p = 0.04$). Se observó una tendencia de menor prescripción del ticagrelor en mujeres (42.6 vs. 50.9%, $p = 0.29$) en favor de un mayor uso del clopidogrel. No se identificaron diferencias en cuanto a la prescripción del prasugrel. Las mujeres presentaron al año una menor mortalidad (1.4 vs. 6.7%, $p = 0.19$), aunque mayor sangrado (23.3 vs. 17.4%, $p = 0.27$). **Conclusiones:** En este estudio de pacientes consecutivos con SCA tratados con *stent* se registró una mayor prescripción de clopidogrel en las mujeres que en los hombres. Las mujeres presentaron una menor incidencia anual de mortalidad, pero mayor sangrado en comparación con los hombres, no significativo.

Palabras clave: Síndrome coronario agudo. Doble antiagregación. ICP. Sexo. Sangrado. Mortalidad.

Abstract

Aims and objective: Impact of sex-related differences in patients with acute coronary syndrome (ACS) undergoing percutaneous coronary intervention and treated with new P2Y12 inhibitors is not adequately characterised. We aimed to analyse gender-based differences in dual antiplatelet therapy, and adverse cardiovascular events and bleeding.

Correspondencia:

*Javier Jimeno Sánchez

E-mail: javierjimeno1@gmail.com

1405-9940/© 2019 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 05-02-2019

Fecha de aceptación: 27-06-2019

DOI: 10.24875/ACM.19000058

Disponible en internet: 06-09-2019

Arch Cardiol Mex.2019;89(4):330-338

www.archivoscardiologia.com

Materials and methods: *Prospective-observational study of the consecutive ACS patients treated with stent from July 2016 to January 2016, with a follow-up of 1 year. Results:* We examined 283 patients, 75 (26.5%) women and 208 (73.5%) men. Women were older than men (71 ± 13 vs. 66.5 ± 13 years). There were 44% of women and 52% of men presenting with ST-elevation ACS ($p = 0.21$). Women had a higher bleeding risk (CRUSADE), without differences in the ischaemic risk (GRACE and TIMI). More women were treated with drug-eluting stent (88.9 vs. 75.5%, $p = 0.04$). There was a lower rate of ticagrelor prescription in women (42.6 vs. 50.9%, $p = 0.29$), in favour of clopidogrel. No differences were observed in prasugrel prescription. No significant differences were observed after a year of follow up, but women had a tendency towards lower mortality (1.4 vs. 6.7%, $p = 0.19$) and higher bleeding rates (23.3 vs. 17.4%, $p = 0.27$). **Conclusions:** *In our study of patients presenting with ACS treated with stent, clopidogrel was preferred in women, whereas ticagrelor was the most frequent prescription in men. No significant differences were noted in clinical outcomes, but women experienced a tendency towards less mortality and more bleeding events.*

Key words: *Acute coronary syndrome. Dual antiplatelet therapy. PCI. Sex. Bleeding. Mortality.*

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en el mundo y se prevé que causen más de 23.3 millones de muertes hasta el año 2030¹. Según la Organización Mundial de la Salud, dichas alteraciones produjeron el 32% de todas las muertes en mujeres y el 27% en hombres en 2004². Si bien la mortalidad relacionada con la enfermedad coronaria es mayor en hombres, en las últimas décadas se ha observado un incremento desproporcionado de mortalidad en las mujeres^{3,4}. En España, la enfermedad coronaria también es más frecuente en los hombres, aunque en el síndrome coronario agudo (SCA) se han descrito notorias diferencias de género en cuanto a la fisiopatología, clínica, pronóstico y tratamiento^{5,6}.

La combinación de tratamiento antitrombótico (incluido la doble antiagregación) e intervencionismo coronario percutáneo (ICP) es el tratamiento regular en el SCA y reduce de manera significativa el riesgo de mortalidad y los eventos cardiovasculares adversos mayores (ECAM), a expensas de un mayor riesgo de sangrado^{7,8}. En este sentido, los nuevos y más potentes inhibidores de P2Y12 ticagrelor y prasugrel han demostrado una eficacia mayor que el clopidogrel en cuanto a prevención de eventos isquémicos^{9,10}, similar en ambos sexos^{11,12}. Sin embargo, se ha descrito un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas con el ticagrelor y el prasugrel en comparación con el clopidogrel^{9,10}. Por otra parte, el sexo femenino supone un factor de riesgo independiente de sangrado en pacientes con SCA^{3,12-14}.

La evidencia en la práctica clínica sobre las diferencias existentes en función del sexo en el tratamiento antitrombótico que reciben los pacientes con SCA tratados con *stent* es escasa. El objetivo de este estudio es analizar las diferencias secundarias al sexo en el tratamiento con doble

antiagregación plaquetaria (DAPT) y sus implicaciones pronósticas en cuanto a ECAM y sangrado.

Pacientes y métodos

Diseño del estudio

Este estudio sigue un diseño prospectivo analítico observacional de pacientes consecutivos ingresados en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza (España) con diagnóstico de SCA tratados con *stent* coronario desde julio de 2015 hasta enero de 2016. Toda la información recogida en este trabajo forma parte de la práctica clínica diaria y cuenta con la autorización del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón. Para cada paciente se recogieron durante su ingreso datos demográficos y antropométricos, antecedentes clínicos y parámetros analíticos, además de información sobre el ICP realizado. La atención terapéutica antitrombótica al ingreso y el alta las decidió el médico responsable de cada paciente de acuerdo con su juicio clínico y las guías vigentes. El seguimiento se llevó a cabo a través del registro de eventos disponible en la Historia Clínica Electrónica del Sistema Aragonés de Salud y mediante entrevista telefónica.

Objetivos

El objetivo principal del estudio fue analizar las diferencias en función del sexo en el tratamiento de la doble antiagregación. El objetivo secundario fue describir las divergencias en relación con ECAM y sangrado en términos del sexo. Se definió el ECAM como el episodio combinado de muerte cardiovascular, IAM no letal, necesidad de revascularización de la lesión causal y trombosis definitiva del *stent*. Se consideró

sangrado mayor, tal y como lo señalan los criterios TIMI¹³, a la hemorragia intracraneal o una caída de la hemoglobina > 5 g/dl o del hematócrito \geq 15%. El sangrado menor se definió como cualquier tipo de hemorragia clínicamente relevante que exigiera asistencia médica y que no cumpliera los criterios ya descritos. Se consideraron pacientes con SCA de alto riesgo aquéllos con escala GRACE > 140 y con alto riesgo hemorrágico aquéllos con escala CRUSADE > 40.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se presentaron en forma de porcentajes y se compararon mediante la prueba de χ^2 de Pearson. Las variables continuas se presentaron como media y desviación estándar y se compararon con la prueba de la t de Student o pruebas no paramétricas, según correspondiera. La incidencia acumulada de ECAM y sangrado se calculó mediante el método de Kaplan-Meier y los grupos se compararon con prueba *log-rank*. Se evaluó la influencia del género en los ECAM y eventos hemorrágicos mediante análisis de regresión logística univariante.

Se consideró estadísticamente significativo para todos los análisis un valor de $p < 0.05$. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS, versión 20.0, para Windows (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, EE.UU.).

Resultados

Se trató a un total de 283 pacientes con diagnóstico de SCA mediante ICP e implante de *stent*, 75 (26.5%) mujeres y 208 (73.5%) hombres. La edad media fue de 70.9 ± 13.4 y 66.5 ± 13.2 años, respectivamente. Las mujeres presentaron mayor prevalencia de hipertensión arterial (75.3 vs. 65.3%, $p = 0.03$) y menor de tabaquismo (26.2 vs. 45.7%, $p = 0.007$), sin diferencias significativas en cuanto al índice de masa corporal o prevalencia de dislipemia, diabetes, enfermedad renal crónica, fibrilación auricular y accidente cerebrovascular previo.

Un 44% de mujeres se presentó como SCA con elevación del segmento ST frente a un 52.4% de los hombres ($p = 0.21$). Las mujeres mostraban un mayor riesgo de sangrado según la escala CRUSADE (37.92 vs. 29.14, $p = 0.01$), sin diferencias significativas en cuanto al riesgo isquémico medido por las escalas GRACE y TIMI en los pacientes presentados como SCA sin elevación del segmento ST (Tabla 1).

No se observaron diferencias respecto de la ICP primaria en pacientes con SCA con elevación de ST (93.5% mujeres vs. 92.6% hombres). El acceso radial

fue el más utilizado en ambos sexos (89.2 y 89.9%). La prevalencia de enfermedad multivaso fue alta en ambos sexos (63.5 y 68.8%, $p = 0.61$). Se usaron inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en mayor medida en hombres (16.2 vs. 32.3%, $p = 0.01$) y *stents* farmacocativos en mujeres (88.9 vs. 75.5%, $p = 0.04$).

En cuanto a la selección de la DAPT, se identificó una menor prescripción al ingreso del ticagrelor en mujeres (32.8 vs. 48.5%, $p = 0.02$); el clopidogrel fue el fármaco preferido como antiplaquetario inhibidor de receptor de P2Y₁₂ en el sexo femenino (60 vs. 42.6%, $p = 0.01$). En los hombres, por el contrario, el ticagrelor fue el fármaco inicial preferido. Al alta se prescribió clopidogrel en el 52% de las mujeres y en el 39.9% de los hombres ($p = 0.07$), así como ticagrelor en el 42.6% de mujeres y en el 50.9% de los hombres ($p = 0.23$). No hubo diferencias significativas en términos de la prescripción de prasugrel, que fue el fármaco utilizado con menor frecuencia. Se observó un cambio de antiagregante en el 15.9 y 21.6% de las mujeres y hombres, respectivamente ($p = 0.31$) (Tabla 2). En concreto, el cambio de clopidogrel a ticagrelor representó un 58.5% y el de ticagrelor a clopidogrel un 41.5%, sin diferencias en cuanto a sexos. Interrumpieron de forma prematura la DAPT un 10% de las mujeres y un 19.6% de los varones ($p = 0.07$). La revascularización fue completa en el 66.2% de las mujeres y en el 67.1% de los hombres, sin diferencias significativas.

No se registraron diferencias significativas en relación con el evento combinado de muerte cardiovascular, IAM no letal, necesidad de revascularización de la lesión causal y la trombosis definitiva del *stent* tras un año de seguimiento (5.3% en mujeres y 10.6% en hombres, $p = 0.39$). Las mujeres tuvieron una menor mortalidad total y cardiovascular no significativa (Fig. 1), con similares tasas de infarto de miocardio (5.3% en mujeres y 6.7% en hombres, $p = 0.84$) y trombosis del *stent* (2.5% en mujeres y 2% en hombres, $p = 0.84$). Asimismo, se observó una tendencia mayor no significativa de eventos cerebrovasculares y hemorrágicos en las mujeres. De manera específica, las mujeres presentaron tras un año de seguimiento un 23.3% de sangrado por todas las causas frente al 17.4% en hombres ($p = 0.27$); la incidencia de sangrado fue mayor un 8 y 5.2%, respectivamente ($p = 0.40$). La curva de Kaplan-Meier para sangrado por todas las causas (Fig. 2) muestra una mayor incidencia en el sexo femenino, no significativa (prueba *log-rank* = 0.27). Al analizar los distintos tipos de sangrado de acuerdo con su origen, no hubo diferencias estadísticamente significativas en función del sexo (Tabla 3).

Tabla 1. Características de los pacientes

	Mujeres (n = 75)	Hombres (n = 208)	p
Edad (media ± SD)	70.9 ± 13.4	66.5 ± 13.2	0.01
Índice de masa corporal (media ± SD)	27.76 ± 5.3	27.58 ± 3.6	0.77
Hipertensión arterial (n, %)	55 (75%)	125 (61%)	0.03
Dislipemia (n, %)	39 (53%)	99 (48%)	0.47
Diabetes (n, %)	22 (31%)	64 (32%)	0.85
Tabaquismo (n, %)	17 (26%)	74 (46%)	< 0.01
Enfermedad renal crónica (n, %)	13 (18.8%)	31 (15.4%)	0.51
Fibrilación auricular (n, %)	7 (10%)	20 (9.8%)	0.96
Cardiopatía isquémica previa (n, %)	19 (27.1%)	50 (24.8%)	0.69
Enfermedad vascular periférica (n, %)	7 (10.1%)	25 (12.5%)	0.67
Fracción de expulsión < 35 % (n, %)	5 (8.1%)	11 (6.1%)	0.58
Accidente cerebrovascular previo (n, %)	7 (9.9%)	17 (8.5%)	0.72
SCACEST (IAMCEST) (n, %)	33 (44%)	109 (52.4%)	0.21
SCASEST (IAMSEST/angina inestable) (n, %)	42 (56%)	99 (47.6%)	
CRUSADE risk (media ± SD)	37.92 ± 13	29.14 ± 17	0.01
TIMI risk* (media ± SD)	3.34 ± 1.2	3.6 ± 1.4	0.09
GRACE risk* (media ± SD)	123 ± 26	117 ± 32	0.56

Los valores se presentan como media ± SD o porcentajes.

*En pacientes con SCASEST.

SCACEST: síndrome coronario con elevación del segmento ST; SCASEST: síndrome coronario sin elevación del segmento ST.

Tabla 2. Características del intervencionismo y tratamiento

	Mujeres (n = 75)	Hombres (n = 208)	p
Intervencionismo			
Intervencionismo coronario percutáneo primario, en SCACEST (n, %)	29 (39.5%)	100 (48.6%)	0.86
Enfermedad multivascular (n, %)	47 (63.5%)	137 (66.8%)	0.61
Acceso radial (n, %)	66 (89.2%)	186 (90.9%)	0.87
Tromboaspiración (n, %)	18 (29%)	55 (32%)	0.63
Número de stents por paciente (media ± SD)	2.1 (1.19)	2.5 (1.7)	0.03
Stent farmacológico (n, %)	64 (88.9%)	154 (75.5%)	0.04
Revascularización completa (n, %)	49 (66.2%)	139 (67.1%)	0.88
Inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa (n, %)	16.2%	32.3%	0.01
Doble tratamiento antiagregante			
Admisión^a			
Clopidogrel (n, %)	42 (60%)	87 (42.6%)	0.01
Ticagrelor (n, %)	23 (32.8%)	99 (48.5%)	0.02
Prasugrel (n, %)	5 (7.1%)	18 (8.8%)	0.81
Alta			
Clopidogrel (n, %)	39 (52%)	83 (39.9%)	0.07
Ticagrelor (n, %)	32 (42.6%)	106 (50.9%)	0.23
Prasugrel (n, %)	4 (5.6%)	19 (9.3%)	0.45*
Cambio de antiagregante (n, %)	11 (15.9%)	42 (21.6%)	0.31

*Prueba exacta de Fisher. Los valores se presentan como media ± SD o porcentajes.

^aSobre 274 pacientes (96,81%) con inhibidor del receptor P2Y12 al ingreso, 70 mujeres y 208 hombres.

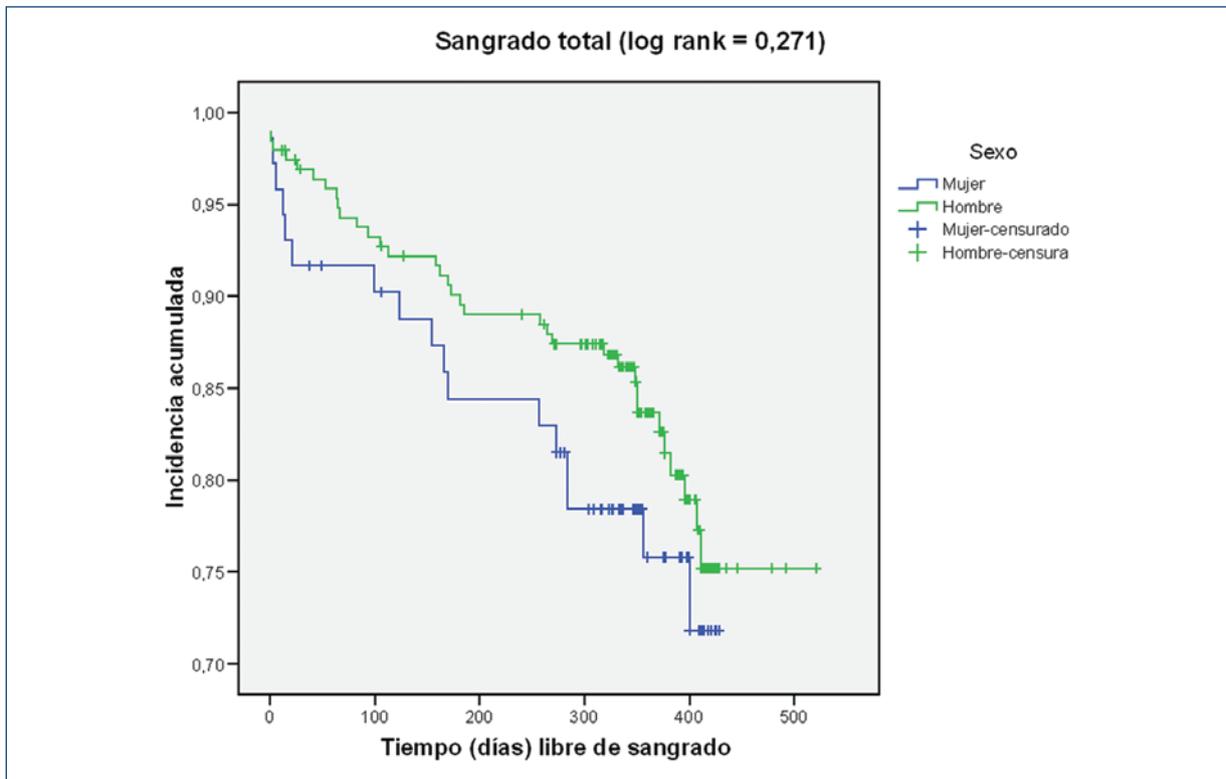


Figura 1. Incidencia acumulada de eventos hemorrágicos en hombres y mujeres tras un año de seguimiento.

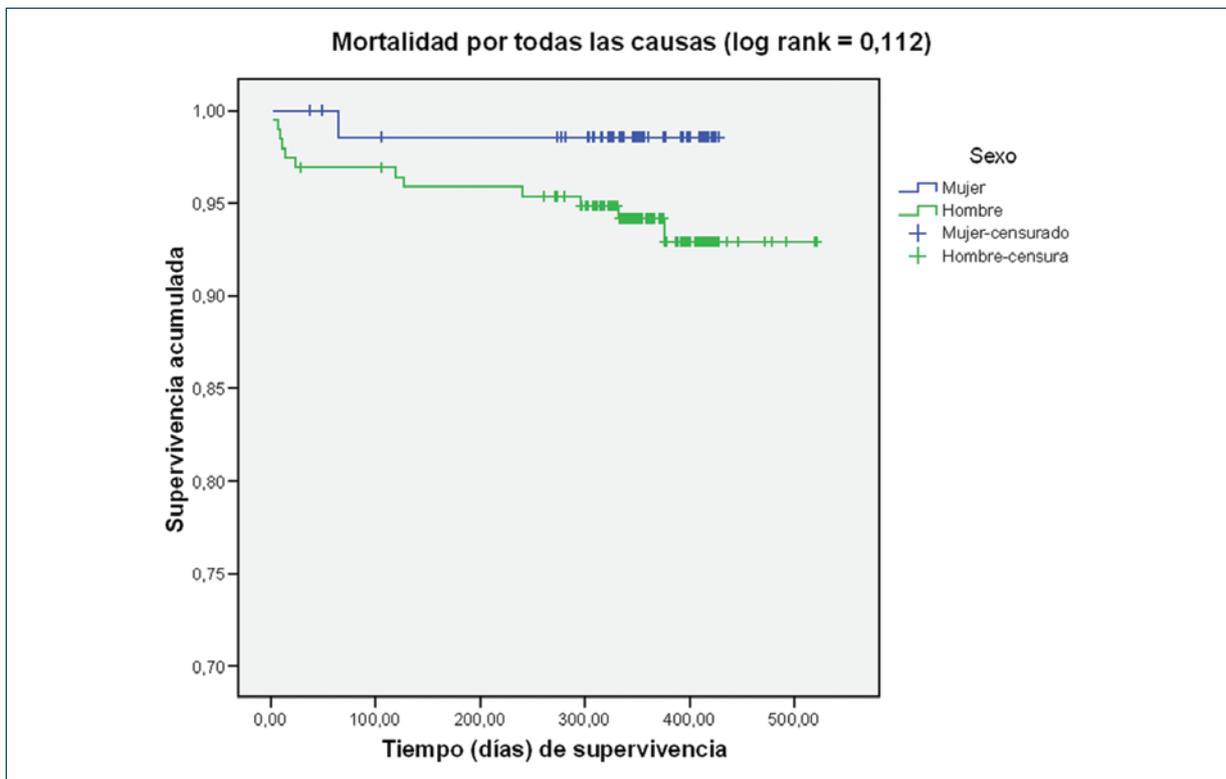


Figura 2. Incidencia acumulada de mortalidad por todas las causas en hombres y mujeres tras un año de seguimiento.

Tabla 3. Eventos tras un año de seguimiento

	Mujeres (n = 75)	Hombres (n = 208)	p	OR para hombres (95% IC)	p
Eventos adversos cardiacos mayores (n, %)	4 (5.3%)	22 (10.6%)	0.39	1.36 (0.66-3.01)	0.37
Mortalidad cardiovascular (n, %)	0 (0%)	9 (4.3%)	0.18*		
Infarto agudo de miocardio (n, %)	4 (5.3%)	14 (6.7%)	0.84	1.41 (0.45-4.37)	0.56
Trombosis definitiva del <i>stent</i> (n, %)	2 (2.5%)	3 (2%)	0.55	0.89 (0.31-7.15)	0.66
Accidente cerebrovascular (n, %)	2 (2.6%)	3 (1.4%)	0.54	0.54 (0.09-3.31)	0.51
Mortalidad por todas las causas (n, %)	1 (1.4%)	14 (6.7%)	0.19	5.39 (0.70-41.74)	0.11
Sangrado por todas las causas (n, %)	17 (23.3%)	35 (17.4%)	0.27	0.69 (0.36-1.33)	0.27
Sangrado mayor (n, %)	6 (8%)	11 (5.2%)	0.40	0.65 (0.23-1.18)	0.41
Tipos de sangrado, porcentajes del total:			0.86		
Intracraneal (n, %)	0 (0%)	2 (5.7%)			
Urológico (n, %)	3 (17%)	6 (17.2%)			
Digestivo (n, %)	7 (41%)	11 (31.4%)			
Acceso vascular (n, %)	2 (12%)	4 (11.4%)			
Epistaxis/cutáneo (n, %)	4 (25%)	9 (25.7%)			
Otros (n, %)	1 (5%)	3 (8.5%)			

*Prueba exacta de Fisher. Los valores se presentan como media \pm SD o porcentajes. OR: razón de momios; IC: intervalo de confianza.

Discusión

Los principales hallazgos de este estudio de pacientes consecutivos con SCA tratados con *stent* son los siguientes:

1. Existen diferencias de acuerdo con el sexo en cuanto a la prescripción de los más potentes antiagregantes inhibidores del receptor P2Y12 plaquetario, con un mayor uso de clopidogrel en las mujeres y de ticagrelor en los hombres.
2. Las mujeres mostraron una mayor incidencia de eventos hemorrágicos y una menor mortalidad en el seguimiento a un año en comparación con los hombres, sin alcanzar la significación estadística.

Múltiples estudios previos han demostrado diferencias según el género en los pacientes con SCA. Por ejemplo, de manera característica las mujeres son 6 a 10 años mayores y poseen un perfil de riesgo mayor con más prevalencia de HTA, dislipemia y diabetes, aunque con menor tasa de tabaquismo^{5,14}. En este estudio, las mujeres eran más añosas y presentaban cifras más elevadas de tensión arterial, sin diferencias en el resto de comorbilidades. Por otra parte, el dolor torácico es el síntoma más común en ambos sexos, si

bien las mujeres pueden presentar una clínica de SCA más atípica³ y solicitar asistencia médica con mayor retraso¹⁶. Las mujeres representaban un porcentaje pequeño en esta cohorte: sólo ingresó una mujer por SCA tratada con *stent* por cada cuatro varones. En España, según datos del registro RECALCAR, en el año 2013 hubo una menor tasa de ingresos por SCA en mujeres para todas las edades, lo que representa una mayor tasa hospitalaria de mortalidad y complicaciones hemorrágicas¹⁷. En cuanto a la mortalidad relacionada con SCA, distintos estudios han descrito un mayor riesgo en las mujeres con respecto a los hombres¹⁷⁻¹⁹. Las diferencias basales previamente descritas de mayor edad y comorbilidades, junto con un retraso en el tiempo de solicitud de asistencia sanitaria, podrían explicar este mayor riesgo isquémico reflejado en un incremento de mortalidad. Asimismo, se ha descrito que las mujeres tienen más a menudo mecanismos etiopatogénicos no ateroscleróticos en el SCA, como angina microvascular, disfunción endotelial y disección coronaria espontánea¹⁵. En consonancia con los datos de este estudio, las mujeres con SCA sufren por lo general infarto agudo de miocardio sin elevación de ST o angina inestable con mayor frecuencia, en

comparación con los hombres, y es menos habitual su presentación en forma de infarto agudo de miocardio con elevación de ST¹⁵. De igual modo, en los últimos años se ha señalado que las mujeres reciben con menos frecuencia un tratamiento intervencionista^{5,6,17}. En este estudio, si bien sólo se incluyó a pacientes con SCA tratados con *stent*, destaca la elevada tasa de ICP primaria en ambos sexos por igual (93.5% mujeres vs. 92.6% hombres). También se distingue el acceso radial como el más utilizado, sin diferencias entre ambos sexos, de acuerdo con las recomendaciones actuales. Por último, en esta cohorte se usaron *stents* farmacocativos en mayor medida en mujeres (88.9 vs. 75.5%), tal vez debido al menor diámetro de sus arterias coronarias en comparación con los varones.

Por otra parte, no se han demostrado diferencias acordes con el sexo en la respuesta al tratamiento farmacológico del SCA. Según las guías de práctica clínica^{7,8}, el tratamiento antiplaquetario en pacientes con SCA tratados con *stent* consiste en la combinación de ácido acetilsalicílico y un segundo antiagregante inhibidor de P2Y₁₂, ticagrelor (90 mg/12 h) o prasugrel (10 mg/24 h). El clopidogrel (75 mg/24 h) se recomienda en caso de contraindicación para ticagrelor o prasugrel, incluidos los pacientes con antecedente de sangrado intracraneal o cuando el riesgo hemorrágico del paciente es elevado (indicación de anticoagulación, etc.).

En este sentido, los estudios más recientes con respecto a la doble antiagregación han demostrado una eficacia similar en mujeres y hombres, si bien las mujeres presentan en especial un mayor riesgo hemorrágico¹². En cuanto al clopidogrel, un metaanálisis ha demostrado que reduce en grado significativo el riesgo de infarto de miocardio por igual en ambos sexos en comparación con la monoterapia con ácido acetilsalicílico, a expensas de incrementar el riesgo hemorrágico (en ambos sexos)²⁰. El estudio PLATO¹⁰ evidenció una reducción de la mortalidad en pacientes con SCA tratados con ticagrelor en comparación con aquéllos tratados con clopidogrel, sin diferencias significativas entre mujeres y hombres. El estudio TRITON-TIMI 38⁹ para prasugrel fue el único en demostrar una mayor reducción absoluta (2.4 vs. 1.6%) y relativa (21 vs. 12%) del riesgo de ECAM en hombres con respecto a mujeres en comparación con el clopidogrel. En cualquier caso, las guías vigentes especifican que no existe una evidencia suficiente para diferenciar en función del sexo los distintos tipos y pautas de tratamiento, y que el ticagrelor y el

prasugrel, junto con el ácido acetilsalicílico, es la doble antiagregación de primera elección tanto en hombres como en mujeres^{7,8,21}. Sin embargo, no sólo se ha descrito un tratamiento invasivo menos frecuente en las mujeres, sino también un infratratamiento farmacológico²². En este estudio, de manera estadísticamente significativa, el clopidogrel fue el antiagregante inicial preferido en las mujeres junto con el ácido acetilsalicílico, mientras que el fármaco de primera elección en la admisión en varones fue el ticagrelor. Al alta, aunque las diferencias fueron menos evidentes y el ticagrelor era el fármaco de elección en ambos sexos, persistió un mayor uso del clopidogrel en las mujeres. Es creciente la evidencia al respecto, con otro estudio reciente que obtuvo resultados similares: el clopidogrel se prescribe en mayor medida en mujeres que en hombres²³. Asimismo, en esta cohorte hubo un mayor uso de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en hombres (16.2 vs. 32.3%), también un indicador del tratamiento antitrombótico más radical realizado en los varones.

Es probable que la explicación fundamental para estos datos sea el hecho de que las mujeres posee un mayor riesgo hemorrágico, tal y como se ha descrito de manera consistente en las publicaciones médicas^{3,6,15,17,23,24}. En un reciente estudio prospectivo de 1.214 pacientes sometidos a cateterismo en un hospital terciario español²⁵ no se hallaron diferencias significativas en función del sexo en el tratamiento y pronóstico de dichos pacientes. Sin embargo, es destacable que un menor porcentaje de mujeres se trató con los nuevos antiagregantes más potentes, diferencia que según los autores del estudio podría explicarse por presentar un mayor riesgo hemorrágico. En el estudio de los autores, las mujeres mostraban un mayor riesgo de sangrado de acuerdo con la escala CRUSADE, sin diferencias significativas en cuanto al riesgo isquémico medido con las escalas GRACE y TIMI. El análisis del registro CRUSADE ya reveló una mayor tasa de sangrado mayor intrahospitalario en mujeres, en particular relacionado con el acceso vascular¹⁶. En fecha reciente, varios trabajos prospectivos observacionales en pacientes con SCA tratados con *stent* han señalado un mayor riesgo hemorrágico en las mujeres, sin demostrar mayor tasa de episodios isquémicos^{23,24}. A su vez, otro estudio descriptivo recién publicado basado en una amplia cohorte de pacientes contemporáneos de EE.UU. sometidos a ICP reconoció una mayor incidencia de mortalidad intrahospitalaria y sangrado mayor²⁶. Sin embargo, los

grandes protocolos clínicos (TRITON-TIMI 38⁹, PLATO¹⁰, CHAMPION PHOENIX²⁰) no han evidenciado que exista una relación significativa entre el tratamiento antiagregante y el sexo femenino en cuanto al riesgo hemorrágico. De igual manera, según resultados recientes del estudio DAPT²⁷, mujeres y hombres tienen un riesgo tardío (más allá del primer año) isquémico y hemorrágico similar tras ICP con *stent*. Estas discrepancias entre los análisis de subgrupos de los estudios clínicos y los estudios observacionales de vida real podrían deberse a la reducida representación de las mujeres en los protocolos clínicos, además de un posible exceso de dosificación de antiagregantes en la práctica real al no ajustarse al peso y función renal de las mujeres^{12,15}. En cualquier caso, en esta cohorte no se identificaron diferencias significativas de pronóstico en función del sexo tras un año de seguimiento. Se observó una tendencia de mayor incidencia de ECAM totales en los hombres, fundamentalmente a expensas de una mayor mortalidad cardiovascular y por todas las causas. Asimismo, se reconoció una tendencia mayor no significativa de eventos hemorrágicos en las mujeres (sangrado mayor y menor). La curva de Kaplan-Meier para sangrado total muestra una mayor incidencia en el sexo femenino no significativa. Tampoco hubo diferencias significativas en términos del sexo tras analizar los distintos tipos de sangrado según su origen.

Este trabajo tiene ciertas limitaciones. Primero, se trata de un estudio observacional y unicéntrico, por lo que se dificulta la extrapolación de los resultados y puede estar sujeto a diferentes tipos de sesgos. Segundo, el tamaño de la muestra quizás supuso una limitación para obtener resultados con significación estadística al carecer de la potencia suficiente para detectar diferencias en los eventos adversos, sobre todo en la trombosis del *stent*.

Conclusiones

En este estudio de pacientes consecutivos con diagnóstico de SCA tratados con *stent*, las mujeres representan un porcentaje pequeño. Asimismo, existen diferencias de acuerdo con el sexo en cuanto a la prescripción de los más potentes antiagregantes inhibidores de P2Y12 y se observó una mayor prescripción de clopidogrel en las mujeres y de ticagrelor en los hombres. No hubo diferencias de pronóstico según el sexo tras un año de seguimiento, si bien las mujeres

presentaron una menor incidencia de mortalidad y mayor de sangrado no significativo por todas las causas.

Financiamiento

No se ha recibido ningún tipo de financiación para realizar el presente trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Smith SC Jr, Collins A, Ferrari R, Holmes DR, Logstrup S, McGhie DV, et al. World Heart Federation, American Heart Association; American College of Cardiology Foundation, European Heart Network; European Society of Cardiology. Our time: a call to save preventable death from cardiovascular disease (heart disease and stroke). *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60:2343-2348.
2. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html (3 August 2015). 2008.
3. Andreotti F, Marchese N. Women and coronary disease. *Heart*. 2008; 94 (1):108-116.
4. Wenger NK. Prevention of cardiovascular disease in women: highlights for the clinician of the 2011 American Heart Association Guidelines. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013; 0:419-422.
5. Anguila M, Alonso J, Bertomeu V, Gómez-Doblas J, López-Palop R, Pedreira M. Proyecto de estudio sobre la situación de la enfermedad cardiovascular de la mujer en España: conclusiones y recomendaciones finales. *Rev Esp Cardiol*. 2008; vol.8, fascículo D.
6. Sanmartín M, Del Val D. Ischemic heart disease in women: a pending issue? *Rev Clin Esp*. 2016;216(1):19-21.
7. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2017.
8. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
9. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Gilles M, Ruzylo W, Gottlieb S, et al. for the TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;2001-15.
10. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. PLATO investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; 361: 1045-57.

11. Lau ES, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Bonaca MP, Husted S, et al. Potent P2Y₁₂ inhibitors in men versus women: a collaborative metaanalysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Mar 28;69(12):1549-1559.
12. Wang WT, James SK, Wang TY. A review of sex-specific benefits and risks of antithrombotic therapy in acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2017 Jan 14; 38(3):165-171.
13. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation*. 1987;76:142-54.
14. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Trynosky K, Diercks DB, et al; CRUSADE Investigators. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: large-scale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:832-837.
15. Foussas S. Differences in men and women in acute coronary syndromes. *Hellenic J Cardiol*. 2016; 57: 296-299.
16. Diercks DB, Owen KP, Kontos MC, Blomkalns A, Chen AY, Miller C, et al. Gender differences in time to presentation for myocardial infarction before and after a national women's cardiovascular awareness campaign: a temporal analysis from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress ADverse Outcomes with Early Implementation (CRUSADE) and the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network-Get with the Guidelines (NCDR ACTION Registry-GWTG). *Am Heart J*. 2010;160:80-87.e3.
17. Calvo Cebollero I, Elola J, Sánchez Insa E. Diferencia de género en cardiopatía isquémica: mitos y realidades. En: Romero Alvira D, Calvo Cebollero I, Sánchez-Rubio J. *El corazón de la mujer*. 1° ed. Zaragoza: Limencop; 2016:39-57.
18. Redfors B, Angerås O, Råmunddal T, Petursson P, Haraldsson I, Dworeck C, et al. Trends in genderdifferences in cardiac care and outcome after acute myocardial infarction in Western Sweden: a report from the Swedish Web System for Enhancement of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001995.
19. Akhter N, Milford-Beland S, Roe MT, Piana RN, Kao J, Shroff A. Gender differences among patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *Am Heart J*. 2009;157:141-148.
20. Berger JS, Bhatt DL, Cannon CP, Chen Z, Jiang L, Jones JB, et al. The relative efficacy and safety of clopidogrel in women and men a sex-specific collaborative meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1935-1945.
21. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2017;0:1-48.
22. Merz CN. The Yentl syndrome is alive and well. *Eur Heart J*. 2011; 32:1313-1315.
23. Xanthopoulos I, Davlouros P, Deftereos S, Hamilos M, Sitafidis G, Ganakakis I et al. Gender-related differences in antiplatelet treatment patterns and outcome: Insights from the GReekAntiPlatelet Registry. *Cardiovasc Ther*. 2017;35(4).
24. Solinas E, Vignali L, Ortolani P, et al. Association of bleeding, mortality and sex in acute coronary syndromes: the missing triangle. *J Cardiovasc Med. (Hagerstown)*. 2015;16(5):347-54.
25. Ruiz-Pizarro V, Ferrera C, Gómez-Polo JC, Palacios-Rubio J, Rico-García A, Fernández-Ortiz A, et al. Sex differences in treatment and prognosis of acute coronary syndrome with interventional management. *Cardiovasc Revasc Med*. 2019 Mar;20(3):183-186.
26. Potts J, Sirker A, Martínez SC, Gulati M, Alasnag M, Rashid M, et al. Persistent sex disparities in clinical outcomes with percutaneous coronary intervention: Insights from 6.6 million PCI procedures in the United States. *PLOS ONE*. 2018; 13(9):e0203325.
27. Berry N, Kereiakes DJ, Yeh RW, Steg PG, Cutlip DE, Jacobs AK, et al. Benefit and risk of prolonged DAPT after coronary stenting in women. Results from the DAPT study. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2018;11:e005308.

Clinimetric analysis of heart failure in Mexican patients

Análisis clinimétrico de la insuficiencia cardiaca en pacientes mexicanos

Eduardo Chuquiure-Valenzuela^{1*}, Oscar Fiscal-López¹, Daniel García-Romero¹, María J. Chuquiure-Gil², Carlos Silva-Ruz¹, Susana Aguilar-Moreno¹, Mauricio Ordaz-Valdés², Gabriela Méndez-Hernández³, Nayelli Hernández-Isidro¹, Karina Jacobo-García¹ y Jorge Cossio-Aranda¹

¹Clinica en Insuficiencia Cardiaca, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México; ²Escuela de Medicina, Instituto tecnológico y de estudios superiores de Monterrey, Monterrey; ³Unidad académica profesional, Universidad Autónoma del Estado de México, Ciudad Nezahualcóyotl; ⁴Consulta externa, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

Abstract

Heart failure (HF) is a syndrome characterized basically by a circulatory deficit to cover the metabolic and energetic demands of the body. This condition has a broad spectrum in its clinical presentation, affects the quality of life significantly, impacts the family/social environment, and generates a great demand for health services. The purpose of this research is to report the situational diagnose of patients with HF in Mexico. We evaluated 292 patients, 70.2% were men. Average age was 56.7 ± 14.3 years. Ischemic heart disease is the main etiology (98 patients, 33.9%) followed by hypertensive (22.6%) and idiopathic (23.3%) heart disease. The associated clinical background was obesity (31.1%), systemic hypertension (36.7%), myocardial infarction (26.4%), and dyslipidemia (15.1%). The most common symptom was stress dyspnea (41.4%) and jugular vein engorgement at physical examination (32.5%). Anemia was observed in 1% of patients. The average left ventricular ejection fraction was $29.2 \pm 10.6\%$. Sinus rhythm was the most frequently detected in 84.9%. 19.9% of patients had an implantable cardioverter-defibrillator or cardiac resynchronization therapy. 13.7% of patients with QRS > 130 ms. In our population, the meta-analysis global group in chronic heart failure risk score calculated was 16.8 ± 5.7 and for EMPHASIS 3.3 ± 1.5 . We observed that age at presentation in HF in this analysis is at least 10 years younger than in other reports. The grade of obesity takes relevance in our group. The association of anemia and HF in Mexico is rare.

Key words: Heart failure. Epidemiology. Etiology. Signs. Symptoms. Mexico.

Resumen

La insuficiencia cardiaca es un síndrome caracterizado fundamentalmente por un déficit circulatorio para cubrir las demandas metabólicas y energéticas del organismo. Esta entidad tiene un amplio espectro en su presentación clínica, afecta de manera significativa la calidad de vida, impacta en el entorno familiar/social y genera una gran demanda de los servicios de salud. El propósito de esta investigación es reportar el diagnóstico situacional de pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) en México. Evaluamos 292 enfermos, 70.2% eran hombres. Con edad promedio 56.7 ± 14.3 años. La principal etiología es la cardiopatía isquémica (33.9%), seguida de la hipertensiva (22.6%) e idiopática (23.3%). Los antecedentes clínicos asociados fueron: obesidad (31.1%), hipertensión arterial sistémica (36.7%), infarto al miocardio (26.4%) y dislipidemia (15.1%). El

Correspondencia:

*Eduardo Chuquiure-Valenzuela
E-mail: hf@cardiologia.org.mx

Fecha de recepción: 27-08-2018

Fecha de aceptación: 04-12-2018

DOI: 10.24875/ACM.M19000054

Disponible en internet: 09-12-2019

Arch Cardiol Mex. 2019;89(4):339-347

www.archivoscardiologia.com

1405-9940/© 2019 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

síntoma con mayor presentación fue la disnea de esfuerzos (41.4%) y a la exploración física la ingurgitación yugular (32.5%). Se observó anemia en 1% de los enfermos. La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) promedio fue de 29.2 + 10.6%. El ritmo sinusal fue el más frecuentemente detectado en 84.9%. El 19.9% de los pacientes tenían instalado un desfibrilador automático implantable (DAI) o tratamiento de resincronización cardíaca (TRC). El 13.7% de los enfermos con QRS mayor de 130 ms. El riesgo (MAGGIC) calculado en nuestro grupo poblacional fue de 16.8 ± 5.7 y para EMPHASIS 3.3 ± 1.5. Observamos que la edad de presentación de la IC en el presente análisis es menor por 10 años en comparación con otros reportes. El grado de obesidad toma relevancia en nuestro grupo. La asociación de anemia e IC en México es poco frecuente.

Palabras clave: *Insuficiencia Cardíaca. Epidemiología. Etiología. Signos. Síntomas. México.*

Introduction

Heart failure (HF) is known as a syndrome characterized basically by an inappropriate function in emptying and/or filling of ventricular cardiac chambers which leads to a circulatory deficit to cover the metabolic and energetic demands of the body^{1,2}. This disease shows a wide range in its clinical presentation, from a completely asymptomatic subject to the group of patients unable to perform physical activity; in advanced stages, it may reach pulmonary edema and cardiogenic shock. Causing, throughout the clinical horizon of this pathology, some degree of decline in quality of life (QoL), an economic impact on the individual, family life and health institutions responsible for the care of the population³, as well as a significant decrease in life expectancy with high mortality⁴ and high rates of hospital admissions^{5,6}.

Notably, HF is a very important public health problem worldwide, as population studies have reported that 1-2% world population suffers from this disease^{7,8} and one of five people over 40 will experience it at some point in their life⁹; after the eighth decade of life, the prevalence increases to 11.6%^{6,8,10}. This pandemic causes great demand for health care, generating up to 46.1% of cardiovascular readmissions in the emergency rooms of general hospitals¹¹. HF is known to have an unfavorable prognosis when it has reached the symptomatic phase⁷; about 60% of patients with this diagnosis die within the first 5 years of clinical follow-up¹², and this figure increases to 90% when severe HF has been diagnosed⁷.

In the past decades, pharmacological therapeutic breakthroughs have allowed a decrease in the clinical, social, and economic impact of this disease¹³ that is why the importance of optimal medical treatment is stressed, which should be reflected in clinical stabilization, improvement in QoL, a decrease in hospital admissions, as well as, by postponing the time to specialized management, consisting in electrical resynchronization therapy, surgical alternatives, and even heart transplant.

Any efforts to achieve a clinical improvement in patients will be of utmost importance since this pathology has an impact on the economy of national and global health systems, as well as on people, family, and work level, causing great man-hour loss⁷, in addition to high admission and readmission rates^{3,5,7,14}.

For this reason, there is a need to form a multidisciplinary group constituted in specialized centers for the care of the HF in the different hospital levels, where comprehensive care based on scientific evidence is provided, with therapeutic management guided by national and international standards, as well as continuing medical education to the patient and the caregivers involved. Always aiming to improve the quality in the diagnosis, management, and monitoring of this disease; without excluding promoting research in this area.

Remarkable advances in pharmacological therapeutics have increased survival in the general population; the well-known form of the population pyramid has tended toward reversing with an increase in the proportion of older adults. Pathologies previously considered to have a high mortality, such as various types of cancer or myocardial infarction, with the advent of new therapies have reduced their fatality rates¹⁵. Thus, it is recognized that the use of radiotherapy and chemotherapy (e.g., alkylating agents, anthracyclines, and HER-2 targeted therapies) conditions diastolic dysfunction and myocardial fibrosis¹⁶; in addition, cardiovascular disease survivors (e.g., congenital, valvular, and ischemic) will achieve a better long-term survival. In addition to these prognostic advances, the provision of life expectancies in the general population increases the risk, probability of presentation, and prevalence of HF in the following decades.

Minimal reports and clinical descriptions for this pathology have been published in Mexico, so the work of the National Institute of Cardiology HF Center (*Centro en Insuficiencia Cardíaca del Instituto Nacional de Cardiología*) is needed to describe, analyze, investigate, and disclose the statistical, epidemiological, demographic,

–Over 18 years old.
–Gender: female or male.
–Patients are literate or have a family member/legal representative they can lean on.
–Heart failure clinical diagnosis criteria: a. Signs and symptoms at physical examination. b. Laboratory findings: NT-proBNP: >125 pg/ml and/or BNP: >35 pg/ml. c. Left ventricle ejection fraction (LVEF) <40% recorded through any imaging method: ultrasonography, MRI, computed axial tomography, and nuclear medicine.
–Must sign over informed consent.

NT-proBNP: n-terminal pro-brain natriuretic peptide; HF: heart failure; MRI: magnetic resonance imaging.

Figure 1. Inclusion criteria.

and clinical data related to this disease, as well as continuous training of multidisciplinary staff (including nurses, psychologists, rehabilitators, nutritionists, social workers, and physicians) to face the effects of this disease in the future.

Given the magnitude of epidemiological evidence and the demand for a specialized service for this condition, in the 90s, Dr. Gustavo Sánchez Torres organized the patients with this pathology. In 1999, the initiative of Dr. Ignacio Chávez Rivera could accomplish the Department of HF and Heart Transplants. Initially, this division was aligned under the leadership of Dr. Sergio Olvera Cruz and Dr. Arturo Méndez, to be later lead by Dr. Gerardo López Mora; since September 13, 2016, the HF Center (CEIC) of the National Institute of Cardiology has been led by Dr. Eduardo Chuquiure Valenzuela and Dr. Oscar Fiscal Lopez.

This research is intended to initially report the demographic, etiological, and clinical data of 300 patients, to generate a situational diagnosis of the HF problem in Mexico.

Materials and methods

We initially analyzed the clinical characteristics of 300 patients whom we evaluated at the National Institute of Cardiology HF Center. Patients older than 18 years with a diagnosis of HF were consecutively included, according to the clinical criteria of the European Society of Cardiology (ESC)¹⁷ and the American Heart Association/American College of Cardiology (AHA)¹⁸. We obtained both clinical and medical variables.

The patients agreed to the use of all their data, exclusively for the purposes of this research. The Institutional Ethics Committee approved this research. The

patients were approached by trained personnel (nurses, psychologists, and physicians), and subsequently, they underwent: comprehensive clinical review, demographic survey, and review of laboratory test and imaging. We administered pharmacological treatment according to guidelines^{17,18}. Medical education was provided, patient and relative doubts were resolved, and clinical follow-up was planned.

We obtained the collection and systematization of the information through an electronic tool of the Google Drive platform. We analyzed 292 variables classified into five dimensions: (a) general characteristics, (b) clinical backgrounds, (c) laboratory and imaging studies, (d) therapeutics, and (e) risk and follow-up. For the statistical analysis, we used the Statistical Package for the Social Sciences SPSS-22; the description of the density of the continuous variables expressed as mean and standard deviation states a level of significance to avoid alpha error <0.05.

Results

Data were collected from October 1, 2016, to January 31, 2017. For this report, we included consecutively the first 300 patients, 8 of whom were dismissed (4 minors and 4 who did not meet HF clinical criteria); finally, we defined our study group of 292 patients (Fig. 1). Mean age observed was 56.7 ± 14.3 years (range 18-86). Only 8.90% of patients were older than 75 years. The sex ratio was 205 males (70.2%) and 87 females (29.8%), 10.2% of males and 5.8% of females were older than 75 years. The mean weight was 73.9 ± 14.6 Kg (35.4-130 Kg), mean height 162 ± 9 cm (137-192 cm), and for a body mass index (BMI) of 28 ± 4.5 Kg/m² (16.6-43.6 Kg/m²). We determined that 31.1%

Table 1. Demographic data

Demographic	Mean ± SD (Range)
Age (years)	56.7 ± 14.3 (18-86)
Weight (Kg)	73.9 ± 14.6 (35.4-130)
Height (cm)	162 ± 9.2 (137-192)
BMI (Kg/m ²)	28 ± 4.5 (16.6-43.6)
Abdominal circumference (cm)	92.4 ± 6.7 (44.5-154)
Demographic	n (%)
Gender	205 men (70.2) 87 women (29.8)
NYHA functional class	77 (26.4)
I	204 (69.9)
II	10 (3.4)
III	1 (0.3)
IV	

SD: standard deviation, Kg: kilograms, cm: centimeters, BMI: body mass index
n: number, NYHA: New York Heart Association.

of patients had a BMI > 30 Kg/m², being the obesity indicator in the population. The mean abdominal circumference was 92.4 ± 6.7 cm (44.5-154 cm), 93.8% had a waist circumference >90 cm. 96.3% of patients were in NYHA functional Classes I and II and the remaining 3.7% in Classes III and IV (Table 1).

Clinical data

The distribution by etiology was made up of 98 patients (33.6%) with ischemic heart disease, followed by 68 (23.3%) idiopathic etiology, 66 (22.6%) hypertensive heart disease, and 32 (10.9%) valvular diseases. We classified 28 patients (9.6%) under "other" several etiologies, of which: 7 (2.4%) correspond to congenital heart diseases, 5 (1.7%) secondary to cancer/chemotherapy, 4 (1.4%) associated to myocarditis, 3 patients (1%) secondary to Chagas' disease, 3 females (1%) with HF associated to pregnancy, 3 patients (1%) with non-compaction cardiomyopathy, 2 (0.7%) with cardiac amyloidosis, and one patient with Takayasu's disease (Table 2).

The most prevalent clinical histories were as follows: 107 patients (36.7%) with systemic hypertension, 77 (26.4%) with a history of myocardial infarction, 44 (15.1%) with dyslipidemia, 91 (31.2%) were diabetic, 77 (26.4%) with a smoking history, 3 patients (1%) were current smokers, 32 (11%) had a history of angioplasty, and 12 (4%) bypass surgery history. In addition, sudden death, ventricular fibrillation, or ventricular tachycardia

Table 2. Etiology of disease

Etiology	n (%)
Ischemic	98 (33.6)
Idiopathic	68 (23.3)
Hypertension	66 (22.6)
Valvular	32 (10.9)
Others	28 (9.6)

n: number.

Table 3. Description of clinical risk factors

Background	n (%)
Hypertension	107 (36.7)
Myocardial infarction	77 (26.4)
Dyslipidemia	44 (15.1)
Diabetes mellitus	91 (31.2)
Previous smoker	77 (26.4)
PTCA/stent	32 (11)
CABG	12 (4.0)
VT/VF/sudden death	10 (3.4)
Thyroid disease	9 (3.1)
Alcoholism	8 (2.7)
Renal disease	8 (2.7)
Dialysis	4 (1.4)
CVA/TIA	4 (1.4)
Anemia	3 (1.0)
Current smoker	3 (1.0)

PTCA: percutaneous transluminal coronary angioplasty; VT: ventricular tachycardia; VF: ventricular fibrillation; CVA: cerebrovascular accident; TIA: transient ischemic attack.

were observed in 10 patients (3.4%), thyroid disease in 9 (3.1%), alcoholism history in 8 (2.7%), chronic kidney disease in 8 (2.7%), 4 (1.3%) under dialysis therapy, 4 (1.4%) with a history of stroke, and finally, anemia in 3 subjects (1%) (Table 3).

Concerning respiratory symptoms, dyspnea showed the highest prevalence, its variant at rest was observed in 25 patients (8.6%), exertion associated in 121 (41.4%), orthopnea in 27 (9.2%), and paroxysmal nocturnal dyspnea only in 12 (4.1%). In addition, 6 patients (2.1%) experienced palpitations, 21 (7.2%) dizziness/syncope,

Table 4. Clinical symptoms

Symptoms	n (%)
Exertional dyspnea	121 (41.4)
Dyspnea at rest	25 (8.6)
Orthopnea	27 (9.2)
Paroxysmal nocturnal dyspnea	12 (4.1)
Palpitations	6 (2.1)
Dizziness/syncope	21 (7.2)
Fatigue	64 (21.9)
Loss of appetite	6 (2.1)
Weight gain	7 (2.5)
Weight loss	1 (0.3)
Tachypnea	3 (1.0)

n: number.

Table 5. Clinical signs

Clinical signs	n (average)
Edema	21 (7.2)
Ascites	3 (1.0)
Murmur	26 (8.9)
S3 heart sound	15 (5.1)
Displaced apex beat	4 (1.4)
Jugular ingurgitation	95 (32.5)
Hepatojugular reflux	46 (15.8)
Hepatomegaly	12 (4.1)
Cold extremities	10 (3.4)
Pulmonary rales	6 (2.1)
Pleural effusion	3 (1.0)

n: number.

fatigue was present in 64 patients (21.9%), loss of appetite in 6 (2.1%), changes in weight such as increase in 7 (2.5%) patients and decrease in 1 (0.3%), tachypnea in 3 (1%), and oliguria in 2 (0.7%) (Table 4).

Regarding clinical signs of fluid overload, lower limb edema occurred in 21 patients (7.2%), as well as ascites in 3 (1%). On the other hand, murmurs were auscultated in 26 patients (8.9%) and third heart sound (S3) in 15 (5.1%). Furthermore, only 46 (15.8%) patients with hepatojugular reflux and 12 (4.1%) with hepatomegaly

on palpation. Of total patients, only 6 (2.1%) presented lung rales on auscultation (Table 5).

Mean systolic blood pressure was 121.6 ± 11.9 mmHg (range 75-171 mmHg), we measured 0.7% with values <90 mmHg and 8.9% with values >140 mmHg. Mean diastolic blood pressure was 71.2 ± 7.7 mmHg (range 45-106 mmHg), only in 1% it was <50 mmHg and in 3.1% >90 mmHg. Mean heart rate was 68.7 ± 11.9 beats per minute (bpm) (43-226 bpm), being >75 bpm in 11% of our population; a patient presented with atrial fibrillation with rapid ventricular response. Mean respiratory rate was 14 ± 1.1 bpm (10-18 bpm); capillary oxygen saturation was $92.9 \pm 3.1\%$ (63-99%). Only 5.8% patients with capillary saturation $<91\%$ (Table 6).

Laboratory and imaging studies

Laboratory blood test levels were as follows: mean hemoglobin (Hb) 14.3 ± 2.1 gr/dL (10-20.1), lymphocytes count $2.1 \pm 0.8/\text{mm}^3$ (0.3-4.7), serum glucose 116.4 ± 4.3 mg/dL (69-286), glycated Hb $7.2 \pm 1.9\%$ (5.1-11.5), serum creatinine 1.2 ± 0.6 mg/dL (0.5-5.2), blood urea nitrogen 26.9 ± 18.1 mg/dL (8.2-109.2), serum albumin 4.1 ± 0.5 g/dL (2.3-5.2), uric acid 6.5 ± 1.9 mg/dL (3.1-14.7), serum sodium 138 ± 3.2 mEq/L (128-144), serum potassium 4.5 ± 0.5 mEq/L (3.3-6.2), total cholesterol 154.3 ± 4.3 mg/dL (71.7-291), triglycerides 158.4 ± 127.2 mg/dL (25.6-1032.2), high-density lipoprotein-cholesterol 36.9 ± 1.4 mg/dL (19.9-61.8), and low-density lipoprotein-cholesterol 98.5 ± 44.9 mg/dL (28.9-213). Mean n-terminal pro-brain natriuretic peptide level was 517.2 ± 157.8 pg/ml (383-1372) (Table 7).

From the electrocardiographic (EKG) parameters, we determined that 248 patients (84.9%) were in sinus rhythm, 15 (5.1%) in atrial fibrillation rhythm, pacemaker rhythm 27 (9.2%), and in two (0.7%), there was no EKG at the time of data collection. Discarding patients with a pacemaker and the two patients without an EKG, we observed that the average QRS duration was 127.2 ± 30.3 ms (80-240 ms). 13.7% of patients showed that a QRS was >130 ms. 7.5% of patients showed complete left bundle branch block. We observed 58 patients with implantable cardioverter defibrillator/cardiac resynchronization therapy (19.9%) (Table 8).

Left ventricular ejection fraction (LVEF) was quantified in all patients; the prevalent method was electrocardiogram performed in 283 patients (96.9%). In the remaining patients, it was obtained using other methods such as magnetic resonance imaging, computerized tomography, or scintiscan. We observed a mean LVEF $29.2 \pm 10.6\%$ (range 9-73); 223 patients (86.6%)

Table 6. Vital signs

Clinical sign	Mean ± SD (range)
Systolic pressure (mmHg)	121.6 ± 11.9 (75-171)
Diastolic pressure (mmHg)	71.2 ± 7.7 (45-106)
HR (bpm)	68.7 ± 11.9 (43-226)
Respiratory rate (bpm)	14 ± 1.1 (10-18)
Oxygen saturation (%)	92.9 ± 3.2 (63-99)

SD: standard deviation; mmHg: millimeter of mercury; HR bpm: beats per minute; bpm: breaths per minute; HR: heart rate.

Table 7. Serum laboratory studies for patients with HF

Parameter	Mean ± SD (range)
Hb (gr/dL)	14.3 ± 2.1 (10-20.1)
Lymphocyte (mm ³)	2.1 ± 0.8 (0.3-4.7)
Glucose (mg/dL)	116.4 ± 4.3 (69-286)
Glycosylated Hb (%)	7.2 ± 1.9 (5.1-11.5)
BUN (mg/dL)	26.9 ± 18.1 (8.2-109.2)
Creatinine (mg/dL)	1.2 ± 0.6 (0.5-5.2)
Albumin (gr/dL)	4.1 ± 0.5 (2.3-5.2)
Uric acid (mg/dL)	6.5 ± 1.9 (3.1-14.7)
NT-proBNP (pg/mL)	517.2 ± 157.8 (383-1372)
Serum sodium (mEq/L)	138.0 ± 3.2 (128.0-144.0)
Serum potassium (mEq/L)	4.5 ± 0.5 (3.3-6.2)
Total cholesterol (mg/dL)	154.3 ± 4.3 (71.7-291)
HDL cholesterol (mg/dL)	36.9 ± 1.4 (19.9-61.80)
LDL cholesterol (mg/dL)	98.5 ± 44.9 (28.9-213)
Triglycerides (mg/dL)	158.4 ± 127.2 (25.6-1032.2)

SD: standard deviation; NT-proBNP: n-terminal pro-brain natriuretic peptide; Hb: hemoglobin; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein.

classified as HF with reduced LVEF. Mean left ventricular diastolic diameter measure was 57.6 ± 5.4 mm (35-86) and left ventricular systolic diameter 46.9 ± 5.3 (23-71); mean measurement of interventricular septum was 9.2 ± 1.4 mm (8-14) (Table 9).

Medical treatment

The percentage of patients receiving treatment with ACEIs or ARB II was 65.7%; the most common was enalapril, 71.9% of patients received 10 mg every 12 h.

Table 8. EKG parameters

Parameter	n (%)
Sinus rhythm	248 (84.9)
Atrial fibrillation	15 (5.1)
Pacemaker rhythm	27 (9.2)
Bundle block	22 (7.5)
QRS over 130 ms	40 (13.7)
ICD/CRT	58 (19.9)

SD: standard deviation; ICD: implantable cardioverter defibrillator; CRT: cardiac resynchronization therapy.

Table 9. Echocardiogram parameters

Parameter	Mean ± SD (Range)
LVEF %	29.2 ± 10.6 (9-73)
LV diastolic diameter mm	57.6 ± 5.4 (35-86)
LV systolic diameter mm	46.9 ± 5.3 (23-71)
Interventricular septum mm	9.2 ± 1.4 (8-14)

SD: standard deviation; LVEF: left ventricular ejection fraction; LV: left ventricle; mm: millimeter.

Table 10. Risk estimates

Scale	Score
MAGGIC ¹⁹	16.80 ± 5.7
EMPHASIS ²⁰	3.27 ± 1.5

MAGGIC: Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure.

The most common adverse effect observed was persistent cough. 68.4% was under treatment with beta-blocking (BB) agents. We observed intake of tartrate, so we provided medical education and change of BB. The most commonly used corticoid-blocking agent was spironolactone (79.5%), at a dose of 25 mg/day. In addition, furosemide 40 mg/day, the dose most commonly indicated in 69.2% of patients. Ivabradine was administered to 5.5% of patients in this study at a dose of 5 mg every 12 h. ARNI is used in 9.6% of patients, observing as main adverse effect associated low blood pressure. Only 14% of patients took digitalis orally.

Risk

The risk of the analyzed population was determined using two scales validated for patients with HF, the

MAGGIC¹⁹ scale with a 16.8 ± 5.7 average score and the EMPHASIS²⁰ scale with a 3.3 ± 1.5 score (Table 10).

Discussion

The institute is a national hospital where patients from all states in our country are treated; thus, this report summarizes the clinical situation of patients over 18 years of age with HF diagnosis in Mexico. Of the samples collected, four pediatric patients were not included; we believe that this population at risk should also be assessed within a center specialized in HF. Another four subjects did not meet the diagnostic criteria. Importantly, data collection was carried out at the HF Center of the National Institute of Cardiology "Ignacio Chávez."

It is important to highlight that in this report of Mexican patients, HF presentation is observed a decade before compared to other population groups, as the mean age of our patients was 57 years, which is under 72.90 years (2002) and 72.27 years (2013), reported in the US National HF Cohort.²¹ The Netherlands reported 71.2-72.9 years in males and 75-77.7 years in females²². In the MAGGIC meta-analysis, which included 41,972 patients from 31 clinical trials, the mean age was 68 years²³. This early presentation might be mediated by the impact of obesity and diabetes mellitus in Mexico, factors that increase the risk of HF, as well as the consequences it involves²⁴.

Moreover, a greater proportion of male patients older than 75 years was observed, as compared to the AHA report where they specify that since 2013 in the American population over 80 years of age represents 83% of male and 87.1% of female cardiovascular patients¹⁸. Obesity in Mexico is a public health problem, the National Survey of Health and Nutrition (ENSANUT) reported a 76.6% obesity rate in adults over 20 years of age, this differs with the study population²⁵.

The main HF-related etiology in this population is ischemic, concomitantly with reports from other population groups²⁶, followed by arterial hypertension. In our population, valvular heart disease was found to be important compared to other population groups; other etiologies are infectious not only myocarditis but also Chagas' disease. Takayasu's disease as an HF-associated etiology draws our attention²⁷.

Other associated etiological pathologies to be considered in the future, for their association with myocardial damage, are congenital abnormalities and cancer-associated heart disease (related to direct myocardial damage or secondary to the use of chemotherapy). The

chronic direct deterioration on myocardial fiber is the most frequent pathophysiological mechanism observed in these groups¹⁶.

Hypertension is the most frequent clinical history in patients with HF. Our presentation ratio is visibly different compared to what it is reported in studies in Mexican population such as ENSANUT 2016²⁵ (25.5%) and lower than RENASICA²⁸ and RENASICA II²⁹ (46% and 55%, respectively); whereas in international multi-center studies, it is similar to that reported in studies such as MAGGIC²³, SOLVD³⁰, and CONSENSUS³¹ (41%, 41.5-42.8%, and 19.2%, respectively). On the other hand, type II diabetes was estimated by the RENASICA study in 50% and by RENASICA II in 42%^{28,29}, whereas multiple international studies (CHARM³², MERIT³³, FRAMINGHAM³⁴, PARADIGM³⁵, SOLVD³⁰, MAGGIC²³, CONSENSUS³¹, and RALES³⁶) have a similar relationship with this report. Importantly, the history of myocardial infarction observed in this study is lower compared to national and international studies^{23,25,28-36}. Only 10% had a history of interventional coronary procedures and 4% had a history of bypass surgery. Nearly one-fourth of patients had a history of smoking; only 1% of them were declared as persistent at the time of the study. Of note, only a discreet proportion of patients (1%) showed anemia in laboratory tests and another (1.4%) had a history of stroke.

The population in this report was mainly made up by carriers of HF classified as chronic; the distribution of the New York Heart Association (NYHA) functional class observed is mostly Classes I and II, whereas advanced Classes III and IV NYHA is made up of a smaller size group. The data show that HF is largely a disorder seen on an outpatient basis, whereas a smaller portion has acute decompensation or requires advanced medical care. It is recognized that due to drug therapy and compliance to guidelines, there is an improvement in survival, number of hospital readmissions, and QoL¹³. In addition to one of the main therapeutic objectives in our center, we intend to keep patients in optimal functional classes with appropriate QoL. It is necessary to detect those cases of high risk due to acute or progressive deterioration of the disease (Classes III and IV) to offer advanced therapies (electrical, hemodynamic, or surgical).

Thus, we believe that the HF spectrum in practice, has a very broad clinical horizon, that is made up by asymptomatic cases or discrete symptoms, in which patients do not go or rarely go to a specialized assessment (we suspect that they represent a large part of our population), going from that large proportion of

patients who show signs and symptoms, who receive hospital, medical care, to that spectrum with advanced evolution and severe state (acute or chronic) associated comorbidity.

The most commonly reported symptom by patients is dyspnea, in its modalities such as at rest, on great exertion, and to a lesser extent paroxysmal nocturnal dyspnea and orthopnea. In several multicenter trials^{28,29,33,34} such as patient registries with HF, the relevance of this symptom is also stated. Importantly, the clinical observation of progressive deterioration should alert the clinician to take therapeutic measures and encourage lifestyle changes that help correcting bad clinical course.

Water retention (due to edema of the pelvic limbs, ascites, or lung rales) is the clinical expression of volume overload, increased ventricular filling pressure, and diastolic failure. It is reported that 95% of patients enter the emergency room for fluid retention and dyspnea¹⁷, overcrowding these services.

We assessed, in our group of patients, through the EMPHASIS¹⁹ scale a low-to-moderate risk for cardiovascular mortality and hospitalization due to HF and moderate risk for HF mortality with the MAGGIC²⁰ scale. This study describes the initial group of patients with HF in Mexico, which we will follow-up as planned in our clinical research program.

Conclusions

HF boasts an ample spectrum of clinical presentations ranging from patients who are completely asymptomatic to complete physical disability in late stages, pulmonary edema, and cardiogenic shock. Our findings determine that <7% of patients are classified as NYHA IV.

Mexico is in dire need for strategic planning in accordance with its local, regional, and national reality. All this with the end goal of implementing public health policies for detecting new cases, bringing opportune diagnosis, efficient treatment, relevant cardiac rehabilitation but above all, a real and effective prevention initiative.

Financing sources

None.

Conflicts of interest

None.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

Confidentiality of data. The authors declare that no patient data appear in this article.

Right to privacy and informed consent. The authors declare that no patient data appear in this article.

References

- Mann D, Zipes D, Libby P, Bonow R. Braunwald: tratado de Cardiología. Texto de Medicina Cardiovascular. 10th ed. Barcelona, España: Elsevier; 2015.
- Boo JF. Entendiendo la insuficiencia cardiaca. Arch Cardiol Mex. 2006;4: 431-47.
- Anderson JL, Heidenreich PA, Barnett PG, et al. ACC/AHA statement on cost/value methodology in clinical practice guidelines and performance measures: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on performance measures and task force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;63:2304-22.
- Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. Card Fail Rev. 2017;3:7-11.
- Hawkins NM, Jhund PS, McMurray JJ, Capewell S. Heart failure and socioeconomic status: accumulating evidence of inequality. Eur J Heart Fail. 2012;14:138-46.
- Braunwald E. Heart failure. JACC Heart Fail. 2013;1:1-20.
- Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. ESC Heart Fail. 2014;1:4-25.
- Rodríguez-Artalejo F, Banegas J, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. Rev Esp Cardiol. 2004;57:163-70.
- Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2011;8:30-41.
- Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. Eur Heart J. 1997;18:208-25.
- Maggioni AP, Orso F, Calabria S, et al. The real-world evidence of heart failure: findings from 41 413 patients of the ARNO database. Eur J Heart Fail. 2016;18:402-10.
- McMurray J, Stewart S. The burden of heart failure. Eur Heart J. 2004; 6:50-8.
- LaBresh KA, Gliklich R. Using get with the guidelines to. Jt Comm J Qual Saf. 2003;29:539-50.
- Dharmarajan K, Hsieh AF, Lin Z, et al. Diagnoses and timing of 30-day readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia. JAMA. 2013;309:355-63.
- Velazaleti RS, Pencina MJ, Murabito JM, et al. Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction. Circulation. 2008; 118:2057-62.
- Mehta LS, Watson KE, Barac A, et al. Cardiovascular disease and breast cancer: where these entities intersect: a scientific statement from the American heart association. Circulation. 2018;137:e30-66.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European society of cardiology (ESC) developed with the special contribution of the heart failure association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37:2129-200.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of America. J Am Coll Cardiol. 2017;70:776-803.
- Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. Eur Heart J. 2013;34:1404-13.
- Collier TJ, Pocock SJ, McMurray JJ, et al. The impact of eplerenone at different levels of risk in patients with systolic heart failure and mild symptoms: insight from a novel risk score for prognosis derived from the EMPHASIS-HF trial. Eur Heart J. 2013;34:2823-9.
- Ziaean B, Kominski GF, Ong MK, et al. National differences in trends for heart failure hospitalizations by sex and race/ethnicity. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2017;10:e003552.
- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart. 2007;93:1137-46.

23. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012;33:1750-7.
24. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American heart association. *Circulation*. 2014;129:e28-92.
25. Romero-Martínez M, Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L, et al. Diseño metodológico de la encuesta nacional de salud y nutrición de medio camino 2016. *Salud Publica Mex*. 2017;59:299-305.
26. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; Epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:317-27.
27. Chuquiure-Valenzuela E, Silva-Ruz C, Chuquiure-Gil M, et al. Takayasu arteritis associated with chronic reduced heart failure: study of a case. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:372.
28. García-Castillo A, Jerjes-Sánchez C, Bermúdez PM, et al. Mexican registry of acute coronary syndromes (RENASICA). *Arch Cardiol Mex*. 2002;772:45-64.
29. García-Castillo A, Jerjes-Sánchez C, Bermúdez PM, et al. Registro mexicano de síndromes coronarios agudos (RENASICA II). *Arch Cardiol Mex*. 2005;75:6-32.
30. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:293-302.
31. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the cooperative North Scandinavian enalapril survival study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316:1429-35.
32. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-overall programme. *Lancet*. 2003;362:759-66.
33. Goldstein S, Fagerberg B, Hjalmarson A, et al. Metoprolol controlled release/extended release in patients with severe heart failure: analysis of the experience in the MERIT-HF study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:932-8.
34. Dawber T. *The Framingham Study: the Epidemiology of Atherosclerotic Disease*. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press; 1980.
35. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
36. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized aldactone evaluation study investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:709-17.

Fibrilación auricular en cirugía cardíaca

Atrial fibrillation in cardiac surgery

Luis A. Baeza-Herrera¹, Gustavo Rojas-Velasco^{2*}, Manlio F. Márquez-Murillo³, Alejandra del R. Portillo-Romero¹, Lourdes Medina-Paz¹, Rolando Álvarez-Álvarez², Ángel Ramos-Enríquez² y Francisco M. Baranda-Tovar²

¹Cardiología Clínica; ²Departamento de Terapia Intensiva Posquirúrgica; ³Departamento de Electrofisiología. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

Resumen

La fibrilación auricular es la arritmia más frecuente en el periodo posquirúrgico de la cirugía cardíaca. Se relaciona con insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, embolismo sistémico y más días de estancia y mortalidad. La fibrilación auricular en el periodo posquirúrgico de la cirugía cardíaca (FAPCC) suele aparecer en las primeras 48 horas. Los principales mecanismos que producen la aparición y el mantenimiento de la FAPCC son el aumento del tono simpático y la respuesta inflamatoria. Los factores de riesgo adjuntos son la edad avanzada, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, cirugía valvular, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo menor de 40% e interrupción de fármacos bloqueadores β . Existen instrumentos que han demostrado predecir la aparición de FAPCC. El tratamiento profiláctico con bloqueadores β y amiodarona se relaciona con disminución de la aparición de FAPCC. Dada su naturaleza transitoria, se sugiere que el tratamiento inicial de FAPCC sea el control de la frecuencia cardíaca y sólo en caso de que el tratamiento no consiga el retorno al ritmo sinusal está indicada la cardioversión eléctrica. Se desconoce cuál debe ser el seguimiento a largo plazo y sólo se conocen en escasa medida las complicaciones más allá de este periodo. La FAPCC no es una arritmia benigna ni aislada en los pacientes sometidos a operación cardíaca, por lo que la identificación de los factores de riesgo, su prevención y el seguimiento en el ámbito ambulatorio deben formar parte de las unidades dedicadas a la atención y los cuidados de estos pacientes.

Palabras clave: Fibrilación auricular. Cirugía cardíaca. Arritmias en cirugía cardíaca.

Abstract

Atrial fibrillation is the most frequent arrhythmia in the postoperative period of cardiac surgery. It is associated with heart failure, renal insufficiency, systemic embolism and increase in days of in-hospital and mortality. Atrial fibrillation in the postoperative period of cardiac surgery (FAPCC) usually appears in the first 48 h after surgery. The main mechanisms involved in the appearance and maintenance of FAPCC are the increase in sympathetic tone and the inflammatory response. The associated risk factors are advanced age, chronic obstructive pulmonary disease, chronic kidney disease, valve surgery, fraction of ejection of the left ventricle < 40% and the withdrawal of beta-blocker drugs. There are instruments that have been shown

Correspondencia:

*Gustavo Rojas-Velasco

E-mail: gustavorojas08@gmail.com

1405-9940/© 2019 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 26-02-2019

Fecha de aceptación: 11-07-2019

DOI: 10.24875/ACM.19000134

Disponible en internet: 09-12-2019

Arch Cardiol Mex. 2019;89(4):348-359

www.archivoscardiologia.com

to predict the appearance of FAPCC. Prophylactic treatment with beta-blockers and amiodarone, is associated with a decrease in the appearance of FAPCC. Given its transient nature, it is suggested that the initial treatment of FAPCC be the heart rate control and only if the treatment does not achieve a return to sinus rhythm, the use of electrical cardioversion is suggested. It is unknown what should be the long-term follow-up and complications beyond this period are little known. FAPCC is not a benign or isolated arrhythmia in patients undergoing cardiac surgery, so the identification of risk factors, their prevention, and follow-up in the outpatient setting, should be part of the units dedicated to the care and care of these patients.

Key words: Atrial fibrillation. Cardiac surgery. Cardiac surgery arrhythmias.

Introducción

La fibrilación auricular (FA) se puede presentar antes, durante o después de cualquier operación. La FA que surge tras el acto quirúrgico y durante la estancia intrahospitalaria posterior a dicho episodio se denomina FA posquirúrgica. Ésta puede presentarse después de una intervención cardíaca, torácica o no cardíaca. Ésta es una revisión de la FA que aparece luego de un procedimiento cardíaco y en adelante se empleará su sigla FAPCC.

La aparición de la FAPCC conlleva la pérdida de la contribución de la sístole auricular al gasto cardíaco y la disminución del tiempo de llenado diastólico, lo cual puede producir insuficiencia cardíaca o isquemia miocárdica, incremento de los días de ventilación mecánica (18.2%), desarrollo de insuficiencia renal (8.5%) y posibilidad de embolia sistémica. Por consiguiente, la FAPCC se relaciona con un aumento de los días de estancia intrahospitalaria, los costos de atención¹ y la tasa de mortalidad². De aquí la importancia de intentar prevenir su aparición. En este artículo se revisan los factores de riesgo relacionados con FAPCC y las medidas que se han evaluado para prevenirla con un enfoque basado en la fisiopatología conocida.

Consideraciones clínicas

La prevalencia de FAPCC varía entre 15 y 40% en los procedimientos quirúrgicos de revascularización coronaria, 37 a 60% en los de cirugía valvular y más del 60% en las intervenciones combinadas y 24% en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco^{3,4}. A pesar del avance en el conocimiento de la FAPCC, la incidencia se ha mantenido estable en los últimos 10 años⁵.

El 90 % de los casos de FAPCC se presenta en los primeros cuatro días del periodo posoperatorio^{3,5}. La duración promedio del primer episodio es de 7 a 8 horas⁵. La recurrencia ocurre en el 40% de los casos y se presenta en las primeras 24 horas. Hasta el 80% de los pacientes se mantiene en ritmo sinusal a las 24 horas tras el primer episodio⁴. El 14% de los pacientes

con FAPCC se mantiene con dicho trastorno rítmico hasta por dos semanas. Los informes de la persistencia de la fibrilación auricular en el seguimiento a largo plazo (3-12 meses) varían, ya que no existe uniformidad en las recomendaciones de seguimiento y en algunos casos no se realiza.

Fisiopatología

La FAPCC se relaciona con factores, situaciones o alteraciones que al final actúan sobre dos mecanismos fisiopatogénicos que son la activación del sistema simpático (aumento de la adrenalina) y la inflamación. Aunque no se conoce el grado de inflamación o el tono simpático necesario para desencadenar la FAPCC, la mayor parte de las medidas dirigidas a su prevención se enfoca en antagonizar a alguno de estos dos efectos⁶.

Fenómeno inflamatorio

La respuesta inflamatoria en la operación cardíaca puede ser sistémica o local (a nivel del miocardio) y es efecto de la circulación extracorpórea y la cardioplejía^{7,8}. La manifestación molecular de la inflamación vinculada con la intervención cardíaca se debe a las citocinas, como las interleucinas 1 y 6 y el factor de necrosis tumoral α , entre otras. En el plano cardiovascular, estas citocinas pueden afectar la función contráctil (inotropismo) pero también influir en el remodelado ventricular y el aturdimiento miocárdico, cuya consecuencia es la alteración de los potenciales de acción y el desencadenamiento de arritmias. Además de las citocinas, las especies reactivas de oxígeno (ROS, *reactive oxygen species*) se vinculan con alteraciones en el potencial de acción del tejido auricular, secundarias a modificaciones en el metabolismo del calcio. En las orejuelas se han descrito cifras elevadas de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato como un factor predisponente a la aparición de FAPCC⁸. En modelos animales de FAPCC se ha documentado que la inflamación que aparece alrededor de la cicatriz de

auriculotomía, expresada por la actividad de la mieloperoxidasa leucocitaria, está directamente relacionada con una mayor dispersión de la activación auricular y con la consiguiente aparición de FA. Además, el tratamiento antiinflamatorio redujo estas alteraciones⁷. Estudios recientes sugieren que la acumulación de sangre dentro del pericardio se vincula con la aparición de FAPCC, efecto también mediado por citoquinas y ROS producidas por el metabolismo de los componentes celulares de la sangre y el plasma⁹.

Activación simpática

La activación neural es otro de los factores que intervienen en el desarrollo de FAPCC. El incremento del tono adrenérgico produce alteraciones en el periodo refractario auricular, aumenta la frecuencia cardíaca y disminuye la variabilidad de los intervalos R-R o la variabilidad de la frecuencia cardíaca, factores que promueven el desarrollo de un sustrato eléctrico para la aparición de FAPCC¹⁰. De ahí la utilidad de los bloqueadores β (BB) en el tratamiento profiláctico.

Factores de riesgo e instrumentos para predecir la aparición de FAPCC

El principal factor de riesgo relacionado con FAPCC es la edad; por cada incremento de 10 años a partir de los 50 años, el riesgo aumenta en ~ 13%¹¹. También se han descrito otros factores de riesgo como la obesidad, género femenino, diabetes *mellitus*, hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica y síndrome de apnea del sueño. La FAPCC se presenta con mayor frecuencia en procedimientos que afectan al aparato valvular, en particular la válvula mitral, cuando se practica más de un procedimiento de cirugía cardíaca (p. ej., operación valvular más revascularización coronaria), cuando se retiran los BB en el periodo postquirúrgico, cuando la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) es menor de 40% o el diámetro de la aurícula izquierda es mayor de 4 cm, cuando se requiere ventilación mecánica por más de 24 horas, y cuando hay elevación de los valores séricos del péptido natriurético cerebral^{4,5,10-16} (Tabla 1).

La identificación de estos factores de riesgo trajo consigo el desarrollo de herramientas para la predicción de FAPCC. Con ellas se busca identificar a los pacientes con alto riesgo de desarrollar FAPCC, que en teoría son los que más se beneficiarían de un tratamiento profiláctico. A continuación se presentan

Tabla 1. Factores de riesgo de la fibrilación auricular en el posquirúrgico de la cirugía cardíaca

	Variable
Preoperatorios	Edad avanzada*
	Hipertensión arterial sistémica
	Crecimiento auricular > 40 mm
	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*
	Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo < 40%
	Enfermedad arterial coronaria
	Enfermedad valvular mitral o tricuspídea*
	Enfermedad renal crónica (TFG < 30 ml/min/1.72 m ² *
	Obesidad
	Tabaquismo
	Diabetes <i>mellitus</i>
	Consumo de alcohol
Intraoperatorios	Operación con intervención en la válvula mitral*
	Uso de bomba de circulación extracorpórea
	Pericardiotomía
Postoperatorio	Hipovolemia
	Hipervolemia
	Retiro de fármacos bloqueadores β *
	Retiro de fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

*Principales factores de riesgo para FAPCC.

algunas escalas que pueden utilizarse en la predicción de FAPCC.

MSPI (*Multicenter Study of Perioperative Ischemia*)

En 2004 se publicó una puntuación de riesgo, basada en ~ 4,500 pacientes provenientes de 70 hospitales que participaron en el Estudio Multicéntrico de Isquemia Perioperatoria. Al utilizar como variables de predicción la edad (el más importante y con mayor puntuación), antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), operación valvular, uso o retiro de fármacos BB e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o complementación con potasio, dividieron a los pacientes en tres grupos

Tabla 2. Escala de puntuación de riesgo de aparición de FAPCC MSPI

Variables	Puntuación
Edad (años)	
< 30	6
30-39	12
40-49	18
50-59	24
60-69	30
70-79	36
≥ 80 años	42
Antecedentes médicos	
Fibrilación auricular	7
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4
Operación valvular	6
Retiro de tratamiento	
Bloqueadores β	6
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	5
Tratamiento prequirúrgico y postquirúrgico	
Bloqueadores β	-7
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	-5
Tratamiento postquirúrgico	
Bloqueadores β	-11
Otros tratamientos	
Complementación de potasio	-5
Antiinflamatorios no esteroideos	-7

Riesgo bajo: < 14 puntos.
 Riesgo intermedio: 14-31 puntos.
 Riesgo alto > 31 puntos.

(bajo, intermedio y alto). El área bajo la curva (AUC, *area under the curve*) fue de 0.77¹¹. Esta escala se modificó en 2009 para incluir el uso de estatinas, si bien el AUC no se modificó (0.77) (Tabla 2)¹⁷.

Atrial fibrillation risk index

En 2012 se publicó esta puntuación basada en 1,300 pacientes sometidos a intervención de revascularización coronaria, cuya AUC fue de 0.68 (Tabla 3)¹⁸.

Tabla 3. Atrial fibrillation risk index

Variable	Hombres	Mujeres
Edad (años)	> 60	> 66
Peso (kg)	> 76	> 64
Estatura (cm)	> 176 cm	> 168
Enfermedad vascular periférica	Presente	Presente

Tabla 4. Score POAF

Variables	Puntuación	OR (IC 95%)
Edad		
60-69 años	1	2.04 (1.81-2.31)
70-79 años	2	2.93 (2.60-3.30)
Más de 80 años	3	3.94 (3.31-4.69)
EPOC	1	1.33 (1.14-1.56)
Diálisis o TFG < 15 ml/min/1.73 m ²	1	1.90 (1.17-3.10)
Operación de urgencia	1	1.50 (1.19-1.88)
Uso de balón de contrapulsación intraaórtico	1	1.90 (1.28-2.83)
Fracción de expulsión < 30%	1	1.45 (1.18-1.77)
Operación valvular	1	1.68 (1.55-1.83)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TFG: tasa de filtrado glomerular.

Índice POAF (Postoperative Atrial Fibrillation)

Esta puntuación publicada en 2014 analizó a alrededor de 17,000 pacientes de tres hospitales universitarios en Europa. De manera similar a otras escalas, la edad fue la variable de mayor peso para la predicción de FAPCC y el AUC fue de 0.64. Dos o más puntos, se relacionó con incidencia mayor de 30% (Tabla 4)¹⁹.

CHA2DS2-VASc

La escala CHA2DS2-VASc, desarrollada de forma original para establecer el riesgo de embolismo anual en pacientes con FA en el contexto no quirúrgico²⁰, se ha estudiado como herramienta de predicción de FAPCC, incluso en pacientes en ritmo sinusal. El punto de corte de CHA2DS2-VASc para predecir FAP es de 3 puntos, el cual tiene sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de 84%, 84%, 43.9% y 97%, respectivamente. El área bajo la curva es de 0.87²¹.

Comparación de escalas

Mediante una cohorte aproximada de 1,400 pacientes se realizó la validación de tres de las cuatro escalas comentadas con anterioridad (*POAF score*, *AFRisk index* y *CHA2DS2-VASc*) en 1,416 individuos sometidos a una intervención cardíaca (cirugía de revascularización coronaria, cirugía valvular o procedimientos combinados). No se encontraron diferencias significativas en la capacidad de predecir FAPCC. El *POAF score* y el *CHA2DS2-VASc* se relacionaron con inicio del tratamiento profiláctico más frecuente en comparación con aquellos que no usaron alguna escala de riesgo²². Sin embargo, cuando se incluyó el índice publicado por Mathew, que agregó como factor adicional el uso de estatinas como factor protector^{11,17}, éste se mostró superior para predecir FAPCC. Además, la puntuación *CHA2DS2-VASc* tuvo un AUC inferior a lo informado en las publicaciones previas¹⁷, lo cual podría explicarse por las diferencias en la prevalencia de FAPCC de las poblaciones incluidas en las cohortes de validación.

En opinión de los autores, la edad mayor de 60 años, la EPOC, la disfunción ventricular izquierda (FEVI < 40%), la enfermedad renal crónica y la operación valvular, sobre todo la que incluye intervención sobre la válvula mitral, son los principales factores relacionados con FAPCC, incluidos en la mayoría de las escalas de riesgo. Ante la presencia de dos o más de estas variables se debe clasificar al paciente en una categoría de riesgo alto y por ende se le debe ofrecer alguno de los tratamientos profilácticos descritos a continuación.

Tratamiento profiláctico

La relación de la aparición de FAPCC con desenlaces negativos ha llevado a la investigación de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas con el objetivo de disminuir su aparición. Un metaanálisis de unos 14,000 pacientes demostró que el tratamiento profiláctico reduce el riesgo de FA en este grupo de pacientes hasta en 32.3%²³. Sin embargo, como el tratamiento profiláctico no está exento de efectos secundarios y no se ha establecido con claridad en las principales guías de tratamiento qué grupo de pacientes obtiene beneficio, la indicación de cada intervención debe individualizarse según sea el contexto clínico²⁴. A continuación se analizan los agentes utilizados en la profilaxis de la FAPCC.

1. Agentes que actúan de forma predominante al antagonizar el tono adrenérgico. Los bloqueadores adrenérgicos β o bloqueadores β (BB) son los fármacos

más estudiados como tratamiento profiláctico de las arritmias supraventriculares posquirúrgicas, incluido la FA¹⁰. El uso de BB reduce la FAPCC de 31.7% a 16.3% (OR, 9.33; IC 95%, 0.26-0.43)²³. Sin embargo, el uso de BB no reduce la aparición de episodios vasculares cerebrales o infarto agudo de miocardio ni la mortalidad²⁵. Por cada siete pacientes tratados con BB en el periodo perioperatorio se previene un episodio de FAPCC (número necesario a tratar de 7)²⁶. En la actualidad, el metoprolol es el fármaco más estudiado en la prevención de FAPCC. La dosis de metoprolol es de 50 a 200 mg al día, de acuerdo con el estado hemodinámico, y debe administrarse por lo menos 48 a 72 horas antes del procedimiento quirúrgico. La mayoría de los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos cardiovasculares utiliza los BB por alguna indicación relacionada con la enfermedad subyacente. Las guías de tratamiento de FA, en el apartado de prevención de FAPCC, sugieren la administración de BB, si no se utilizaban ya (clase I, nivel de evidencia B)²⁰. Desde el punto de vista de los autores, los BB son el tratamiento profiláctico de primera línea, sobre todo en los pacientes considerados de alto riesgo. Además, debe evitarse su suspensión durante el periodo postoperatorio, ya que se relacionan con aparición de FAPCC.

Antiarrítmicos

Amiodarona

Además del efecto antiarrítmico por el bloqueo de múltiples canales iónicos, la amiodarona tiene efectos simpaticolíticos al bloquear a los receptores adrenérgicos α y β , por lo que también previene la FAPCC. La amiodarona reduce la FAPCC en 57% al compararse contra el placebo (OR, 0.43; IC 95%, 0.34-0.54), lo cual se traduce en un número necesario a tratar de 7²³. La mayor parte de los estudios incluidos en el metaanálisis de efectividad de la amiodarona como tratamiento profiláctico incluyó a pacientes tratados previamente con BB, por lo que la contribución real de la amiodarona en la prevención de la FAPCC puede ser menor. La dosis sugerida de amiodarona oral (10 mg/kg/día) debe administrarse seis días antes y seis después de la operación para alcanzar valores tisulares adecuados, lo cual puede limitar su uso en situaciones de urgencia²⁷. Una conducta que demostró ser útil en un grupo reducido de pacientes del Instituto Nacional de Cardiología consistió en la administración de 200 mg tres veces al día, por lo menos tres días antes de la

intervención, 200 mg dos veces al día por 24 horas después de la operación y 200 mg una vez al día hasta el día del alta hospitalaria²⁸. Se debe conceder atención a los efectos secundarios como hipotensión (10-30%), bloqueo auriculoventricular (2%) y prolongación del intervalo QT corregido (QTc), este último vinculado con arritmias ventriculares (< 1%); todos ellos pueden requerir la reducción de la dosis o la suspensión del fármaco, hasta en el 11.4% de los pacientes²⁹. Por lo anterior, la guía europea sugiere que la amiodarona sea un esquema profiláctico de la FAPCC (clase II, nivel de evidencia A) y debe considerarse en los pacientes con contraindicaciones para el tratamiento con BB²⁰. Los autores sugieren que, en caso de considerarla como alternativa profiláctica, se emplee el esquema oral descrito con anterioridad, hasta obtener información que permita modificar esta práctica.

Sotalol

El sotalol, un BB con propiedades de antiarrítmico clase III, es útil para la prevención de la FAPCC. En un metaanálisis que incluyó a 2,988 pacientes redujo la FAPCC de 26.2% a 16.5% (OR, 0.55; IC 95%, 0.41-0.73)²³. Los pacientes que recibieron sotalol no se estratificaron para riesgo de FAPCC y eran más susceptibles de abandonar el tratamiento, en particular por los efectos secundarios como hipotensión y bradicardia; además, se relaciona con arritmias ventriculares como taquicardia helicoidal (*torsades de pointes*) en 1 a 5% de los casos³. La guía ACC/AHA/HRS de 2014 recomienda usarlo de manera profiláctica (clase II, recomendación B); no obstante, en la guía europea no se prevé su uso²⁶. En la opinión de los autores, el sotalol sólo debe considerarse en individuos con contraindicación para el metoprolol y la amiodarona, aunque debe señalarse que no está disponible en México.

Fármacos y sustancias que actúan de modo predominante por sus efectos antiinflamatorios

Colchicina

Aunque la colchicina tiene propiedades simpaticolíticas y antiinflamatorias, con un papel potencial en la prevención de la FAPCC, la evidencia es inconsistente. Un subanálisis del estudio *Colchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome* (COPPS) demostró una reducción de 22% a 12% en la aparición de FAPCC^{30,31}. Una de las principales limitantes de dicha

investigación fue el número reducido de pacientes (169 sujetos por grupo), además de que la aparición de FAPCC no fue parte de los desenlaces primarios. Por esta razón se llevó a cabo el estudio COPPS II, cuyo objetivo primario fue valorar la eficacia y seguridad de la colchicina en la prevención de FAP y otras complicaciones posteriores a la pericardiotomía. La colchicina redujo en 7.8% los casos de FAP; sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Además, en el grupo de tratamiento con colchicina fueron más frecuentes los efectos adversos gastrointestinales³². Una de las posibles diferencias entre el COPPS y el COPPS II es la mayor proporción de procedimientos valvulares en el COPPS II, menos pacientes con operación de revascularización y el hecho de que hasta 20% de los individuos discontinuó el tratamiento médico. En 2017 se publicó un metaanálisis que incluyó a 1,400 pacientes de cinco estudios clínicos (incluidos COPPS I y COPPS II), con el objetivo de establecer el beneficio de la colchicina en la profilaxis de FAPCC. El esquema terapéutico empleado en todos los estudios fue de 0.5 mg cada 12 horas. La prevalencia de FAPCC fue de 27% en el grupo control en comparación con 18% en el grupo de tratamiento con colchicina (RR, 0.69; IC 95%, 0.57-0.84). El número necesario a tratar fue de 11. Además, se acompañó de reducción de un día de estancia intrahospitalaria. Los efectos gastrointestinales se incrementaron 2.5 veces en el grupo de tratamiento con colchicina. En apariencia, el principal beneficio del tratamiento con colchicina se encuentra en los pacientes sometidos a operación de revascularización coronaria³³. A pesar de que la conclusión de este metaanálisis fue que la colchicina tiene beneficio en la reducción de FAPCC, existen otros análisis que no son consistentes con este resultado. En 2018 se publicó una revisión de siete estudios en la que no se identificaron diferencias respecto de la prevención de la FAPCC³⁴. Se sugiere el uso de la colchicina en el periodo posquirúrgico con el objetivo de prevenir la aparición de FAPCC, según la guía americana (clase II, recomendación grado B)²⁶. Con la evidencia presentada hasta el momento, el papel de la colchicina aún debe demostrarse con otros estudios clínicos de mayor tamaño. Además, debe definirse si la reducción de la dosis puede atenuar los efectos gastrointestinales sin perder efectividad en términos de la prevención de la FAPCC. Podría considerarse la administración de colchicina sólo en los pacientes sometidos a intervención de revascularización coronaria, en quienes el tratamiento con BB y amiodarona está contraindicado.

Glucocorticoides

Las concentraciones elevadas de la proteína C reactiva (PCR), como un marcador de inflamación, se relacionan con la aparición de FAPCC y el uso de glucocorticoides reduce su aparición³⁵. En 2007 se condujo un estudio clínico asignado al azar que incluyó a 241 pacientes sometidos a revascularización coronaria, cambio valvular aórtico, o ambos, los cuales recibieron 100 mg de hidrocortisona a partir del día de la operación y luego cada 8 horas hasta completar tres días de tratamiento. Se demostró que el esteroide redujo 18% la FAPCC (OR, 0.54; IC 95%, 0.35-0.83) con número necesario a tratar de 6 pacientes. Además de recibir esteroide intravenoso, los pacientes se encontraban bajo tratamiento con BB antes del procedimiento quirúrgico³⁶. No obstante, en otro estudio clínico, en el que se incluyó a unos 4,500 pacientes, la dexametasona no redujo la aparición de FAPCC³⁷. A pesar de que existen metaanálisis publicados antes del 2015, en los cuales los esteroides reducen la FAP e incluso los días de estancia intrahospitalaria^{38,40}, en 2018 se publicó otro metaanálisis que incluyó a unos 16,000 pacientes, cuyo objetivo fue dilucidar el papel de los esteroides en los pacientes sometidos a operación cardíaca con uso de circulación extracorpórea. No se identificó reducción de la mortalidad entre ambos grupos (OR, 0.85; IC 95%, 0.71-1.01), pero se documentó un aumento de la incidencia de infarto miocárdico (OR, 1.17; IC 95%, 1.04-1.31) y menor frecuencia de aparición de FAPCC (OR, 0.91; IC 95%, 0.86-0.96)⁴¹. Al desglosar todos los estudios se encontró que el beneficio de los esteroides en la reducción de la incidencia de FAPCC provenía de estudios en los que las poblaciones a estudiar eran inferiores a 120 pacientes. En revisiones previas se sugería el uso de esteroides (hidrocortisona o la dosis equivalente de metilprednisolona) para prevenir la FAPCC. Pese a ello, al analizar la evidencia disponible y los posibles efectos secundarios de la medicación (aumento de la incidencia de infecciones mediastínicas e hiperglucemia), los autores consideran que este grupo de fármacos no debe emplearse para el tratamiento profiláctico de la FAPCC.

Estatinas

Se han propuesto las estatinas como tratamiento profiláctico en la FAPCC. El mecanismo de acción hipotético es la reducción de mediadores inflamatorios a través de la inhibición de la HMG-CoA reductasa y efectos pleiotrópicos como inhibición plaquetaria,

vasodilatación y disminución de la actividad de los linfocitos⁴². En 2015 se analizaron 16 estudios clínicos para valorar el efecto de las estatinas en la mortalidad, infarto miocárdico, FAPCC, episodios embólicos y días de estancia intrahospitalaria en pacientes sometidos a operación cardíaca, los cuales no usaban estatinas con anterioridad. Las estatinas redujeron la mortalidad de 3.4% a 1.8% (OR, 0.53; IC 95%, 0.30-0.94), el infarto miocárdico de 8% a 4.1% (OR, 0.54; IC 95%, 0.38-0.76%), los días de estancia intrahospitalaria en casi un día menos y la FAPCC de 23.7% a 12.1% (OR, 0.53; IC 95%, 0.43-0.66), con necesidad de tratar a 9 pacientes para prevenir un episodio de FAPCC⁴². En 2016 se publicó el estudio *Statin Therapy in Cardiac Surgery* (STICS), que asignó al azar a 1,920 pacientes programados para revascularización coronaria o cambio valvular aórtico y recibir rosuvastatina (20 mg) ocho días antes y cinco después de la intervención. El objetivo primario fue documentar la aparición de FAPCC o lesión miocárdica, medido por cambios en la cinética de la troponina. Además de que no se hallaron diferencias entre ambos grupos para el objetivo primario, la rosuvastatina se acompañó de mayores episodios de agudización de la función renal (24.7% en el grupo de estatinas en comparación con el 19.3% en el grupo control⁴³). En 2018 se llevó a cabo un análisis sobre el efecto de las estatinas en pacientes sometidos a procedimiento cardíaco y no cardíaco de manera electiva. Se incluyó a casi 82,000 pacientes. Las estatinas tuvieron efecto protector contra el infarto miocárdico en pacientes con operación no cardíaca (2.3% en el grupo de estatinas vs. 5.1% en el grupo control; OR, 0.44; IC 95%, 0.30-0.64) con número necesario a tratar de 35. Sin embargo, no hubo efecto en la mortalidad, infarto miocárdico o episodios embólicos en el grupo de intervención cardíaca⁴⁴. Los autores sugieren que el consumo de estatinas se considere parte del tratamiento profiláctico de la FAPCC, en caso de contraindicación para tratamientos con mayor efectividad, sobre todo en procedimientos de revascularización coronaria y cambio valvular aórtico.

Ácidos grasos omega 3

Los ácidos grasos omega 3 (AGO-3) son ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados, que incluyen al ácido eicopentaenoico (EPA) y el docosahexaenoico (DHA), obtenidos principalmente del pescado⁴⁵. Existe evidencia sobre la utilidad de la complementación con AGO-3 en la mortalidad cardiovascular, la isquemia miocárdica y la FAPCC. El mecanismo propuesto es la

reducción de la inflamación, efectos antioxidantes y disminución del remodelado auricular. En 2002 se publicaron los resultados del estudio OPERA, que asignó al azar a casi 1,500 pacientes para recibir 8 a 10 g de AGO-3 en el preoperatorio y 2 g al día en el postoperatorio. El desenlace primario fue la FAPCC con duración mayor de 30 s y el desenlace secundario fue FAPCC con duración mayor de 1 h, sintomática o con necesidad de tratamiento con cardioversión. Los AGO-3 no redujeron la aparición de FA ni se acompañaron de efectos adversos. En este estudio no se midieron las concentraciones séricas de los ácidos grasos⁴⁶. En 2018 se publicaron los resultados de una revisión sistemática sobre los efectos de los AGO-3 sobre la FAPCC. La dosis de AGO-3 entre los estudios incluidos fue variable, 0.5 mg por kilogramo de peso (máximo 100 mg) intravenoso o 2 a 15 g vía oral cada 24 horas. Los AGO-3 redujeron la incidencia de FAPCC de 35.7% a 31.85 ($p = 0.01$; OR, 0.89; IC 95%, 0.81-0.97). En el análisis de subgrupos, la incidencia de FAP fue menor en los pacientes que recibieron AGO-3 cuya composición EPA/DHA fue menor de 1 y en los pacientes con procedimiento de revascularización. El número necesario a tratar fue de 25⁴⁵. Desde el punto de vista de los autores, los AGO-3 forman parte del tratamiento profiláctico de tercera línea para la prevención de FAPCC. En caso de considerar su uso, debe reservarse para pacientes sometidos a revascularización coronaria y con AGO-3 cuya composición EPA/DHA sea menor de 1.

Magnesio

La hipomagnesemia se vincula con la aparición de FA en el periodo posquirúrgico de un procedimiento cardíaco y el uso de diuréticos y la circulación extracorpórea se acompañan de hipomagnesemia⁴⁷. Un metaanálisis que incluyó a 2,988 pacientes demostró que la prevalencia de FAPCC en el grupo control fue de 26.2% en comparación con el 16.5% en el grupo tratado con magnesio (OR, 0.55; IC 95%, 0.41-0.73%). En el 57% de los estudios incluidos, el magnesio se administró por primera vez en el momento de la intervención a una dosis 40 a 80 mg/kg²³. Cabe destacar que los estudios incluidos en el metaanálisis excluyeron a pacientes con factores de riesgo conocidos para FAPCC, como edad avanzada, revascularización coronaria o valvular previa y disfunción ventricular. Además, no se ha encontrado una relación consistente entre los valores séricos de magnesio y FAPCC²⁶. Las guías canadienses de FA sugieren el uso de magnesio en

procedimientos cardíacos, en caso de que el contexto clínico del paciente contraindique el empleo de fármacos con efectividad probada como BB y amiodarona^{23,26,47}. Por el momento no hay evidencia suficiente para sugerir el uso de la complementación con magnesio como medida farmacológica aislada, pero puede considerarse en pacientes de alto riesgo, junto con fármacos como los BB y amiodarona, y en las situaciones con hipomagnesemia documentada.

Ivabradina

Se ha estudiado como potencial agente para reducir la FAPCC. En 2016 se publicó un estudio clínico asignado al azar, cuyo objetivo primario era comparar la eficacia de la ivabradina en la prevención de FAPCC (iniciado 48 horas antes de la operación y mantenido por una semana después de ella). Se compararon tres esquemas: grupo 1, ivabradina de 5 mg cada 12 horas las primeras 24 horas y luego 7.5 mg cada 12 horas; grupo 2, bisoprolol de 5 mg cada 12 horas; y grupo 3, ivabradina y bisoprolol a las dosis comentadas. La combinación de ivabradina y bisoprolol redujo de manera estadísticamente significativa la FAPCC (4.2%) en comparación con ivabradina (15.1%) y bisoprolol (12.2%) usados de manera aislada⁴⁸. El mecanismo propuesto es secundario al mecanismo de acción de la ivabradina sobre los canales *If*, cuya densidad parece ser mayor en los miocardiocitos de las venas pulmonares, las cuales son la causa de fibrilación auricular en el 70% de los casos⁴⁹. Se necesitan más estudios sobre la combinación de ivabradina y BB para recomendarla como una alternativa útil en la prevención de FAPCC.

Maniobras intervencionistas

Estimulación auricular

Las extrasístoles auriculares producen dispersión en el periodo refractario auricular, lo que favorece la aparición de circuitos de reentrada y da lugar a la aparición de FAPCC. Por esta razón se ha propuesto que la estimulación de una o ambas aurículas podría prevenir los efectos electrofisiológicos relacionados con la FAPCC y así disminuir su aparición⁵⁰. Un metaanálisis demostró que la estimulación auricular redujo la aparición de FAPCC de 32.8% a 18.7% (OR, 0.47; IC 95%, 0.36-0.61). La estimulación auricular se realizó mediante diferentes abordajes, como biauricular, auricular izquierdo o derecho y del haz de Bachmann. Sólo cuatro estudios de los 21 incluidos en el metaanálisis

demonstraron beneficio con esta técnica²³. A pesar de que las guías americanas de tratamiento de la FA sugieren la estimulación auricular para evitar la aparición de FAPCC (recomendación clase IIb)²⁶, los autores consideran que debido a la colocación de electrodos de marcapasos auriculares que no es sistemática, la complejidad técnica de alguno de estos abordajes (haz de Bachmann) y el escaso poder estadístico de los estudios clínicos evaluados con anterioridad, la estimulación auricular no debe formar parte de la profilaxis para la prevención de FAPCC.

Pericardiotomía

Existen informes aislados de que la pericardiotomía izquierda posterior reduce la incidencia de FAPCC, ya que permite el drenaje en el lado izquierdo del tórax y disminuye la acumulación de sangre en la aurícula izquierda, la cual podría desencadenar FA por inflamación de los miocardiocitos⁵¹. En la actualidad se realiza la inscripción de pacientes para incluirlos en el *Posterior Left Pericardiotomy for the Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery Trial* (PALACS), cuyo objetivo es valorar el efecto de la pericardiotomía posterior en la prevención de FAPCC. Además, se valorarán como objetivos secundarios el tiempo total en FAPCC, el tiempo de hospitalización, la mortalidad y los efectos adversos⁵².

Consideraciones sobre la profilaxis de FAPCC

El tratamiento profiláctico reduce la incidencia de FAPCC; sin embargo, puede acompañarse de efectos secundarios, que en el caso de los bloqueadores β corresponden a hipotensión y bloqueo auriculoventricular y, en el de los antiarrítmicos de clase III como la amiodarona, a predisposición a arritmias letales como taquicardia o fibrilación ventricular. Por lo anterior, los autores consideran que una medida que puede utilizarse es un uso escalonado (administrar siempre los fármacos con mayor nivel de evidencia) y razonado, reservado para los pacientes considerados de alto riesgo de FAPCC, por ejemplo aquéllos con dos o más factores de riesgo²⁴.

Tratamiento de la FAPCC: ¿control del ritmo o de la frecuencia?

La necesidad de tratamiento, ya sea antiarrítmico o control de la frecuencia, es menor debido a que los episodios son autolimitados y la recurrencia no se

presenta en todos los casos⁴. El tratamiento del episodio agudo debe incluir un abordaje integral para tratar causas potencialmente corregibles como hipoxemia y alteraciones hidroelectrolíticas (en especial potasio y magnesio). La FAPCC puede tratarse mediante dos medidas: control de la frecuencia ventricular y control del ritmo (restauración del ritmo sinusal). La conducta de control del ritmo no muestra diferencias en mortalidad en comparación con el control de la frecuencia, pero se relaciona con mayor incidencia de efectos adversos, derivados del uso de fármacos antiarrítmicos, y mayor número de hospitalizaciones en el seguimiento, junto con los efectos secundarios del tratamiento⁵³. En 2016 se publicó un estudio clínico cuyo objetivo principal fue evaluar el efecto del tratamiento del ritmo o de la frecuencia en pacientes con FAPCC. El desenlace primario fue número de días totales en el hospital (incluidas las visitas a urgencias) en los primeros 60 días posterior al inicio de tratamiento. Entre los desenlaces secundarios se encuentran muerte por todas las causas, implante de marcapasos definitivo y efectos adversos de la medicación. No se observaron diferencias entre ambos grupos de tratamiento⁵⁴. Derivado de la información de este estudio clínico, los autores sugieren que el control de la frecuencia ventricular sea la primera línea de tratamiento en pacientes con FAPCC y estabilidad hemodinámica.

Control de la frecuencia ventricular

El consumo de fármacos con actividad de bloqueo de la conducción del nodo auriculoventricular debe indicarse como tratamiento de primera línea en pacientes con FAPCC sin datos de inestabilidad hemodinámica, como choque cardiogénico, insuficiencia cardíaca o signos de hipoperfusión cerebral, renal o coronaria^{4,13,26}. Se sugiere que el objetivo de frecuencia se encuentre entre los 80 y 110 latidos por minuto¹⁶; sin embargo, la evidencia que sustenta esta recomendación es escasa y proviene de estudios clínicos de pacientes fuera del contexto quirúrgico y con fracción de expulsión preservada^{53,55}. De manera similar al tratamiento profiláctico, los fármacos con mejor perfil de eficacia y seguridad son los bloqueadores β , de preferencia los de acción corta como el esmolol. Están contraindicados en pacientes con asma no tratada, bloqueo de la conducción AV (duración del segmento PR mayor de 240 ms, bloqueo AV de segundo o tercer grados) e insuficiencia cardíaca aguda sintomática. Las guías estadounidenses, europeas y canadienses recomiendan el uso de bloqueadores β con niveles de evidencia elevados (clase I, recomendación

grado A)²⁶. En caso de requerir tratamiento adicional, la segunda línea son los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos como el verapamil y el diltiazem; no obstante, debido a que tienen acciones de depresión de la contractilidad miocárdica y suelen tener mayor actividad para disminuir la frecuencia ventricular, se debe tener precaución en los pacientes con factores de riesgo para bradicardia. Las contraindicaciones son similares a las de los bloqueadores β , excepto porque está permitido su uso en pacientes con neumopatía activa. La digoxina tiene propiedades simpaticolíticas, por lo que podría ser útil para lentificar la frecuencia ventricular en pacientes con FAPCC, si bien su uso no se ha estudiado en este contexto^{10,26}.

Control del ritmo

El tratamiento para restablecer el ritmo sinusal, conocido como forma de controlar el ritmo, debe considerarse en los pacientes en quienes a pesar del tratamiento bloqueador β o antagonista del calcio no se logra reducir la frecuencia ventricular, y en sujetos con signos de inestabilidad hemodinámica^{4,10,13,20,26}. Esta conducta puede llevarse a cabo por medio de la cardioversión farmacológica o eléctrica.

La cardioversión farmacológica en FAPCC incluye el uso de fármacos bloqueadores de los canales iónicos de clase IA, IC o III de la clasificación de Vaughan-Williams. No existen diferencias en eficacia entre las diferentes clases de antiarrítmicos y el perfil de seguridad de cada fármaco es el que determina el fármaco a utilizar. Los antiarrítmicos de clase IC están contraindicados en pacientes con cardiopatía estructural, lo cual limita su uso en los pacientes sometidos a operación cardíaca. La eficacia informada en cada agente para la recuperación a ritmo sinusal es la siguiente: quinidina (64%), procainamida (61-87%), amiodarona (41-93%), sotalol (35-85%), ibutilida (57%). En los pacientes en quienes se decidió optar por tratamiento de control del ritmo y que persistan en fibrilación auricular más de 24 horas se sugiere considerar la cardioversión eléctrica⁴. La mayoría de las recomendaciones respecto del tratamiento recomendadas con anterioridad se deriva de las guías de tratamiento de FA no quirúrgica, ya que la evidencia que sustenta su uso en el contexto quirúrgico es pobre.

Tratamiento anticoagulante en pacientes con FAPCC

La bomba de circulación extracorpórea, el pinzamiento aórtico y la fibrilación auricular se relacionan

con embolias sistémicas y el más importante de éstos es el episodio vascular cerebral. En fecha reciente, en el registro EXCEL (*Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effective Revascularization*) se encontró que la FAP en pacientes sometidos a revascularización se vincula con la aparición de episodios vasculares cerebrales hasta tres años después de la intervención (6.6%; HR, 4.19; IC 95%, 1.74-10.11) y a mayores tasas de mortalidad (HR, 1.8; IC 95%, 1.22-2.64)⁵⁶. La incidencia de embolismo en pacientes con FAPCC es de 18.3 episodios por cada 1,000 personas/año y la anticoagulación reduce su aparición (HR, 0.55; IC 95%, 0.32-0.95)⁵⁷. Las guías sobre el tratamiento de FAPCC sugieren estratificar el riesgo de embolias²; los principales factores de riesgo descritos son antecedente de embolismo (ataque isquémico transitorio o episodio vascular cerebral documentado), edad mayor de 75 años, diabetes, insuficiencia cardíaca, hipertensión y enfermedad vascular previa^{20,26}. Además del riesgo de embolia sistémica también se debe valorar el riesgo de hemorragia. Las guías europeas de FA sugieren el uso de la escala HASBLED para estratificar el riesgo de hemorragia en los pacientes con FA²⁰. Sin embargo, dicha escala no está validada para los pacientes con FAPCC. La anticoagulación en el periodo postquirúrgico de cirugía cardíaca se relaciona con episodios hemorrágicos mayores, entre ellos el taponamiento cardíaco. La mayor parte de la información sobre riesgo de embolias sistémicas y riesgo de sangrado en pacientes con FAPCC deriva de cohortes y registros de FA crónica no quirúrgica. La información sobre FAPCC es escasa y los estudios clínicos sobre prevención de episodios vasculares cerebrales son aislados.

Debido a la naturaleza transitoria de la FAPCC, las guías de tratamiento propuestas por la AATS (*American Association of Thoracic Surgeons*) sugiere la anticoagulación en caso de que el episodio de FAPCC tenga duración mayor de 48 horas o en caso de considerar la cardioversión eléctrica o farmacológica². La duración del tratamiento anticoagulante no está bien definida, pero en caso de recuperar ritmo sinusal, se sugiere mantener la anticoagulación hasta por cuatro semanas más^{2,20,26}. Los fármacos indicados para la anticoagulación son los antagonistas de la vitamina K (acenocumarol o warfarina) y los anticoagulantes directos, como el dabigatrán, apixabán y rivaroxabán. No existen estudios clínicos sobre el uso de anticoagulantes directos en pacientes con FAP, pero la AATS sugiere su uso (clase II, recomendación grado A)².

Conclusiones

La FA es la arritmia más frecuente en los pacientes sometidos a operación cardiovascular y tiene clara relación con desenlaces negativos. El tratamiento profiláctico con BB y amiodarona, sobre todo en pacientes de alto riesgo, se acompaña de disminución de su aparición. Dada su naturaleza transitoria, se sugiere que el tratamiento inicial de FAPCC sea la conducta de control de la frecuencia cardíaca. Se desconoce cuál debe ser la forma de tratamiento de largo plazo, dado que sólo una minoría de pacientes se mantendrá con FA más allá de tres a seis meses. Existen tratamientos novedosos para FAPCC como el tratamiento quirúrgico en pacientes de alto riesgo con fármacos nuevos como la ivabradina con o sin uso de BB pero se necesita mayor evidencia para sugerir su uso de manera sistemática. Los autores sugieren que los hospitales con capacidad de realizar operaciones cardiovasculares cuenten con registros y estudios prospectivos que generen los conocimientos que permitan eliminar las lagunas que aún existen en este importante campo de la cardiología.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este documento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. LaPar DJ, Speir AM, Crosby IK, Fonner E, Brown M, Rich JB, et al. Postoperative atrial fibrillation significantly increases mortality, hospital readmission, and hospital costs. *Ann Thorac Surg.* 2014;98(2):527-33.
2. Frenkl G, Sodickson AC, Chung MK, Waldo AL, Gersh BJ, Tisdale JE, et al. 2014 AATS guidelines for the prevention and management of

- perioperative atrial fibrillation and flutter for thoracic surgical procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(3):153-93.
3. Nair S. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Card Anaesth.* 2010;13(3):196.
 4. Peretto G, Durante A, Limite LR, Cianflone D. Postoperative arrhythmias after cardiac surgery: incidence, risk factors, and therapeutic management. *Cardiol Res Pract.* 2014;2014:1-15.
 5. Filardo G, Damiano RJ, Ailawadi G, Thourani VH, Pollock BD, Sass DM, et al. Epidemiology of new-onset atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. *Heart.* 2018;104(12):985-92.
 6. Enríquez F, Jiménez A. Taquiarritmias postoperatorias en la cirugía cardíaca del adulto. *Profilaxis. Cir Cardiovasc.* 2010;17(3):259-74.
 7. Ishii Y, Schuessler RB, Gaynor SL, Hames K, Damiano RJ. Postoperative atrial fibrillation: the role of the inflammatory response. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153(6):1357-65.
 8. Zakkar M, Ascione R, James AF, Angelini GD, Suleiman MS. Inflammation, oxidative stress and postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery. *Pharmacol Ther.* 2015;154:13-20.
 9. St-Onge S, Perrault LP, Demers P, Boyle EM, Gillinov AM, Cox J, et al. Pericardial blood as a trigger for postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(1):321-8.
 10. Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(8):793-801.
 11. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA.* 2004;291(4):1720-1729.
 12. Selvi M, Gungor H, Zencir C, Gulasti S, Eryilmaz U, Akgullu C, et al. A new predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery: HATCH score. *J Investig Med.* 2018;66(3):648-52.
 13. Bessissow A, Khan J, Devereaux PJ, Álvarez-García J, Alonso-Coello P. Postoperative atrial fibrillation in non-cardiac and cardiac surgery: an overview. *J Thromb Haemost.* 2015;13:S304-12.
 14. Dave S, Nirgude A, Gujjar P, Sharma R. Incidence and risk factors for development of atrial fibrillation after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *Indian J Anaesth.* 2018;62(11):887.
 15. Akintoye E, Sellke F, Marchioli R, Tavazzi L, Mozaffarian D. Factors associated with postoperative atrial fibrillation and other adverse events after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(1):242-251.e10.
 16. Lomivorotov VV, Efremov SM, Pokushalov EA, Karaskov AM. New-onset atrial fibrillation after cardiac surgery: pathophysiology, prophylaxis, and treatment. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;30(1):200-16.
 17. Klinger RY, Thunberg CA, White WD, Fontes M, Waldron NH, Piccini JP, et al. Intraoperative magnesium administration does not reduce postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2015;121(4):861-7.
 18. El-Chami MF, Kilgo PD, Elfstrom KM, Halkos M, Thourani V, Lattouf OM, et al. Prediction of new onset atrial fibrillation after cardiac revascularization surgery. *Am J Cardiol.* 2012;110(5):649-54.
 19. Mariscalco G, Biancari F, Zanobini M, Cottini M, Piffaretti G, Saccocci M, et al. Bedside tool for predicting the risk of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: The POAF Score. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(2):1-9.
 20. Agewall S, Camm J, Barón Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(1):e1-e84.
 21. Borde D, Gandhe U, Hargave N, Mathew M, Joshi S, Pandey K. Prediction of postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery: Is CHA2DS2-VASc score useful? *Ann Card Anaesth.* 2014;17(3):182-187.
 22. Cameron MJ, Tran DTT, Abboud J, Newton EK, Rashidian H, Dupuis J-Y. Prospective external validation of three preoperative risk scores for prediction of new onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2018;126(1):33-8.
 23. Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, Healey JS, Morillo C, Nair GM, et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013;1(3611):1-219.
 24. Geovanini GR, Alves RJ, de Brito G, Miguel GAS, Glauser VA, Nakiri K. Fibrilación atrial en el postoperatorio de cirugía cardíaca: ¿Quién debe recibir quimioprofilaxia? *Arq Bras Cardio.* 2009;92(4):316-320.
 25. Thein PM, White K, Banker K, Lunny C, Mirzaee S, Nasir A. Preoperative use of oral beta-adrenergic blocking agents and the incidence of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ.* 2018;27(3):310-21.
 26. Ha ACT, Mazer CD, Verma S, Yanagawa B, Verma A. Management of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Curr Opin Cardiol.* 2016;31(2):183-90.
 27. Mitchell LB, Exner DV, Wyse DG, Connolly CJ, Prystai GD, Bayes AJ, et al. Prophylactic oral amiodarone for the prevention of arrhythmias that begin early after revascularization, valve replacement, or repair: PAPA-BEAR: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005; 28:294(24):3093-3100.

28. Nava-Townsend SRA. Amiodarona oral para fibrilación auricular en pacientes programados a cirugía cardiorrástica [Tesis de Especialidad]. Ciudad de México: Universidad Autónoma de México, 2002:13.
29. Raiten J, Patel PA, Gutsche J. Management of postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery patients. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;19(2):122–9.
30. Imazio M, Trincherio R, Brucato A, Rovere ME, Gandino A, Cemin R, et al. Colchicine for the Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome (COPPS): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J.* 2010;31(22):2749–54.
31. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Rovere ME, Gandino A, Cemin R, et al. Colchicine reduces postoperative atrial fibrillation: results of the Colchicine for the Prevention of the Postpericardiotomy Syndrome (COPPS) atrial fibrillation substudy. *Circulation.* 2011;124(21):2290–5.
32. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Pullara A, Adler Y, Barosi A, et al. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(10):1016–1023.
33. Lennerz C, Barman M, Tantawy M, Sopher M, Whittaker P. Colchicine for primary prevention of atrial fibrillation after open-heart surgery: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;249:127–37.
34. Deftereos SG, Vrachatis DA, Angelidis C, Vrettou A-R, Sarri EK, Giotaki SG, et al. The role of colchicine in treating postoperative and post-catheter ablation atrial fibrillation. *Clin Ther.* 2019;41(1):21–29.
35. Dernelis J, Panaretou M. Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. *European Heart Journal.* 2004;25:1100–1107.
36. Halonen J, Halonen P, Järvinen O, Taskinen P, Auvinen T, Tarkka M, et al. Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;297(14):1562–1567.
37. Dieleman JM. Intraoperative high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;308(17):1761–1767.
38. Baker WL, White CM, Kluger J, Denowitz A, Konecny CP, Coleman CI. Effect of perioperative corticosteroid use on the incidence of postcardiothoracic surgery atrial fibrillation and length of stay. *Heart Rhythm.* 2007;4(4):461–468.
39. Marik PE, Fromm R. The efficacy and dosage effect of corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review. *J Crit Care.* 2009;3(3):458–63.
40. Cappabianca G, Rotunno C, de Luca Tupputi Schinosa L, Ranieri VM, Paparella D. Protective effects of steroids in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized double-blind trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25(1):156–65.
41. Dvornik N, Belley-Cote EP, Hanif H, Devereaux PJ, Lamy A, Dieleman JM, et al. Steroids in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2018;120(4):657–67.
42. de Waal BA, Buise MP, van Zundert AAJ. Perioperative statin therapy in patients at high risk for cardiovascular morbidity undergoing surgery: a review. *Br J Anaesth.* 2015;114(1):44–52.
43. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, Emberson J, Zhao Y, Li Q, et al. Perioperative rosuvastatin in cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2016;374(18):1744–53.
44. Putzu A, de Carvalho e Silva CMPD, de Almeida JP, Belletti A, Cassina T, Landoni G, et al. Perioperative statin therapy in cardiac and non-cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intensive Care.* 2018;8(95):1–14.
45. Wang H, Chen J, Zhao L. N-3 polyunsaturated fatty acids for prevention of postoperative atrial fibrillation: updated meta-analysis and systematic review. *J Interv Card Electrophysiol.* 2018;51(2):105–15.
46. Mozaffarian D. Fish oil and postoperative atrial fibrillation: the omega-3 fatty acids for Prevention of Post-operative Atrial Fibrillation (OPERA) randomized trial. *JAMA.* 2013;44(3):2000–2011.
47. Jedwab R, Redley B, Hutchinson A. Magnesium sulphate replacement therapy in cardiac surgery patients: a systematic review. *Aust Crit Care.* 2018;31(2):1–13.
48. Abdel-Salam Z, Nammias W. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: can ivabradine reduce its occurrence? Ivabradine in postoperative atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27(6):670–6.
49. Chen Y-C, Pan N-H, Cheng C-C, Higa S, Chen Y-J, Chen S-A. Heterogeneous expression of potassium currents and pacemaker currents potentially regulates arrhythmogenesis of pulmonary vein cardiomyocytes. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009;20(9):1039–45.
50. Coma Samartín R, de Blas RC, Castaño Ruiz M. Estimulación cardíaca temporal. Estimulación tras cirugía cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2007;7(7):54–68.
51. Kaleda VI, McCormack DJ, Shipolini AR. Does posterior pericardiotomy reduce the incidence of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;14(4):384–9.
52. Abouarab AA, Leonard JR, Ohmes LB, Lau C, Rong LQ, Ivascu NS, et al. Posterior left pericardiotomy for the Prevention of Postoperative Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery (PALACS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2017;18(593):1–10.
53. Wyse DG, Awaldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347(23):1825–1833.
54. Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, Raiten JM, Groh MA, Bowdish ME, et al. Rate control versus rhythm control for atrial fibrillation after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2016;374(20):1911–21.
55. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1363–73.
56. Kosmidou I, Chen S, Kappetein AP, Serruys PW, Gersh BJ, Puskas JD, et al. New-onset atrial fibrillation after PCI or CABG for left main disease. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(7):739–48.
57. Butt JH, Xian Y, Peterson ED, Olsen PS, Rørth R, Gundlund A, et al. Long-term thromboembolic risk in patients with postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery and patients with non-valvular atrial fibrillation. *JAMA Cardiol.* 2018;3(5):417.

Insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión preservada: el lado oscuro de una vieja enfermedad

Heart failure with preserved ejection fraction: the dark side of an old disease

Diego Araiza-Garaygordobil¹, Alan Fuentes-Mendoza¹, Carolina Guerrero-Pando¹, Alejandro Cabello-López², Pablo Martínez-Amezcuca³, Rodrigo Gopar-Nieto¹, Arturo I. Alonso-Vázquez¹, Itzel V. Delgado-Cruz¹ y Alexandra Arias-Mendoza^{1*}

¹Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez; ²Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México; ³Universidad Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, EE.UU.

Resumen

La insuficiencia cardíaca (IC) es un problema de salud pública global con más de 37 millones de individuos afectados en el mundo. La insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión preservada (ICFEp) representa una categoría cada vez más frecuente en la práctica clínica, constituye hasta el 60% de los casos y presenta diferencias importantes en el diagnóstico y tratamiento en comparación con la insuficiencia cardíaca y la fracción de expulsión reducida. Esta revisión de ICFEp expone la epidemiología, delimita los principales factores de riesgo y mecanismos fisiopatológicos, identifica las características clínicas/paraclínicas y los criterios diagnósticos, y finaliza con un llamado para realizar investigación en este país.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca. Fracción de expulsión preservada. Epidemiología. Factores de riesgo. Mecanismos fisiopatológicos. Características clínicas. Criterios diagnósticos.

Abstract

Heart failure is a global public health problem, with more than 37 million patients living with heart failure around the world. Heart failure with preserved ejection fraction is an increasingly common category (approximately 60% of the cases) and shows remarkable differences in diagnosis and treatment when compared with heart failure with reduced ejection fraction. The current review covers epidemiology, risk factors, pathophysiologic mechanisms, clinical and paraclinical characteristics and diagnostic criteria of heart failure with preserved ejection fraction and concludes with a plea for original research in our country.

Key words: Heart failure. Preserved ejection fraction. Epidemiology. Risk factors. Physiopathological mechanisms. Clinical features. Diagnostic criteria.

Correspondencia:

*Alexandra Arias-Mendoza

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
Juan Badiano, 1

Col. Belisario Domínguez Sección XVI, Del. Tlalpan
C.P. 14080, Ciudad de México, México
E-mail: aarias@ yahoo.com

Fecha de recepción: 25-03-2019

Fecha de aceptación: 13-05-2019

DOI: 10.24875/ACM.19000170

Disponible en internet: 05-08-2019

Arch Cardiol Mex. 2019;89(4):360-368

www.archivoscardiologia.com

1405-9940/© 2019 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La insuficiencia cardíaca es un problema de salud pública mundial. Es la principal causa de ingresos hospitalarios en adultos en países desarrollados¹. El envejecimiento de la población y el incremento de la prevalencia de enfermedades no contagiosas (hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, etc.) hacen que la insuficiencia cardíaca sea cada vez más frecuente en este país y en el mundo².

Sin embargo, el fenotipo clínico de la insuficiencia cardíaca se halla en cambio. La insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión preservada (ICFEp) representa una categoría cada vez más frecuente en la práctica clínica y constituye hasta el 60% de los casos³. La ausencia de cardiomegalia, lo esporádico de los síntomas, la presentación muchas veces similar a la de otros diagnósticos diferenciales y la tasa elevada de falsos positivos en los resultados de biomarcadores convierten a la ICFEp en un reto diagnóstico, aun en manos del especialista en cardiología. Además de ello, la ausencia de datos sobre la epidemiología y el pronóstico de la ICFEp en pacientes mexicanos hacen que esta enfermedad sea un problema pobremente delimitado y que represente una carga considerable de salud en México.

Esta revisión de ICFEp expone la epidemiología, delimita los principales factores de riesgo y mecanismos fisiopatológicos, identifica las características clínicas/paraclínicas y los criterios diagnósticos, y expresa un llamado a realizar investigación en México.

Epidemiología de la ICFEp

La insuficiencia cardíaca (IC) representa un problema de salud pública global con > 37.7 millones de individuos afectados en todo el mundo. Tan sólo en EE.UU. se diagnostican 550,000 nuevos casos cada año^{1,2}.

Las guías de insuficiencia cardíaca (IC) de la Sociedad Europea de Cardiología clasifican la IC en tres grupos de acuerdo con la fracción de expulsión (FE)^{3,4}: insuficiencia cardíaca con FE preservada (ICFEp), caracterizada por una FE > 50%; insuficiencia cardíaca con FE limítrofe o intervalo intermedio, caracterizada por FE de 40-49% (ICFEri), y la insuficiencia cardíaca con FE reducida, reconocible por FE < 40%³ (ICFEr) (Tabla 1). Estudios epidemiológicos indican que más de la mitad de los pacientes con IC tienen FE preservada y esta proporción permanece en aumento⁵. El incremento de esta entidad se debe de forma mayoritaria al incremento de la esperanza de vida y a la

mayor prevalencia de factores de riesgo como hipertensión y diabetes, con un aplanamiento de la tasa de hospitalizaciones por ICFEr y un mayor número de las hospitalizaciones por ICFEp⁶.

A pesar de esto, en Latinoamérica la información sobre epidemiología y pronóstico de ICFEp es escasa. Un metaanálisis reciente que incluyó sobre todo a estudios de Sudamérica mostró una incidencia similar a la informada en estudios norteamericanos, con una tasa de 310 casos/100,000 personas/año, y una prevalencia de 1.01%⁷. Sin embargo, se muestran datos escasos de ICFEp debido a que la mayor parte de los estudios incluye en especial a pacientes con FE reducida.

Un estudio mexicano de Méndez, et al. señaló que hasta 33% de los pacientes tenía FE conservada y registró una mortalidad global (ICFEr y ICFEp) de 11% a un año⁸. Una revisión sistemática de Bocchi, et al. encontró datos variables en cuanto a prevalencia, desde 0 hasta 37% en pacientes seguidos de forma ambulatoria y de 20 a 45.7% en individuos hospitalizados⁹.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca y FE preservada muestran diferencias epidemiológicas respecto de los sujetos con FE reducida^{10,11}. Habitualmente tienen una edad más avanzada, son mujeres en una mayor proporción y existe una mayor prevalencia de hipertensión arterial, hipertrofia ventricular y fibrilación auricular. El antecedente de infarto de miocardio es menos frecuente, en tanto que no hay diferencias significativas en cuanto a la frecuencia de diabetes o insuficiencia renal. Tampoco hay diferencias en relación con la presentación clínica, aunque en algunos estudios se ha observado que los pacientes con ICFEp poseen una mejor clase funcional basal⁶ y una mejor percepción de su propia calidad de vida¹². Sin embargo, la tasa de reingresos hospitalarios y el costo sanitario global¹³ son similares a los que representa la insuficiencia cardíaca con FE reducida.

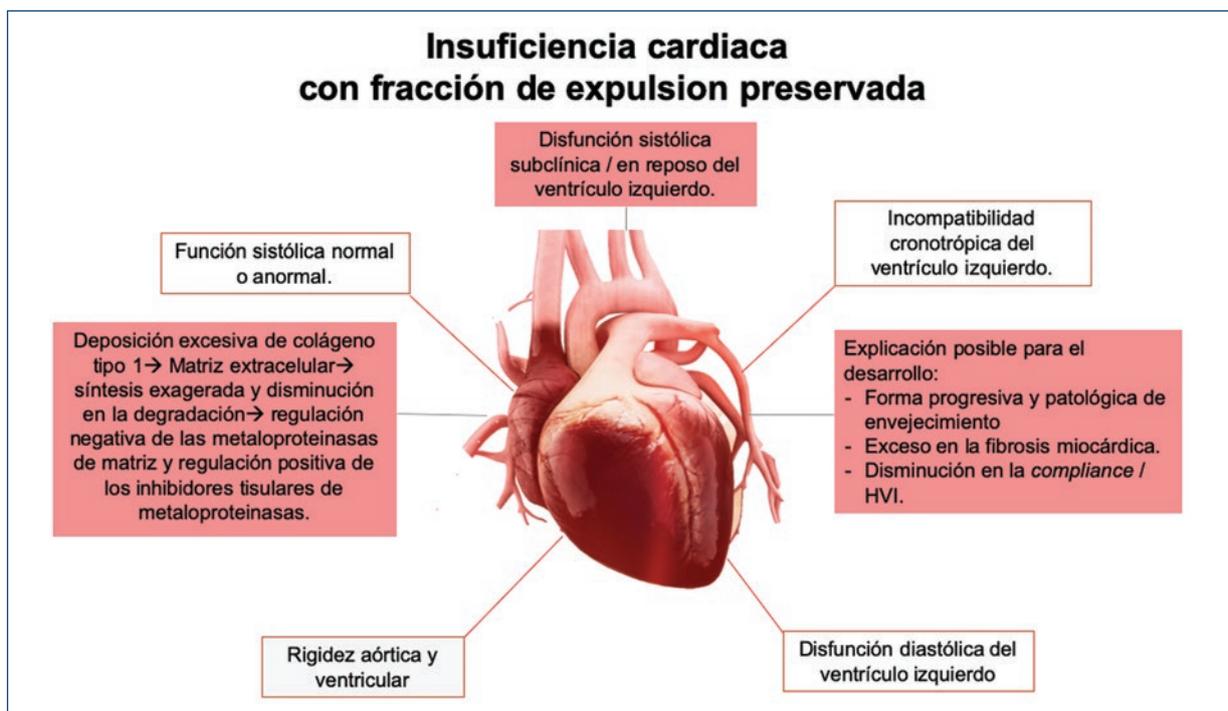
Existe controversia acerca de las tasas de mortalidad de ICFEr, dado que algunos estudios muestran que los pacientes con ICFEr tienen un menor riesgo de muerte cardiovascular que los pacientes con ICFEp^{14,15}, mientras que otros señalan lo contrario. Sin embargo, la mortalidad por cualquier causa es todavía alta en pacientes con ICFEp, con una tasa de 121/1,000 pacientes-año en comparación con 141/1,000 pacientes-año en el grupo de ICFEr¹⁶.

Tribouilloy, et al. documentaron una tasa de supervivencia de cinco años después de un primer episodio de hospitalización de 43% en pacientes con ICFEp, no diferente en los pacientes con FE reducida (43 vs. 46%;

Tabla 1. Clasificación de la insuficiencia cardíaca según la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo¹

		ICFEr	ICFEri	ICFEp
Criterios	1	Signos y/o síntomas	Signos y/o síntomas	Signos y/o síntomas
	2	FEVI < 40%	FEVI 40-49%	FEVI ≥ 50%
	3	-	1. Valores elevados de péptidos natriuréticos* 2. Al menos un criterio adicional: a. Cardiopatía estructural relevante (HVI/dilatación AI) b. Disfunción diastólica (véase más adelante)	1. Valores elevados de péptidos natriuréticos* 2. Al menos un criterio adicional: a. Cardiopatía estructural relevante (HVI/dilatación AI) b. Disfunción diastólica (véase más adelante)

*BNP ≥ 35 pg/ml y/o NT-proBNP ≥ 125 pg/mL.

**Figura 1.** Diagrama esquemático que representa los diferentes mecanismos fisiopatológicos que intervienen en el desarrollo de ICFEp.

$p = 0,95$)¹⁷. Shah, et al., en una cohorte de 39 982 pacientes de Medicare en EE.UU., publicaron que la mortalidad a cinco años por ICFEr fue ligeramente menor (71.3%) en comparación con ICFEri (75.7%) y ICFEp (75.7%), así como las tasas de rehospitalización, las cuales fueron ligeramente menores en el grupo de IC-FEr (82.2%) en comparación con las del grupo de IC-FEp (84%)¹.

Por lo anterior, y a pesar de la variabilidad de tasas de mortalidad en diferentes estudios, se confirma el problema creciente de salud que significa la insuficiencia cardíaca y que las tasas de mortalidad en las tres categorías de fracción de expulsión son similares.

Fisiopatología de la ICFEp

Los mecanismos fisiopatológicos de ICFEp son un área de creciente interés en cardiología. Si bien las primeras investigaciones se centraron en la importancia de la disfunción diastólica en la fisiopatología de la ICFEp, múltiples anomalías no relacionadas con ésta contribuyen a la secuencia de eventos que suceden en esta entidad¹⁸ (Fig. 1). Estas anomalías incluyen disfunción sistólica en reposo y exacerbada por el ejercicio, acoplamiento ventricular-vascular deteriorado, vasodilatación anormal inducida por el ejercicio y mediada por el flujo, incompetencia cronotrópica e hipertensión arterial pulmonar.

Tabla 2. Signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca ordenados por su frecuencia/infrecuencia y su especificidad o inespecificidad. (*Adaptado a partir de Ponikowski, et al.⁴*).

Síntomas	Signos
<i>Típicos</i>	<i>Más específicos</i>
Disnea Ortopnea Disnea paroxística nocturna Disminución de la capacidad de ejercicio Fatiga, astenia, mayor tiempo de recuperación tras el ejercicio Edema pretibial	Presión venosa yugular elevada Reflujo hepatoyugular Tercer ruido (S3) Impulso apical desplazado
<i>Menos típicos</i>	<i>Menos específicos</i>
Tos nocturna Sibilancias Sensación de “hinchazón” Pérdida de apetito Confusión (sobre todo en el anciano) Depresión Palpitaciones Mareo Síncope	Ganancia de peso (2 kg/sem) Pérdida de peso (en IC avanzada) Caquexia Soplo cardíaco Edema periférico (escrotal, tobillo, sacro) Crepitaciones pulmonares Derrame pleural Taquicardia Pulso irregular Taquipnea Respiración de Cheyne-Stokes Hepatomegalia Ascitis Extremidades frías Oliguria Presión de pulso estrecha

Un estudio del grupo *Cardiovascular Health Study* en EE.UU. demostró que los biomarcadores que reflejan fibrosis miocárdica como el péptido carboxilo terminal del procolágeno tipo I, el telopéptido carboxilo terminal del colágeno tipo I y el péptido amino terminal del procolágeno tipo III están significativamente elevados en pacientes ancianos con ICfEp y que éstos se correlacionan con el diagnóstico de ICfEp incluso más que el péptido natriurético N-terminal protipo B (NTproBNP) o variables clínicas¹⁹. Estos resultados sugieren que la fibrosis miocárdica es un factor importante en el desarrollo de la ICfEp.

Asimismo, la incompetencia cronotrópica y disminución de la reserva diastólica durante el estrés se han correlacionado de forma inversa con la distancia de caminata de los 6 minutos. También se ha documentado que la elevación de la presión sistólica de la arteria pulmonar en ejercicio > 45 mmHg logró identificar a la ICfEp con una sensibilidad de 96% y especificidad del 95%²⁰⁻²². Este tipo de condiciones fisiopatológicas demostradas han abierto la puerta para buscar nuevas formas terapéuticas que puedan tener efecto en la supervivencia y mejoría de la calidad de vida.

Síntomas y calidad de vida en ICfEp

Los signos y síntomas de la IC suelen ser inespecíficos y no permiten diferenciar con claridad la IC de otras entidades clínicas (Tabla 2). En un estudio reciente en el que se comparó la prevalencia de los síntomas en pacientes con ICfEp contra ICfEr se demostró que las diferencias clínicas entre ICfEp/ICfEr parecen estar relacionadas con la edad y el género más que con el tipo de IC *per se*. Con base en el historial de síntomas, no fue posible diferenciar la ICfEp respecto de la ICfEr²³.

Los pacientes con ICfEp sufren intolerancia progresiva al ejercicio que altera de forma notable la actividad física de la vida diaria y causa un deterioro de los componentes de la calidad de vida mental y social²⁴. En un estudio reciente se encontró que los pacientes ≥ 60 años hospitalizados con IC descompensada tienen alteraciones amplias y marcadas de la función física y altas tasas de fragilidad y cognición alterada: estas irregularidades son similares en ICfEp e ICfEr. Además, la depresión fue común y la calidad de vida se reducía y, de manera remarcable, ambas fueron peores en los pacientes con función sistólica

preservada en comparación con la reducida²⁵. Una intervención efectiva sobre este punto es el entrenamiento con ejercicio, que ha demostrado mejorar el estado emocional, las dimensiones físicas y sociales de la calidad de vida, así como los síntomas de depresión en comparación con la atención habitual²⁶.

Biomarcadores en ICFEp

Los péptidos natriuréticos son los biomarcadores fundamentales en la IC. Su valor clínico se ha demostrado en todo el espectro de la función sistólica del VI, tanto ICFEp como ICFEr/ICFEr. Aunque en menor medida, en comparación con los pacientes con una reducción más acusada de la FE, tanto el BNP como el NT-proBNP se encuentran elevados y son elementos clave en el diagnóstico de ICFEp⁴. Los valores predictivos negativos son muy similares y altos (0.94-0.98), sea en casos agudos o en no agudos, pero los valores predictivos positivos son bajos en presentación crónica (0.44-0.57) y aguda (0.66-0.67)⁴. Por lo tanto, el uso de BPN se recomienda para descartar la IC, pero no para establecer el diagnóstico. Además, sus valores aumentan con otras anomalías morfológicas y funcionales cardíacas (que incluyen hipertrofia, fibrosis y disfunción diastólica)²⁷. No existe un corte claro para distinguir la ICFEp de la ICFEr. Las propiedades pronósticas del BNP y el NT-proBNP se mantienen independientemente del grado de la disfunción sistólica del VI²⁸. Las concentraciones circulantes de péptidos natriuréticos están influidos por varias afecciones cardíacas y extracardíacas, así como por la presencia de comorbilidades como fibrilación auricular y enfermedad renal que aumentan en grado significativo los valores plasmáticos de estos péptidos²⁹.

Además de los péptidos natriuréticos, los pacientes con ICFEp han mostrado cifras significativamente más elevadas de biomarcadores de inflamación y fibrosis como sST2, hs-CRP y cistatina-C, en comparación con los pacientes con ICFEr quienes presentan mayores valores de NT-proBNP y troponina de alta sensibilidad²⁹. Se ha demostrado el valor pronóstico para mortalidad del sST2 en ICFEp y es comparable al de ICFEr, sobre todo en entornos agudos. El Gal-3 participa en los procesos de inflamación cardiovascular, proliferación de fibroblastos y fibrosis, y el GDF-15 es un marcador de lesión celular e inflamación. Ambos circulan en concentraciones más altas en pacientes con ICFEp, con propiedades de diagnóstico y pronóstico para un mayor riesgo de muerte y hospitalización por IC³⁰.

La activación de vías proinflamatorias es un elemento fundamental en la fisiopatología de ICFEp, en la que se observan cifras elevadas de citocinas inflamatorias, como TNF- α , IL-, IL-6, IL-8 y CRP. Los valores circulantes de receptores de TNF- α (TNFR1 y TNFR2) se relacionan con la gravedad de la disfunción diastólica y los síntomas. Existen otros biomarcadores participantes con la mayoría de los mecanismos fisiopatológicos, entre ellos el ADM, MR-proADM, el factor de von Willebrand, o la activación de RAAS, pero su efecto pronóstico y diagnóstico aún está bajo investigación^{31,32}.

Estudios de imagen en ICFEp

El diagnóstico clínico de ICFEp tiene que apoyarse en mediciones objetivas de disfunción cardíaca en reposo o durante el ejercicio mediante ecocardiografía. Las directrices recientes de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) definen la ICFEp como una FEVI \geq 50% y existencia de al menos uno de los siguientes criterios adicionales: cardiopatía estructural relevante (hipertrofia ventricular izquierda o agrandamiento de la aurícula izquierda) o disfunción diastólica⁴. Por otro lado, mediante técnicas invasivas es posible determinar parámetros hemodinámicos en reposo para evaluar las presiones de llenado (presión de enclavamiento pulmonar \geq 15 mmHg o presión telediastólica ventricular izquierda \geq 16 mmHg), seguido de la evaluación de estos parámetros durante el ejercicio para evaluar cambios en las presiones de llenado, la presión arterial sistólica (PAS) pulmonar, el volumen latido y el gasto cardíaco^{33,34}. Es importante destacar que existe controversia en cuanto a los índices ecocardiográficos para diagnosticar ICFEp: las pautas de la ESC no especifican cuántas medidas de la función diastólica deben ser anormales para establecer un diagnóstico de disfunción diastólica, pero la Sociedad Americana de Ecocardiografía, la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular y la Sociedad Británica de Ecocardiografía incluyen criterios para el diagnóstico de la disfunción diastólica³⁵⁻³⁷. La figura 2 resume las recomendaciones de diferentes sociedades para el diagnóstico de disfunción diastólica e ICFEp.

Tratamiento de ICFEp

Múltiples estudios clínicos de varios grupos de fármacos, incluidos los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II), bloqueadores β (BB) y antagonistas de mineralocorticoides, han fallado en

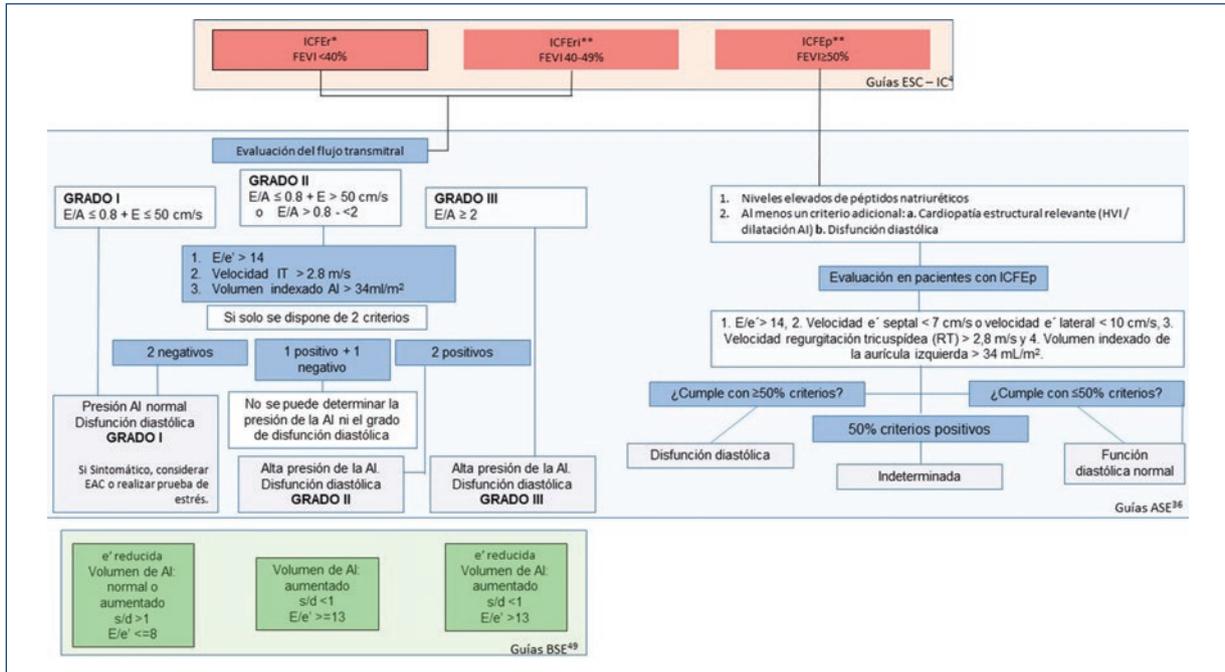


Figura 2. Compilación de las recomendaciones de diferentes sociedades para el diagnóstico de ICFEp y disfunción diastólica. *En presencia de signos y síntomas de IC; **En presencia de signos y síntomas de IC, valores positivos de péptidos natriuréticos y anomalías estructurales documentadas por imagen cardiovascular (incluida la disfunción diastólica). ASE: American Society of Echocardiography; BSE: British Society of Echocardiography; ESC: European Society of Cardiology; FEV1: fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; AI: aurícula izquierda; HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo; ICFEr: insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión reducida; ICFErI: insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión en límite intermedio; ICFEp: insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión preservada.

reducir tasas de mortalidad y, en algunos, tasas de rehospitalización³⁸⁻⁴⁵ (Tabla 3). En un metaanálisis de Shah, et al., en el que se incluyeron estudios como I-PRESERVE, PEP-CHF y CHARM-Preserved, no se identificó beneficio en cuanto a mortalidad y rehospitalizaciones en el grupo de fármacos que inhiben al sistema renina-angiotensina-aldosterona como lo son IECA y ARA-II^{46,47}.

Las guías actuales de la ESC de insuficiencia cardíaca recomiendan el uso de diuréticos, con evidencia IB, en pacientes con ICFEp e ICFEr cuando se encuentren congestionados para el alivio de los síntomas. A su vez, hacen mención de que el nebivolol, espirolactona, digoxina y candesartán podrían disminuir la tasa de rehospitalizaciones, si bien no emiten recomendación clara al respecto⁴.

En la actualización de 2017, enfocada en el tratamiento de falla cardíaca de la guía ACC/AHA 2013, se menciona el control de la presión arterial y el uso de diuréticos para aliviar síntomas de sobrecarga de volumen, así como el control de afecciones adyacentes como la cardiopatía isquémica y la fibrilación

auricular⁴⁸. Además de estas medidas generales y resultados indirectos, ningún tratamiento farmacológico ha demostrado reducir la mortalidad en la ICFEp.

Necesidad de estudios en México

La insuficiencia cardíaca es un problema grave de salud en México. El envejecimiento poblacional y el incremento de la prevalencia de factores de riesgo como hipertensión y dislipidemia hacen suponer que el número de casos de ICFEp va en ascenso. Sin embargo, la ausencia de estudios regionales o nacionales magnifica la gravedad del problema. En la actualidad no se dispone de estudios prospectivos que delimiten la epidemiología, presentación clínica, factores de riesgo, pautas de tratamiento ni pronóstico de los pacientes con ICFEp en este país⁴⁹.

Si se considera que las tasas de hipertensión, diabetes, obesidad y dislipidemia se equiparan a las de EE.UU. y superan a las de otros países del mundo, es posible que la tasa de hospitalizaciones y muerte a causa de ICFEp sea al menos similar a los registros

Tabla 3. Resumen de estudios clínicos en intervenciones terapéuticas en ICfEp (*adaptado a partir de Ponikowski, et al.⁴*)

Estudio clínico	Intervención	Criterios mayores de inclusión	Media de seguimiento	Objetivos primarios
PEP-CHF ³⁸	Perindopril vs. placebo	Índice de movilidad segmentaria > 1.4 (correspondiente a FEVI > 40%), IC sintomática tratada con diurético, disfunción diastólica por ecocardiografía, edad > 70 años	2.1 años	No hubo diferencia en el combinado de mortalidad por todas las causas ni hospitalizaciones por eventos cardiovasculares (36% vs. 37%, p = 0.35)
I-PRESERVE ³⁹	Irbesartán vs. placebo	FEVI > 45%, clase NYHA III-IV corroborada, o NYHA II con hospitalización en los últimos seis meses por IC, edad > 60 años	4.1 años	No hubo diferencia en el combinado de mortalidad por todas las causas ni hospitalización por IC (24 vs. 25%, p = 0.54)
CHARM – Preserved ⁴⁰	Candesartán vs. placebo	FEVI > 40%, clase NYHA II a IV, antecedente de hospitalización cardiovascular	3 años	Tendencia a una reducción de la mortalidad cardiovascular combinada u hospitalización por IC del 11% (22% vs. 24%, p = 0.12 no ajustada y p = 0.051 ajustada)
Aldo-DHF ⁴¹	Espironolactona vs. placebo	FEVI > 50%, clase NYHA II-III, VO ₂ pico < 25 ml/min/kg, disfunción diastólica en ecocardiograma o fibrilación auricular, edad > 50 años	1 año	Reducción de E/e × de -1.5 (p < 0.001). Sin cambios en VO ₂ pico (p = 0.81)
TOPCAT ⁴²	Espironolactona vs. placebo	FEVI > 45%, >1 signo de IC, >1 síntoma de IC, hospitalización reciente en los últimos 12 meses o BNP > 100 pg/ml o NT-proBNP > 360 pg/ml, edad > 50 años	3.3 años	Sin diferencia en combinado de muerte cardiovascular, paro cardíaco abortado u hospitalización por IC (19% vs. 20%, p = 0.14)
SENIORS ⁴³	Nebivolol vs. placebo	IC confirmada así como hospitalización en los últimos 12 meses por IC y/o FEVI < 35% en los últimos seis meses, edad > 70 años, 36% con FEVI > 35%	1.8 años	Reducción en el combinado de mortalidad por cualquier causa u hospitalización cardiovascular del 14% (31% vs. 35%, p = 0.04)
DIG-PEF ⁴⁴	Digoxina vs. placebo	IC con FEVI > 45%, ritmo sinusal	3.1 años	Sin diferencia en el combinado de mortalidad por IC u hospitalización por IC (21% vs. 24%, p = 0.14)
PARAMOUNT ⁴⁵	Sacubitril/valsartán vs. valsartán	IC con FEVI > 45%, clase NYHA II-III, NT-proBNP > 400 pg/ml	12 semanas	Reducción de NT-proBNP; índice de cambio a sacubitril/valsartán de 0.77. Intervalo confianza de 65%, 0.64-0.92 (p = 0.005)
RELAX ⁴⁶	Sildenafil vs. placebo	IC con FEVI > 45%, clase NYHA II-IV, VO ₂ pico < 60% valor de referencia, NT-proBNP > 400 pg/ml o presiones de llenado del VI elevadas	24 semanas	Sin cambio en VO ₂ pico (p = 0.90)

VI: ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; NT-proBNP: fragmento N-terminal del péptido natriurético tipo B; IC: insuficiencia cardíaca.

de dichos países. Pese a que la última edición de las Guías de Práctica Clínica del CENETEC para el tratamiento de la IC ya incluye la definición de ICfEp, no se hace referencia a ningún dato o registro local en cuanto al pronóstico de estos pacientes.

Es por esto que la generación de datos locales con la finalidad de conocer el perfil, factores de riesgo, normas de tratamiento y pronóstico de los pacientes mexicanos con ICfEp debe ser un área a explorarse por los grupos de investigación cardiovascular de México.

Conclusiones

La insuficiencia cardíaca es un problema creciente en este país. La insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión preservada representa un fenotipo que implica mayores dificultades en el diagnóstico y en el cual se carece de opciones terapéuticas que hayan demostrado modificar el pronóstico a futuro. Es necesario realizar estudios en México dedicados a conocer la epidemiología, presentación clínica, los patrones de tratamiento y el pronóstico de esta enfermedad.

Conflictos de interés

El Dr. Diego Araiza ha recibido honorarios como parte del *Speaker's Bureau* de Novartis, *Boehringer Ingelheim* y *Roche Diagnostics*; y una beca de investigación de Novartis.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Acknowledgments

- Arias-Mendoza Maria Alexandra, MD, MBA, FACC
- Investigadora *On-Site* del ensayo de insuficiencia cardíaca con FE preservada: *PARAGON-HF: Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: PARAGON-HF Trial*.
 - Investigadora *On-Site* del ensayo de insuficiencia cardíaca avanzada: *Registrational Study With Omecamtiv Mecarbil/AMG 423 to Treat Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (GALACTIC-HF)*
 - Investigadora *On-Site* del ensayo: *Efficacy, Safety and Tolerability of Serelaxin When Added to Standard Therapy in AHF (RELAX-AHF-2)*.

Bibliografía

1. Shah KS, Xu H, Matsouka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernández AF, et al. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2476-86.
2. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2010;8:30-41.

3. Oktay AA, Rich JD, Shah SJ. The emerging epidemic of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10:401-10.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-200.
5. Redfield MM. Heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2016;375:1868-77.
6. OwanTE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355:251-59.
7. Ciapponi A, Alcaraz A, Calderón M, Matta M, Chaparro M, Soto N, et al. Carga de enfermedad de la insuficiencia cardíaca en América Latina: revisión sistemática y metanálisis. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:1051-60.
8. Méndez GF, Betancourt L, Galicia-Mora G. The impact of heart failure clinic in the improvement on quality of life of heart failure patients in Mexico. *Int J Cardiol*. 2007;115:242-43.
9. Bocchi EA, Arias A, Verdejo H, Diez M, Gómez E, Castro P. The reality of heart failure in Latin America. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:949-58.
10. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:317-27.
11. Vasan R, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1948-55.
12. KitzmanDW, Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT, et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA*. 2002;288:2144-50.
13. Liao L, Jollis GJ, Anstrom KJ, Whellan DJ, Kitzman DW, Aurigemma GP. Costs for heart failure with normal vs reduced ejection fraction. *Arch Int Med*. 2006;166:112-18.
14. Jacob J, Herrero P, Martín-Sánchez FJ, Pere Llorens, Gil V, Miró O. Prognosis for patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:300-01.
15. Somaratne JB, Berry C, McMurray JJ, Poppe KK, Doughty RN, Whalley GA. The prognostic significance of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a literature-based meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:855-62.
16. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2011;33:1750-57.
17. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Soulière V, Lévy F, Peltier M, et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J*. 2008;29:339-47.
18. Barry AB, Walter JP. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2011;32:670-79.
19. Barasch E, Gottdiener JS, Aurigemma G, Kitzman DW, Han J, Kop WJ, et al. Association between elevated fibrosis markers and heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Circ Heart Fail*. 2009;2:303-10.
20. Phan TT, Shivu GN, Abozguia K, Davies C, Nassimzadeh M, Jimenez D, et al. Impaired heart rate recovery and chronotropic incompetence in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3:29-34.
21. Chattopadhyay S, Alamgir MF, Nikitin NP, Rigby AS, Clark AL, Cleland JGF. Lack of diastolic reserve in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3:35-43.
22. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CSP, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3:588-95.
23. Steinmann E, Brunner-La Rocca HP, Maeder MT, Kaufmann BA, Pfisterer M, Rickenbacher P. Is the clinical presentation of chronic heart failure different in elderly versus younger patients and those with preserved versus reduced ejection fraction? *Eur J Intern Med*. 2018;57:61-69.
24. Coelho R, Ramos S, Prata J, Bettencourt P, Ferreira A, Cerqueira-Gomes M. Heart failure and health related quality of life. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2005;1:19.
25. Warraich HJ, Kitzman DW, Whellan DJ, Duncan PW, Mentz RJ, Pastva AM, et al. Physical function, frailty, cognition, depression, and quality of life in hospitalized adults ≥ 60 years with acute decompensated heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2018;11:1-11.
26. Pandey A, Kitzman DW, Brubaker P, Haykowsky MJ, Morgan T, Becton JT, et al. Response to endurance exercise training in older adults with heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65:1698-1704.
27. Tschope C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J*. 2005;26:2277-84.

28. McKelvie RS, Komajda M, McMurray J, Zile M, Ptaszynska A, Donovan M, et al. Baseline plasma NT-proBNP and clinical characteristics: results from the irbesartan in heart failure with preserved ejection fraction trial. *J Card Fail.* 2010;16:128-34.
29. McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:571-79.
30. de Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, van der Meer P, Voors AA, Hillege HL, et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med.* 2011;43:60-68.
31. Carrasco Sánchez FJ, Aramburu Bodas O, Salamanca Bautista P, Morales Rull JL, Galisteo Almeda L, Páez Rubio MI, et al. Predictive value of serum galectin-3 levels in patients with acute heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2013;169:177-82.
32. Chan MM, Santhanakrishnan R, Chong JP, Chen Z, Tai BC, Liew OW, et al. Growth differentiation factor 15 in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:81-88.
33. Erdei T, Smiseth OA, Marino P, Fraser AG. A systematic review of diastolic stress tests in heart failure with preserved ejection fraction, with proposals from the EU-FP7 MEDIA study group. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:1345-61.
34. Donal E, Lund LH, Oger E, Reynaud A, Schnell F, Persson H, et al. Value of exercise echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a substudy from the KaRen study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17:106-13.
35. Lang RM, Badano LP, Mor Avi V, Afalalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1-39.
36. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd III BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29:277-314.
37. Wharton G, Steeds R, Allen J, Phillips H, Jones R, Kanagala P. A minimum dataset for a standard adult transthoracic echocardiogram: a guideline protocol from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract.* 2015;2:G9-G24.
38. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J.* 2006;27:2338-45.
39. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008;359:2456-67.
40. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003;362:777-81.
41. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA.* 2013;309:781-91.
42. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2014;370:1383-92.
43. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005;26:215-25.
44. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation.* 2006;114:397-403.
45. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. PDE5 inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry, and clinical status in patients with stable systolic heart failure: results of a 1-year, prospective, randomized, placebo-controlled study. *Circ Heart Fail.* 2011;4:8-17.
46. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380:1387-95.
47. Shah RV, Desai AS, Givertz MM. The effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality and heart failure hospitalization in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiac Fail.* 2010;16:260-67.
48. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017;136:e137-e161.
49. T Matthew, Steeds R, Jones R, Kanagala P, Lloyd G, Knight D, et al. A guideline protocol for the echocardiographic assessment of diastolic function – a protocol of the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract.* 2013;5-6.

El ultrasonido pulmonar en cardiología: realidades y promesas

Lung ultrasound in cardiology: realities and promises

Rodrigo Gopar-Nieto¹, Gabriela P. Alanís-Estrada², Diestefano E. Ronquillo-Ramírez²,
Jorge L. Vargas-Estrada², Alexandra Arias-Mendoza², Gustavo Rojas-Velasco³ y
Diego Araiza-Garaygordobil^{2*}

¹Departamento de Cardiología; ²Unidad Coronaria; ³Terapia Postquirúrgica. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México

Resumen

El ultrasonido pulmonar es una herramienta de fácil reproducibilidad en pacientes estables y críticos que se utiliza para valorar el estado de congestión y comprobar la causa de la disnea. En este texto se revisan los fundamentos de la ecografía pulmonar, los protocolos de adquisición y su interpretación, así como la evidencia que sustenta su uso en el paciente cardiovascular críticamente enfermo y en el paciente estable. Esta herramienta debe emplearse como complemento de la exploración física regular para poder instituir un tratamiento oportuno en los pacientes con congestión pulmonar.

Palabras clave: Ultrasonido pulmonar. Insuficiencia cardíaca. Disnea.

Abstract

Lung ultrasound is an easily available, reproducible examination tool, both in ambulatory and critically-ill patients, which is used to evaluate congestion status and to differentiate the etiology of dyspnea. In this review, we explain lung ultrasound technique, acquisition protocols and their interpretation, as well as the evidence that shows its effectiveness among stable and critically-ill patients. Lung ultrasound should be used as an add-on to traditional physical examination in order to give an accurate diagnosis and a rapid treatment to patients with pulmonary congestion.

Key words: Lung ultrasound. Heart failure. Dyspnea.

Correspondencia:

*Diego Araiza-Garaygordobil

Juan Badiano, 1

Col. Belisario Domínguez Sección XVI, Del. Tlalpan

C.P. 14080, Ciudad de México, México

E-mail: dargaray@gmail.com

Fecha de recepción: 04-04-2019

Fecha de aceptación: 04-06-2019

DOI: 10.24875/ACM.19000178

Disponible en internet: 05-08-2019

Arch Cardiol Mex. 2019;89(4):369-375

www.archivoscardiologia.com

1405-9940/© 2019 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El ultrasonido pulmonar (USP) es una técnica enfocada, rápida e inocua para el paciente y de fácil reproducción para el operador, y ha comenzado a formar parte de las herramientas del cardiólogo desde una década antes. A pesar de esto, aún dista de aplicarse de forma sistemática en todos los escenarios de la medicina cardiovascular, en particular debido a barreras ideológicas, como lo fueron las establecidas en textos clásicos de medicina interna de finales del siglo XX¹, en los cuales se aseguraba que el pulmón es un obstáculo para la imagen torácica. Empero, los trabajos de varios autores, en especial Lichtenstein, mostraron la utilidad de la ecografía pulmonar como herramienta en el tratamiento del paciente con condiciones críticas y con posterioridad se establecieron las bases para su uso en el paciente cardiovascular estable y descompensado², a tal grado que guías como las de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan el uso del ultrasonido pulmonar en la insuficiencia cardíaca aguda con un grado de evidencia IIB³.

Con la disponibilidad de ultrasonidos de bolsillo cada vez mayor, la ecografía pulmonar y de otros órganos debe aplicarse cada vez más en la práctica clínica diaria. El propósito de esta revisión es exponer los fundamentos de la ecografía pulmonar, los protocolos de adquisición y su interpretación, así como la evidencia que sustenta su uso en el paciente cardiovascular críticamente enfermo y en el sujeto estable. Por último, se muestran las lagunas de conocimiento que es necesario solventar mediante estudios de investigación para instituir esta técnica de manera más eficiente en la práctica diaria del cardiólogo.

Fundamentos del USP

El USP se basa en la observación de una serie de artefactos producidos por la interacción entre el ultrasonido y las interfaces pleural y alveolar y el aire de los alvéolos. Existen varias condiciones que pueden alterar esta interacción y producir efectos patológicos, entre ellos presencia de líquido, aire, edema alveolar, consolidación, que pueden identificarse como una serie de hallazgos ecográficos que proyectan al menos 10 signos que permiten el estudio ultrasonográfico del pulmón. En promedio, una revisión con USP puede realizarse en un minuto o menos, y la información obtenida puede orientar para descartar la presencia de derrame pleural o edema pulmonar o sugerir otras afecciones como neumotórax, neumonía o consolidación,

o EPOC, entre otras. La técnica de adquisición e interpretación puede estandarizarse en sesiones de un día o con enseñanza mediante módulos digitales disponibles en línea⁴.

Técnica de adquisición

En cuanto a la técnica de adquisición, hay que recalcar que el transductor debe colocarse de manera perpendicular a la pared torácica siguiendo la dirección de las costillas de manera oblicua. Los transductores de 3.5-5 MHz permiten una adecuada visualización de las estructuras subpleurales y cabe señalar que los transductores lineales detallan de mejor manera la pleura, mientras que los transductores cardíacos hacen posible visualizar mejor en términos de profundidad y alteraciones pulmonares^{4,5}.

Una de las grandes ventajas es que la ventana acústica se encuentra casi siempre disponible, aun en casos en los que no es posible realizar un ecocardiograma transtorácico. En otras palabras, el ultrasonido pulmonar es factible en pacientes obesos, individuos críticamente enfermos, en posición supina, con ventilación mecánica invasiva y hemodinámicamente inestables. Para obtener vistas uniformes y fácilmente reproducibles se ha propuesto tener tres regiones simétricas por campo pulmonar, dos en la parte anterior y una posterolateral. Por último, es muy importante mencionar que el punto posterolateral sirve para corroborar la presencia de derrame pleural con una sensibilidad >90% (Fig. 1)⁶.

Resulta de particular interés para el cardiólogo detectar los cambios ocasionados por la acumulación de líquido en el espacio pleural o el parénquima pulmonar. En ambos casos, el USP tiene mejor rendimiento diagnóstico que la radiografía de tórax y sirve para iniciar el abordaje y diferenciar las causas de disnea, como neumonía, con una sensibilidad y especificidad de 89 y 94% respectivamente, en presencia de consolidación alveolar y un patrón difuso de líneas B anteriores sin deslizamiento pleural, derrame pleural (muestra una mayor precisión en comparación con la radiografía portátil de tórax, 93% vs. 47%), edema agudo pulmonar en presencia de líneas B anteriores difusas con deslizamiento pulmonar (sensibilidad de 97% y especificidad de 94%), así como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, tromboembolia pulmonar y neumotórax⁷.

Para la adquisición del USP se debe ajustar la profundidad del equipo de acuerdo con la complejidad del paciente y se requiere menor profundidad en pacientes



Figura 1. Ultrasonido pulmonar con imagen de derrame pleural.

delgados y mayor en los obesos, de tal modo que sea posible visualizar de manera adecuada la línea pleural. En la bibliografía mundial se han descrito al menos cinco tipos de protocolos para la adquisición de imágenes por medio de USP, los cuales incluyen imágenes de 28, 16, 8, 4 y 1 sitio⁸. Se han comparado protocolos más extensos (28 sitios) con protocolos abreviados (3, 4 y 8 sitios) en cuanto a su capacidad diagnóstica, y el área bajo la curva de los protocolos resumidos es mayor de 0.9 para detectar fenómenos patológicos comunes como congestión, considerando que la presencia de 3 o más líneas B por campo, en dos o más campos por hemitórax, en ambos hemitórax, define la existencia de edema agudo pulmonar⁷, neumotórax o derrame, por lo que se ha propuesto la utilización de estos últimos para una visualización más rápida, sin la pérdida de datos relevantes (Fig. 2).

Principales signos en USP

La interacción normal del ultrasonido con el pulmón produce un artefacto conocido como líneas A (Fig. 3). Éstas son parte de un pulmón macroscópicamente normal y se producen por el eco de ambas pleuras (pleura parietal y visceral) que forman una “línea pleural”. Ésta es visible a tan sólo unos centímetros debajo del transductor ultrasonográfico y, a su vez, muestra el movimiento de “deslizamiento” normal encontrado con la respiración (Fig. 4), el cual tiene una amplitud de 10 a 15 mm⁹. El eco que produce la línea pleural es a su vez visible y forma las líneas A, que constituyen otro

hallazgo de pulmón normal y se encuentran a distancias equidistantes entre el transductor y la línea pleural, y pueden hallarse a razón de una, dos, tres o más en un pulmón saludable. La presencia de línea pleural con deslizamiento pleural y líneas A indica un pulmón saludable. Los patrones anormales que se pueden encontrar ocurren en dos situaciones: a) cuando existe aire entre las capas pleurales, es decir, en el neumotórax, lo que da lugar a que el movimiento desaparezca, y b) cuando hay un exudado entre ambas capas, como en los procesos infecciosos, de manera tal que el movimiento disminuye o no existe.

El suceso fundamental que produce la insuficiencia cardíaca es el incremento de las presiones de llenado y el edema pulmonar cardiogénico. El edema alveolar cardiogénico, consecuencia de la elevación de las presiones diastólicas de la aurícula izquierda por diferentes motivos (disfunción ventricular izquierda sistólica, diastólica, o ambas, estenosis o regurgitación de la válvula mitral, obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo por diferentes motivos, isquemia aguda del ventrículo izquierdo, etc.) se relaciona con un incremento del grosor de la interfaz alveolocapilar. Este proceso, además de causar disnea, disminución de la oxigenación, tos y otros síntomas, provoca artefactos acústicos característicos, conocidos como líneas B o artefactos en cola de cometa por su semejanza con ese objeto astronómico.

Las líneas B tienen forma de cometa de orientación vertical, provienen de la línea pleural y se mueven de manera sincronizada con el deslizamiento pulmonar. Con bastante frecuencia se definen con forma de láser, borran a las líneas A y tienden a ser hiperecoicas (Fig. 5). Dentro de un mismo campo ultrasonográfico pueden identificarse una, dos o más líneas B; en ocasiones se reconocen individuales y diferenciables y se fusionan para formar lo que se conoce como un patrón “B”, caracterizado por ocupar un porcentaje del área de rastreo y estar constituido por múltiples líneas B fusionadas^{4,10}. La cantidad de líneas B es un parámetro de gravedad y se ha acompañado de un peor pronóstico, como se describe más adelante.

USP e insuficiencia cardíaca y disnea

La insuficiencia cardíaca, ya sea con fracción de expulsión disminuida o preservada, es una entidad fundamental en la patología cardiovascular y en la práctica diaria del cardiólogo. Por lo regular, el diagnóstico de insuficiencia cardíaca se ha basado en hallazgos de la exploración física y la historia clínica del paciente. Sin

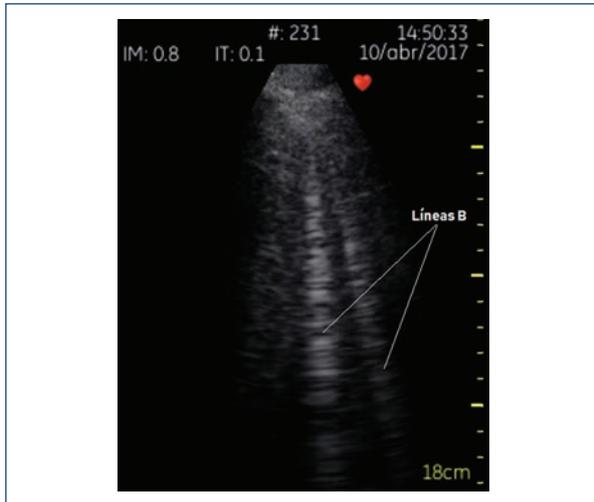


Figura 5. Múltiples líneas B con ultrasonido pulmonar.

Esta técnica es atractiva para la clínica ambulatoria porque utiliza tecnología simple, en la cual se pueden destacar los dispositivos de bolsillo, y es rápida de realizar e interpretar. Como posible implicación clínica, la farmacoterapia podría instituirse tan pronto como el paciente, aunque esté asintomático, muestre un aumento significativo del número de líneas B¹³. Por último, hay que mencionar que la congestión pulmonar también se ha estudiado en poblaciones especiales, como las personas con hemodiálisis, en las que se ha utilizado para detectar la congestión asintomática, y se ha encontrado que su presencia fue un predictor de muerte y episodios cardíacos; esto resalta la importancia de utilizar esta herramienta de manera temprana¹⁴.

Por otra parte, en el contexto de insuficiencia cardíaca crónica compensada, la evaluación de la congestión pulmonar se ha realizado por lo regular mediante la exploración física y la radiografía de tórax, pero en fecha más reciente el USP ha demostrado ser una herramienta sensible y semicuantitativa. Es en este aspecto en el que ha demostrado que la presencia de tres o más líneas B se correlaciona con desenlaces cardiovasculares adversos, en particular con mayor riesgo de rehospitalizaciones y mortalidad¹⁵⁻¹⁷. Mientras tanto, en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada se ha utilizado el USP como predictor de nuevos ingresos hospitalarios tras la institución del tratamiento médico y antes del alta, tal y como lo demostraron Gargani, et al. En este estudio encontraron que la presencia >50 líneas B en el momento del ingreso fue el mayor predictor de

reingreso hospitalario por falla cardíaca durante el seguimiento con una sensibilidad de 71.4%, especificidad de 69.8%, valor predictivo negativo de 93.7%, valor predictivo positivo de 27.8% (área bajo la curva de 0.71, con intervalo de confianza del 95%, 0.58-0.85, $p=0.011$)¹⁸.

La disnea aguda es una causa frecuente de hospitalización y puede ocurrir en múltiples situaciones, entre ellas insuficiencia cardíaca descompensada aguda, exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, estados de ansiedad y embolismo pulmonar. A pesar de la existencia de métodos parclínicos modernos, la diferenciación entre las causas cardíacas y no cardíacas de disnea es todavía un problema clínico. El ultrasonido pulmonar ha adquirido relevancia, ya que se ha demostrado que la cantidad de cometas de ultrasonido pulmonar aumenta con el empeoramiento de la clase funcional de la *New York Heart Association*. Además de esto, se ha encontrado correlación con las líneas B de Kerley y la puntuación del agua pulmonar en la radiografía de tórax, el agua pulmonar extravascular medida de forma invasiva por el método de termodilución y la gravedad de la disfunción diastólica. Un metaanálisis reciente comparó la sensibilidad y precisión del ultrasonido pulmonar en comparación con la radiografía de tórax en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, incluidos seis estudios y un total de 1 827 pacientes. El estudio notificó una sensibilidad para el USP de 0.88 (IC 95%, 0.75-0.95) y especificidad de 0.90 (IC 95%, 0.88-0.92), en comparación con una sensibilidad de 0.73 (IC 95%, 0.70-0.76) para la radiografía de tórax, sin diferencias en cuanto a especificidad¹⁹. En otro estudio se comparó el rendimiento diagnóstico del USP contra los péptidos natriuréticos y se observó que las principales causas de la disnea cardiogénica fueron disfunción sistólica, disfunción diastólica aislada, valvulopatía grave y arritmias. Los valores de NT-proBNP se correlacionaron de manera positiva con el número de líneas B ($r=0.69$, $p<0001$). El análisis ROC mostró que una concentración plasmática de NT-proBNP de 298 ng/l tuvo sensibilidad de 97% y especificidad del 92.6%, mientras que la presencia de nueve líneas B tuvo sensibilidad de 73% y especificidad de 100%. Este estudio comprobó que las líneas B son un método simple y útil para el diagnóstico diferencial de la disnea aguda cardiogénica, respecto de la no cardiogénica, dado que proporcionan una imagen directa, morfológica y fácilmente distinguible de aumentos anormales en el agua de los pulmones²⁰.

Perspectivas y limitaciones

La clínica contemporánea necesita fundamentarse en la experiencia recopilada a través de los siglos y combinarla con los nuevos elementos que se generan gracias a los avances tecnológicos. Prueba de esto es la disponibilidad actual de los ultrasonidos de bolsillo, los cuales permiten tener una mejor valoración inicial del paciente. A pesar de esto no debe presuponerse que las nuevas tecnologías reemplazarán por completo a los métodos habituales, ya que la exploración física siempre tendrá un lugar esencial en la relación médico-paciente y será un punto de referencia del quehacer médico.

Dentro de las limitaciones del ultrasonido pulmonar debe señalarse que la única alteración que puede ocasionar dificultades para realizar un buen estudio es el enfisema subcutáneo grave. Por otra parte, dado que es un estudio relativamente novedoso y con aplicaciones en ramas muy diferentes de la medicina, puede suscitar confusión su aplicación porque es necesario definir valores de corte y metodologías estrictas para difundir su uso.

En cuanto a las nuevas tendencias puede afirmarse que hoy día existen varios estudios que intentan contestar las preguntas acerca del punto de corte de las líneas B en estrés y reposo en pacientes con insuficiencia cardíaca o enfermedad coronaria, además de evaluar si guiar la terapéutica por medio de USP en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda²¹ y crónica²² es igual o mejor que el tratamiento guiado por los hallazgos de la exploración física. En la población de este país sobresale el estudio CLUSTER-HF, que es el primer estudio latinoamericano que se encuentra en fase de inscripción, y busca establecer si el USP será útil para guiar el tratamiento médico en pacientes mexicanos con insuficiencia cardíaca (NCT03613779)²².

Conclusiones

El USP es una herramienta que complementa el gabinete diagnóstico del cardiólogo y ayuda a diferenciar, de manera rápida y eficaz, la sobrecarga pulmonar y la causa de disnea en pacientes críticos y ambulatorios. Una de las fortalezas de este estudio es su gran capacidad de reproducibilidad y el poco tiempo de adquisición, lo cual puede contribuir a seguir con su implementación como herramienta para el abordaje diagnóstico en todos los cardiólogos.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de interés.

Financiamiento

Los autores no recibieron financiamiento alguno para la elaboración de este documento.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Longo D, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SK, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2011. Part 11, section 1, chapter 253.
2. Lichtenstein D, Mézière G, Biderman P, Gepner A, Barré O. The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1640-6.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. ESC Scientific Document Group, 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 2016;37:2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
4. Picano E, Scali MC, Ciampi Q, Lichtenstein D. Lung ultrasound for the cardiologist. *J Am Coll Cardio IImg*. 2018;11:1692-705.
5. Lichtenstein D. The probe. In: *Lung Ultrasound in the Critically Ill – The BLUE-Protocol*. Heidelberg, Germany: Springer, 2016; p 23-35.
6. Lichtenstein D, Lascols N, Mézière G, Gepner A. Ultrasound diagnosis of alveolar consolidation in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2004; 30:276-81.
7. Lichtenstein D, Mézière G. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest*. 2008;134:117-25.
8. Scali MC, Zagatina A, Simova I, Zhuravskaya N, Ciampi Q, Paterni M, et al. B-lines with lung ultrasound: the optimal scan technique at rest and during stress. *Ultrasound Med Biol*. 2017;43:2558-2566.
9. Lichtenstein D. Lung ultrasound in the critically ill. *Ann Intensive Care*. 2014;4:1.
10. Xirouchaki N, Kondili E, Prinianakis G, Malliotakis P, Georgopoulos D. Impact of lung ultrasound on clinical decision making in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2014 Jan;40(1):57-65.
11. Ohman J, Harjola VP, Karjalainen P, Lassus J. Assessment of early treatment response by rapid cardiothoracic ultrasound in acute heart failure: Cardiac filling pressures, pulmonary congestion and mortality. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7(4):311-320.
12. Ohman J, Harjola VP, Karjalainen P, Lassus J. Focused echocardiography and lung ultrasound protocol for guiding treatment in acute heart failure. *ESC HeartFail*. 2018;5(1):120-128.
13. Miglioranza MH, Gargani L, Sant'Anna RT, Rover MM, Martins VM, Mantovani A, et al. Lung ultrasound for the evaluation of pulmonary congestion in outpatients: a comparison with clinical assessment, natriuretic peptides, and echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013; 6(11):1141-51.
14. Zoccali C, Torino C, Tripepi R, Tripepi G, D'Arrigo G, Postorino M, et al. Pulmonary congestion predicts cardiac events and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Mar;24(4):639-46.
15. Platz E, Lewis EF, Uno H, Peck J, Pivetta E, Merz AA, et al. Detection and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in ambulatory heart failure patients. *EurHeart J* 2016;37(15):1244-51.

16. Platz E, Merz AA, Jhund PS, Vazir A, Campbell R, McMurray JJ. Dynamic changes and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in acute and chronic heart failure: a systematic review. *Eur J Heart Fail* 2017;19(9):1154-1163.
17. Dwyer KH, Merz AA, Lewis EF, Claggett BL, Crousillat DR, Lau ES, et al. Pulmonary congestion by lung ultrasound in ambulatory patients with heart failure with reduced or preserved ejection fraction and hypertension. *J Card Fail* 2018;24:219-226.
18. Gargani L, Pang PS, Frassi F, Miglioranza MH, Dini FL, Landi P, et al. Persistent pulmonary congestion before discharge predicts rehospitalization in heart failure: a lung ultrasound study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015;13:40.
19. Maw AM, Hassanin A, Ho PM, McInnes MDF, Moss A, Juarez-Colunga E, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care lung ultrasonography and chest radiography in adults with symptoms suggestive of acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019; 2(3):e190703.
20. Gargani L, Frassi F, Soldati G, Tesorio P, Gheorghide M, Picano E. Ultrasound lung comets for the differential diagnosis of acute cardiogenic dyspnoea: a comparison with natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail*. 2008; 10:70-7.
21. Russell FM, Ehrman RR, Ferre R, Gargani L, Noble V, Rupp J, et al. Design and rationale of the B-lines lung ultrasound guided emergency department management of acute heart failure (BLUSHED-AHF) pilot trial. *Heart Lung*. 2019;48:186-92.
22. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identificador NCT03613779, Lung Ultrasound Guided Therapy in Heart Failure (CLUSTER-HF); 2018 Aug 3 [citado 2018 Nov 14]; 5 páginas]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03613779>.

Correlación entre los valores séricos de NT-proBNP y el puntaje inotrópico vasoactivo máximo en las primeras 24 horas después de una intervención de cirugía cardíaca

Correlation between NT-proBNP levels and the maximum vasoactive-inotropic score in the first 24 hours post-intervention of cardiac surgery

Maribel Ibarra-Sarlat¹, Elma I. Fuentes-Lara², Cecilia. Sánchez-Bañuelos³ y Juan C. Núñez-Enríquez^{4*}

¹Unidad Médica de Alta Especialidad, Servicio de Terapia Intensiva Pediátrica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social; ²Servicio de Pediatría, UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI "Dr. Silvestre Frenk Freund", Instituto Mexicano del Seguro Social; ³Cardiología Pediátrica, Instituto Nacional de Cardiología; ⁴Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI "Dr. Silvestre Frenk Freund", Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: La utilidad clínica del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) como marcador pronóstico en pacientes pediátricos con falla cardíaca es controversial. El puntaje inotrópico vasoactivo 24 horas después de la operación cardíaca en pacientes pediátricos es un importante predictor de morbilidad y mortalidad posoperatoria. **Objetivo:** Determinar si existe correlación entre los valores séricos de NT-proBNP y el puntaje inotrópico vasoactivo a las 24 horas posteriores a la intervención cardíaca en pacientes pediátricos atendidos en una unidad de terapia intensiva. **Material y métodos:** Estudio transversal analítico. Se realizó un análisis de correlación de Spearman (r_s) entre la cifra sérica de NT-proBNP y el puntaje inotrópico máximo tomados ambos a las 24 horas del postoperatorio. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. **Resultados:** Se incluyó a 40 pacientes, 52.5% del sexo masculino, 72.5% era mayor de un año de edad al momento de la operación. Se encontró una baja correlación ($r_s = 0.26$) entre las concentraciones séricas de NT-proBNP y el puntaje inotrópico vasoactivo máximo a las 24 horas; dicha correlación no fue estadísticamente significativa ($p = 0.09$). **Conclusiones:** Este estudio es el primero en investigar la correlación entre estos marcadores y los resultados podrían sentar un antecedente que marque el inicio de múltiples investigaciones, con la finalidad de establecer nuevas herramientas diagnósticas, pronósticas y terapéuticas.

Palabras clave: Puntaje inotrópico. Péptido natriurético cerebral (BNP). Correlación. Cirugía cardíaca. Niños.

Abstract

Introduction: The clinical utility of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) as a prognostic marker in pediatric patients with heart failure is controversial. The maximum vasoactive inotropic score at 24 h after cardiac surgery in pediatric patients is an

Correspondencia:

*Juan Carlos Núñez-Enríquez
E-mail: jcarlos_nu@hotmail.com

Fecha de recepción: 18-12-2019
Fecha de aceptación: 08-07-2019
DOI: 10.24875/ACM.19000017

Disponible en internet: 09-12-2019
Arch Cardiol Mex. 2019;89(4):376-381
www.archivoscardiologia.com

1405-9940/© 2019 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

important predictor of morbidity and postoperative mortality. **Objective:** To determine if there is a correlation between the serum levels of NT-proBNP and the maximum vasoactive inotropic score at 24 hours after cardiac surgery in pediatric patients seen in the Intensive Care Unit. **Material and methods:** An analytical cross-sectional study. A Spearman correlation analysis (r_s) was performed between the serum level of NT-proBNP and the maximum inotropic score both taken at 24 hours postoperatively. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. **Results:** 40 patients were included, 52.5% to the male sex, 72.5% were older than 1 year of age at the time of surgery. A low correlation ($r_s = 0.26$) was found between the serum levels of NT-proBNP and the maximum vasoactive inotropic score at 24 hours, this correlation was not statistically significant ($p = 0.09$). **Conclusions:** To our understanding, the present study is the first to investigate whether there is a correlation between these markers, so our results could set an important precedent that marks the beginning of multiple investigations in our critically ill patients in order to establish new diagnostic, prognostic and therapeutic approaches.

Key words: Inotropic score. Brain natriuretic peptide. Correlation. Cardiac surgery. Children.

Introducción

Las malformaciones congénitas más frecuentes son las cardiopatías congénitas, con una prevalencia mundial de 2.1 a 12.3 por 1,000 recién nacidos vivos. En este país, como causa de muerte infantil, se ubica en el sexto lugar en menores de un año y como la tercera causa en los niños de uno a cuatro años¹.

Los pacientes portadores de cardiopatía congénita tienen un alto riesgo de retraso diagnóstico, dado que en la atención primaria no siempre se cuenta con cardiólogos pediatras o estudios diagnósticos básicos y ello dificulta el tratamiento de forma oportuna. Las cardiopatías congénitas representan un verdadero reto al conformar un espectro heterogéneo de enfermedades². Un retraso en el diagnóstico puede tener como resultado un aumento de la mortalidad y morbilidad.

A través del tiempo se han encontrado biomarcadores que permiten detectar de forma oportuna las enfermedades cardiovasculares y lograr una ventaja antes de la aparición de las manifestaciones clínicas y de esta manera generar un efecto favorable en el desenlace de dicha anomalía³.

En la actualidad se investigan biomarcadores cardíacos con capacidad de predicción, ya sea preoperatoria o postoperatoria, que puedan utilizarse como predictores de efectos adversos cardíacos en comparación con otros métodos comunes⁴. Existen diversos biomarcadores en el contexto de la enfermedad cardiovascular, los cuales aportan información concerniente a la patogenia de la falla cardíaca al segregarse en forma dependiente al suceso estimulador o iniciador y por lo tanto ayudan tanto a la identificación de individuos con riesgo de desarrollar falla cardíaca como a la estratificación del riesgo; además, se han utilizado como herramienta diagnóstica o ayudan en la supervisión o vigilancia del paciente³.

De acuerdo con la guía de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Anestesiología, se recomienda el uso del péptido natriurético tipo B (BNP) o el amino terminal-proBNP (NT-proBNP) como pruebas preoperatorias en cardiopatas de alto riesgo⁵⁻⁸. Wernovsky et al.⁹ propusieron el uso de un puntaje inotrópico para medir el apoyo farmacológico cardiovascular concedido a pacientes pediátricos luego de un procedimiento cardíaco. Este puntaje se derivó de datos empíricos como medida de la gravedad de la enfermedad^{10,11}.

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal analítico y retrospectivo. Se llevó a cabo la medición del NT-proBNP en pacientes pediátricos de un mes a 16 años de edad, intervenidos de corrección de cardiopatías congénitas a las 24 horas en el Hospital de Pediatría de Tercer Nivel, desde el 1 de enero de 2015 hasta el 15 de mayo de 2016, como parte de la vigilancia de algunos pacientes pediátricos intervenidos de operación cardíaca. El muestreo fue no probabilístico, de casos consecutivos. Se excluyó a los pacientes con insuficiencia renal aguda de acuerdo con los criterios de pRIFLE, antes de la medición del NT-proB y pacientes que requirieron apoyo vasopresor por choque séptico. Se realizó un análisis descriptivo de las variables mediante frecuencias simples y porcentajes para las variables categóricas y medianas de acuerdo con los valores séricos de NT-proBNP con respecto a los diferentes subgrupos clínicos de pacientes incluidos. La distribución de las cifras séricas de NT-proBNP y del puntaje inotrópico vasoactivo fue de tipo no paramétrico de acuerdo con su evaluación mediante histograma y con pruebas de normalidad como Shapiro-Will y Kolmogorov-Smirnov, en las cuales $p < 0.05$ para dichas variables. Con posterioridad se realizó un análisis de correlación de Spearman entre

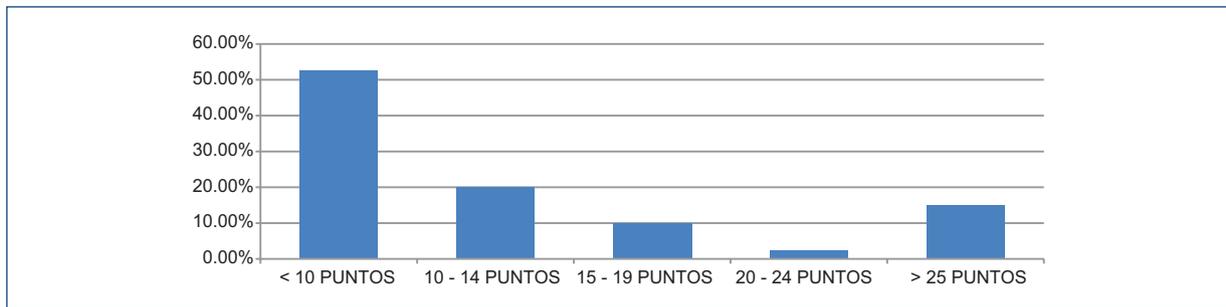


Figura 1. Puntaje inotrópico vasoactivo.

el valor sérico de NT-proBNP y el puntaje inotrópico máximo a las 24 horas del postoperatorio y se consideró una correlación estadísticamente significativa con $p < 0.05$. Para la interpretación del grado de correlación entre las variables de estudio se utilizó la siguiente clasificación: a) si el coeficiente de correlación arrojado era de 0 a 0.2, entonces la correlación es mínima; si es de 0.2 a 0.4, se trata de una correlación baja; si es de 0.4 a 0.6, entonces es una correlación moderada, y de 0.6 a 0.8 se trata de una correlación buena; por último, entre 0.8 y 1 corresponde a una correlación muy buena¹¹.

Resultados

Se incluyó a 40 pacientes pediátricos atendidos en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social intervenidos de procedimientos cardíacos. El 52.5% ($n = 21$) correspondió al género masculino y el 47.5% ($n = 19$) al femenino. El 27.5% ($n = 11$) correspondió a menores de 12 meses (0-12 meses), 70% ($n = 28$) tenía entre 12 y 72 meses y 2.5% ($n = 1$) era mayor de seis años al momento de la operación. Para la estratificación de riesgo prequirúrgico se utilizó la escala de RACHS-1 2002; 57.5% ($n = 23$) correspondió al grupo de riesgo 2, 40% ($n = 16$) al de riesgo 3 y sólo 2.5% ($n = 1$) al de riesgo 4. Una proporción de 87.5% ($n = 35$) de los pacientes requirió circulación extracorpórea. En el 27.5% ($n = 11$), el tiempo de ésta fue < 140 min y en el 72.5% ($n = 29$) > 140 min. La descripción general de la población y los valores séricos de NT-proBNP se describen en la [Tabla 1](#).

El 77.5% ($n = 31$) de la población total requirió pinzamiento aórtico, con un tiempo de pinzamiento > 60 min en el 75% ($n = 30$), con paro cardíaco en el 10% ($n = 4$) de la población total.

El 27.5% ($n = 11$) de los pacientes presentó un lactato sérico de 0 a 3 mmol/l, 55% ($n = 22$) con lactato de 3 a 6 mmol/l y un 10% ($n = 4$) con determinaciones > 6 mmol/l. A las 24 horas del periodo posquirúrgico, 85% de los pacientes ($n = 34$) registró un lactato sérico de 0 a 3 mmol/l, 12.5% ($n = 5$) con lactato de 3 a 6 mmol/l y el 2.5% ($n = 1$) con lactato > 6 mmol/l.

Las aminas y vasopresores utilizados fueron dobutamina, noradrenalina, levosimendán, adrenalina y milrinona. En el 12.5% ($n = 5$) se utilizó dobutamina, 30% ($n = 12$) de la población requirió noradrenalina, 20% ($n = 8$) se trató con levosimendán y 52.5% ($n = 19$) requirió apoyo aminérgico con adrenalina. En 50% ($n = 20$) de la población se administró milrinona.

La mediana del puntaje inotrópico fue de 5.5 puntos, con un intervalo de 0 a 80 puntos. Hasta 52.5% ($n = 21$) tuvo un puntaje inotrópico < 10 , 20% ($n = 8$) 10 a 14, 10% ($n = 4$) 15 a 19, 2.5% entre 20 y 24, y 15% de los pacientes > 25 ([Fig. 1](#)).

La mediana de la puntuación inotrópica vasoactiva fue de 12.5 puntos con un intervalo de 0 a 97.8 puntos. El 45% ($n = 18$) tuvo una puntuación < 10 y un 17.5% una puntuación de 15 a 19, el 7.5% ($n = 3$) una puntuación de 20 a 24 y el 25% ($n = 10$) una > 25 ([Tabla 2](#)).

Cabe mencionar que el 15% ($n = 6$) de los pacientes sufrió algún tipo de arritmia cardíaca durante las primeras 24 horas del periodo postoperatorio: bigeminismos, 2.5% ($n = 1$); bloqueo auriculoventricular, 2.5% ($n = 1$); fibrilación ventricular, 2.5% ($n = 1$); taquicardia ventricular, 5% ($n = 2$). El paro cardiorrespiratorio sobrevino en el 12.5% ($n = 5$) de los pacientes. Por último, un 5% ($n = 2$) de los pacientes falleció durante su estancia en la UTIP después de las 24 horas de la intervención.

Las variables a correlacionar en este estudio fueron los valores séricos de NT-proBNP (mg/dl) y el puntaje inotrópico vasoactivo, los cuales mostraron una distribución de tipo no paramétrico tras evaluar su distribución mediante histogramas y al utilizar las pruebas

Tabla 1. Descripción general de la población y valores séricos de NT-proBNP

Variables	Total de pacientes incluidos en el estudio		Valor sérico de NT proBNP (pg/ni)		p*
	(n = 40)	Porcentaje (%)	Mediana	Mín-Máx	
Sexo					
Masculino	21	52.5	8,289	1,114-25,000	0.57
Femenino	19	47.5	4,725	1,537-25,000	
Edad					
< 1 año	11	27.5	9,125	3,080-25,000	0.13
> 1 año	29	72.5	4,800	1,114-24,000	
RACHS-1					
2	23	57.5	8,412	1,114-25,000	0.55
3	16	40	5,448	2,237-25,000	
4	1	2.5	----	----	
CEC					
Sí	35	87.5	5,896	1,114-25,000	0.75
No	5	12.5	8,289	3,080-25,000	
Pinzamiento aórtico					
Sí	31	77.5	7,384	1,114-25,000	0.61
No	9	22.5	5,000	1,537-25,000	
Paro cardíaco					
Sí	4	10	11,448	3,645-24,000	0.34
No	36	90	5,448	1,114-25,000	
Dobutanina (primeras 24 h)					
Sí	5	12.5	5,000	1,114-25,000	0.33
No	35	87.5	10,469	1,537-25,000	
Noradrenalina (primeras 24 h)					
Sí	12	30	9,047	1,537-25,000	0.67
No	28	70	5,448	1,114-25,000	
Levosimendán (primeras 24 h)					
Sí	8	20	6,476	1,114-24,000	0.63
No	32	80	6,640	1,537-25,000	
Adrenalina (primeras 24 h)					
Sí	19	52.5	9,125	1,114-25,000	0.29
No	21	47.5	4,800	1,537-25,000	
Milrinona (primeras 24 h)					
Sí	20	50	9,912	2,069-25,000	0.13
No	20	50	4,762.5	1,114-25,000	
Arritmias postoperatorias (UTIP)					
Bigeminismos	1	2.5			
Bloqueo AV	1	2.5			
Fibrilación ventricular	1	2.5			
Taquicardia ventricular	2	5			
Taquicardia supraventricular	1	2.5			
Ninguna	34	85			
Paro cardiorrespiratorio					
Sí	5	12.5	8,289	3,645-10,469	0.84
No	35	87.5	5,896	1,114-25,000	
Defunción					
Sí	2	5	8,502.5	4,578-12,427	0.87
No	38	95	6,640	1,114-25,000	

de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk en las que se obtuvo una $p < 0.05$ para cada una de dichas variables. En consecuencia, se realizó un

análisis de correlación de Spearman y se encontró que la correlación fue baja ($r_s = 0.26$), pero no fue estadísticamente significativa ($p = 0.09$). Tampoco se identificó

Tabla 2. Clasificación de la población en estudio de acuerdo con el puntaje inotrópico vasoactivo obtenido en las primeras 24 horas posquirúrgicas

Grupos	Puntaje inotrópico vasoactivo	Número de pacientes (%)
1	< 10	18 (45%)
2	10-14	2 (5%)
3	15-19	7 (17.5%)*
4	20-24	3 (7.5%)
5	> 25	10 (25%)*
Total		40 (100%)

*Dos pacientes con puntaje inotrópico vasoactivo fallecieron durante su estancia en la UTIP debido a choque cardiogénico, uno con puntaje de 60.5 y otro con un puntaje de 19 en las primeras 24 horas del postoperatorio.

diferencia de los valores de NT-proBNP entre categorías del puntaje inotrópico.

Discusión

A través del tiempo se han encontrado biomarcadores que permiten detectar con oportunidad las enfermedades cardiovasculares y lograr una ventaja antes de la aparición de las manifestaciones clínicas y modificar así de modo favorable el desenlace de dicho trastorno³.

En los últimos años se ha identificado una mayor investigación en biomarcadores, y en particular de los biomarcadores relacionados con el pronóstico de pacientes portadores de enfermedades cardiovasculares para reconocer a tiempo a los subgrupos de individuos que se beneficiarían de una vigilancia estrecha o de intervenciones terapéuticas efectivas^{2,3}.

La elevación de las concentraciones plasmáticas de BNP y NT-proBNP posterior a la circulación extracorpórea se encuentra bien establecida en múltiples estudios. Sun (2005) y Costello (2004) informaron un punto máximo entre las 12 y 24 horas del periodo postoperatorio, lo cual se ha correlacionado tanto con el tiempo de circulación extracorpórea como con las concentraciones séricas de lactato.

Gaies, et al. demostraron en 2014 que una puntuación vasoactiva máxima durante las primeras 24 horas del postoperatorio de una intervención cardíaca en pacientes pediátricos se acompaña en grado significativo de un alto riesgo de un pronóstico adverso, mayor mortalidad, tiempo prolongado al momento de la primera extubación, así como mayor estancia en terapia intensiva, en comparación con los pacientes con baja puntuación inotrópica vasoactiva¹⁴. Debido a estos hallazgos es de suma importancia identificar nuevos

biomarcadores accesibles que permitan mejorar la detección de pacientes en riesgo de desarrollar complicaciones y adquirir una ventaja antes de la aparición de las manifestaciones clínicas y alterar de manera favorable el desenlace de esta anomalía.

En esta investigación se halló una correlación baja (0.26) entre los valores séricos de NT-proBNP y el puntaje inotrópico vasoactivo máximo a las 24 horas; sin embargo, dicha correlación no fue estadísticamente significativa ($p = 0.09$). Esto pudo deberse a un tamaño de muestra insuficiente debido a la naturaleza retrospectiva del proyecto en el que se incluyó a todos los pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos pediátrica para recibir atención en el postoperatorio de procedimientos quirúrgicos cardíacos y a quienes se les hubiera realizado la determinación de las cifras de NT-proBNP. Asimismo, puede relacionarse con la heterogeneidad de las afecciones cardíacas de complejidad variable, incluidas en este estudio. Cabe resaltar que éste es el primer estudio en notificar resultados de la correlación entre la puntuación inotrópica vasoactiva y un biomarcador plausible que refleja de una forma más objetiva la alteración hemodinámica de los pacientes pediátricos intervenidos de operaciones cardíacas, razón por la cual no se cuenta con otros estudios para comparar la magnitud de estos resultados.

Debe destacarse que el intervalo de edad de los pacientes incluidos en la investigación es diferente respecto de lo descrito en las publicaciones médicas, ya que la mayoría de los trabajos publicados se enfoca en subgrupos de pacientes recién nacidos y lactantes¹²⁻¹⁶.

Al realizar la comparación de las concentraciones séricas de NT-proBNP entre diferentes características clínicas de estos pacientes se identificó que el valor sérico de este biomarcador se encontraba más elevado en pacientes del sexo masculino, en los menores de un año de edad, con un RACHS-1 de 2, así como en aquéllos sometidos a pinzamiento aórtico, sujetos con paro cardíaco, individuos en quienes se administró noradrenalina y adrenalina, así como pacientes que experimentaron paro cardiorrespiratorio o defunción durante la estancia en la UTIP; no obstante, dichos resultados no fueron estadísticamente significativos, por lo que se sugiere continuar estudios de investigación con un diseño metodológico y características que proporcionen una mayor fortaleza estadística e incluyan a un número mayor de pacientes con la finalidad de validar estos hallazgos. Hasta el 37.5% de la población atendida cada año en terapia intensiva en el hospital de los autores corresponde a pacientes postoperatorios de corrección de cardiopatías congénitas, con una mortalidad de 5 a 10%. Es imperativo reforzar medidas y

herramientas diagnósticas para la prevención y detección temprana de complicaciones y mejorar la evolución clínica y el desenlace del paciente.

Hasta donde los autores saben, éste es el primer estudio en investigar si existe una correlación entre los valores de NT-proBNP y la puntuación inotrópica a las 24 horas de la operación cardíaca en pacientes pediátricos.

Conclusiones

Se identificó una correlación baja entre el valor sérico de NT-proBNP y el puntaje inotrópico vasoactivo, pero dicho resultado no fue estadísticamente significativo. Los resultados podrían sentar un antecedente importante que marque el inicio de múltiples investigaciones en el hospital con la finalidad de establecer nuevas herramientas diagnósticas, pronósticas y terapéuticas basadas en el uso de escalas clínicas, como la puntuación inotrópica, y de biomarcadores como el NT-proBNP, cuya utilidad como predictores de desenlaces adversos en niños intervenidos de operaciones cardíacas no debe limitarse sólo al periodo postquirúrgico, sino también a la evaluación y a la predicción desde el periodo prequirúrgico para identificar de manera oportuna a los pacientes con alto riesgo de morbilidad y mortalidad en el periodo posoperatorio.

Limitaciones del estudio

En este estudio no fue posible obtener una correlación estadísticamente significativa entre los valores de NT-proBNP y el puntaje inotrópico, probablemente debido los siguientes factores: se trató de un estudio retrospectivo, con un tamaño de muestra insuficiente dado que muchos expedientes no cumplieron con los datos necesarios de los pacientes requeridos para este estudio.

Otro factor importante para los resultados es el espectro tan amplio y heterogéneo de las anomalías cardíacas consideradas en este proyecto de investigación, desde la corrección de defectos cardíacos congénitos únicos y cardiopatías congénitas complejas hasta procedimientos paliativos. Además, el amplio intervalo de edad considerado para el análisis pudo introducir un sesgo en los resultados^{4,17}.

Financiación

Los autores declaran que la presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Calderón Colmenero J, Cervantes-Salazar JL, Curi-Curi P, Ramírez S. Problemática de las cardiopatías congénitas en México. Propuesta de regionalización. *Arch Cardiol Méx.* 2010;80:133-40.
2. Silberbach M. Accuracy of plasma B-type natriuretic peptide to diagnose significant cardiovascular disease in children: the Better Not Pout Children! Study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1467-75. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.06.020>.
3. Saldarriaga Giraldo C, Jiménez Gómez CA, Ramírez Barrera JD, Carmona Gómez MC. Péptido natriurético cerebral: utilidad clínica. *Medicina & Laboratorio.* 2011;17:127-44.
4. Manea MM, Comsa M, Minca A, Dragos D, Popa C. Brain-heart axis. Review Article. *J Med Life.* 2015;8:266-71.
5. Yoo B. Clinical significance of B-type natriuretic peptide in heart failure. *J Lifestyle Med.* 2014;4:34-8. <https://doi.org/10.15280/jlm.2014.4.1.34>.
6. Troughton R, Felker M, Januzzi JL Jr. Natriuretic peptide-guided heart failure management. *Eur Heart J.* 2014;35:16-24. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh463>.
7. Shang C. B-type natriuretic peptide-guided therapy for perioperative medicine? *Open Heart.* 2014;5:1:e000105. doi:10.1136/openhrt-2014-000105.
8. Gaggin HK, Januzzi JL Jr. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1832:2442-50. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2012.12.014>.
9. Palazzuoli A, Gallotta M, Quatrini I, Nuti R. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:411-8.
10. Basaran M, Sever K, Kafali E, Ugurlucan M, Sayin OA, Tansel T, et al. Serum lactate level has prognostic significance after pediatric cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006;20:43-7.
11. Rhodes JF, Blaufox AD, Seiden HS, Asnes JD, Gross RP, Rhodes JP, et al. Cardiac arrest in infants after congenital heart surgery. *Circulation.* 1999;100:194-9.
12. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, Napoli ML, Gajarski RJ, Ohye RG, et al. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11:234-8. <https://doi.org/10.1007/s00540-018-2447-2>.
13. Guía de asociación entre variables (Pearson y Spearman en SPSS). Consultado el 10 de diciembre de 2018. https://www.u-cursos.cl/facso/2014/2/SO01007/1/material_docente/bajar?id.
14. Gaies MG, Jeffries HE, Niebler RA, Pasquali SK, Donohue JE, Yu S, Gall C, et al. Vasoactive-inotropic score is associated with outcome after infant cardiac surgery: an analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium and Virtual PICU System Registries. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15:529-37.
15. Davidson J, Tong S, Hancock H, Hauck A, da Cruz E, Kaufman J. Prospective validation of the vasoactive-inotropic score and correlation to short-term outcomes in neonates and infants after cardiothoracic surgery. *Intensive Care Med.* 2012;38:1184-90. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2544-x>.
16. Cantinotti M, Giovannini S, Murzi B, Clerico A. Diagnostic, prognostic and therapeutic relevance of B-type natriuretic hormone and related peptides in children with congenital heart diseases. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49:567-80. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.106>.
17. Malhotra AK, Ramakrishna H. N-terminal pro B type natriuretic peptide in high cardiovascular-risk patients for noncardiac surgery: What is the current prognostic evidence? *Ann Card Anaesth.* 2016;19:314-20. <https://doi.org/10.4103/0971-9784.179636>.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular tratados con antivitamina K o anticoagulantes directos: perfil de paciente y efectos a largo plazo

Patients with non-valvular atrial fibrillation on vitamin k antagonists or direct-acting oral anticoagulants: patients profile and long-term follow up outcomes

Andrea Sigismondi^{1*}, Santiago J. Camacho-Freire¹, Javier León-Jiménez¹, Guillermo Isasti-Aizpurva¹, María D. García-Lizana¹, José I. Morgado-García de Polavieja¹, Francisco J. Caro-Fernández¹, Jessica Roa-Garrido¹, Francisco Navarro-Roldán² y José F. Díaz-Fernández¹

¹Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez; ²Departamento de Ciencias Integradas, Facultad de Ciencias Experimentales, Universidad de Huelva, Huelva, España

Resumen

Introducción: La llegada de los anticoagulantes directos (ACD) ha supuesto un cambio en el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular (FANV) en los últimos años. Los objetivos de este estudio son determinar el grado de control de la anticoagulación con antivitamina K (AVK) y su posible implicación en efectos cardiovasculares adversos mayores (ECAM) y evaluar las diferencias entre el grupo en tratamiento con AVK respecto del grupo con ACD. **Pacientes y métodos:** Estudio de cohorte prospectivo que incluyó a pacientes consecutivos diagnosticados con FANV valorados en el Servicio de Cardiología con un seguimiento de 18 meses. Se analizaron diferencias demográficas, clínicas y analíticas entre grupos, incluido el grado de control de la anticoagulación del grupo AVK y su posible relación con ECAM. **Resultados:** Se incluyó a 273 pacientes: 46.5% tratados con AVK, 42.5% con ACD y 11% sin tratamiento anticoagulante. El control de la anticoagulación con AVK fue del 62.1%, sin diferencias en ECAM en función de control. El grupo ACD presentó menos ECAM que el grupo de AVK (13.4 vs. 4.3%; HR, 0.90; 0.83-0.98; $p = 0.01$), con una menor mortalidad cardiovascular (0.0 vs. 5.5%; HR, 0.94; 0.90-0.98; $p = 0.01$) y total (0.9 vs. 12.6%; HR, 0.88; 0.82-0.94; $p < 0.01$), aunque sin diferencias significativas en eventos hemorrágicos (0.9 vs. 4.7%; $p = 0.07$) ni isquémicos (2.6 vs. 0.8%; $p = 0.27$). **Discusión:** Los pacientes con AVK poseen un perfil clínico diferente en comparación con los que reciben ACD. El control de anticoagulación del grupo de AVK fue inadecuado en casi la mitad de los casos. El grupo de AVK presentó más ECAM que el grupo de ACD.

Palabras clave: Fibrilación auricular no valvular. Antagonistas de la vitamina K. Anticoagulantes directos. Anticoagulación. Estudio REACOH.

Correspondencia:

*Andrea Sigismondi

E-mail: sigismondiandrea@gmail.com

1405-9940/© 2019 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 04-01-2019

Fecha de aceptación: 19-06-2019

DOI: 10.24875/ACM.19000023

Disponible en internet: 10-09-2019

Arch Cardiol Mex. 2019;89(4):382-392

www.archivoscardiologia.com

Abstract

Introduction: The arrival of direct-acting oral anticoagulants (DOACs) has led to a change in the management of non-valvular atrial fibrillation (NVAF) in recent years. The objectives of this study are to determine the level of therapeutic control of anticoagulation with vitamin K antagonists (VKA) and its possible involvement in major adverse cardiovascular events (MACE) and to evaluate differences between the group on VKA with respect to the group on DOACs. **Patients and methods:** Prospective cohort study that included consecutive patients diagnosed with NVAF in Cardiology Consultations with a clinical follow-up of 18 months. Demographic, clinical and analytical differences between groups were analyzed, including the level of therapeutic control of anticoagulation on the VKA group and its association with MACE. **Results:** Overall, 273 patients were included: 46.5% on VKA, 42.5% on DOACs, 11% without antithrombotic treatment. Patients on VKA spent 62.1% of their time within therapeutic range (TTR by the Rosendaal formula). There were no differences in MACE depending on anticoagulation control. The DOACs group presented lesser MACE rate than the VKA group (13.4 vs. 4.3%; OR , 0.90; 95% CI 0.83-0.98; $p = 0.01$) with lower cardiovascular mortality (0.0 vs. 5.5%; HR , 0.94; 95% CI 0.90-0.98; $p = 0.01$) and total mortality (0.9 vs. 12.6%; HR , 0.88; 95% CI 0.82-0.94; $p < 0.01$) although without significant differences in hemorrhagic (0.9 vs. 4.7%; $p = 0.07$), or ischemic events (2.6 vs. 0.8%, $p = 0.27$). **Conclusions:** Patients on VKA have a different clinical profile than those who receive DOACs. Patients on VKA have an inadequate control of the anticoagulation in quite the half of the cases. The VKA group presented more MACE than the DOACs group.

Key words: Non-valvular atrial fibrillation. Vitamin K antagonists. Direct-acting oral anticoagulant. Anticoagulation. REACOH study.

Introducción

La fibrilación auricular (FA) representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad cardiovascular y su prevalencia aumenta con la edad. Por lo regular se ha definido la FA no valvular (FANV) como aquella en ausencia de enfermedad valvular reumática (estenosis mitral al menos moderada) y prótesis valvular cardiaca mecánica¹.

Los fármacos antivitaminas K (AVK) se han utilizado de forma sistemática para la prevención de episodios tromboembólicos en pacientes con FA durante décadas. Aunque los AVK se han demostrado efectivos en la reducción de ictus isquémicos en múltiples estudios clínicos aleatorizados, existen diversas razones que han dado lugar a su infrutilización: el estrecho espectro terapéutico, las interacciones con fármacos y alimentos, y la exigencia de una estricta vigilancia periódica del INR²⁻⁶. A su vez, en estudios nacionales se ha documentado un escaso control de la anticoagulación con AVK y su posible relación con factores, como enfermedad renal, consumo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos o antiagregantes, falta de tratamiento con bloqueadores de los receptores de la angiotensina, sexo femenino, diabetes *mellitus*, hábitos dietéticos y polimedicación. En estos estudios nacionales se ha identificado un mal control de los grados de anticoagulación, que oscila entre 39.4 y 47.3% de los pacientes, determinado mediante el tiempo en rango terapéutico (TRT) calculado mediante la fórmula de Rosendaal⁷⁻¹⁰.

Durante los últimos años se ha observado el desarrollo de nuevos fármacos anticoagulantes directos (ACD) que inhiben a la trombina o al factor Xa¹¹⁻¹⁴. Estas moléculas ofrecen una ventaja potencial frente a la AVK, ya que disponen de un perfil farmacológico más predecible, una toma diaria fija y menos interacciones farmacológicas y alimentarias. En sus diferentes estudios clínicos fundamentales, y con posterioridad en grandes registros en vida real, han demostrado al menos igual seguridad y eficacia frente a la AVK para la prevención de ictus y tromboembolismo sistémico, datos que se han confirmado en recientes metaanálisis¹⁵. Sin embargo, estos resultados parecen diferir según sean las áreas geográficas y la población estudiada¹⁶.

A la luz de la nueva evidencia, las guías de práctica clínica para el tratamiento de la FA, europeas y americanas¹, proponen como primera opción el uso de un ACD en pacientes con FANV. Sin embargo, la implementación en la práctica clínica por parte de los profesionales en la "vida real" es inferior a la esperada¹².

El objetivo fue conocer el tratamiento de anticoagulación oral de pacientes con FANV en esta área y analizar por un lado el control de los grados de anticoagulación en pacientes en tratamiento con AVK y los posibles factores relacionados con un mal control y, por el otro, los efectos cardiovasculares adversos mayores (ECAM) ocurridos en el grupo de los ACD respecto de la AVK (acenocumarol) en el área hospitalaria de los autores.

Pacientes y métodos

Se diseñó un estudio de cohortes prospectivo y observacional en el que se incluyó a pacientes con FANV atendidos en las consultas externas del Servicio de Cardiología del hospital durante un periodo de tres meses consecutivos (mayo a julio de 2015). Los criterios de inclusión fueron el temporal y el diagnóstico de FANV, al margen de su edad y sexo. Se excluyó a los pacientes diagnosticados con fibrilación auricular valvular, es decir, los pacientes con prótesis valvular mecánica o individuos con estenosis mitral al menos moderada y quienes no concedieron su consentimiento para la recolección de datos. Los pacientes que acuden a las consultas externas del Servicio de Cardiología los deriva el médico de atención primaria, otros especialistas o el seguimiento tras una hospitalización en el Servicio de Cardiología. El comité ético correspondiente del centro hospitalario aprobó el protocolo del estudio en el año 2015.

La asignación de uno u otro fármacos a los pacientes ha sido una libre elección de los diferentes médicos que han instituido el tratamiento. Los factores que han guiado esta elección han sido la experiencia personal de cada profesional, las características clínicas del paciente y las recomendaciones de las guías de práctica clínica vigentes. De esta forma se ha intentado describir las características de la anticoagulación en la práctica clínica diaria, sin influencias externas que determinen la asignación del tratamiento, y sin ninguna injerencia de los fabricantes.

Se recogieron datos demográficos, clínicos y analíticos y se realizó un seguimiento clínico prospectivo a 18 meses.

Se analizaron las diferencias clínicas, analíticas y la aparición de ECAM entre los grupos de AVK y ACD durante el seguimiento, que incluían muerte cardiovascular y total, episodios hemorrágicos (ictus hemorrágico, sangrado intracraneal, sangrado gastrointestinal mayor) y eventos isquémicos (ictus isquémicos, embolia periférica, infarto del miocardio). Para la evaluación del riesgo trombotico y hemorrágico se utilizaron las escalas recomendadas, CHA2DS2-VASc, CHADS2 y HASBLED^{1,17,18}.

En el área hospitalaria de los autores se utilizó acenocumarol como AVK en todos los casos. Para el cálculo del grado de control de la anticoagulación con AVK se usó el TRT por el método directo y por la fórmula de Rosendaal¹⁹. Se consideró mal control cuando el TRT no alcanzó el 65% (grupo A) y buen control (grupo B) cuando superaba el 65%. Se analizaron diferencias entre ambos grupos.

Las variables discretas se presentan como número y porcentaje y se compararon con la prueba de la χ^2 o con la prueba exacta de Fisher (si los valores esperados en las celdas eran <5). Las variables continuas se presentan en forma de media \pm desviación estándar y se compararon mediante la prueba de la t de Student. Las variables continuas que no tenían una distribución normal se presentan como mediana y rango intercuartílico. En el caso de distribuciones asimétricas se utilizó una prueba no paramétrica (U de Mann-Whitney). El análisis multivariado se basó en regresión logística y la prueba de riesgos proporcionales de Cox para identificar factores de mortalidad en el seguimiento. Los modelos multivariados se aplicaron mediante las variables seleccionadas que estadísticamente se relacionaban en el análisis univariado. La curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) se empleó para determinar el valor predictivo del modelo obtenido en el estudio multivariado de regresión logística. Para evaluar diferencias entre los grupos de AVK y ACD, así como entre el grupo con INR bien y mal controlado, se utilizó un modelo de riesgos proporcional con regresión de Cox para el análisis de efectos adversos en el seguimiento (presentados como razones de riesgo [HR] con sus intervalos de confianza).

Por último, la probabilidad de supervivencia y eventos en el seguimiento se ha calculado mediante la prueba de Kaplan-Meier y la prueba *log rank* de Mantel se usó para comparar las curvas de supervivencia entre subgrupos. El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS 22. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Perfil clínico y tratamiento de pacientes con FANV

Hasta 127 pacientes (46.5%) recibieron AVK (grupo 1), 116 (42.5%) un ACD (grupo 2) y 30 (11%) no recibieron ningún tratamiento (grupo 3). En el grupo 2, el 8.7% de los pacientes recibió dabigatrán (110 mg/12 h), el 3.3% dabigatrán (150 mg/12 h), el 11.4% rivaroxabán (20 mg/24 h), el 4.4% rivaroxabán (15 mg/24 h), el 7.4% apixabán (5 mg/12 h) y el 7.4% apixabán (2.5 mg/12 h). Sólo el 73% de los pacientes que recibieron un ACD tomaba la dosis recomendada según la ficha técnica del fármaco; en el 23% se utilizó una dosis reducida y en el 3% una dosis superior a la recomendada. La dosis reducida de forma inapropiada fue del 27% con dabigatrán, 21% con rivaroxabán y en el 31% con

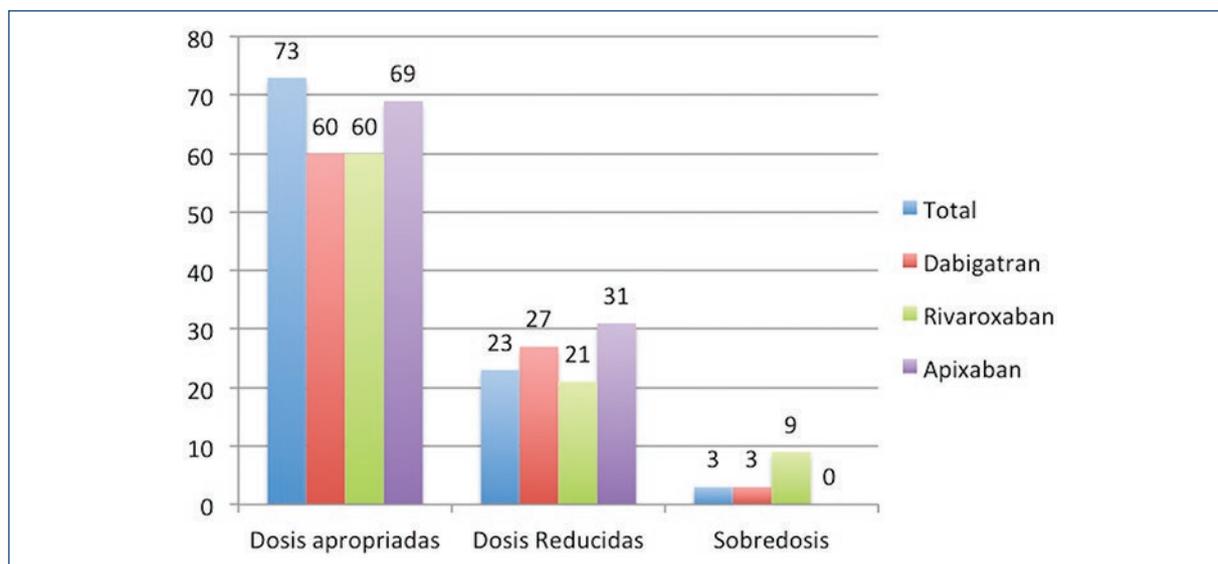


Figura 1. Dosis utilizadas de anticoagulantes directos.

apixabán (Fig. 1). El médico de la consulta eligió la dosis con base en la evaluación individualizada del riesgo trombotico y hemorrágico y las principales motivaciones que llevaron a utilizar una dosis reducida fueron la edad, la fragilidad, un alto riesgo de sangrado y la insuficiencia renal.

Los pacientes del grupo 3 (n = 30) no recibieron tratamiento por las siguientes razones: 15 pacientes (50%) tenían una puntuación CHA2DS2-VASc baja (11 sujetos con CHA2DS2-VASc de 0 puntos, 4 con CHA2DS2-VASc de 1 punto¹ mujer y 3 hombres que no se anticoagularon por tener indicación limítrofe), 4 pacientes (13.3%) por antecedentes de episodios hemorrágicos mayores (un ictus hemorrágico, tres sangrados gastrointestinales), 11 pacientes (37%) por voluntad suya de no recibir tratamiento anticoagulante a pesar de tener indicación clínica.

Se aportaron datos de 273 pacientes. En la tabla 1 se expresan las características basales de la población de los pacientes de los grupos AVK y ACD. No existieron diferencias entre grupos en cuanto a género, dislipemia, antecedentes de cardiopatía isquémica, sangrado previo o tratamiento antiagregante concomitante, si bien, a pesar de no alcanzar una significación estadística, se reconocieron diferencias numéricas en las características basales de los pacientes de los grupos AVK y ACD. Los pacientes del grupo AVK fueron mayores, con más prevalencia de hipertensión, diabetes, insuficiencia renal crónica e insuficiencia cardiaca respecto del grupo ACD. A su vez, los valores medios de las escalas de riesgo tromboembólico fueron significativamente más altos en el grupo AVK respecto del ACD

(CHADS2, 2.24 ± 1.06 vs. 1.99 ± 1.20 , $p = 0.035$; CHA2DS2-VASc, 3.84 ± 1.53 vs. 3.44 ± 1.67 , $p = 0.046$) con tendencia a valores medios más altos también en la escala de riesgo hemorrágico, sin alcanzar la significación estadística (HASBLED, 2.31 ± 1.0 vs. 2.04 ± 1.08 , $p = 0.052$). A su vez, el tipo de fibrilación auricular fue más permanente en el grupo tratado con AVK.

Eventos cardiovasculares en el seguimiento

Durante un seguimiento clínico de 24 meses, la mortalidad por todas las causas se registró en un paciente en el grupo de ACD, y en 16 pacientes en el grupo de AVK (0.9 vs. 12.6%; HR, 0.88; 0.82-0.94; $p < 0.01$). En lo que concierne a la mortalidad por causas cardiovasculares no se identificó ningún evento en el grupo de ACD y siete en el grupo de AVK (0.0 vs. 5.5%; HR, 0.94; 0.90-0.98; $p = 0.01$); véase la tabla 2. En términos de seguridad y eficacia no se observaron diferencias estadísticamente significativas, aunque sí numéricas entre los grupos de ACD y AVK. Los eventos isquémicos mayores fueron tres en el grupo de ACD y uno en el grupo de AVK (2.6 vs. 0.8%; $p = 0.27$). No se observaron eventos isquémicos en el grupo que no recibió anticoagulación. En cuanto a eventos hemorrágicos, ocurrió uno hemorrágico mayor en el grupo de ACD y seis en el grupo de AVK (0.9 vs. 4.7%; $p = 0.07$); de los cinco pacientes en tratamiento con AVK que sufrieron eventos hemorrágicos letales, tres pacientes (60%) se encontraban con un INR fuera de rango terapéutico cuando ocurrió el evento. En el

Tabla 1. Características basales de los grupos AVK y ACD

	AVK (n = 127)	ACD (n = 116)	Sig.
Edad (años)	75 ± 10	72 ± 10	0.01
Mujeres	60 (47%)	59 (51%)	0.57
Tabaquismo	20 (16%)	25 (22%)	0.34
Hipertensión	107 (84%)	103 (89%)	0.30
Diabetes <i>mellitus</i>	43 (34%)	33 (28%)	0.36
Dislipemia	53 (42%)	61 (53%)	0.09
Enfermedad renal*	43 (34%)	26 (22%)	0.08
Insuficiencia cardíaca	31 (24%)	20 (17%)	0.17
Ictus/AIT previo	14 (11%)	13 (12%)	0.63
Cardiopatía isquémica	25 (20%)	25 (22%)	0.72
Sangrado mayor previo	3 (2%)	6 (5%)	0.60
Tratamiento con AAS	22 (17%)	22 (19%)	0.72
SAME-TTR	1.5 ± 0.9	1.9 ± 1.1	<0.01
0	15 (12%)	8 (7%)	
1	56 (44%)	32 (28%)	
2	41 (32%)	40 (34%)	
3	14 (11%)	26 (22%)	
4	1 (1%)	6 (6%)	
5	0 (0%)	3 (3%)	
Número de comprimidos diarios	8.85	8.14	0.541
FEVI			
Normal (> 55%)	108 (85%)	104 (90%)	0.283
45-54%	6 (5%)	7 (5%)	
35-44%	5 (4%)	2 (2%)	
<35%	8 (6%)	3 (3%)	
Tipo de fibrilación auricular			<0.01
Paroxística	31 (24%)	49 (42%)	
Persistente	16 (13%)	35 (30%)	
Permanente	80 (63%)	32 (28%)	
Escalas de riesgo trombótico y hemorrágico			
CHADS2	2.24 ± 1.06	1.99 ± 1.20	0.035
CHA2DS2-VASc	3.84 ± 1.53	3.44 ± 1.67	0.046
HASBLED	2.31 ± 1.05	2.04 ± 1.08	0.052

*Se consideraron enfermedad renal valores de eFG < 60 ml/min/1.73 m² y valores de creatinina > 1.3 mg/dl en los hombres y > 1.2 mg/dl en las mujeres. AAS: ácido acetilsalicílico; AIT: accidente isquémico transitorio; AVK: antivitamina K; ACD: anticoagulantes directos.

análisis de supervivencia se documentaron diferencias estadísticamente significativas entre las curvas de ambos grupos (Fig. 2).

Al analizar el grupo de pacientes que recibieron ACD no hubo diferencias significativas de eventos entre los diferentes ACD ni entre las distintas dosis; sin embargo, había demasiados subgrupos con un tamaño muestral muy escaso para mostrar diferencias significativas.

En el análisis multivariado se reconocieron diversas variables predictoras de ECAM: uso de AVK ($p < 0.05$), edad ($p < 0.05$) y puntuaciones CHA2DS2-VASc

elevadas (CHA2DS2-Vasc, 3 y 4) que fueron significativas, por lo que se introdujeron en el modelo representado en la figura 3.

Control de anticoagulación en pacientes con AVK

Al analizar el grupo de AVK, el tiempo medio en rango terapéutico directo fue del $59.6 \pm 25.8\%$ y calculado mediante la fórmula de Rosendaal del $62.1 \pm 27.7\%$, sin diferencias en función del método empleado

Tabla 2. Eventos cardiovasculares adversos mayores en el seguimiento a 24 meses

	AVK (n = 127)	ACD (n = 116)	Sig.	HR (IC 95%)
Mortalidad CV	7 (5.5%)	0 (0)	0.01	0.94; 0.90-0.98
Mortalidad total	16 (12.6%)	1 (0.9%)	< 0.01	0.88; 0.82-0.94
Eventos tromboembólicos	1 (0.8%)	3 (2.6%)	0.27	1.02; 0.98-1.05
Eventos hemorrágicos	6 (4.7%)	1 (0.9%)	0.07	0.96; 0.92-1.00
ECAM total	17 (13.4%)	5 (4.3%)	0.01	0.90; 0.83-0.98

ACD: anticoagulantes directos; AVK: antivitamina K; CV: cardiovascular; ECAM: eventos cardiovasculares adversos mayores; HR: razones de riesgo; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

($p = 0.09$). El 55.1% de los pacientes resultó adecuadamente anticoagulado de acuerdo con el método de Rosendaal. Las características basales de los pacientes con mal control, según el método de Rosendaal, no difirieron respecto de aquéllos controlados (TRT > 65%) incluidos en el número medio de comprimidos diarios de tratamiento en la puntuación SAME-TTR ni en la función renal (Tabla 3). No obstante, si bien sólo de forma numérica no significativa, el grupo fuera de rango tuvo mayor puntuación media en la escala HAS-BLED (2,54 vs. 2.25; $p = 0.16$), y más eventos hemorrágicos (4.2 vs. 1.7%; $p = 0.44$) e isquémicos mayores (2.1 vs. 0%; $p = 0.27$), aunque con menor mortalidad por causas cardiovasculares (4.2 vs. 6.8%; $p = 0.56$) y mortalidad por todas las causas (8.3 vs. 15.3%; $p = 0.27$) en el grupo fuera de rango terapéutico (Tabla 3 y Fig. 4).

Discusión

Los resultados del estudio REACOH reflejan el tratamiento de la FANV en una amplia muestra de pacientes anticoagulados representativa de la población del área hospitalaria de los autores atendida en el Servicio de Cardiología. Es importante señalar que la vigilancia de este trabajo fue muy meticulosa y se aplicó un riguroso control que permitiera garantizar la calidad de los datos registrados. Se muestran diferencias en el perfil de pacientes que reciben anticoagulación con AVK o un ACD. Los pacientes que recibieron AVK fueron más añosos y tenían más factores de riesgo cardiovasculares, incluidas insuficiencia cardíaca y enfermedad renal, lo que ocasionó que los pacientes que recibían un AVK tuvieran puntuaciones más elevadas en las escalas de riesgo trombótico y hemorrágico en comparación con los que recibieron un ACD (Tabla 1). La puntuación de la escala SAME-TTR fue mayor en el grupo de ACD y tiene sentido la elección de estos

fármacos para un grupo que podría ser más difícil mantenerse en el rango terapéutico con AVK.

Al analizar el subgrupo de pacientes en tratamiento con AVK (acenocumarol en este caso), llama la atención que casi la mitad de los pacientes carecía de un grado adecuado de control de anticoagulación. Sin embargo, no es de extrañar que aquéllos con mal control mostraran una tendencia no significativa a presentar más ECAM durante el seguimiento con respecto al grupo que tenía un adecuado control de anticoagulación. Se conoce que un control inadecuado de la INR incrementa tanto el riesgo de ictus como el de hemorragias²⁰. En realidad, se ha demostrado que en pacientes con FANV y puntuación CHADS2 ≥ 2 tratados con warfarina, en comparación con los no tratados, se observó mejoría significativa en el tiempo hasta la aparición de un ictus sólo en los sujetos que alcanzaron control de INR > 70% del tiempo en rango terapéutico²¹. El grado de control de anticoagulación, incluso en los estudios clínicos controlados, alcanza como máximo un 65 a 70%²⁰; no obstante, existe escasa evidencia del control en el medio en una población real. Los dos registros más amplios en el medio de los autores han documentado un control de anticoagulación pobre y han relacionado factores como sexo femenino, puntuación HASBLED elevada, diabetes mellitus, enfermedad renal, hipertensión, entre otros, con un peor control de INR^{7,8}. Fuera del medio de los autores, múltiples estudios han relacionado diversos factores con el mal control de INR, incluso opuestos a los encontrados en este medio^{20,22,23}. Este estudio dilucida en cierta manera lo anterior, pero no se han identificado factores predictores de mal control de INR (Tabla 3).

La mortalidad cardiovascular y la mortalidad total estaban significativamente reducidas en los pacientes que recibieron un ACD en comparación con los que recibieron AVK. Como ya se ha mencionado, estas diferencias podrían estar justificadas en parte

Comparaciones globales			
	χ^2	df	Sig.
Log rank (Mantel-Cox)	6.855	1	0.009

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos valores de fármaco.

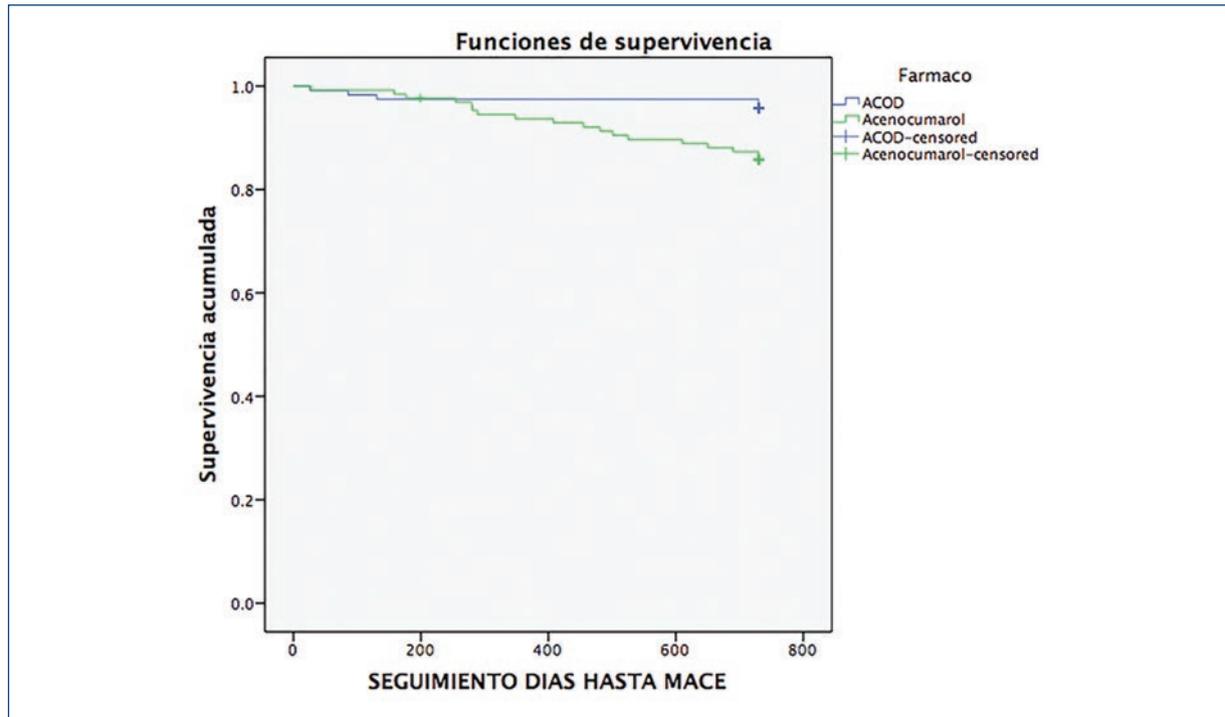


Figura 2. Curvas de supervivencia libre de ECAM en función del tratamiento anticoagulante recibido.

por la diferencia de edad y factores de riesgo cardiovascular entre los dos grupos. Sin embargo, este beneficio se explica sobre todo a expensas de una clara tendencia a la reducción de eventos hemorrágicos en los pacientes que recibían ACD. Por otro lado, en la población de estudio, y de forma similar a los estudios fundamentales con ACD en la prevención de eventos isquémicos, los ACD han demostrado similar eficacia que los AVK, con tasas de eventos isquémicos muy escasas en ambos subgrupos. Cabe resaltar que en un porcentaje elevado de pacientes que recibieron un ACD, las dosis no eran apropiadas, fundamentalmente a expensas de la infradosificación; este hecho coincide con lo reflejado en estudios previos en vida real²⁴ y podría justificar una diferencia numérica a mostrar más eventos respecto del grupo de AVK.

Llama la atención la gran diferencia en el número de complicaciones mayores en detrimento del grupo de

AVK, algo que en estudios más grandes se diluye en apariencia¹²⁻¹⁵. Es probable que una mayor potencia del estudio, gracias a un mayor tamaño muestral, además de las diferencias clínicas y un mayor tiempo en rango terapéutico en el grupo AVK, habría permitido acercar el número de complicaciones entre ambos grupos. Con todas estas limitaciones, los autores consideran que estas diferencias, incluso si fueran menos marcadas, evidencian una tendencia hacia un tratamiento de la anticoagulación más seguro y predecible con los ACD.

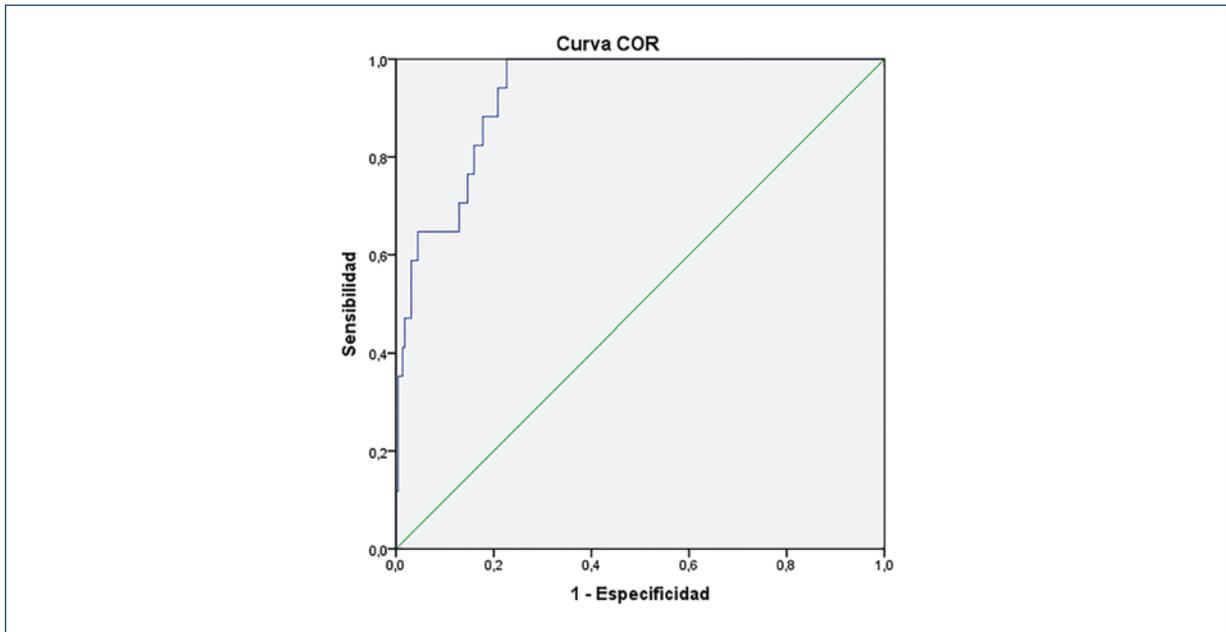
A pesar de que las evidencias científicas tanto en los estudios clínicos aleatorizados como en vida real demuestran una mayor o igual seguridad de los ACD en comparación con AVK¹⁵, la tendencia en este estudio fue administrar los AVK en pacientes con mayor edad y mayor número de comorbilidades, si bien conceptualmente podrían beneficiarse más de la posible disminución del riesgo hemorrágico que podrían aportar los

Variables en la ecuación								
	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B) Inferior	IC 95% para EXP (B)	
							Inferior	Superior
Paso 1*								
Edad	0.169	0.046	13.610	1	0.000	1.184	1.082	1.295
Constante	-15.776	3.733	17.864	1	0.000	0.000		
Paso 2**								
SINTROM (acenocumarol)(1)	-2.576	1.053	5.989	1	0.014	0.076	0.010	0.599
Edad	0.162	0.049	10.848	1	0.001	1.175	1.068	1.294
Constante	-14.655	3.993	13.469	1	0.000	0.000		
Paso 3[†]								
SINTROM (acenocumarol)(1)	-3.978	1.410	7.956	1	0.005	0.019	0.001	0.297
CHA2DS2-VASC			13.976	8	0.082			
CHA2DS2-VASC(1)	-17.581	15340.318	0.000	1	0.999	0.000	0.000	.
CHA2DS2-VASC(2)	-17.486	9167.695	0.000	1	0.998	0.000	0.000	.
CHA2DS2-VASC(3)	-3.123	2.308	1.830	1	0.176	0.044	0.000	4.062
CHA2DS2-VASC(4)	-4.629	2.318	3.988	1	0.046	0.010	0.000	0.918
CHA2DS2-VASC(5)	-4.930	2.178	5.123	1	0.024	0.007	0.000	0.516
CHA2DS2-VASC(6)	-4.024	2.175	3.422	1	0.064	0.018	0.000	1.271
CHA2DS2-VASC(7)	-2.927	2.176	1.809	1	0.179	0.054	0.001	3.813
CHA2DS2-VASC(8)	-0.096	2.201	0.002	1	0.965	0.909	0.012	67.877
EDAD	0.204	0.070	8.499	1	0.004	1.226	1.069	1.407
Constante	-14.196	5.793	6.006	1	0.014	0.000		

*Variables especificadas en el paso 1: edad.

**Variables especificadas en el paso 2: Sintrom (acenocumarol).

[†]Variables especificadas en el paso 3: CHA2DS2-VASC.



Área bajo la curva				
Variables de resultado de prueba: probabilidad pronosticada				
Área	Error estándar ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
0.929	0.022	0.000	0.886	0.973

a. Bajo el supuesto no paramétrico.

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0.5.

Figura 3. Curva ROC relacionada con el análisis multivariado de factores predictores de ECAM. Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos grados de rango.

Tabla 3. Diferencias entre pacientes anticoagulados con AVK en función del grado de control

	Buen control (TRT > 60%) (n = 59)	Mal control (TRT < 60%) (n = 48)	Sig.
Edad (años)	75 ± 10	74 ± 10	0.46
Mujeres	28 (48%)	24 (50%)	0.79
Tabaquismo	6 (10%)	8 (17%)	0.61
Hipertensión	51 (86%)	38 (79%)	0.31
Diabetes <i>mellitus</i>	18 (31%)	14 (29%)	0.88
Dislipemia	21 (36%)	22 (46%)	0.28
Enfermedad renal*	23 (39%)	15 (30%)	0.18
Insuficiencia cardiaca	16 (27%)	10 (21%)	0.45
Ictus/AIT previo	8 (14%)	3 (6%)	0.22
Cardiopatía isquémica	12 (20%)	9 (19%)	0.84
Sangrado mayor previo	1 (2%)	2 (4%)	0.47
Tratamiento con AAS	10 (17%)	11 (22%)	0.63
SAME-TTR	1.3 ± 0.8	1.50 ± 0.9	0.70
0	9 (15%)	5 (10%)	
1	27 (46%)	20 (42%)	
2	18 (31%)	18 (38%)	
3	5 (9%)	4 (8%)	
4	0 (0%)	1 (2%)	
Número de comprimidos diarios	8.83	9.00	0.12
FEVI			0.30
Normal (>55%)	51 (86%)	39 (81%)	
45-54%	2 (3%)	3 (6%)	
35-44%	1 (2%)	4 (8%)	
<35%	5 (9%)	2 (4%)	
Escalas de riesgo trombótico y hemorrágico			
CHADS2	2.31 ± 0.95	1.96 ± 0.97	0.05
CHA2DS2-VASc	3.98 ± 1.48	3.56 ± 1.41	0.08
HASBLED	2.25 ± 1.03	2.54 ± 1.12	0.15
Eventos cardiovasculares adversos mayores en el seguimiento a 24 meses			
Mortalidad CV	4 (6.8%)	2 (4.2%)	0.56
Mortalidad total	9 (15.3%)	4 (8.3%)	0.28
Eventos tromboembólicos	0 (0%)	1 (2.1%)	0.27
Eventos hemorrágicos	1 (1.7%)	2 (4.2%)	0.44
ECAM total	9 (15.3%)	7 (14.6%)	0.92

*Se consideraron enfermedad renal valores de eFG < 60 ml/min/1.73 m² y valores de creatinina > 1.3 mg/dl en los hombres y > 1.2 mg/dl en las mujeres.

AAS: ácido acetilsalicílico; AIT: accidente isquémico transitorio; AVK: antivitamina K; ACD: anticoagulantes directos; CV: cardiovascular; ECAM: eventos cardiovasculares adversos mayores; TRT: tiempo en rango terapéutico por método de Rosendaal.

ACD, sobre todo si se considera que justo en esta población resulta más difícil alcanzar un adecuado control terapéutico²⁰.

Limitaciones

La principal limitación de este registro, su carácter observacional y no controlado, introduce un posible

sesgo de selección que podría afectar su validez externa. Por una parte, una clara limitación del estudio es su tamaño muestral reducido que afecta en particular a las comparaciones entre los diferentes subgrupos. El subgrupo con edoxabán no queda representado en el estudio por no hallarse en el mercado cuando se realizó la inclusión de pacientes y sólo se utilizó acenocumarol como fármaco AVK. Por último, habría que mencionar

Comparaciones globales			
	χ^2	df	Sig.
Log rank (Mantel-Cox)	0.017	1	0.898

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos grados de rango.

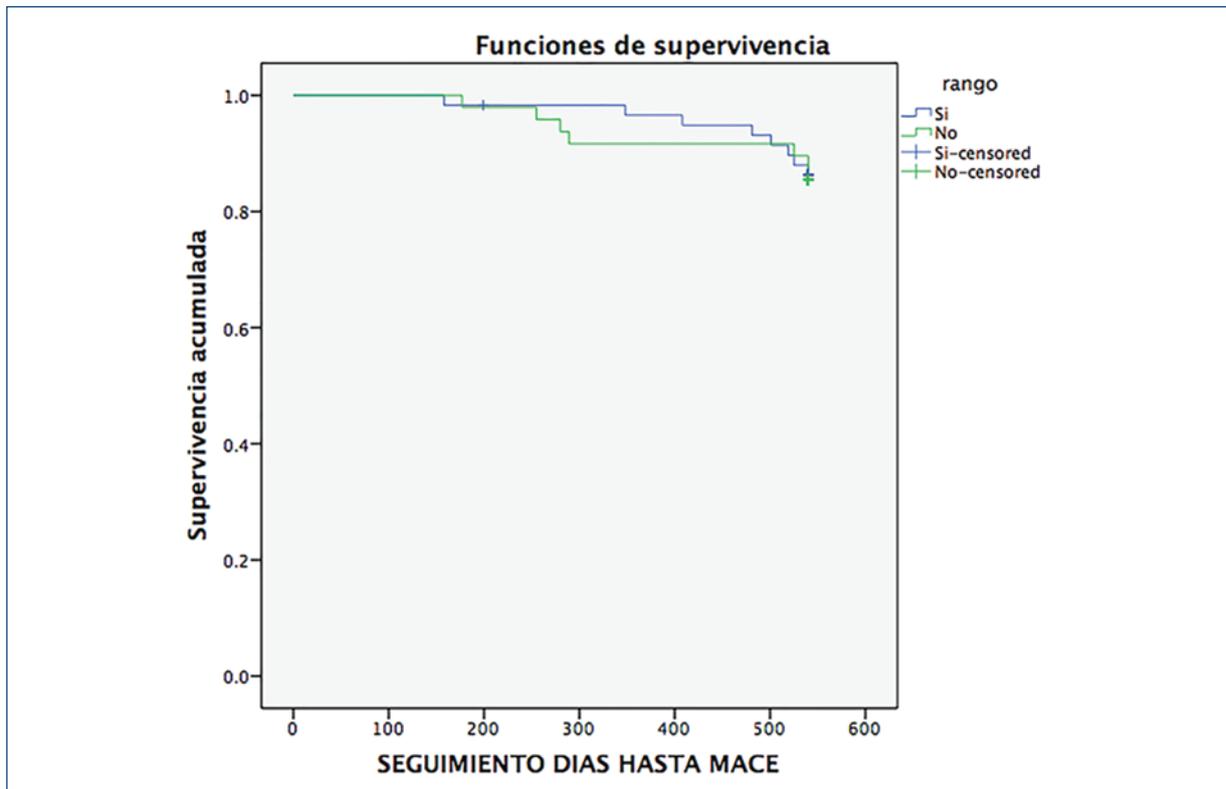


Figura 4. Curvas de supervivencia libre de ECAM del grupo AVK en función del grado de control de anticoagulación.

que las comparaciones de eventos entre el grupo de AVK y ACD son limitadas dadas las características basales diferentes de ambos grupos y deben tomarse a modo de referencia. Todo ello indica que los resultados de este trabajo deben considerarse tan sólo como generadores de hipótesis y que son necesarios nuevos estudios para confirmar los hallazgos.

Conclusiones

Los resultados de este estudio indican, en primer lugar, que el perfil del paciente anticoagulado por FANV es diferente en caso de tratarse con AVK o ACD. Los pacientes anticoagulados con AVK se encontraban casi la mitad del tiempo fuera de rango terapéutico. Este hecho, junto con un perfil de riesgo más elevado en comparación con los tratados con ACD, ha podido justificar un aumento de ECAM en este subgrupo.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

El investigador principal no tiene conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al., and Group ESCSD. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-962.
2. Glazer NL, Dublin S, Smith NL, French B, Jackson LA, Hrachovec JB, et al. Newly detected atrial fibrillation and compliance with antithrombotic guidelines. *Arch Intern Med*. 2007;167:246-52.
3. Lewis WR, Fonarow GC, LaBresh KA, Cannon CP, Pan W, Super DM, et al. Differential use of warfarin for secondary stroke prevention in patients with various types of atrial fibrillation. *Cardiol*. 2009;103:227-31.
4. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Cowell W, Lip GY. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2010;123:638-45 e4.
5. Waldo AL, Becker RC, Tapson VF. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1729-36.
6. Zimetbaum PJ, Thosani A, Yu HT, Xiong Y, Lin J, Kothawala P, et al. Are atrial fibrillation patients receiving warfarin in accordance with stroke risk? *Am J Med*. 2010;123:446-53.
7. Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Cequier Fillat A. Quality of vitamin k antagonist anticoagulation in Spain: prevalence of poor control and associated factors. *Rev Esp Cardiol. (english ed)*. 2015;68:761-8.
8. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, et al. Anticoagulation control in patients with nonvalvular atrial fibrillation attended at primary care centers in Spain: the PAULA study. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:769-76.
9. Suárez Fernández C, Castilla-Guerra L, Cantero-Hinojosa J, Surinach JM, Acosta de Bilbao F, Tamarit JJ, et al. Satisfaction with oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Patient Preference Adherence*. 2018;12:267-74.
10. Cinza-Sanjurjo S, Rey-Aldana D, Gestal-Pereira E, Calvo-Gómez C. Assessment of degree of anticoagulation control in patients with atrial fibrillation in primary health care in Galicia, Spain: ANFAGAL Study. *Rev Esp Cardiol. (english ed)*. 2015;68:753-60.
11. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al., Committee R-LS and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
12. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
13. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
14. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104.
15. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62.
16. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Calvo-Rojas G, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Direct oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: meta-analysis by geographic region with a focus on European patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82:633-44.
17. Olesen JB, Torp-Pedersen C, Hansen ML, Lip GY. The value of the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS2 score 0-1: a nationwide cohort study. *Thrombosis Haemostasis*. 2012;107:1172-9.
18. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093-100.
19. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thrombosis Haemostasis*. 1993;69:236-9.
20. Schein JR, White CM, Nelson WW, Kluger J, Mearns ES, Coleman CI. Vitamin K antagonist use: evidence of the difficulty of achieving and maintaining target INR range and subsequent consequences. *Thrombosis J*. 2016;14:14.
21. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thrombosis Research*. 2009;124:37-41.
22. Razouki Z, Ozonoff A, Zhao S, Rose AJ. Pathways to poor anticoagulation control. *J Thrombosis Haemostasis: JTH*. 2014;12:628-34.
23. Costa GL, Lamego RM, Colosimo EA, Valacio RA, Moreira Mda C. Identifying potential predictors of high-quality oral anticoagulation assessed by time in therapeutic international normalized ratio range: a prospective, long-term, single-center, observational study. *Clinical Therapeutics*. 2012;34:1511-20.
24. Yao X, Shah ND, Sangaralingham LR, Gersh BJ, Noseworthy PA. Non-vitamin k antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2779-90.

Ecocardiografía funcional como una herramienta de evaluación dinámica del tratamiento en neonatos críticamente enfermos

Functional echocardiography as a tool for the dynamic treatment evaluation in critically ill neonates

Ana L. Acevedo-Olguín^{1*}, Rodrigo Hernández-Benítez², José Iglesias-Leboreiro³, Isabel Bernárdez-Zapata³, Moisés N. Gerardo-del Hoyo³ y Mario E. Rendón-Macías⁴

¹Neonatología; ²Departamento de Pediatría, Cardiología pediátrica; ³Departamento de Neonatología. Hospital Español de México; ⁴Unidad de Investigación en Análisis y Síntesis de la Evidencia, IMSS, Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: Aún existe controversia sobre la utilidad de la ecocardiografía funcional (EcoFn) en la valoración cardiovascular de neonatos críticamente enfermos. **Objetivo:** Analizar la utilidad de la EcoFn en la modificación de tratamiento en neonatos ingresados a una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). **Material y métodos:** Estudio prospectivo en una UCIN durante un año mediante EcoFn realizada por un cardiólogo capacitado en pacientes en sus primeras 72 horas de vida extrauterina, con valoración de la funcionalidad cardíaca y presencia de alteraciones estructurales. Con base en los hallazgos se analizaron las modificaciones al tratamiento. **Resultados:** 37 neonatos fueron evaluados con EcoFn en dos ocasiones: una diagnóstica y otra de seguimiento. En 11 (29.7%) se encontró daño estructural y funcional, en 9 (24.3%) solo funcional, en 7 (18.9%) solo estructural y en 10 (27%) no se observaron alteraciones. En el 70% se realizó al menos un cambio de tratamiento. Los cambios más frecuentes fueron modificaciones al apoyo ventilatorio (63%), seguido del apoyo aminérgico (19.5%) y modificaciones en el aporte de líquidos (10.8%). En todos los casos los cambios mejoraron las condiciones clínicas de los neonatos. **Conclusiones:** La EcoFn permitió determinar mejor las condiciones estructurales y hemodinámicas de los pacientes y realizar modificaciones terapéuticas más precisas.

Palabras claves: Neonato. Pretérmino. EcoFn. Ucin. Tratamiento. México.

Abstract

Introduction: It is still controversy about the usefulness of functional echocardiography (FnEC) in critically ill neonates. **Objective:** To analyze the usefulness of the FnEC in the treatment decisions in neonates admitted to a Neonatal Intensive Care Unit (NICU). **Materials and methods:** A year prospective study in a NICU. A trained cardiologist performed a FnEC to 72 h of life patients to evaluate the cardiac function and heart structure. We analyzed the clinical decisions after the findings. **Results:** 37 neonates underwent two FnEC: at the diagnosis and at follow-up. Eleven patients (29.7%) had structural and functional abnormalities, 9 (24.3%) only functional, 7 (18.9%) only structural, and in the rest, 10 (27%), were normal. At least

Correspondencia:

*Ana Laura Acevedo-Olguín
E-mail: acevedolguin@gmail.com

Fecha de recepción: 28-02-2019
Fecha de aceptación: 15-08-2019
DOI: 10.24875/ACM.19000138

Disponible en internet: 09-12-2019
Arch Cardiol Mex. 2019;89(4):393-398
www.archivoscardiologia.com

1405-9940/© 2019 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

one change in the management occurred in 70% of the patients. The main changes were to the ventilatory support (63%), followed by inotropic support (19.5%) and fluid intake (10.8%). In all changes, we observed an improvement in the clinical conditions of the neonates. **Conclusions:** The F_nEC allowed to determinate the cardiovascular structures and hemodynamic conditions of the patients and make a more precise therapeutic modifications.

Key words: Neonate. Preterm. EcoFn. Treatment. NICU. Mexico.

Introducción

La evaluación clínica continua del estado hemodinámico en un neonato críticamente enfermo es fundamental para realizar acciones dirigidas a preservar la perfusión y oxigenación tisular, principalmente en los órganos vitales¹. Dicha evaluación suele realizarse por medio del registro de la frecuencia cardíaca, presión arterial, el llenado capilar y el gasto urinario², variables que deben ser analizadas considerando los cambios asociados a la edad gestacional al nacimiento³. Aunado a lo anterior, la medición de estas variables puede ser difícil, sobre todo si no se cuenta con equipos especiales y/o no se desea recurrir a un monitoreo invasivo⁴. Por ello se han buscado otras alternativas menos agresivas y más fiables para esta valoración.

La ecocardiografía funcional (EcoFn) se introdujo aproximadamente hace 10 años como una herramienta de apoyo para la valoración hemodinámica continua de los neonatos críticamente enfermos. Por medio de esta es factible: a) dar evidencia de alteraciones estructurales del corazón y grandes vasos, tales como cortocircuitos intracardiacos y extracardiacos; b) evaluar la función miocárdica (volúmenes de llenado y vaciamiento ventricular y tiempos de contracción), y c) determinar las presiones de flujos sistémico y pulmonar².

La valoración de la precarga se realiza a través de la valoración del ventrículo izquierdo (VI), ventrículo derecho (VD) y la vena cava inferior (VCI), en caso de urgencias el observar el signo de «beso entre los ventrículos» sugiere hipovolemia, la dilatación del VD puede indicar sobrecarga o presencia de hipertensión arterial pulmonar (HAP); siempre es importante recordar que en neonatos el VD es ligeramente dominante tras el nacimiento.

La complejidad dinámica de la circulación transicional, la respuesta que puede tener un miocardio inmaduro en las etapas tempranas del periodo neonatal, la existencia de cortocircuitos fisiológicos tales como el foramen oval y la persistencia de conducto arterioso (PCA), hacen que la decisión terapéutica sea un reto. El rol de cardiólogo en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) debe enfocarse no solo a la parte anatómica sino también a la hemodinámica, y

debe de ser de forma continua; diversos estudios muestran que el uso de la EcoFn de forma sistemática permite identificar compromiso cardiovascular, permitiendo al neonatólogo realizar cambios en el manejo y mejorar a corto plazo la evolución de los pacientes^{3,5}.

Se ha incrementado el espectro de indicaciones hasta convertirse prácticamente en una prolongación de la exploración física; se suma a la valoración de los datos clínicos habituales, en un intento de individualizar los tratamientos en función de la fisiopatología concreta en cada situación³.

Una ventaja potencial de esta técnica es su carácter dinámico, con ello facilita la toma de decisiones terapéuticas fundadas en las condiciones fisiopatológicas de cada paciente, además de observar los cambios consecuentes a estas modificaciones^{3,6}. Existen diversos estudios a nivel mundial en los cuales se reportan cambios en el tratamiento clínico en un 30-60% de los casos, en algunos hospitales este tipo de estudio se considera indispensable en el manejo del neonato con choque^{5,6}.

Una desventaja es su característica de ser dependiente del operador, ya que su precisión depende de la capacitación del cardiólogo evaluador⁴. En nuestro hospital esta técnica ha sido implementada hace cinco años y al momento no se ha evaluado su impacto en la atención de nuestros neonatos.

El objetivo de este estudio es informar sobre la utilidad de la EcoFn en el manejo hemodinámico de neonatos críticamente enfermos de una UCIN.

Material y métodos

Estudio descriptivo de una cohorte prospectiva de neonatos atendidos en la UCIN del Hospital Español de México. Estudio aprobado por el Comité de investigación y ética del Hospital Español.

Se incluyeron neonatos pretérmino y término en cualquier momento de su estancia en la UCIN atendidos durante el periodo de 1 de marzo del 2017 al 28 de febrero del 2018. Durante el tiempo del estudio, diariamente se evaluaron a los neonatos hospitalizados para detectar aquellos que tuvieran alguno de los siguientes datos:

- Datos de dificultad respiratoria persistente a pesar del manejo ventilatorio establecido.
- Datos de inestabilidad hemodinámica (hipotensión, taquicardia o bradicardia, oliguria, llenado capilar prolongado).
- Antecedentes maternos con riesgo de repercusión cardiaca (madres con lupus eritematoso sistémico [LES]).
- Evidencia de malformaciones congénitas extracardiacas y sospecha de cardiopatía congénita.

Una vez aprobada la participación por los padres o tutores responsables, se solicitó la valoración por el Servicio de Cardiología para EcoFn.

El estudio se realizó en la cuna del paciente, por medio de un ultrasonido Siemens Acuson X150 Vet® con transductor S8® de 2.25 a 12 MHz. Las mediciones se realizaron por un solo observador, cardiólogo pediatra ecocardiografista con cinco años de experiencia en esta técnica.

La valoración ecocardiográfica se dirigió principalmente a los siguientes aspectos:

- Valorar la persistencia de conducto arterioso y su repercusión (diámetro de la boca pulmonar, velocidad ductal, radio entre aurícula izquierda (AI) y raíz aórtica, E/A mitral y dirección del cortocircuito).
- Valorar la función sistólica y diastólica del VI. Se estimó la fracción de acortamiento (FA) y la de eyección (FEVI) en modo M en vistas paraesternales en eje corto y eje largo o utilizando el método biplano de Simpson. Los valores que se tomaron como normales fueron: FA entre el 26 y el 46%, FEVI normal > 55%.

Doppler tisular: se determinó el índice de rendimiento miocárdico (TEI), el cual ha demostrado una adecuada correlación con la contractilidad global y regional ventricular. Se consideraron valores normales entre 0.28-0.32 para ambos ventrículos.

- Función ventricular derecha. *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion* (TAPSE). Se determinó por medio de modo M a través del anillo lateral tricuspídeo, midiendo el movimiento longitudinal del anillo tricuspídeo en sístole. Es un buen parámetro de función sistólica.
- Estimación de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP). Se estimó desde una vista de cuatro cámaras para obtener un buen trazo de la insuficiencia tricuspídea, a mediante Doppler CW; posteriormente se agregó la presión auricular derecha, que es normalmente de entre 5-10 mmHg.

Fórmula de PSAP = $4 \times (\text{velocidad de la IT})^2 + \text{presión de la AD}$ (5 -10 mmHg).

En caso de tener flujo en el conducto arterioso, esta se determinó con base en su gradiente menos la presión arterial sistólica.

- Determinar la presencia de comunicación interauricular.

- Estimación del gasto sistémico y pulmonar.

- Estimación del gasto sistémico. Se realizó mediante el área seccional (CSA), la cual se obtuvo midiendo el diámetro en el sitio de inserción de las valvas aórticas al final de la sístole. La integral velocidad tiempo (VTI) se midió con Doppler PW a nivel proximal de la válvula aórtica en una vista apical de cinco cámaras.

Gasto sistémico (ml/kg/min) = CSA x VTI – medición tracto de salida del VI x FC/peso (kg)

- Estimación del gasto pulmonar. Se realizó mediante el CSA, la cual se obtuvo midiendo el diámetro en el sitio de inserción de las valvas pulmonares al final de la sístole. La VTI se midió con Doppler PW a nivel proximal de la válvula pulmonar en una vista de eje corto.

Gasto pulmonar (ml/kg/min) = CSA x VTI – medición tracto de salida del VD x FC/peso (kg)

- Determinar el incremento o la disminución del aporte de líquidos. Se determinó con base en mediciones de la AI en comparación con la aorta (Ao), además de una vista de cuatro cámaras, un índice AI: Ao > 1.4:1 en pacientes con PCA indica datos de sobrecarga. Índice de colapsabilidad de la VCI: el colapso de la VCI a través de los ciclos respiratorios es un buen indicador de precarga en pacientes pediátricos.
- Medir flujo de la vena cava superior (VCS) (diámetro de la VCS y VTI).

En todas las evaluaciones el cardiólogo estuvo enterado de los diagnósticos y tratamientos recibidos por los pacientes. Posteriormente a la valoración y con base en los hallazgos, este sugirió recomendaciones de manejo para mantener o mejorar las condiciones hemodinámicas del neonato. La decisión final de realizarlas fue del neonatólogo responsable de la atención del paciente. Una segunda valoración con EcoFn se realizó a las 72 horas para determinar si hubo cambios asociados al manejo.

De cada neonato se obtuvo información sobre su edad gestacional al nacer, su sexo, los días de vida al estudio, los diagnósticos al momento del estudio y el motivo de solicitud de la EcoFn y el tratamiento recibido al momento de la evaluación.

Análisis estadístico

Para determinar mejor la utilidad de la EcoFn, los pacientes fueron clasificados después de la valoración en cuatro grupos: I) con corazón estructural y funcionalmente normal; II) con corazón estructuralmente

anormal y funcionalmente normal; III) con corazón estructuralmente normal pero funcionalmente anormal, y IV) corazón estructural y funcionalmente anormal. Según los hallazgos se resumieron las decisiones consideradas por el ecocardiólogo en: 1) cambios en el requerimientos de líquidos, 2) apoyo de fármacos amnióticos, 3) manejo ventilatorio, y 4) uso de diuréticos. Se realizó un análisis descriptivo con frecuencias simples y relativas en porcentaje. El análisis estadístico se realizó con apoyo del programa estadístico SPSS® 14.

Resultados

Se estudió a 37 neonatos, como se muestra en la (Tabla 1), tuvimos más pacientes masculinos y el grupo de edad más frecuente fue el de prematuros tardíos (el 79.4% fueron prematuros), en cuanto al peso tuvimos pacientes por debajo de 1 kg hasta arriba de los 2.5 kg. La valoración EcoFn se realizó en promedio a los dos días de vida. En esta misma tabla se muestran los diagnósticos por los cuales los neonatos estaban siendo atendidos en la UCIN, siendo el síndrome de dificultad respiratoria el principal motivo.

En todos los pacientes se pudo realizar el estudio completo, con una variación en la ejecución de entre 15 y 20 minutos.

En 27 pacientes (72.9%) se pudo evidenciar al menos un dato anormal. Los principales hallazgos se presentan en la tabla 2. La anomalía estructural más frecuente fue la evidencia de un conducto arterioso permeable (48.6%), seguida de la comunicación inter-ventricular (8.1%). En cuanto a la función cardiaca predominó la evidencia de hipertensión pulmonar (35.1%) seguido de la sobrecarga de volumen (10.8%). Es de resaltar que en un paciente el estudio dio evidencia de endocarditis como la causa de la inestabilidad hemodinámica.

En la tabla 3 se muestran recomendaciones emitidas para el manejo con base en los hallazgos de la EcoFn. En los 10 pacientes en los cuales la EcoFn mostró normalidad estructural y funcional esto permitió en el 70% sugerir la disminución en el apoyo ventilatorio ante la mejoría de los pacientes, y en el restante 30% continuar con el manejo establecido.

Cuando solo se evidenció daño estructural (9 pacientes), dada la alta frecuencia con persistencia de conducto arterioso las recomendaciones fueron dirigidas a la modificación del apoyo ventilatorio para mejorar la oxigenación con la finalidad de favorecer el cierre. Solo en un paciente además se sugirió modificar el aporte de líquidos.

Tabla 1. Características de los neonatos estudiados

Características	Total 37 (%)
Sexo	14 (37.8)
Femenino	23 (62.2)
Masculino	
Semanas de gestación	
< 28	3 (8.1)
28-33	11 (29.7)
34-36	15 (40.5)
37-41	8 (21.6)
Peso al nacimiento	
< 1 kg	4 (10.8)
1-1.5 kg	6 (16.2)
1.5-1.990 kg	8 (21.6)
2-2.499 kg	6 (16.2)
> 2.5	13 (35.1)
Días de vida al momento de estudio	
Mediana	2
(mín-Q1-Q3-máx)	(1-1-3-30)
Diagnóstico principal	
Síndrome de dificultad respiratoria	20 (54.1)
Taquipnea transitoria del recién nacido	4 (10.8)
Sepsis	3 (8.1)
Prematurez extrema	3 (8.1)
Hidrops fetal	2 (5.4)
Hijo de madre con LES	2 (5.4)
Hernia diafragmática	1 (2.7)
Atresia esofágica	1 (2.7)
Asfixia perinatal	1 (2.7)

LES: lupus eritematoso sistémico.

Tabla 2. Hallazgos ecocardiográficos en 37 neonatos por EcoFn

Hallazgos ecocardiográficos en 37 neonatos por EcoFn	Total
Hallazgos en EcoFn	n (%)
Persistencia conducto arterioso	18 (48.6)
HAP	13 (35.1)
Sobrecarga de volumen	4 (10.8)
CIV minúscula	3 (8.1)
Persistencia de circulación fetal	1 (2.7)
Bajo gasto cardiaco	1 (2.7)
Insuficiencia tricuspídea	1 (2.7)
Endocarditis	1 (2.7)

Nota: algunos pacientes tuvieron más de un hallazgo en el estudio. EcoFn: ecocardiografía funcional; HAP: hipertensión arterial pulmonar; CIV: comunicación interauricular.

En los pacientes en donde había repercusión hemodinámica (siendo definida como gastos cardiacos por debajo de los valores normales, insuficiencias valvulares

Tabla 3. Decisiones de manejo posterior a la valoración por ecocardiografía funcional (EcoFn)

Decisiones de manejo posterior a la valoración por EcoFn				
	Estructura y función normal (n = 10)	Daño estructural función normal (n = 9)	Estructura normal función alterada (n = 7)	Daño estructural y función alterada (n = 11)
Aumento del aporte de líquidos			1 (14.2%)	
Inicio de apoyo aminérgico			3 (42.8%)	5 (45.4%)
Suspensión del apoyo aminérgico			1 (14.2%)	
Incremento en el apoyo ventilatorio		8 (88.8%)	6 (85.7%)	4 (36.3%)
Disminución del apoyo ventilatorio	7 (70%)	2 (22.2%)		2 (18.1%)
Disminución de aporte de líquidos		1 (11.1%)	3 (42.8%)	1 (9%)
Inicio de diuréticos			2 (28.5%)	
Total de cambios	7	11	16	12

Nota: en un paciente se pudo realizar más de un cambio en su manejo.

de moderadas a graves, HAP o FEVI y FA por debajo de los valores normales) en corazones estructuralmente normales (7 pacientes) el estudio permitió realizar diferentes modificaciones tanto en manejo ventilatorio, apoyo aminérgico y aporte de líquidos. Lo más frecuente fue incremento en la asistencia ventilatoria, apoyo aminérgico y restricción del aporte de líquidos.

Por último, en los pacientes con disfunción cardíaca en corazones con alguna alteración estructural (11 pacientes), la EcoFn permitió sugerir cambios específicos en la ventilación, apoyo aminérgico y en el manejo de líquidos. Cinco pacientes presentaron una FEVI < 55%, con presencia de alargamiento de los tiempos de relajación y contracción isovolumétrica, reflejando un TEI alargado (> 0.32); en estos pacientes se sugirió inicio de amins, en un caso se sugirió también el incremento del apoyo ventilatorio, en un caso se observó una VCI dilatada, con crecimiento de cavidades derechas, insuficiencia tricuspídea y pulmonar de leves a moderadas, con lo cual se indicó la disminución de líquidos. En tres casos se sugirió el incremento del apoyo ventilatorio por datos de disfunción ventricular derecha, presencia de IT moderada a grave, un TAPSE bajo, alteración del TEI del VD o desplazamiento del tabique interventricular. Por último, en dos casos se sugirió la disminución del apoyo ventilatorio, ya que presentaban una función ventricular derecha adecuada, presentaban PCA pero con leve repercusión en la función ventricular izquierda.

En todos los casos se pudo evidenciar que a las 72 horas el control por EcoFn mostró mejoría en la función cardiovascular.

Discusión

En las últimas dos décadas, la incorporación de la EcoFn como una herramienta no invasiva en el diagnóstico de las condiciones estructurales y funcionales de los neonatos críticamente enfermos en terapias intensivas ha incrementado. Su utilidad, sin embargo, ha sido poco evaluada y por ello este trabajo muestra nuestra experiencia en su uso durante un año. Como se mostró en los resultados, podemos afirmar que en prácticamente todos nuestros pacientes, la EcoFn aportó información útil para el manejo. En el 70% de ellos directamente aportó datos para cambios al tratamiento y en el 30% restante confirmó la adecuación del manejo ya establecido.

Dos aspectos que aporta nuestro estudio son:

- Por un lado la decisión de la realización de las EcoFn como un procedimiento habitual en todo neonato críticamente enfermo, contrario a lo observado en estudios previos^{3,7}, donde la indicación de la EcoFn ha sido sobre todo ante dudas en el diagnóstico y tratamiento del conducto arterioso, o en neonatos con inestabilidad hemodinámica^{10,12}. Esta diferencia bien puede explicar el mayor número de modificaciones al manejo en nuestro estudio (70%) frente a las informadas, del 30 al 51%⁷. En nuestro estudio la valoración tiene un objetivo tanto de diagnóstico estructural como funcional.
- El otro aspecto diferente es la realización por un cardiólogo pediatra. Esta aportación tiene sus ventajas, al mejorarse la precisión diagnóstica estructural y

funcional, dada la mayor capacitación de este médico. Una de las críticas comunes al uso de la EcoFn es la posibilidad de errores diagnósticos, sobre todo estructurales, cuando un neonatólogo la realiza^{4,8}. Por otro lado, el ser llevada a cabo por un cardiólogo tiene la limitante de la disponibilidad de experto; un interés mundial en la incorporación de esta herramienta en la atención cotidiana y dinámica de los neonatos críticamente enfermos ha sido la posibilidad de ser realizada por los propios neonatólogos. Por ello, tanto en EE.UU. como en países europeos se han generado cursos o programas de capacitación certificados^{6,9,13}.

Nuestro trabajo tiene aún limitaciones a considerarse, la primera es su carácter observacional, con lo cual no podemos afirmar si las modificaciones o su no realización hubieran acontecido igual sin el estudio de EcoFn^{10,11}. Nosotros recomendamos a futuro un estudio que compare la utilización sistemática de la EcoFn con otra indicada bajo condiciones de inestabilidad del neonato.

Por otro lado, nuestro estudio proporciona información sobre el posible curso de atención en pacientes a quienes la EcoFn se realizó sistemáticamente en una primera valoración cuando el recién nacido aún puede presentar vulnerabilidad cardiocirculatoria, como la inmadurez del miocardio, la presencia de cortocircuitos fetales, las variaciones en las resistencias vasculares pulmonares y sistémicas y, en definitiva, los complejos cambios hemodinámicos que se producen durante el proceso de transición a la vida extrauterina.

En otros estudios lo han evaluado con mediciones sucesivas. En el estudio de Khakmar, et al.⁷ en promedio a los pacientes se les realizaron dos valoraciones y en el estudio de Corredera, et al. hasta un promedio de tres³. Por ello, igualmente a futuro se debe considerar la utilidad de una valoración inicial, donde el aspecto estructural será primordial y estudios repetidos funcionales a medida del requerimiento de cada pacientes.

Todavía no existen evidencias firmes que demuestren un impacto positivo de la utilización de la EcoFn en la UCIN sobre el pronóstico de los pacientes; son necesarios más estudios aleatorizados para aclarar si la EcoFn modifica la evolución de los pacientes, así como de la evaluación del costo-efectividad de la implementación del EcoFn de forma sistemática como una herramienta dentro de la UCIN para la supervivencia y condición de salud al egreso de los pacientes.

Conclusión

La EcoFn mostró ser un estudio seguro y no invasivo para determinar mejor la estructura cardiovascular y

las condiciones hemodinámicas de los neonatos. Con la información obtenida es posible apoyar al neonatólogo en la toma de decisiones terapéuticas oportunas y adecuadas.

Financiación

El autor declara que este trabajo no ha recibido ninguna fuente de financiación externa.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Hernández R, Becerra R. Ecocardiografía funcional en cuidados intensivos neonatales: experiencia en un hospital de tercer nivel. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2016;73(5):325-30.
- Arruza L, Corredera A. Ecocardiografía funcional en neonatología. *An Pediatr Contin.* 2014;12(2):78-84.
- Corredera A, Rodríguez MJ, Arévalo P, Llorente B, Moro M, Arruza L. Ecocardiografía funcional en cuidados intensivos neonatales: experiencia en una unidad española a lo largo de un año. *An Pediatr.* 2014; 81(3):167-73.
- Tissot C, Muehlethaler V, Sekarski N. Basics of functional echocardiography in children and neonates. *Front Pediatr.* 2017;5:235.
- Moss S, Kitchiner DJ, Yoxall CW, Subhedar NV. Evaluation of echocardiography on the neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(4):F287-9; discussion F290-1.
- Kluckow M, Seri I, Evans N. Functional echocardiography: an emerging clinical tool for the neonatologist. *J Pediatr.* 2007;150(2):125-30.
- Khamkar A, Pradeep S, Maheswari R, Patnaik S, Malshe N, Kalrao V, et al. Functional neonatal echocardiography: Indian experience. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(12):SC11-4.
- Mertens L, Seri I, Marek J, Arlettaz R, Barker P, McNamara P, et al. Targeted neonatal echocardiography in the neonatal intensive care unit: Practice Guidelines and Recommendations for Training: Writing group of the American Society of Echocardiography (ASE) in collaboration with the European Association of Echocardiography (EAE) and the Association for European Pediatric Cardiologists (AEPIC). *Eur J Echocardiogr.* 2011;12(10):715-36.
- Singh Y. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in neonates and children. *Front Pediatr.* 2017;5:201.
- Noritomi DT, Vieira ML, Mohovic T, Bastos JF, Cordioli RL, Akamine N, et al. Echocardiography for hemodynamic evaluation in the intensive care unit: Shock. 2010;34(Suppl 1):59-62.
- Rolland A, Shankar-Aguilera S, Diomandé D, Zupan-Simunek V, Boileau P. Natural evolution of patent ductus arteriosus in the extremely preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(1):F55-8.
- Arlettaz R. Echocardiographic evaluation of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Front Pediatr.* 2017;5:147.
- Nguyen J, Amimov R, Ramanathan R, Noori S. The state of point-of-care ultrasonography use and training in neonatal-perinatal medicine and pediatric critical care medicine fellowship programs. *J Perinatol.* 2016;36(11):972-6.

Cierre percutáneo de orejuela izquierda, alternativa terapéutica a la anticoagulación oral

Left atrial appendage occlusion/exclusion, therapeutic alternative to oral anticoagulation

David L. Aguilar-De La Torre¹, Óscar Millán-Iturbe⁵, Julio C. Sauza-Sosa^{2*}, Celso Montoya-González³ y Andrea Rugerio-Cabrera⁴

¹Departamento de Cardiología y Cardiología Intervencionista; ²Departamento de Cardiología y Ecocardiografía; ³Servicio de Urgencias; ⁴Unidad de Terapia Intensiva, Centro Médico ABC; ⁵Departamento de Hemodinamia, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México

Una parte fundamental del tratamiento de la fibrilación auricular (FA) es la prevención tromboembólica que habitualmente se lleva a cabo con anticoagulación oral. Sin embargo, este tratamiento conlleva un incremento del riesgo de sangrado, sobre todo en pacientes geriátricos. Las imágenes observadas se tomaron del caso clínico de una mujer de 80 años con antecedentes de hipertensión arterial sistémica, evento vascular isquémico previo y fibrilación auricular permanente con riesgo embólico (CHA2DS2VASc, 6 puntos) y hemorrágico alto (HAS-BLED, 4 puntos; HEMORR2HAGES, 7 puntos; *ATRIA Risk Score*, 6 puntos) en tratamiento con apixabán, quien se presentó al hospital con su segundo episodio sangrado de tubo digestivo y con Hb de 7.4 mg/dl. Debido a los antecedentes se decidió realizar el cierre percutáneo de la orejuela izquierda, un procedimiento que tiene aprobación de la FDA en

pacientes con FA y contraindicación de anticoagulación oral a largo plazo.

Antes del procedimiento se realizaron mediciones angiográficas que se correlacionaron con las mediciones del ecocardiograma transesofágico (Fig. 1A,B). Se eligió un dispositivo Watchman N°24 que se colocó guiado por fluoroscopia y ecocardiografía transesofágica (ETE) (Fig. 1C,D). La paciente evolucionó de manera adecuada y se egresó con doble antiagregación plaquetaria.

El surgimiento de tratamientos alternativos de prevención tromboembólica se originó por la necesidad de reducir el riesgo de sangrado en pacientes vulnerables. El dispositivo Watchman de oclusión de la orejuela izquierda se ha evaluado en dos estudios aleatorizados (PROTECT AF y PREVAIL), ambos de no inferioridad, con buenos resultados comparado con la warfarina^{1,2}.

Correspondencia:

*Julio C. Sauza-Sosa
E-mail: sauzamd@hotmail.com

Fecha de recepción: 24-01-2019
Fecha de aceptación: 19-06-2019
DOI: 10.24875/ACM.19000045

Disponible en internet: 18-09-2019
Arch Cardiol Mex. 2019;89(4):399-400
www.archivoscardiologia.com

1405-9940/© 2019 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

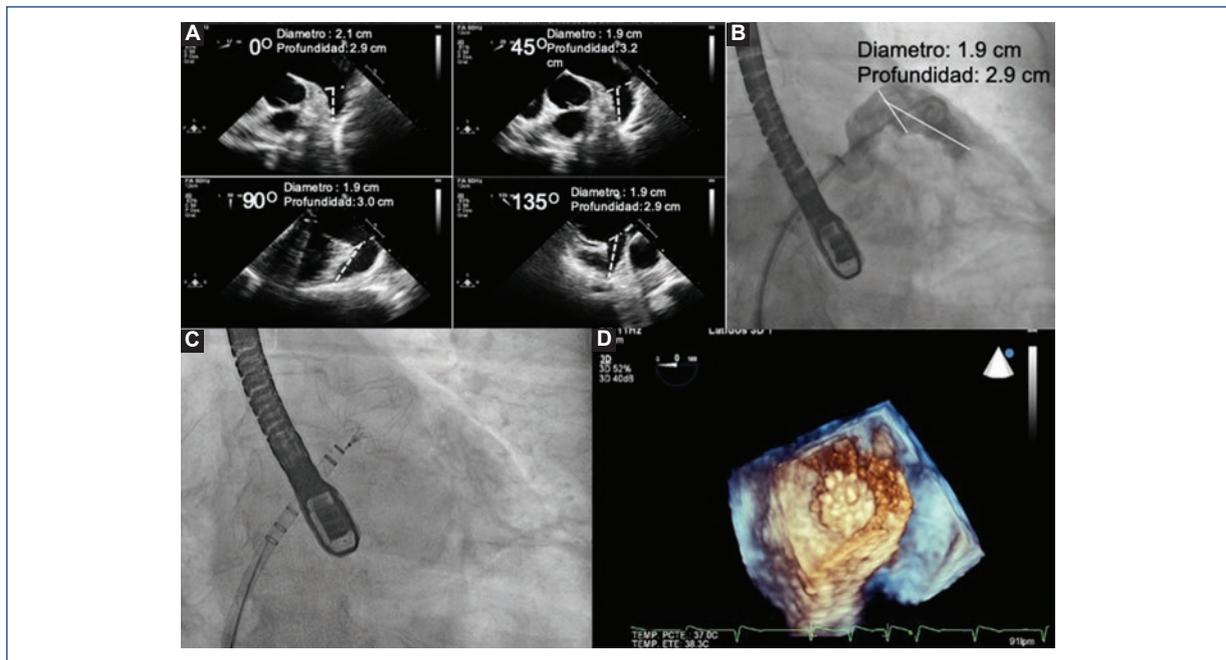


Figura 1. A: Mediciones de la orejuela izquierda para dispositivo Watchman en ETE 2D a 0°, 45°, 90° y 135°. **B:** Vista fluoroscópica en proyección oblicua derecha craneal. **C:** Despliegue del dispositivo Watchman en fluoroscopia. **D:** Vista del dispositivo Watchman en ETE 3D.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiamiento para este trabajo.

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomized non-inferiority trial. *Lancet*. 2009; 15;374(9689):534-42.
2. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ. Prospective randomized evaluation of the Watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: The PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1186.

Snowman-shaped heart in an adult patient

Corazón en forma de muñeco de nieve en un paciente adulto

Zahra Khajali¹, Leili Pourafkari^{1,2} y Nader D. Nader^{2*}

¹Cardiology Department, Rajaei Cardiovascular Medical and Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; ²Department of Anesthesiology, University at Buffalo, Buffalo, Nueva York, E.E.U.U

A 27-year-old woman presented with dyspnea and fatigue. She was an immigrant, who had received little medical care. On examination, she was cyanotic with O₂-saturation of 75% at room air and had clubbing. Chest-X-ray showed increased pulmonary vascular markings and widening of the superior mediastinum and a classic “snowman” or “cottage loaf” appearance, indicative of supra-cardiac total anomalous pulmonary venous return (TAPVR) (Fig. 1A). In transthoracic echocardiography, right-sided chambers enlargement and atrial septal defect were present. The patient had obligatory right to left shunt since none of the pulmonary

veins drained to the left atrium, and accordingly mixed oxygenated and non-oxygenated blood passed from right atrium to left atrium through atrial septal defect without which survival would not be possible for the patient. Pulmonary pressure was estimated 45 mmHg by echocardiography. TAPVR is characterized by anomalous drainage of all four pulmonary veins into the right atrium. As such, survival is dependent on the right to left shunt through the interatrial septum. Survival to adulthood in unrepaired patients is extremely rare¹. In supra-cardiac form, the confluence of pulmonary veins behind the heart drains to an ascending vertical vein

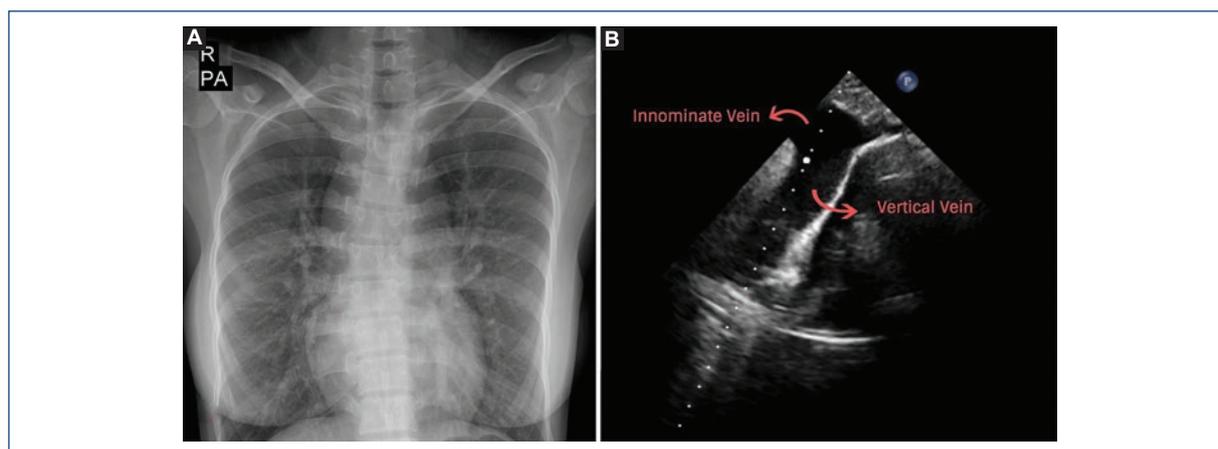


Figure 1. A: Chest X-ray showing snowman-shaped heart. **B:** Transthoracic echocardiogram from the suprasternal window showing vertical vein draining into the innominate vein. PA: posteroanterior projection; R: right side.

Correspondencia:

*Nader D. Nader

E-mail: nadernd@gmail.com

1405-9940/© 2019 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 27-01-2019

Fecha de aceptación: 19-06-2019

DOI: 10.24875/ACM.19000050

Disponible en internet: 15-07-2019

Arch Cardiol Mex. 2019;89(4):401-402

www.archivoscardiologia.com

(VV) which forms the right of the upper mediastinum. VV drains into the innominate vein (Fig. 1B) and eventually to the dilated right superior vena cava, which altogether make the head of the snowman. The lower part of snowman is made up of enlarged right-sided chambers. We recommended the right heart catheterization and corrective surgery for the patient. In such patients, surgery would be in the form of restoration of pulmonary vein drainage to left atrium and closure of the atrial septal defect. Unfortunately, the patient refused treatment and was lost to follow-up.

Supplementary data

Supplementary data are available at Revista Archivos de Cardiología de México online (<http://www.archivoscardiologia.com/index.php#>). These data are provided by the corresponding author and published online for the benefit of the reader. The contents of supplementary data are the sole responsibility of the authors.

Conflicts of interest

The authors declare to conflicts of interest.

Funding

None.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Confidentiality of data. The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Right to privacy and informed consent. The authors have obtained the written informed consent of the patients or subjects mentioned in the article. The corresponding author is in possession of this document.

Reference

1. Talib N, Sayuti KA, Abdullah MS, Mohd Zain MR. Beating the odds: a rare case of supracardiac total anomalous pulmonary venous return (TAPVR) in an adult patient. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr-2017-221074.

Revascularización del tronco coronario distal apoyada en sistema de litoplastia coronaria: experiencia inicial en España

First left main coronary revascularization with adjuvant intracoronary lithotripsy in Spain

Raymundo Ocaranza-Sánchez*, Rosa A. Abellás-Sequeiros y Carlos González-Juanatey

Unidad de Cardiología Intervencionista. Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España

Caso clínico

Se trata de un paciente varón de 83 años de edad, exfumador y dislipémico, con antecedente de cardiopatía isquémica sometida a revascularización percutánea (RP) sobre descendente anterior (DA) media y circunfleja (Cx) proximal en 2001. Ingresa en la unidad de cuidados intensivos del centro de los autores con el diagnóstico de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) tipo infarto agudo de miocardio sin elevación del ST (IAMSEST). El electrocardiograma de ingreso no presenta alteraciones agudas de la repolarización y en el ecocardiograma se documenta una función sistólica biventricular conservada sin alteraciones de la contractilidad segmentaria ni valvulopatías significativas. La coronariografía diagnóstica muestra una lesión grave de 85% con abundante calcio en el tronco coronario izquierdo (TCI) que afecta a los *ostia* de DA y CX, con Medina de 1-1-1 (Esquema 1) y (Fig. 1A y B). Stents implantados sobre DA y Cx, sin reestenosis.

Tras una sesión médico-quirúrgica, se decide RP sobre la lesión de TCI distal. El gran componente cálcico de la placa estenosante obligó a planificar la intervención a partir de una exhaustiva modificación de la placa inicial. Se consideró que la aterectomía rotacional no constituía una técnica de primera línea en este caso debido a la discrepancia entre el diámetro de referencia del vaso y los diámetros disponibles de olivas de

rotablación. En este contexto se optó por una modificación de placa con el sistema de litoplastia coronaria Shockwave®.

En un primer momento, la angulación y la estenosis grave de la lesión a tratar permitieron sólo el paso de guía hacia la DA distal. Sobre ésta se avanzó el sistema de litoplastia Shockwave® y se consiguió el cruce de la lesión de TCI distal hacia la DA ostial. Manteniendo el dispositivo hinchado a 4 atm, se realizó una primera aplicación de 10 pulsos de ondas (con expansión incompleta de la lesión, Fig. 1C, flecha) seguidos de cuatro aplicaciones más de 10 pulsos, cada una con balón de litoplastia a 6 atm. Como resultado, se consiguió una adecuada expansión del balón (Fig. 1D) con apertura parcial de la lesión. Esto permitió el paso de la guía hacia la Cx distal y la predilatación del *ostium* de Cx con balones *scoring* de diámetros crecientes (Fig. 1E y F). A continuación se avanzó el balón de litoplastia hacia la Cx ostial (Fig. 1G) y se aplicaron, a una presión nominal de 4 atm, 20 pulsos con aumento de la permeabilidad del vaso a dicho nivel (Fig. 1H).

En virtud del grado de enfermedad y la angulación grave en la salida de ambos *ostia* coronarios (DA y CX) se optó por una revascularización de TCI de doble *stent* (*T-stent*). Así se implantó un primer *stent* farmacoactivo de 3.5 mm sobre la Cx proximal ajustado al *ostium* y se liberó un segundo *stent* de everolimus de 3.5 mm sobre TCI-DA. Se optimizó el resultado final mediante

Correspondencia:

*Raymundo Ocaranza-Sánchez

E-mail: raymundocaranza@yahoo.com

1405-9940/© 2019 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 23-03-2019

Fecha de aceptación: 08-06-2019

DOI: 10.24875/ACM.19000164

Disponible en internet: 09-12-2019

Arch Cardiol Mex. 2019;89(4):403-405

www.archivoscardiologia.com

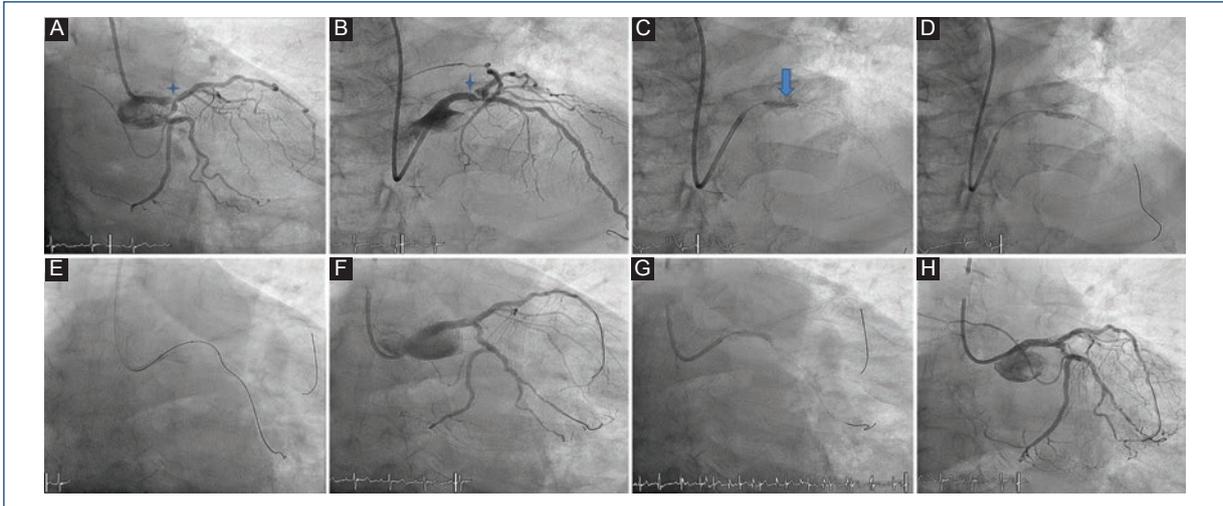
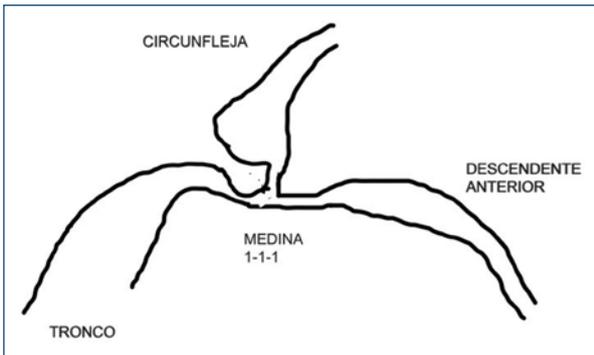


Figura 1. Revascularización coronaria percutánea del tronco coronario izquierdo con litoplastia coronaria. **A y B:** Angiografía basal. **C-G:** Balón de litoplastia e implante de stents. **H:** Resultado final.



Esquema 1. Representación gráfica de la lesión de tronco distal que afecta los ostia de DA y CX.

técnica de POT con posdilatación con balones no distensibles sobre TCI (Fig. 2A y B) y se comprobaron adecuadas expansión y aposición del *stent* en TCI mediante IVUS (Fig. 2C y D). El paciente recibió el alta bajo doble antiagregación con AAS y clopidogrel, sin mostrar incidencias.

Discusión

Se presenta la experiencia inicial en España de revascularización percutánea de TCI apoyado en sistema de modificación de placa Shockwave®. Dicha tecnología se basa en el uso de ondas sónicas que, emitidas en pulsos de baja frecuencia, permiten la desestructuración del calcio en las capas íntima y media de la pared arterial, sin afectar a los tejidos blandos, al fracturar la

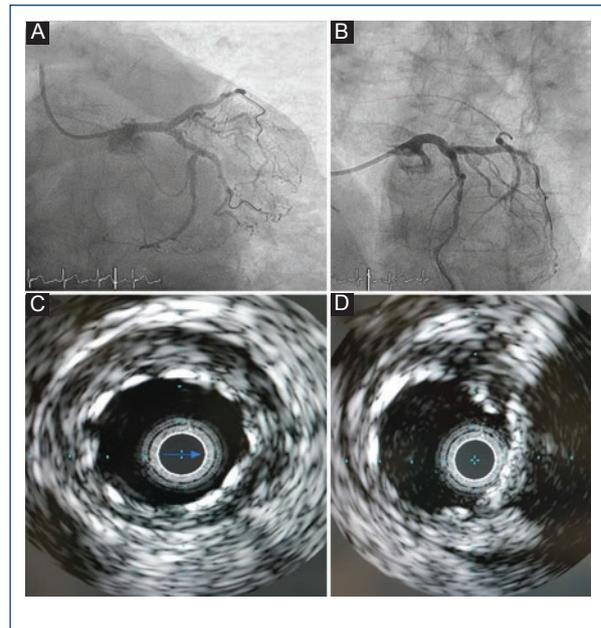


Figura 2. Resultado final angiográfico y por IVUS tras revascularización de TCI. **A y B:** Resultado angiográfico final. **C-D:** Imágenes de IVUS mostrando adecuada expansión y aposición del *stent*.

placa y tornarla dilatada. El dispositivo consta de un balón de angioplastia de rápido intercambio de diámetros de 2.5 a 4 mm y una longitud fija de 12 mm, que contiene en su interior dos sensores que liberan la señal acústica. Dichas ondas, en contacto con el medio salino de relleno del balón, generan una onda de expansión que se perpetúa sobre el calcio y da lugar a su

modificación, tras lo cual se puede realizar el implante del *stent* sin riesgo de infraexpansión de éste. El perfil de cruce del balón permite su uso a través de catéteres guía 6F por lo que, tal y como ocurrió en este caso, el acceso radial puede ser el de elección con este dispositivo. Por otro lado, la sencillez de su uso es un punto importante comparado con otros dispositivos de modificación de placa, como la aterectomía en sus diferentes versiones. De acuerdo con el estudio primario del dispositivo DISRUPT CAD II¹, dicho procedimiento no produce complicaciones agudas, como perforación, oclusión aguda o fenómenos de nulo flujo (*no-flow*) o bajo flujo (*slow-flow*)^{1,2}. Además, se observa un mayor rendimiento con mayor fractura y modificación de placa en los casos en los que la carga de calcio es mayor y circunferencial, lo cual reduce el índice de excentricidad posterior al implante del *stent*, con mejor simetría del vaso final^{2,3}.

Con este caso se sustenta la eficacia y seguridad de esta nueva técnica de modificación de placa de alto contenido cálcico en un escenario de gran complejidad, como es la bifurcación de TCI.

Financiación

No existe financiación para esta publicación.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Brinton T, Hill J, Ali Z. DISRUPT CAD: a multicenter, prospective, single-arm study of percutaneous lithoplasty prior to stent implantation in heavily calcified coronary lesion. J Am Coll Cardiol. 2016;68 TCT Suppl. Available at: <https://www.tctmd.com/slide/disrupt-cad-multicenterprospective-single-arm-study-percutaneoulithoplasty-prior-stent>. Accessed July 13, 2017.
2. Ali ZA, Brinton T, Hill JM, Maehara A, Matsumura M, Karimi Galougahi K, et al. Optical coherence tomography characterization of coronary lithoplasty for treatment of calcified lesions: first description. JACC Cardiovasc Imaging. 2017;10 (8):897-906.
3. Serruys PW, Katagiri Y, Onuma Y. Shaking and breaking calcified plaque: lithoplasty, a breakthrough in interventional armamentarium? JACC Cardiovasc Imaging. 2017;10(8):907-11.

Alta temprana tras la ablación de fibrilación auricular

Early discharge after atrial fibrillation ablation

Carlos Escobar-Cervantes, Sergio Castrejón, Andreu Porta, Óscar Salvador, José A. Cabrera y José L. Merino*

Hospital Universitario Quirón Ruber Juan Bravo, Madrid, España.

Se ha demostrado que la ablación de fibrilación auricular (FA) es en general un procedimiento eficaz y con un riesgo bajo de complicaciones¹. Sin embargo, es práctica habitual mantener al paciente hospitalizado al menos 24 horas tras el procedimiento, con el fin de detectar de manera temprana posibles complicaciones. En consecuencia, se han comunicado estancias medias hasta de cuatro días después de este procedimiento, sin que esta práctica mejore en apariencia la evolución de los pacientes². En virtud del número creciente de ablaciones de FA¹, los costos excesivos de una estancia prolongada, así como la presión asistencial que existe en los hospitales del medio de los autores, es importante conocer si es posible el alta hospitalaria temprana (< 24 h) de estos pacientes tras una ablación de FA.

El objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad de un alta hospitalaria temprana (< 24 h) luego de la ablación de FA. Para ello se analizó a todos los pacientes incluidos de forma consecutiva en un programa de ablación de FA en un centro hospitalario. Todos los pacientes concedieron el consentimiento informado por escrito antes de realizar la intervención. La inscripción de los pacientes se realizó entre mayo de 2013 y mayo de 2018, en un hospital con un volumen intermedio de procedimientos anuales. En todos los pacientes, el procedimiento de ablación se practicó

mediante tres a cuatro accesos vasculares por la vena femoral derecha y sin suspender la medicación anticoagulante, si la tomaban con anterioridad (antagonistas de la vitamina K o anticoagulantes de acción directa). Al principio del procedimiento se administró un bolo de 100 U/kg de heparina seguida de una perfusión. No se vigiló el tiempo de coagulación activada (ACT) durante el procedimiento ni se empleó ecografía intracardiaca salvo en un paciente sometido a ablación de FA con crioblación y en otro con catéter circular multielectrodo; en el resto de los pacientes, la ablación se efectuó mediante aislamiento circunferencial de las cuatro venas pulmonares con aplicación punto a punto de radiofrecuencia y parámetros de 30 a 40 W y 45°C. Al término del procedimiento se retiraron los introductores vasculares sin utilizar protamina para la reversión de la coagulación de forma sistemática. El alta hospitalaria se programó para < 24 h después del ingreso por enfermería sin visita médica previa, a menos que se presentaran incidencias. Todos los pacientes recibieron el alta hospitalaria bajo tratamiento anticoagulante.

Se incluyó a 103 pacientes (edad media, 60.8 ± 9.9 años, con 80.6% de varones). El 71.8% tenía FA paroxística y el resto FA persistente. En la totalidad de los pacientes se logró aislar todas las venas pulmonares. El tiempo medio del procedimiento fue de

Correspondencia:

*José Luis Merino

Hospital Universitario Quirón Ruber Juan Bravo

Juan Bravo, 49

28006 Madrid

E-mail: jlmerino@arritmias.net

1405-9940/© 2019 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 10-02-2019

Fecha de aceptación: 17-04-2019

DOI: 10.24875/ACM.19000065

Disponible en internet: 13-09-2019

Arch Cardiol Mex. 2019;89(4):406-407

www.archivoscardiologia.com

168.3 ± 43.1 minutos. No hubo complicaciones agudas, con la excepción de un taponamiento cardíaco resuelto por pericardiocentesis y que prolongó la estancia hospitalaria 36 horas. Sólo fue necesario el uso de protamina en este paciente (100 mg), así como en otros cinco individuos por hemostasia local (25 mg en 1 y 50 mg en 4). Tras la revisión de la zona de punción vascular por enfermería, 102 (99.0%) pacientes egresaron en menos de 18 horas tras el inicio del procedimiento (tiempo medio de estancia hospitalaria, 15.3 ± 1.3 h). En 12 pacientes se realizó un ecocardiograma transtorácico antes del alta hospitalaria (11 de forma programada y uno por molestias torácicas) sin identificar alteraciones significativas. El ecocardiograma se realizó en particular en los individuos frágiles, con objeto de asegurar que no hubiera complicaciones. No se efectuó de manera sistemática. En el seguimiento sólo hubo una complicación (1.0%), un pseudoaneurisma arterial al tercer día del alta, que requirió reparación quirúrgica.

Las recomendaciones actuales de las sociedades científicas internacionales no indican cuándo debe indicarse el alta hospitalaria luego de una ablación de FA¹. De manera adicional, la información disponible en la actualidad es muy escasa, limitada a unas cuantas publicaciones³⁻⁵. En una reciente publicación de pacientes sometidos a crioablación por FA en un centro de Londres, con una tasa de complicaciones totales de 5 a 6%, sólo el 1.4% de los pacientes no recibió el alta en las primeras 24 horas después del procedimiento³. La diferencia en el número de complicaciones con el estudio de los autores se puede deber, entre otros motivos, a las diferentes técnicas empleadas (radiofrecuencia en este caso contra crioablación, con un mayor riesgo de parálisis frénica). En una comunicación reciente de un congreso científico, en el que se incluyó a 124 pacientes de un centro en California, la estancia media hospitalaria fue de 17.5 horas⁴. En otra comunicación científica en un congreso de un hospital de Vancouver, el alta temprana de la ablación de FA se acompañó de una mayor satisfacción en comparación con estancias más prolongadas, siempre que los pacientes dispusieran de información suficiente acerca del procedimiento, de las posibles complicaciones y de qué hacer en caso de aparición de alguna complicación⁵. En España no hay datos publicados sobre el efecto del alta temprana en la seguridad y el riesgo de

complicaciones de los pacientes sometidos a ablación de FA. Esta serie indica que en España el alta hospitalaria en las primeras 24 horas, e incluso en las primeras 18 horas, luego del procedimiento es segura y factible, con resultados similares a los descritos en fecha reciente en otros países.

En conclusión, el alta hospitalaria temprana en menos de 24 horas después de la ablación de FA es factible y al parecer segura, lo que podría tener importantes implicaciones en la organización sanitaria y en los costos relacionados con el procedimiento.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ninguna financiación

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflictos de interés con respecto a esta publicación.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se adecuaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y en concordancia con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Calkins H, Hindricks G, Cappato R. 2017HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: executive summary. *Europace*. 2018;20:157-208.
2. Opolski G, Januszkiewicz Ł, Szczerba E. Readmissions and repeat procedures after catheter ablation for atrial fibrillation. *Cardiol J*. 2015;22:630-636.
3. Opel A, Mansell J, Butler A. Comparison of high throughput day case atrial fibrillation ablation service in a local hospital with standard regional tertiary cardiac centre care. *Europace*. 2018 Jul 30. [Epub ahead of print].
4. Nitzany E, Liem LB, Chen S, Kaiser DW, Merriott S. Same day discharge in atrial fibrillation ablation procedure- a single center experience. ACC Quality Summit NCDR 2018 Annual Conference, March 2018. https://cvquality.acc.org/docs/default-source/ncdr/annual-conference/ncdr18/ncdr.18-accepted-abstracts/18-017-chen-shuwen-abstract.pdf?sfvrsn=e05680bf_2.
5. Forman J, Gwozdz T, Deyell M. Improving patients' experience of same-day discharge after atrial fibrillation ablation. *Can J Cardiol*. 2018;34 (Suppl 1):S210-211.N029.

El ultrasonido pulmonar en la evaluación del síndrome alveolo-intersticial en el postoperatorio de cirugía valvular aórtica e hipertensión pulmonar

Pulmonary ultrasound in the evaluation of the alveolar-interstitial syndrome in the postoperative period of aortic valve surgery and pulmonary hypertension

Luis E. Santos-Martínez^{1,2*}, Jessica Garduño-López¹, Gastón Mendoza-Copa¹, Edgar García-Cruz¹, Efrén Melano-Carranza¹, Miguel Á. Hernández-Márquez¹ y Francisco M. Baranda-Tovar¹

¹Departamento de Cuidados Intensivos Posquirúrgicos Cardiovasculares, Secretaría de Salubridad y Asistencia, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez; ²Departamento de Hipertensión Pulmonar y Corazón Derecho, Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Cardiología, Ciudad de México, México

La evaluación pleuropulmonar en las unidades de cuidados intensivos (UCI)¹⁻⁴ tradicionalmente se realiza con radiografía (Rx) de tórax simple en vista antero-posterior. Su limitación ha sido la baja precisión diagnóstica en la enfermedad pulmonar. La tomografía axial del tórax resolvió este problema, pero su inconveniente fue la radiación y que se requiere trasladar al paciente fuera de la UCI¹⁻⁴.

El ultrasonido pulmonar (USG-P) ha complementado esta evaluación¹. Su utilidad en la UCI se centra en el diagnóstico de los síndromes de consolidación pulmonar, derrame pleural, edema pulmonar (EP) y neumotórax¹⁻⁴; sin embargo, en la evaluación del EP no parece discriminar entre el origen cardiogénico³ y no cardiogénico⁵, por lo que en el ultrasonido se le ha denominado síndrome alveolo-intersticial.

En el postoperatorio temprano de cirugía cardíaca existe la posibilidad de que el paciente curse con EP cardiogénico⁶ y/o no cardiogénico de causas diversas⁵, como la infección pulmonar o la lesión pulmonar aguda por transfusión (TRALI)⁷.

Presentamos la evolución clínica, imagen, hemodinámica y pruebas de laboratorio de un paciente en postoperatorio de un cambio valvular aórtico con hipertensión pulmonar (HP), complicado con EP (síndrome alveolo-intersticial). El interés de la presente comunicación es el de enfatizar el valor de la imagen por USG-P del EP (síndrome alveolo-intersticial).

Paciente masculino de 71 años de edad, con antecedente previo de hipertensión arterial sistémica en tratamiento con losartán/hidroclorotiazida desde el año 2008. Etilismo crónico intenso, consumo mayor a 60 g/día durante más de 20 años. Inició en 2017 con disnea progresiva de grandes a moderados esfuerzos que limitó sus actividades diarias. Fue valorado en el medio hospitalario y tratado por insuficiencia cardíaca. En agosto de 2018, se documentó por ecocardiografía válvula aórtica calcificada, con fusión de comisuras, que condicionó doble lesión, estenosis grave e insuficiencia moderada con área valvular de 0.7 cm², gradiente medio de 78.6 mmHg, velocidad máxima 6.5 m/s, presión sistólica de la arteria pulmonar 77 mmHg y dilatación de la aurícula izquierda.

Correspondencia:

*Luis E. Santos-Martínez
Avenida Cuauhtémoc, 330

Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc
C.P. 06720, Ciudad de México, México
E-mail: sanlui@cardiologia.org.mx

Fecha de recepción: 24-02-2019
Fecha de aceptación: 13-03-2019
DOI: 10.24875/ACM.19000132

Disponibile en internet: 06-05-2019
Arch Cardiol Mex. 2019;89(4):408-411
www.archivoscardiologia.com

1405-9940/© 2019 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

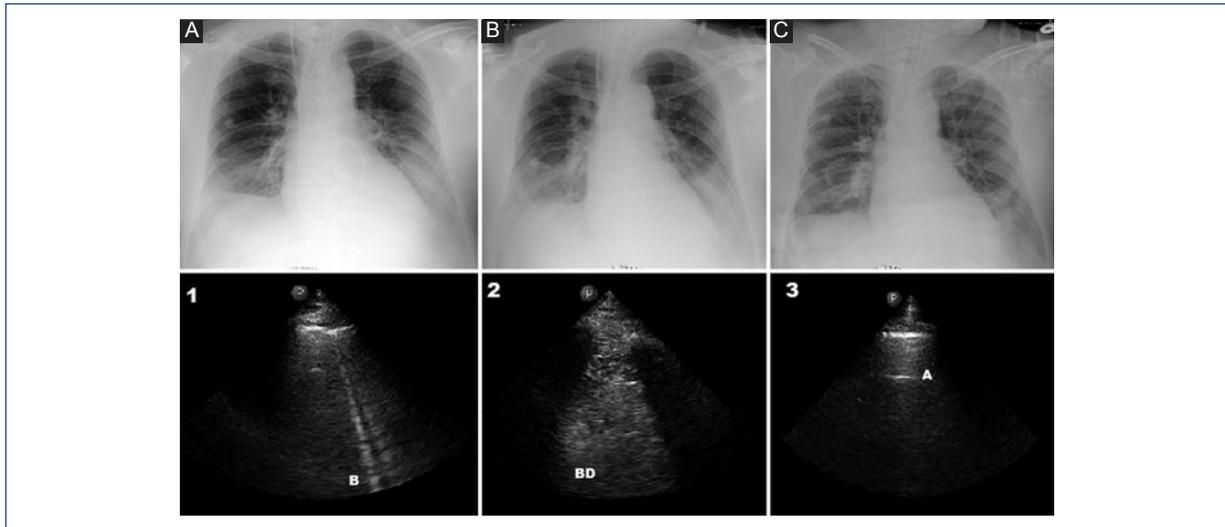


Figura 1. Correlación de la radiografía del tórax y el ultrasonido pulmonar en el paciente con síndrome alveolo-intersticial. Radiografía de tórax **A**: Con equipo portátil en anteroposterior, que sugiere presencia de ocupación intersticial y borramiento de ambos ángulos costo-diafragmáticos. Ultrasonido pulmonar 1: presencia de líneas B que sugiere ocupación intersticial (síndrome alveolo-intersticial). Radiografía de tórax **B**: Presencia de consolidación bilateral y borramiento de ambos ángulos costo-diafragmáticos, con incremento de la trama broncovascular. Ultrasonido pulmonar 2: evidencia de broncograma dinámico que sugiere consolidación. Radiografía de tórax **C**: Disminución del patrón de consolidación y mejoría en ambos ángulos costo-diafragmáticos. Ultrasonido pulmonar 3: disminución del patrón de broncograma dinámico y aparición de líneas A que sugiere en el ultrasonido un patrón normalizado.

Se operó en nuestra institución de cambio valvular aórtico, prótesis biológica Edwards # 23 y plicatura de aorta ascendente. El tiempo quirúrgico fue de 314 min, el tiempo anestésico de 390 min, la circulación extracorpórea de 105 min y el pinzamiento aórtico de 88 min. El sangrado total fue de 1060 ml, que se recuperó mediante recuperador celular, 962 ml. Se transfundieron 2 aféresis plaquetarias y 3 UI de crioprecipitados, además de 1,000 UI de complejo protrombínico y 30 mcg/i.v. de desmopresina. Al egresar de quirófano el sangrado fue de 180 ml en 50 min.

Ya en la UCI, se complicó con sangrado mayor a lo habitual (420 ml/hora), por lo que se transfundió una unidad de paquete globular y 30 mcg de desmopresina extra, y requirió reexploración quirúrgica en las primeras 4 horas.

Desarrolló síndrome de bajo gasto cardíaco (SBGC) (gasto cardíaco 3.4 l/min, índice cardíaco 1.9 l/min/m², presión capilar pulmonar 7 mmHg, presión venosa central 10 mmHg, índice de resistencias vasculares sistémicas 1,105 dynas/m²). Fue necesario un doble esquema vasopresor (norepinefrina, vasopresina) y fármaco con actividad inotrópica (dobutamina).

Presentó, además, deterioro en el intercambio gaseoso y mayor apoyo en la ventilación mecánica (fracción inspirada de oxígeno 80%, presión positiva al final

de la espiración 18 mmHg, presión arterial de oxígeno 51 mmHg, presión arterial de bióxido de carbono 37 mmHg, relación presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno 63.7), por lo que se definió como la causa más probable el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) o, de acuerdo a su presentación por USG-P, como síndrome alveolo-intersticial. Su comportamiento por Rx de tórax y USG-P se muestra en la [figura 1](#), además, en la [tabla 1](#) se acotan las variables hemodinámicas, intercambio gaseoso, pruebas de laboratorio, ventilación mecánica y balance hídrico.

Este paciente, categorizado como del grupo II del consenso de HP, fue operado de cambio valvular aórtico⁸. La HP disminuyó una vez retirada la obstrucción valvular.

En el postoperatorio inmediato desarrolló SBGC y sangrado mayor al habitual. Tuvo deterioro cardiopulmonar, que en sujeto >70 años, con antecedentes de transfusiones e infección de vías aéreas inferiores, se catalogó como SDRA.

En este contexto, parece haber una sobreposición clínico-diagnóstica en un paciente en postoperatorio de cirugía cardíaca que presentó SBGC y que cursó con TRALI e infección de la vía aérea inferior, lo que condicionó el síndrome alveolo-intersticial, apoyado con

Tabla 1. Comportamiento postoperatorio de las variables hemodinámicas, intercambio gaseoso, ventilación mecánica, balance hídrico y pruebas de laboratorio

Variable	Día 1	Día 2	Día 3
Hemodinámicas			
Índice cardíaco, l/min/m ²	2.6	2.8	2.8
Gasto cardíaco, l/min	4.7	5.1	5.2
Presión venosa central, mmHg	9	6	11
Presión capilar pulmonar, mmHg	11	7	13
Presión media de la arteria pulmonar, mmHg	20	18	22
Índice de resistencias vasculares sistémicas, dynas/m ²	1944	1696	2086
Intercambio gaseoso arterial y venoso			
Potencial hidrógeno arterial (pH)	7.42	7.48	7.51
Presión arterial de oxígeno, mmHg	51	69	66
Presión arterial de bióxido de carbono, mmHg	37	38	36
Bicarbonato sérico, mmol/l	24	27	29
Exceso de base, mmol/l	-0.5	3	6.4
Saturación arterial de oxígeno, %	88.7	95	95.3
Lactato sérico, mmol/l	3.4	2	1.6
Potencial hidrógeno venoso central (pH)	7.28	7.44	7.5
Presión venosa central de bióxido de carbono, mmHg	54	39	30.8
Saturación venosa central de oxígeno, %	56.8	68.9	55.7
Ventilación mecánica			
Presión positiva al final de la espiración, cmH ₂ O	8	10	9
Fracción inspirada de oxígeno, %	85	45	40
Distensibilidad estática	49	70	69
Presión arterial de oxígeno/Fracción inspirada de oxígeno	60	153	165
Laboratorios			
Hemoglobina, mg/dl	7.9	8.8	8.3
Leucocitos, 10 ³ /l	17	23	24.1
Neutrófilos totales, 10 ³ /l	14.2	21	20.8
Glucosa, mg/dl	157	207	106
Nitrógeno ureico (BUN), mg/dl	12	38	42
Creatinina sérica, mg/dl	1.4	1.6	1.69
Proteína C reactiva de alta sensibilidad, mg/dl	+4869	61.32	42
Balance hídrico, ml		+5691	+4715
Cultivo secreción bronquial		Bacilos gramnegativos Cocos grampositivos	Citrobacter Proteus Enterobacter

los valores de la citometría y los cultivos positivos, como puede observarse en la [tabla 1](#) y la [figura 1](#).

El USG-P se ha convertido en una herramienta diagnóstica muy útil, dado que poder obtener imágenes en tiempo real es no invasivo, y no se necesita movilizar al paciente fuera de la UCI.

El contraste de aire y agua condiciona valores de impedancia acústica diferente, lo cual ocasiona la reverberación, que puede verse en la pantalla como líneas verticales conocidas como líneas B². Conforme el contenido de agua incrementa y el aire alveolar disminuye, esto es, se engrosa el septo interlobular y el espacio alveolar se llena de líquido, causa la aparición de múltiples y difusas líneas B², el síndrome alveolo-intersticial. La sensibilidad diagnóstica ha sido reportada del 93.4% y especificidad 93%⁹.

En pacientes de cirugía cardíaca, se definió que el número de líneas B estaba relacionado con la cantidad de agua pulmonar extravascular (APEV)¹⁰. En falla cardíaca aguda, la cantidad de APEV se ha relacionado a mortalidad¹⁰.

En otros tenores, la utilidad del USG-P podría ser de apoyo en unidades de urgencias para el diagnóstico diferencial de la disnea y ayudaría a distinguir las causas cardíacas de las pulmonares, como en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, más aún, en la respuesta a tratamiento de la falla cardíaca aguda y a hemodiálisis en el paciente con EP²⁻⁴.

En cuanto a la neumonía, se demostró que el USG-P es confiable, en un estudio con 100 pacientes en la UCI con sospecha de neumonía se les realizó USG-P, Rx de tórax y tomografía computada. La sensibilidad

(S), especificidad (E) valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), así como la exactitud diagnóstica (EDx) respectivamente para el USG vs. Rx de tórax, fueron: S 97.5 vs.77.5, E 75 vs.60, VPP 94 vs. 88.6, VPN 88.2 vs. 40, y EDx 93 vs. 74¹¹.

Dos grandes limitaciones pueden verse en la intervención con USG-P en el sujeto en postoperatorio de cirugía cardíaca. La primera es en el diagnóstico diferencial entre el EP cardiogénico y no cardiogénico, ya que el USG-P solo mostrará la presencia de líneas B (síndrome alveolar-intersticial), y para el diagnóstico diferencial requerirá, además, de la evaluación hemodinámica (catéter de Swan-Ganz), como se señaló en este caso clínico. La otra gran limitación es la variabilidad inter e intraobservador, que podría tenerse con este método diagnóstico²⁻⁴.

Desde el punto de vista del médico con especialidad en medicina crítica, el USG-P es una herramienta útil para el diagnóstico y monitoreo de las enfermedades del tórax en pacientes en condición crítica. A favor tiene el poder ser aplicado en tiempo real, en la cama del paciente, y libre de los riesgos de la radiación. Sus limitaciones serían el ser altamente dependiente del operador, la presencia de enfisema subcutáneo, compresas en el tórax o calcificaciones pleurales¹¹.

Finalmente, el USG-P es una herramienta útil que apoya el diagnóstico y seguimiento de algunas entidades cardiopulmonares que acontecen en una población de pacientes que en el postoperatorio de cirugía cardiovascular.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Shrestha GS, Weeratunga D, Baker K. Point of care lung ultrasound in critically ill patients. *Rev Recent Clin Trials*. 2018; 31;13(1):15-26.
2. Volpicelli G, Melniker LA, Cardinale L, Lamorte A, Frascisco MF. Lung ultrasound in diagnosing and monitoring pulmonary interstitial fluid. *Radiol Med*. 2013;118(2):196-205.
3. Cortellaro F, Ceriani E, Spinelli M, Campanella C, Bossi I, Coen D, et al. Lung ultrasound for monitoring cardiogenic pulmonary edema. *Intern Emerg Med*. 2016;12(7):1011-7.
4. Gargani L. Lung ultrasound: a new tool for the cardiologist. *Cardiovascular Ultrasound*. 2011;9:6.
5. Rawal G, Yadav S, Kumar E. Acute respiratory distress syndrome: An update and review. *J Transl Intern Med*. 2018;6(2):74-7.
6. Reyes-Sánchez ME, Carrillo-Rojas JA, Hernández-Mercado MA, Amaro-Camacho JA, Herrera-Garza EH, López Pineda DM, et al. Síndrome de bajo gasto cardíaco post-cardiotomía. *Arch Cardiol Mex*. 2011;81(2):30-40.
7. Otrrock ZK, Liu C, Grossman BJ. Transfusion-related acute lung injury risk mitigation: an update. *Vox Sang*. 2017;112(8):694-703.
8. Guazzi M, Galiè N. Pulmonary hypertension in left heart disease. *Eur Respir Rev*. 2012;1;21(126):338-46.
9. Karim A, Arora VK. Applications of ultrasonography in respiratory care. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2014;56(1); 27-31.
10. Frassi F, Gargani L, Tesorio P, Raciti M, Mottola G, Picano E, et al. Prognostic value of extravascular lung water assessed with ultrasound lung comets by chest sonography in patients with dyspnea and/or chest pain. *J Cardiac Fail*. 2007;13:830-5.
11. Nafae R, Eman SR, Mohamad NA, El-Ghamry R and Ragheb AS. Adjuvant role of lung ultrasound in the diagnosis of pneumonia in intensive care unit-patients. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2013;62: 281-85.

Derrame pericárdico en paciente pediátrico con influenza A H3N2

Pericardial effusion in a pediatric patient with influenza A H3N2

Carlos E. Vergara-Uzcatogui*, Édgar López-Rondón y Robinson Cabrera

Unidad de Cardiología, Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez, Quito, Ecuador

Presentación del caso

La influenza es una enfermedad aguda y cursa con fiebre y síntomas como cefalea, letargia y mialgias. Casi nunca tiene complicaciones¹. La infección por el virus de la influenza A puede ocasionar complicaciones pulmonares, neurológicas, renales, musculoesqueléticas y cardíacas, como miocarditis y pericarditis².

Paciente varón, lactante mayor de 20 meses, nacido a las 38 semanas, con fenotipo de Down; embarazo sin complicaciones. Se lo llevó al Servicio de Emergencia del hospital de los autores por presentar 72 horas de elevaciones térmicas no cuantificadas, tos productiva, respiración rápida y decaimiento; de modo inicial, la madre usó medios físicos y paracetamol, sin conseguir mejoría. Como antecedente patológico, a los dos meses de edad se confirmó síndrome de Down mediante cariotipo. A la exploración física se encontraba irritable a la manipulación, pálido, con peso de 7 kg, FC de 111 lpm, FR de 50 rpm, temperatura axilar de 35.3°C, PA de 93/62 mmHg, TAM de 73 mmHg (percentil 80°), sin ingurgitación yugular, tórax simétrico con retracciones subcostales leves y a la auscultación pulmonar había escasos estertores basales bilaterales de predominio derecho, ruidos cardíacos rítmicos, hipofonéticos; no se auscultaron soplos. En la analítica se encontró anemia microcítica hipocrómica e hipoxemia con alcalosis respiratoria en gases arteriales. Pruebas de función tiroidea normales. La

radiografía de tórax mostró silueta cardíaca aumentada de tamaño (Fig. 1). Se realizó ecocardiograma transtorácico que mostró derrame pericárdico moderado (12 mm medido en pared posterior del ventrículo izquierdo [VI]), sin signos de taponamiento, función sistólica biventricular conservada, conducto arterioso

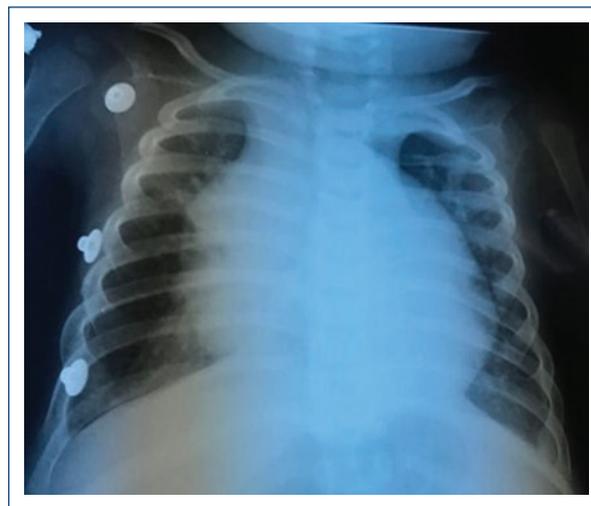


Figura 1. Radiografía de tórax. Proyección anteroposterior, con horizontalización de arcos, ángulos costofrénicos y cardiofrénicos libres, silueta cardíaca redondeada y aumentada de tamaño. Patrón intersticial sin foco bronconeumónico.

Correspondencia:

*Carlos Eduardo Vergara-Uzcatogui

E-mail: carting1@gmail.com

1405-9940/© 2019 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 29-01-2019

Fecha de aceptación: 18-06-2019

DOI: 10.24875/ACM.19000052

Disponible en internet: 13-09-2019

Arch Cardiol Mex. 2019;89(4):412-414

www.archivoscardiologia.com

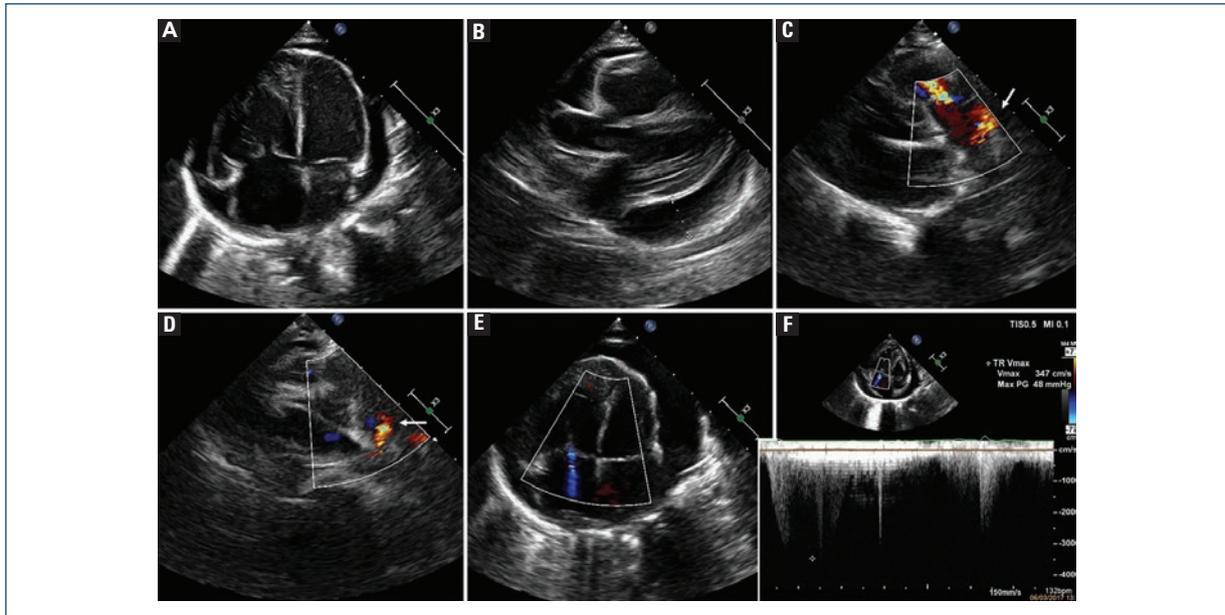


Figura 2. Ecocardiograma. **A:** Vista apical de cuatro cámaras en la que se observa derrame pericárdico circunferencial, sin colapso de cavidades durante la diástole; dilatación de cavidades derechas. **B:** Eje paraesternal largo; se mide derrame pericárdico en pared posterior del VI (15 mm). **C y D:** Eje paraesternal corto de grandes vasos, modificado; se observa con Doppler a color flujo proveniente del CAP hacia la arteria pulmonar (flechas), y chorro de regurgitación en la válvula pulmonar. **E:** Vista apical de cuatro cámaras, con Doppler a color sobre válvula tricúspide; se muestra regurgitación tricuspídea leve. **F:** Evaluación con Doppler continuo sobre regurgitación tricuspídea que registra gradiente de 48 mmHg.

persistente (CAP) con cortocircuito de izquierda a derecha, regurgitación pulmonar moderada, regurgitación tricuspídea leve con presión sistólica de la arteria pulmonar de 53 mmHg (Fig. 2). El hisopo nasofaríngeo resultó positivo para influenza subtipo H3N2. Se indicó tratamiento médico con oseltamivir (30 mg cada 12 h) y paracetamol (96 mg cada 8 h), con resolución del derrame pericárdico al mismo tiempo que la resolución de la infección viral.

La influenza A se divide en 16 subtipos de hemaglutinina (H1 a H16) y nueve neuraminidasas (N1 a N9)³. La miopericarditis es una complicación rara pero potencialmente letal. Los pacientes obesos, las embarazadas, los menores de cinco años y los inmunosuprimidos o con enfermedades crónicas tienen riesgos considerables de sufrir complicaciones o muerte². Se han informado anomalías electrocardiográficas, elevación de enzimas cardíacas, alteraciones de contractilidad del VI y éstas pueden ser asintomáticas o levemente sintomáticas⁴.

Rara vez el daño al miocito se acompaña de efectos citolíticos directos del virus, el cual desempeña una función importante en casos de daño miocárdico temprano². Las citocinas proinflamatorias, incluida la

TNF- α , son importantes en el desarrollo de miocardiopatías inflamatorias. Los estudios en seres humanos han informado que la infección miocárdica por influenza A se relaciona con aumento de la expresión de TNF- α y sus receptores miocárdicos. El daño miocárdico en la influenza ocurre casi siempre durante la primera semana después de iniciar los síntomas. Esto puede resultar de una invasión viral directa o una alteración inflamatoria mediada por el sistema inmunitario¹.

El virus de la influenza A H1N1, y en este caso H3N2 como causa de derrame pericárdico y taponamiento cardíaco, es muy raro³. En este paciente, los síntomas presentados se relacionaron con afección viral y tenían tres días de evolución.

La miocarditis viral puede deberse a enterovirus, adenovirus, parvovirus, citomegalovirus e influenza².

El diagnóstico definitivo de pericarditis viral debe realizarse por medio de pruebas histológicas, citológicas, inmunohistológicas e investigaciones moleculares del líquido pericárdico y biopsias pericárdicas y epicárdicas⁵. Por lo general, estas pruebas no son necesarias y tampoco se recomienda la realización sistemática de serologías virales⁶. En este caso se confirmó una causa

viral con hisopo nasofaríngeo, que tiene sensibilidad de 66 a 100%.

Por lo regular, la pericarditis aguda viral es autolimitada y responde bien a la administración de AINE por corto tiempo, con uso conjunto de colchicina, sobre todo para prevención de recurrencias. Los corticosteroides no están indicados en las pericarditis virales, ya que pueden reactivar las infecciones virales y hacer que la inflamación persista⁵. Se han notificado casos en los que ha sido necesario instituir tratamiento de apoyo intensivo, incluido el uso de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)⁷. No se efectuó pericardiocentesis en este paciente porque no tenía signos clínicos ni ecocardiográficos de taponamiento.

El síndrome de Down tiene incidencia aproximada de 1 por cada 750 nacimientos. Esta anomalía genética cursa con desregulación inmunitaria intrínseca y disminución de la respuesta inmunitaria innata y adquirida debida al envejecimiento temprano del sistema inmunitario. Puede haber también alteraciones anatómicas en la vía respiratoria que pueden predisponer a infecciones crónicas⁸. Además, se adjuntan múltiples alteraciones, entre ellas hipotiroidismo, que puede pasar inadvertido por las características clínicas que acompañan al síndrome. El hipotiroidismo puede causar exudados en peritoneo, pericardio, pleura, oído medio, úvea, articulaciones y escroto⁸. En este paciente, las pruebas tiroideas se encontraban normales. En pacientes con trisomía 21 existen cardiopatías congénitas adjuntas, como comunicación interauricular, comunicación interventricular, CAP, canal auriculoventricular, entre otras, y éstas por lo general se vinculan con hipertensión pulmonar, y pueden presentar también derrame pericárdico subclínico. Sin embargo, en este paciente, la remisión del derrame pericárdico fue completa posterior a la resolución del cuadro viral, sin recurrencias, por lo cual no se relacionó el derrame con la presencia de hipertensión pulmonar o CAP.

Financiamiento

Esta investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial, o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Tseng GS, Hsieh CY, Hsu CT. Myopericarditis and exertional rhabdomyolysis following an influenza A (H3N2) infection. *BMC Infect. Dis.* 2013;13:283-6.
2. Lefeuvre C, Behillil S, Triau S. Fatal myopericarditis following an influenza A (H3N2) infection. *Am J Case Rep.* 2018;19:540-4.
3. Sidhu RS, Sharma A, Paterson ID. Influenza H1N1 infection leading to cardiac tamponade in a previously healthy patient: a case report. *Res Cardiovasc Med.* 2016;5:e31546.
4. Ito T, Akamatsu K, Ukimura A. The prevalence and findings of subclinical influenza-associated cardiac abnormalities among Japanese patients. *Intern Med.* 2018;57:1819-26.
5. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. ESC Scientific Document Group; 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2015;36:2921-64.
6. Vakamudi S, Ho N, Cremer PC. Pericardial effusions: causes, diagnosis, and management. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;59:380-8.
7. Hékimian G, Jovanovic T, Bréchet N, Lebreton G, Leprince P, Trouillet JL, et al. When the heart gets the flu, Fulminant influenza B myocarditis: a case-series report and review of the literature. *J Crit Care.* 2018;47:61-4.
8. Avilés-Martínez KI, Pintor-Márquez GT, Meza-Jáuregui AL, Magaña-Cárdenas MT, Jasso-Estiven J, Mesino-Armenta T, et al. Neumonía y derrame pericárdico en pacientes pediátricos con síndrome Down e hipotiroidismo: reporte de cuatro casos atendidos en el departamento de urgencias. *Rev Med MD.* 2011;3:6-9.

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

(VERSIÓN RESUMIDA)

Los *Archivos de Cardiología de México* representan el órgano oficial del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez y de la Sociedad Mexicana de Cardiología. Con este propósito, la revista considerará contribuciones en las siguientes secciones:

- Editoriales*
- Comentarios editoriales*
- Artículos de investigación
- Cartas científicas
- Artículos de revisión
- Artículos de opinión
- Artículos especiales*
- Imágenes en Cardiología
- Cartas al editor

* Solo por invitación.

PREPARACIÓN Y ENVÍO DE MANUSCRITOS

Los manuscritos deben enviarse por medio del nuevo sistema editorial electrónico de la revista (<http://publisher.acm.permanyer.com/main.php>), en el cual, primeramente, el autor de correspondencia debe registrarse como autor. Una vez que cuente con nombre de usuario y contraseña, podrá cargar en el sistema los archivos de su trabajo siguiendo las instrucciones.

Todos los artículos pueden incluir:

1. Una página frontal con:

- Título en español e inglés.
- Título corto o *running title*, de no más de 40 caracteres.
- Primer nombre, inicial del segundo nombre (si aplica) y apellido(s) de cada autor (sin títulos o cargos). Añadir un guión si se pone el segundo apellido. Por ejemplo: Antonio P. Morales, Antonio Morales o Antonio P. Morales-Andrade.
- Las filiaciones serán referidas con números consecutivos en superíndice, después del nombre del autor. Por ejemplo: Antonio P. Morales¹; XXXX²; etc.
- Los departamentos institucionales en los que están adscritos: Unidad, Servicio, Departamento / Hospital / Facultad y Universidad / Ciudad, Provincia, País.
- Nombre y dirección actual del autor responsable de la correspondencia.
- Agradecimientos: en esta sección se describirán los agradecimientos a personas e instituciones, así como los financiamientos. Este apartado debe ir en la página frontal para que el documento principal del manuscrito siga siendo anónimo.

2. Texto completo, tablas y figuras. Los textos deberán estar en un archivo del procesador de texto Word. Los manuscritos deberán estar escritos correctamente en lengua española o inglesa.

– El texto deberá ir a doble espacio, en fuente tipográfica Times New Roman a 12 puntos y comenzando en página nueva cada una de las secciones (página frontal; resúmenes en español y en inglés con sus palabras clave; texto principal; bibliografía + tablas + pies de figura).

– Se numerarán las páginas en forma consecutiva comenzando con la página frontal. El número de página se colocará en el extremo superior de cada página.

Los artículos originales, artículos de revisión, de investigación, de opinión, especiales, imágenes en cardiología y casos clínicos deberán contener:

- Una página frontal con todos los datos detallados en el punto 1.
- Un segundo archivo con el manuscrito totalmente anónimo, las declaraciones del conflicto de intereses, financiación y responsabilidades éticas que se completan electrónicamente en el gestor de manuscritos cuando se envía el artículo.

– El texto principal del manuscrito debe ser un documento totalmente anónimo y debe contener:

- Un resumen en español y uno en inglés, con sus correspondientes palabras clave.
- El cuerpo del artículo en español o inglés.
- Bibliografía, tablas y pies de figuras.

Se sugiere consultar la página de los Requisitos Uniformes para los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas del Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas (www.icmje.org). Para más información sobre la preparación de los manuscritos, por favor consultar la información disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/manuscript-preparation/preparing-for-submission.html>

3. Tablas

4. Figuras o gráficas

5. Responsabilidades éticas

Se rellenará el siguiente formulario en el momento de subir el artículo en la plataforma: <https://www.permanyer.com/formulario-responsabilidades/#>

En relación con los posibles conflictos de interés, el derecho de los sujetos a la privacidad y confidencialidad, así como los derechos humanos y animales como sujetos de investigación, la revista se adhiere a los «Requisitos uniformes para preparar los manuscritos que se presentan a las revistas biomédicas: redacción y edición de publicaciones biomédicas» en la versión más reciente publicada por el *International Committee of Medical Journal Editors* en su página web (<http://www.icmje.org>). Se solicitará copia del consentimiento informado en el caso de estudios con pacientes y casos clínicos, así como la aprobación del Comité de Ética de la institución correspondiente en el caso de estudios clínicos y experimentales.

Los procedimientos en humanos deben ajustarse a las normas éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 (World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2000;284:3043-5), así como al acuerdo que al respecto publicó la Secretaría de Salud el 26 de enero de 1982, y a las Normas del Comité de Ética y de Investigación de la Institución donde se efectuó el trabajo original. Los estudios en animales deben seguir lineamientos similares (Institute of Laboratory Animal Resources, National Research Council. *Guide for the care and use of laboratory animals*. Washington, DC: National Academy Press; 1996). Con relación a la confidencialidad de los datos, se debe informar acerca del modo en que se ha protegido el anonimato de los participantes y la privacidad de su información.

6. Financiación

7. Conflicto de intereses

8. Copyright

Los trabajos enviados deberán acompañarse de una carta firmada por todos los autores del trabajo en la que se haga constar que este no ha sido publicado con anterioridad ni se ha enviado simultáneamente a otra revista, que no existe conflicto de intereses y, en caso de ser aceptada, que ceden los derechos de autor a los *Archivos de Cardiología de México*. Todo material aceptado para publicación en los *Archivos de Cardiología de México* será propiedad de la revista, por lo que la reproducción total o parcial deberá ser autorizada por la revista.

Para instrucciones detalladas, por favor consultar:

http://publisher.acm.permanyer.com/contingut.php?cid=normas_a

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

(BRIEF VERSION)

The *Archivos de Cardiología de México (English Edition)* journal represents the official organ of the National Institute of Cardiology Ignacio Chávez and of the Mexican Society of Cardiology. For this purpose, the journal will consider contributions in the following sections:

- Editorials*
- Editorial Comments*
- Research Articles
- Scientific Letters
- Review Articles
- Opinion Articles
- Special Articles*
- Images in Cardiology
- Letters to the Editor

*By invitation only

PREPARATION AND SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

The manuscripts must be sent through the new electronic publishing system of the journal at <http://publisher.acm.permanyer.com/main.php>. The author of correspondence must create an account by registering. Once you have a username and password, you may upload your files to the platform by following the instructions.

All articles must include without exception:

1. Front page with:

- Title in English and Spanish
- Running title, with no more than 40 characters
- First name, initial of the second name (if applicable) and surname(s) of each author (without title or role). Add a hyphen if a second surname is included. Example: Antonio P. Morales; or Antonio Morales, or Antonio P. Morales-Andrade.
- Affiliations will be referenced with consecutive numbers in superscript, after the name of the author. Example: Antonio P. Morales¹; XXXX²; etc.
- The institutional departments in which they are assigned: Unit, Service, Department / Hospital / Faculty and University / City, Province, Country.
- Name and current address of the author responsible for correspondence.
- Acknowledgements: All acknowledgements and financing information must be included. This section must go on the front page so that the main document of the manuscript remains anonymous.

2. Full text, tables and figures. The texts must be in Word format and correctly written in English.

– The text should be double-spaced, in Times New Roman 12. Every new section of the article should start on a new page. (Front page; summaries in English and Spanish and keywords; main text; references + tables + figure captions).

– The pages will be numbered consecutively starting at the front page, and the number will be placed at the top of each page.

All Original Articles, Review Articles, Research Articles, Opinion Articles, Special Articles, Images in Cardiology and Clinical Cases must contain:

- The front page as stated in section 1
- A second file with the manuscript, completely anonymous, a statement of conflict of interests, financing, and the ethical responsibilities form to be filled in electronically through the manuscript manager at the time of submission.

– The main text must be anonymous, and it should contain:

- A summary in English and in Spanish + keywords in both languages
- The body of the article in English
- References, tables and figure captions

For more help, please refer to the International Committee of Editors of Biomedical Journals website, www.icmje.org. For more information on how to prepare your manuscript, please consult: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/manuscript-preparation/preparing-for-submission.html>.

3. Tables

4. Figures and graphics

5. Ethical responsibilities

The following form must be submitted when uploading the article on the platform: <https://www.permanyer.com/formulario-responsabilidades/#>

The journal adheres to the "Uniform Requirements for Preparing Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing Biomedical Publications" in the most recent version published by the International Committee of Medical Journal Editors on its website <http://www.icmje.org> regarding possible conflicts of interest, privacy and confidentiality, as well as human and animal rights as subjects of research. A copy of the informed consent will be requested in the case of studies with patients and clinical cases, as well as the approval of the Bioethics Committee of the corresponding institution, in the case of clinical and experimental studies.

The procedures in humans must adhere to the ethical standards of the Helsinki Declaration of 1975 (World Medical Association Declaration of Helsinki) Ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA 2000; 284: 3043-5, as well as the agreement published by the Ministry of Health on January 26, 1982, and the Rules of the Ethics and Research Committee of the Institution where an original work was carried out. Studies in animals should follow similar guidelines (Institute of Laboratory Animal Resources, National Research Council, Guide for the care and use of laboratory animals, Washington, DC, National Academy Press, 1996). In relation to data confidentiality data, the way in which the anonymity of the participants and the privacy of their information have been protected must be informed.

6. Financing

7. Conflict of interests

8. Copyrights

All submitted works must be accompanied by a letter signed by all the authors, stating that it has not been published previously, nor has it been sent simultaneously to another journal, and that there is no conflict of interest. In case of acceptance, the copyright will be transferred to the Archivos de Cardiología de México (English Edition). All material accepted for publication in the Archivos de Cardiología de México (English Edition) will be property of the journal, so the total or partial reproduction must be authorized. Authors are responsible for their opinions and statements. Articles that do not meet the above-mentioned requirements will not be accepted.

For detailed instructions, please consult:

http://publisher.acm.permanyer.com/contingut.php?cid=normas_a

FE DE ERRATAS

En el pasado número de nuestra revista, con referencia *Arch Cardiol Mex.* 2019;89(3):279-282, en la edición impresa se publicó de forma errónea el apellido del segundo autor, siendo la forma correcta: *Ignacio De Cicco*. Los datos correctos del artículo son:

Cardiac metastasis from liposarcoma to the right ventricle complicated by massive pulmonary tumor embolism

Metástasis cardíacas por liposarcoma a ventrículo derecho complicado con embolismo tumoral pulmonar masivo

Mateo Porres-Aguilar, Ignacio De Cicco, Javier E. Anaya-Ayala, Mateo Porres-Muñoz, Luis E. Santos-Martínez, César A. Flores-García, Héctor Osorio

La versión corregida y correcta la pueden encontrar en <http://archivoscardiologia.com>