

Archivos de Cardiología de México

Fundada en 1930 – Año 90, Vol. 90 • Núm. 4 • Octubre-Diciembre 2020

Manuscripts in English

International Journal listed in PubMed with Open Access

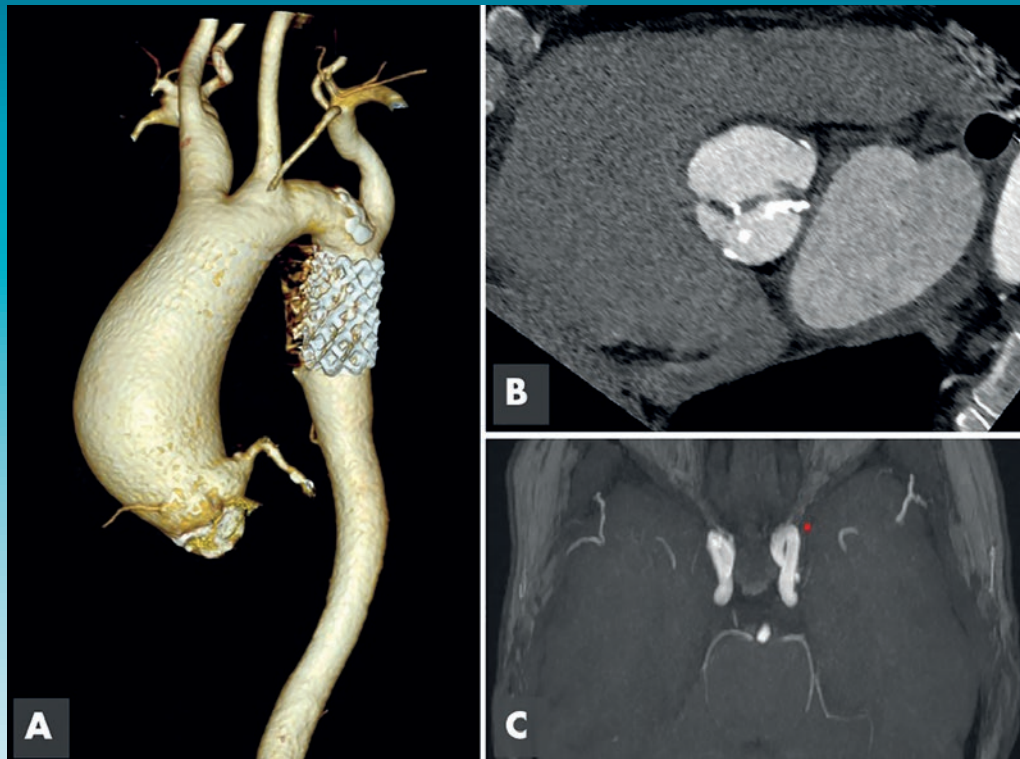


Figura 2. A. Reconstrucción 3D TAC paciente con aorta bivalva y coartación de la aorta. Se observa aneurisma de aorta ascendente y stent en zona de coartación. B. TAC que muestra válvula aórtica bicúspide con zonas de calcificación en sus velos. C. Los pacientes con coartación de aorta pueden presentar aneurismas del polígono de Willis por lo que se recomienda su revisión.

Sociedad Mexicana de Cardiología



Clínicas Mexicanas de Cardiología

"Temas con gran valor académico
escritos por líderes de opinión"

Próximamente



Editor Huésped
Mauricio López Meneses

Editor en Jefe
Marco Antonio Alcocer Gamba

Comité Editorial
Manuel Odín de los Ríos Ibarra
Ana Cecilia Berni Betancourt
Julio López Cuéllar
Diego Araiza Garaygordobil

Editor Huésped
Juan Pablo Núñez Urquiza

Editor en Jefe
Marco Antonio Alcocer Gamba

Comité Editorial
Manuel Odín de los Ríos Ibarra
Ana Cecilia Berni Betancourt
Julio López Cuéllar
Diego Araiza Garaygordobil

Editor Huésped
José Luis Leiva Pons

Editor en Jefe
Marco Antonio Alcocer Gamba

Comité Editorial
Manuel Odín de los Ríos Ibarra
Ana Cecilia Berni Betancourt
Julio López Cuéllar
Diego Araiza Garaygordobil



LIVE
STREAMING

*¡Te esperamos
Agenda la fecha!*



2021

Mérida, Yucatán

30 y 31 octubre | 1 y 2 noviembre



XXXII

Congreso
Mexicano
de Cardiología

www.smccardiologia.org.mx

PRÓXIMAMENTE

CDMX

PRIMERA SESIÓN CIENTÍFICA ESTATUTARIA

19 - 20 MARZO
2021



FORMATO DIGITAL



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 90 - NÚMERO 4 / Octubre-Diciembre 2020 – ISSN: 1405-9940

eISSN: 1665-1731

COMITÉ EDITORIAL

Ignacio Chávez[†]
Editor Fundador

Alfonso Buendía Hernández
(INC, CDMX, México)
Editor en jefe

Juan Verdejo París
(INC, CDMX, México)
Editor Ejecutivo

Carlos Jerjes Sánchez
(Hosp. Zambrano Hellion, NL, México)
Editor Ejecutivo

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Jorge Gaspar Hernández
Director General
(INC, CDMX, México)

Carlos Sierra Fernández
Director de Enseñanza
(INC, CDMX, México)

Sociedad Mexicana de Cardiología

Marco Antonio Alcocer Gamba
(SMC, CDMX, México)

Jorge Cossio Aranda
(SMC, CDMX, México)

Manuel Odín de los Ríos Ibarra
(SMC, CDMX, México)

CONSEJEROS

Rafael Moreno Sánchez
(INC, CDMX, México)
Jesús Antonio González
Hermosillo
(INC, CDMX, México)

José Fernando Guadalajara Boo
(INC, CDMX, México)
Guillermo Fernández de la
Reguera
(INC, CDMX, México)

Gilberto Vargas Alarcón
(INC, CDMX, México)
Carlos Zabal Cerdeira
(INC, CDMX, México)

Jesús Vargas Barrón
(INC, CDMX, México)

CARDIÓLOGOS EN FORMACIÓN

Rodrigo Gopar Nieto
(INC, CDMX, México)

METODOLOGÍA Y ESTADÍSTICA

Enrique Berrios
(Hospital Español, México)

Alejandro Cabello López
(CMN Siglo XXI, CDMX, México)

Javier Figueroa
(INC, CDMX, México)

Pablo Martínez Amezcua
(Johns Hopkins Bloomberg School
of Public Health, Baltimore, USA)

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
(INCMNSZ, 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 Catrín 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)

Erasmus 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 Ilarrazza 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
(INC, 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)

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)

EDITORES ASOCIADOS (Internacional)

María Barbosa (Hospital Socor, Belo Horizonte, Brazil)	Alejandro Cabello López CMN Siglo XXI, CDMX, México	Pablo Martínez Amezcua Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, USA	Gustavo Restrepo (Clínica Medellín, Medellín)
Daniel Aguirre Nava (Hosp. Roberto del Río, Santiago, Chile)	Diego Delgado (Hosp. General de Toronto, Canadá)	Ismael Guzmán Melgar (Hospital Roosevelt, Guatemala)	Juan Ramirez Taveras (Corazones CIBAO, Rep.Dominicana)
John Jairo Araujo (Vall d'Hebron-Sant Pau, España)	Wistremundo Dones (Hosp. Humacao, Puerto Rico)	Daniel Piñeiro (Hosp. Clínicas, Bs. Aires, Argentina)	Jorge Trejo (Mayo Clinic, EUA)
Juan José Badimon (Inst. Cardiovascular, New York, EUA)	Héctor Lucas Luciarri (Hosp. Central de Salud, Argentina)		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)	Ernest García (Emory Nuclear Cardiology R&D Laboratory, EUA)	Joelci Tonet (Hôpital La Pitié Salpêtrière, Francia)	Max Amor (Clinique Louis Pasteur, Francia)
Adolfo Vera Delgado (Sociedad Médica del Pacífico, Colombia)	Exedito E. Ribeiro da Silva (Instituto del Corazón del Hc FMUSP, Brasil)	José Luis López Sendón (Hospital Universitario La Paz, España)	Miguel Ángel Gómez Sánchez (Eborasalud, España)
Alfredo Ramírez (Hospital Clínico Universidad de Chile, Chile)	Félix Malpartida de Torres (Servicio Andaluz de Salud, Málaga, España)	José Luis Zamorano (Hospital Clínico San Carlos, España)	Natesa Pandian (Tufts Medical Center, EUA)
Antonio Bayés de Luna (Hospital Quironsalud, España)	Francisco López Jiménez (Mayo Clinic, EUA)	Juan Antonio Muntaner (Instituto de Cardiología Tucumán, Argentina)	Paul Friedman (Mayo Clinic, EUA)
Cándido Martín Luengo (Hospital Universitario de Salamanca, España)	Francisco Navarro López (Hospital Clínico, España)	Juan Carlos Kaski (Hospital St. George's, España)	Pedro Brugada (Hospiten Estepona, Málaga, España)
Carlos Macaya (Hospital Clínico San Carlos, España)	Françoise Hidden Lucet (Hôpital La Pitié Salpêtrière, Francia)	Julio E. Pérez (Washington Univ. Sch. Med, St. Louis, EUA)	Robert Frank (Multicare Puyallup Int. Med. Clinic, Francia)
Conrad Simpfendorfer (Cleveland Clinic, EUA)	Ginés Sanz Romero (Centro Nac. Invest. Cardiovasculares, España)	Leonardo Rodríguez (Cleveland Clinic, EUA)	Sam Asirvatham (Mayo Clinic, EUA)
Eduardo Sosa (Instituto del Corazón-InCor, Brasil)	Horacio Faella (Sanatorio Finochietto, Argentina)	Leopoldo Pérez de Isla (Hospital Clínico San Carlos, España)	Sergio Perrone (Sanatorio de la Trinidad Mitre, Argentina)
		Marcelo Di Carli (Brigham and Women's Hospital, EUA)	

COMITÉ EDITORIAL NACIONAL

Victoria Chagoya Hazas (Instituto de Fisiología Celular UNAM, CDMX, México)	Manuel de la Lata Romero (CMN Siglo XXI, CDMX, México)	Raúl Izaguirre Ávila (INC, CDMX, México)	Santiago Nava Townsend (INC, CDMX, México)
Martha Franco Guevara (INC, CDMX, México)	Mauro Echavarría Pinto (Hospital Star Medica, Querétaro, México)	Guillermo Llamas Esperón (Hospital Cardiológica de Aguascalientes, México)	Luis Muñoz Castellanos† (INC, CDMX, México)
Emilia Patiño Bahena (INC, CDMX, México)	Luis Eng Ceceña (Consultas Privadas, Los Mochis, Sinaloa, México)	Luís Llorente Peter (INCMNSZ, CDMX, México)	Gerardo Rodríguez Díez (Centro Médico ABC, CDMX, México)
Lydia Rodríguez Hernández (Hospital Ángeles Pedregal, CDMX, México)	Emilio Exaire Murad (Hospital Médica Sur, CDMX, México)	Jorge Luna Guerra (Hospital Ángeles, Tijuana, México)	Erick Alexánderson Rosas (INC, CDMX, México)
Edmundo Chávez Cosíot (INC, CDMX, México)	Jaime F. García Guerra (CM. Zambrano Hellion, Monterrey, N.L., México)	Pastor Luna Ortiz (INC, CDMX, México)	Julio Sandoval Zárate (Hospital ABC, CDMX, México)
Marco Antonio Alcocer Gamba (Hospital Ángeles, Querétaro, México)	Adolfo García Sainz (Instituto de Fisiología Celular UNAM, CDMX, México)	Manuel Martínez Lavín (INC, CDMX, México)	Eduardo Salazar Dávila (INC, CDMX, México)
Rodolfo Barragán García (Hospital Médica Sur, CDMX, México)	Jorge R. Gómez Flores (INC, CDMX, México)	Jesús Martínez Reding (INC, CDMX, México)	Marco A. Peña Duque (INC, CDMX, México)
Rafael Bojalil Parra (INC, CDMX, México)	Valentín Herrera Alarcón (INC, CDMX, México)	Carlos Martínez Sánchez (INC, CDMX, México)	Guillermo Torre Amione (CM. Zambrano Hellion, Monterrey, N.L., México)
Jesús Canale Huerta (Hospital CIMA, Hermosillo, Sonora, México)	Enrique Hong Chon (INP-CINVESTAV, CDMX, México)	Jesús Martínez Sánchez (Medica Sur, CDMX, México)	Daniel Zavaleta López (Consultas privadas, Tuxtla Gutiérrez, México)
José Luis Criaes Cortes (Grupo C.T. Scanner, CDMX, México)	Oscar Infante Vázquez (INC, CDMX, México)	Javier Molina Méndez (INC, CDMX, 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, EBSICO, 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>

Se aceptará el canje con revistas científicas del país o del extranjero.

Los giros o cheques deben enviarse a nombre de: Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

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 the Sociedad de Internos y Becarios del Instituto Nacional de Cardiología (SIBIC-Internacional). All articles are evaluated by double blind peers by the editorial committee. It has been published without interruption since 1930. Formerly known as "Archivos Latinoamericanos de Cardiología y Hematología" it changed its name to "Archivos del Instituto Nacional de Cardiología de México," when the Instituto Nacional de Cardiología was constituted, in Mexico City in 1944.

Its name was changed again in 2001 to "Archivos de Cardiología de México," as it is currently known. It is published in quarterly fascicles, in print and with free electronic access. Most of the space will be allocated to original works, and the rest to the review of cardiological issues and brief communications. A place will also be reserved for medical news.

The journal has a Crosscheck software that allows for the analysis of each document by comparing it with already existing online texts, to detect any match. Fraudulent practices will not be allowed, particularly the falsification of data, duplicity and plagiarism.

ARCHIVOS DE CARDIOLOGÍA DE MÉXICO, Año 90, Vol. 90, Número 4, Octubre-Diciembre 2020, es una publicación trimestral con 4 números anuales editado y publicado por el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Departamento de Publicaciones, Juan Badiano, N° 1, Col. Sección XVI, Del. 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 y 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 litud 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 21 de diciembre de 2020 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.



PERMANYER
www.permanyer.com

Permanyer

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

Permanyer México

Temístocles, 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.: 5755AX194



Impreso en papel
totalmente libre de cloro



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

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, fotocopando, grabando o cualquier otro modo para fines comerciales.

Imagen portada: Paciente con aortopatía bicúspide y coartación de aorta intervenida en la edad adulta mediante implante de *stent*. Pág. 528.



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 90 - NÚMERO 4 / Octubre-Diciembre 2020 – ISSN: 1405-9940

eISSN: 1665-1731

SUMARIO

ARTÍCULO ORIGINAL

- Definición universal de sangrado perioperatorio en cirugía cardíaca adultos y asociación con mortalidad en una Unidad de Terapia Intensiva Cardiovascular de México 373
Damián Gutiérrez-Zárate, Eduardo Bucio-Reta, y Francisco M. Baranda-Tovar

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

- Tratamiento con radiofrecuencia de la tormenta eléctrica: evolución y seguimiento 379
Pablo M. Ruiz-Hernández, Felipe Atienza, Leonel Díaz-González, Gerard Loughlin, Esteban G. Torrecilla, Pablo Ávila, Tomás Datino, Ángel Arenal y Francisco Fernández-Avilés

- Efecto de las estatinas en el desarrollo de síndrome posttrombótico: estudio de cohorte 389
Héctor J. Peroni, María F. Grande-Ratti, Fernando J. Vázquez, Fermán B. González de Quirós, María L. Posadas-Martínez y Diego H. Giunta

- Valor pronóstico del sistema de calificación APACHE II en el postoperatorio de cirugía cardíaca 398
Leonardo A. Seoane, Juan Espinoza, Lucrecia Burgos, Juan Furmento, Luis Polero, Mariano Camporrotondo, Mariano Vrancic, Daniel Navia y Mariano Benzádon

- Efectos clínicos de la corrección del valor de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo en pacientes con insuficiencia valvular mitral 406
Hugo Villarreal-Ábrego, Raúl Garillo, Hilda Peralta-Rosado, Gustavo A. Lanosa, Carlos A. Perona, Gerardo de la Rosa-Veras, Nilvia Castillo y Elaine Núñez

- Arritmias cardíacas en habitantes de gran altura con diagnóstico de corazón pulmonar crónico 415
Ricardo Sosa-Villarreal y José M. Arce-Carreón

- Prevalencia de disfunción diastólica de acuerdo con las guías diagnósticas de 2009 y 2016. Relación con la valoración hemodinámica no invasiva 420
Adrián Carlessi, Leonel Perello, Evangelina Garello y Carlos Valli

- Factores de riesgo cardiovascular en adultos jóvenes mexicanos 427
Marco A. Almazán-Avila

- Características de los pacientes pediátricos operados de coartación aórtica en los años 2009 a 2018 en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez 436
Fernando A. Muralles-Castillo

- Comparación de la estrategia de catéter único versus la estrategia convencional de dos catéteres sobre el volumen de contraste radiológico y el rendimiento del cateterismo coronario diagnóstico por acceso transradial: una revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados 442
Diego Fernández-Rodríguez, Joan Costa-Mateu, Kristian Rivera, Juan Casanova, Anna Bosch-Gaya, Carlos Tomás-Querol, Marta Zielonka, Eduardo Pereyra-Acha, Lucía Matute-Blanco, y Fernando Wörner

- Acortamiento en la relación Tp-f/QTC tras angioplastia en pacientes con síndrome isquémico coronario agudo 452
Rodolfo M. Román-Guzmán, Jorge A. Joya-Harrison, Claudia A. Navarrete-López, Arturo M. Cadena-Payton, Víctor Segura-Ibarra, y Salvador B. Valdovinos-Chávez

- Recurrencia clínica en pacientes con puentes secuenciales en cirugía de revascularización coronaria 467
Mario Gómez-Sánchez, Roberto Pérezgrovas-Olaria, Gabriel García-Garnica, Eduardo Bucio-Reta, y Mario E. Rendón-Macías

- Influencia de la forma de la arteria coronaria derecha en el recuento de cuadros TIMI y la distribución de la lesión 475
Mehmet S. Altıntas, Necip Ermiş, Bilal Cuglan, Erdal Alturk, y Ramazan Özdemir

- Beneficios y riesgos potenciales de las metas intensivas en el tratamiento de la hipertensión arterial. Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos 480
Sebastián García-Zamora, Andrés Rosende, Brunilda Casetta, María F. Grande-Ratti, Natalia Carli, María F. Bertarini, María A. Alcúaz y Verónica Schoj

- El índice de masa corporal se asocia a bajo gasto cardíaco postoperatorio de pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico 490
Nydia Ávila-Vanzini, Enrique Bernios-Barcenas, Jorge Cossio-Aranda, Hector Herrera-Bello, Laura L. Rodríguez-Chavez, Nidia M. Briseño-Díaz, y Jorge Gaspar-Hernandez

- El papel del crecimiento auricular izquierdo y la edad como predictores de recurrencia en infarto cerebral embólicos de origen indeterminado 498
Beatriz Mendez, Cristina Ramos-Ventura, Carlos Zapata, Carmen Arteaga, Eduardo Soriano-Navarro, Fernando Espinosa-Lira, Rodrigo González-Oscoy, Miguel Barboza, Francisco-Javier Roldán y Antonio Arauz

- Síndrome cardiorenal: aspectos clínicos y ecocardiográficos 503
Paola Alprecht-Quiroz, Byron Zúñiga-Pineda, Joffre J. Lara-Terán, Silvia V. Cáceres-Vinueza y Yan C. Duarte-Vera

- ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- Estudio y seguimiento cardiovascular de niños y adolescentes sometidos a tratamientos oncohematológicos. ¿Por qué, cómo y cuándo? 511
María G. Jiménez-Carbajal

- Válvula aórtica bicúspide: ¿qué debo conocer? Revisión actualizada de sus aspectos clínicos y fisiopatológicos 520
Alejandro Junco-Vicente, Isabel Rodríguez, Guillermo Solache-Berrocal, Helena Cigarrán y María Martín

- Aortitis sífilítica: a propósito de un caso del sur colombiano 529
Diego J. Alvis-Peña, Carlos H. Calderón-Franco, Julieth Gonzales-Carón, María P. Alvis-Peña y Yexica A. Rodríguez-Rodríguez

- CARTAS CIENTÍFICAS

- Actitudes de los cardiólogos de Islas Canarias sobre el alcohol y la salud cardiovascular 535
Sohaib Haseeb, Juan Lacalzada-Almeida, Antonio Barragan, Ricardo López-Santi, Alejandro Cuesta y Adrian Baranchuk

- Colocación percutánea de balón de contrapulsación intraaórtico para mejorar la calidad de cuidado en falla cardíaca grave 539
Jaime A. Guajardo-Lozano, José G. Paredes-Vázquez, Héctor López-de la Garza, Carlos Jerjes-Sánchez, Juan A. Quintanilla y Guillermo Torre-Amione

- Genotipificación del polimorfismo de nucleótido simple CYP2C19*2, evaluación farmacodinámica de la alta reactividad plaquetaria en tratamiento con clopidogrel y el cardiólogo 542
Carlos F. Barera-Ramírez, Luis R. Pineda-Pompa, Hermes Ilárraza-Lomelí y Daniel Lira-Lozano

- CARTA AL EDITOR

- CYP2C19*2 polimorfismo y resistencia a clopidogrel 544
Beuy Joob y Viroj Wiwanitkit

Universal definition of perioperative bleeding in cardiac surgery adults and association with mortality in a Mexican Cardiovascular Critical Care Unit

Definición universal de sangrado perioperatorio en cirugía cardíaca adultos y asociación con mortalidad en una Unidad de Terapia Intensiva Cardiovascular de México

Damián Gutiérrez-Zárate^{1,2*}, Eduardo Bucio-Reta², and Francisco M. Baranda-Tovar³

¹Department of Intensive Care Unit, Angeles Tijuana Hospital, Baja California; ²Department of Cardiovascular Critical Care Unit, National Institute of Cardiology Ignacio Chávez, Mexico City; ³Direction of Surgical Medical Specialties, National Institute of Cardiology Ignacio Chávez, Mexico City, Mexico

Abstract

Background: Bleeding as a complication is associated with poorer results in cardiac surgery. There is increasing evidence that the use of blood products is an independent factor of increased morbidity, mortality, and hospital costs. Dyke et al. established the universal definition of perioperative bleeding (UDPB). This classification is more precise defining mortality in relation to the degree of bleeding. **Methods:** A descriptive and analytical retrospective study of a database of patients underwent cardiac surgery from January 1, 2016, to December 31, 2017, was performed. The primary objective of the study was to look at mortality associated with the degree of bleeding using the UDPB. **Results:** A total of 918 patients who went to cardiac surgery were obtained. Most of the population was classified as insignificant bleeding class ($n = 666$, 72.9%), and for massive bleeding the lowest proportion ($n = 25$, 2.7%). For the primary outcome of 30-day mortality, a significant difference was found between the groups, observing that it increased to a higher degree of bleeding. This was corroborated by multivariate logistic regression analysis that was adjusted to EuroScore II and cardiopulmonary bypass (CPB) duration, finding an independent association of the bleeding class with 30-day mortality (OR, 95%, 5.82 [2.22-15.26], $p = 0.0001$). **Conclusions:** We found that the higher the degree in UDPB was associated with higher mortality independently to EuroScore II and CPB duration for adult patients undergoing cardiac surgery.

Key words: Cardiac surgery. Bleeding. Blood transfusion.

Resumen

Antecedentes: El sangrado como complicación está asociado a peores resultados en cirugía cardíaca. Existe una evidencia cada vez mayor que la transfusión de productos sanguíneos por si solo es un factor independiente de incremento en la morbilidad, mortalidad, y costos hospitalarios. Dyke y colaboradores establecieron la definición universal de sangrado perioperatorio. Esta clasificación es más precisa en definir mortalidad en relación con el grado de sangrado. **Material y métodos:** Se

Correspondence:

*Damián Gutiérrez-Zárate
E-mail: dr.guzda@gmail.com

Date of reception: 13-04-2019

Date of acceptance: 05-08-2020

DOI: 10.24875/ACM.19000188

Available online: 23-12-2020

Arch Cardiol Mex. 2020;90(4):373-378

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2020 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

realizo un estudio descriptivo y analítico de tipo retrospectivo de una base de datos de pacientes que fueron a cirugía cardíaca del 1 enero del 2016 al 31 de diciembre del 2017. El objetivo primario del estudio fue observar la mortalidad asociada con el grado de sangrado utilizando la definición universal de sangrado perioperatorio. **Resultados:** Se obtuvieron un total de 918 pacientes que fueron a cirugía cardíaca. La mayor parte de la población fue clasificada como clase de sangrado insignificante ($n = 666$, 72.9%), y para sangrado masivo la menor proporción ($n = 25$, 2.7%). En el desenlace primario de mortalidad a 30 días se encontró una diferencia significativa entre los grupos, observando que aumentada a mayor clase de sangrado. Esto fue corroborado mediante un análisis multivariado regresión logística que fue ajustado a con EuroScore II y el tiempo de bomba de circulación extracorpórea, encontrando una asociación independiente de la clase de sangrado con mortalidad a 30 días (OR, 95%, 5.82 [2.22-15.26], $p = 0.0001$). **Conclusiones:** Encontramos que cuanto mayor era el grado en la UDPB se asociaba con una mayor mortalidad independientemente de EuroScore II y la duración del bypass cardiopulmonar para pacientes adultos sometidos a cirugía cardíaca.

Palabras clave: Cirugía cardíaca. Sangrado. Transfusión de sangre.

Introduction

Bleeding is an important issue in cardiac surgery, about 20% of all blood products are transfused in this scenario around the world¹. Bleeding as a complication is associated with poorer results in cardiac surgery. In a retrospective analysis that included 1188 cardiac surgery patients, the presence of excessive post-operative bleeding was associated with an increase incidence of surgical re-exploration (OR = 103.7, 95% CI = 45.6-235.4, $p < 0.0001$), post-operative stroke (OR = 3.3, 95% CI = 1.6-7.0, $p = 0.003$), mechanical ventilation for more than 24 h (OR = 3.4, 95% CI = 1.8-6.4, $p = 0.0002$), stay in the intensive care unit (ICU) for more than 72 h (OR = 1.4, 95% CI = 1.2-3.2, $p < 0.0001$), and increase mortality (OR = 2.9, 95% CI = 2.9-3.0, $p < 0.001$)². Therefore, excessive post-operative bleeding is associated with an increase in hospital costs³.

In addition, there is growing evidence that the transfusion of blood products is an independent factor of increase morbidity, mortality, and hospital costs^{4,5}.

Post-operative bleeding has been established as an important outcome measure in clinical practice and clinical trials. Despite having precise definitions for other complications in cardiac surgery, there is no standardized definition for post-operative bleeding, making difficult to interpret clinical trials and evaluate the management of blood products. We propose the implementation of the universal definition of perioperative bleeding (UDPB) in adult cardiac surgery to standardize nomenclature, improve outcome definitions, and be useful in future clinical trials.

Materials and methods

We conducted a retrospective descriptive and analytical study of one hospital. The data were obtained

from a database of the cardiovascular ICU of the National Institute of Cardiology Ignacio Chavez in Mexico City. All adult patients ≥ 18 years old who underwent cardiac surgery from January 1, 2016, to December 31, 2017, were included in the study. Congenital cardiac surgery patients were excluded from the study. The information included in the database was supplemented with information obtained from the files if necessary. The primary objective of the study was to look at mortality associated with the degree of bleeding according to the classification of the UDPB (Table 1). Secondary objectives were to determine whether a greater degree of bleeding was related to an increase stay in the ICU, an increase in hospital stay, and increase events of stroke and acute kidney injury (AKI). The study was approved by the local ethics committee with a waiver of written informed consent.

Statistical analysis

Continuous variables were represented with medians (interquartile ranges) and for categorical variables number (n) and percentages (%) were shown. Subsequently, patients were divided into five different groups according to the degree of bleeding using the UDPB. For comparisons of continuous variables Mann-Whitney U-test was used, and Fisher exact test for categorical variables. For those variables with statistical significance (α value ≤ 0.1) a multivariate logistic regression analysis was made, to determine if the degree of bleeding is independently associated with 30-day mortality. Crude mortality by class of bleeding was adjusted to cardiopulmonary bypass (CPB) duration and EuroScore II, which were the variables that were found with significance in the multimodal regression analysis.

Table 1. Universal definition for perioperative bleeding in adult cardiac surgery

Bleeding categories according to the UDPB in adult cardiac surgery									
Bleeding definition	Sternal closure delayed	Post-operative chest tube blood loss within 12 h (mL)	PRBC (units)	FFC (units)	PLT (units)	Cryoprecipitate	PCCs	rFVIIa	Re-exploration/tamponade
Class 0 (Insignificant)	No	< 600	0	0	0	No	No	No	No
Class 1 (Mild)	No	601-800	1	0	0	No	No	No	No
Class 2 (Moderate)	No	801-1000	2-4	2-4	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Class 3 (Severe)	Yes	1001-2000	5-10	5-10	N/A	N/A	N/A	No	Yes
Class 4 (Massive)	N/A	> 2000	> 10	> 10	N/A	N/A	N/A	Yes	N/A

UDPB: universal definition for perioperative bleeding; PRBC: packed red blood cells; FFP: fresh frozen plasma; PLT: platelet concentrates; PCCs: prothrombin complex concentrates; rFVIIa: recombinant activated factor VII; N/A: not applicable. The number of PRBCs used should only be considered in the UDPB when accompanied by other signs of perioperative bleeding. If different categories indicate mixed definitions of bleeding, the worst definition applies.

Results

A total of 918 patients were obtained. The median age was 59 years, with a proportion of women of 42%. About 21.4% of patients previously used platelet anti-aggregant. The highest percentage of surgeries performed in our hospital was valvular type (69.9%). About 32% of the surgeries were an emergency intervention. The overall mortality was 8.1%. Complications for stroke were found in 1% and AKI in 7.8% of the patients. Most of the population was classified as insignificant bleeding class ($n = 666$, 72.9%), and for massive bleeding the lowest proportion ($n = 25$, 2.7%) (Table 2).

In the comparison by groups defined by the class of bleeding, significant differences were found between the CBP and EuroScore II, both being higher in Class 4 compared to the rest. A significant difference was observed in the number of events of stroke and AKI, being more frequent in Class 4 (Table 3).

In the primary outcome of 30-day mortality, a significant difference was found between the groups, observing that it increased to a higher class of bleeding. This was corroborated by a multivariate logistic regression analysis that was adjusted to EuroScore II and CPB duration, finding an independent association of the bleeding with 30-day mortality (OR, 95%, 5.82 [2.22-15.26], $p = 0.0001$) (Table 4). Subsequently, an adjustment of the mortality by groups was made, which is shown in figure 1.

Discussion

Excessive bleeding after cardiac surgery is a complex clinical problem despite significant advances in surgical techniques, anesthetic management, and critical care. It is generally accepted is better to avoid the use of blood products as much as possible; however, all cardiac surgery patients are at risk of bleeding and it remains unclear the threshold when the bleeding becomes clinically significant. The way to answer these questions is through the consensus and application of a more precise definition of bleeding.

Mehran et al. published a consensus to define bleeding and be used in cardiovascular clinical trials, but applicable in the context of acute coronary syndromes⁶. In cardiac surgery, the first studies measure bleeding through post-operative chest tube output, mainly in decision-making to emergency reoperation⁷⁻⁹. On the other hand, other studies quantified the degree of bleeding by the number of globular packages transfused^{10,11}. However, the transfusion strategy of each center may vary, including the hemoglobin threshold, which a globular package is indicated¹². Ranucci et al. in a retrospective study of a single center with 16,154 patients defined major bleeding by quantifying the chest tube output and it was associated with higher mortality with a 12% increase of relative risk of death for each 100 ml of increment in the first 12 h of postoperative bleeding¹³. Taking this as a basis, Dyke et al. established the concept of UDPB, ranking 5 degrees of bleeding

Table 2. Patient characteristics

Patient characteristics	
Total patients	918
Demographics	
Age (years)	59 [50-67]
Sex female	384 (42)
BMI	26.7 [23.6-28.8]
Comorbidity	
High Blood Pressure	387 (42)
Diabetes mellitus type 2	205 (22)
Chronic renal failure	23 (2.5)
Left ventricular ejection fraction < 50%	156 (17)
Preoperative therapy	
Aspirin	155 (16.9)
Clopidogrel	41 (4.5)
Warfarin	39 (4.2)
Pre-operative labs	
Hemoglobin, mg/dL	11.7 [10.2-13.1]
Creatinine, mg/dL	0.9 [0.79-1.10]
Type of surgery	
Coronary artery bypass graft	162 (17.6)
Valvular	642 (69.9)
Coronary artery bypass graft + Valvular	78 (8.5)
Aorta	36 (3.9)
Operation details	
Elective surgery	624 (68)
Emergency surgery	294 (32)
EuroScore II, %	2 [1.2-4.6]
CPB time, min	120 [97-161]
Class of bleeding	
Class 0 (Insignificant)	666 (72.9)
Class 1 (Mild)	75 (8.2)
Class 2 (Moderate)	70 (7.6)
Class 3 (Severe)	82 (8.9)
Class 4 (Massive)	25 (2.7)
Outcomes	
30-day mortality	74 (8.1)
Stroke	9 (1)
AKI	72 (7.8)
ICU length of stay, days	4 [2-5]
Hospital length of stay, days	23 [13-35]

BMI: body mass index; LVEF: left ventricular ejection fraction; CABG: coronary artery bypass graft; CPB: cardiopulmonary bypass; AKI: acute kidney injury; ICU: intensive care unit. Data presented as median [interquartile range] for continuous variables and counts (percentages) for categorical variables.

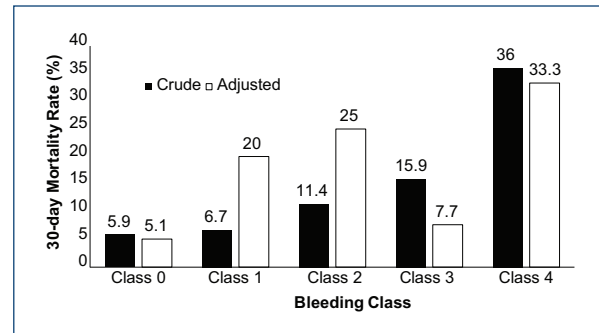


Figure 1. Mortality according to the universal definition for perioperative bleeding classification. Adjusted to EuroScore II and cardiopulmonary bypass duration.

considering the chest tube output, delayed sternal closure, the need for surgical re-exploration, and the use of blood products. This classification proposal is more precise in defining mortality in relation to the degree of bleeding¹⁴. More recently Colson et al. in a prospective multicenter study define active bleeding as blood loss > 1.5 ml/kg/h for 6 consecutive h in the first 24 h post-operatively, determining that this definition may be more appropriate for clinical decision-making¹⁵.

We used the classification proposed by Dyke in our hospital and observed an increase in mortality depending on the degree of bleeding. In the adjustment of mortality with other confounding variables (EuroScore II and CPB duration), the same result was also observed; however, for Classes 1 and 2 the adjusted mortality increases significantly, which can be related to the fact that those two groups have a lower EuroScore II and a lower CPB duration compared to the other groups. The results of our study are like the work of Dyke.

The limitations of this classification and our study are that it does not predict or identify risk factors for bleeding; it does not suggest any treatment or intervention, only attempts to define the degree of perioperative bleeding. We do not compare the UDPB with other classifications suggested in the literature to compare which one is superior to predict worse outcomes or mortality. Another limitation is the retrospective character of the study and only concludes association.

We strongly think the UDPB can be used in cardiac surgery to standardize nomenclature, improve outcome definitions, be useful in future clinical trials, and as a quality measure of care to manage and minimize transfusion.

Table 3. Outcome in patients for bleeding class

Outcome in patients for bleeding class						
	Class 0	Class 1	Class 2	Class 3	Class 4	p value
CRF	17 (2.6)	1 (1.3)	3 (4.3)	2 (2.4)	0	0.74
LVEF < 50%	113 (17)	9 (12)	14 (20)	17 (20.7)	3 (12)	0.55
Aspirin	116 (17.4)	11 (14.7)	11 (15.7)	14 (17.1)	3 (12)	0.92
Clopidogrel	29 (4.4)	3 (4)	4 (5.7)	5 (6.1)	0	0.73
Warfarin	28 (4.2)	1 (1.3)	4 (5.7)	4 (4.9)	2 (8)	0.57
Creatinine, mg/dL	0.8 [0.7-1.2]	0.9 [0.8-1.1]	0.9 [0.7-1.3]	1 [0.8-1.1]	0.9 [0.7-1.2]	0.92
Hemoglobin, mg/dL	10.2 [9.7-11.9]	10.1 [8.6-12.1]	10.3 [9-13.6]	11.8 [10-13.6]	12.1 [9-14.6]	0.45
EuroScore II, %	2.3 [1.5-6-8]	1.8 [1.1-3.3]	2 [1.2-3.4]	2 [1.3-6.9]	4 [1.8-8.3]	0.003
CPB time, min	120 [100-140]	114 [103-150]	117 [93-163]	124 [97-152]	165 [105-223]	0.0001
Emergency surgery	205 (30.7)	21 (28)	24 (34)	34 (41.4)	10 (40)	0.26
Stroke	5 (0.8)	0	0	3 (3.7)	1 (4)	0.03
AKI	44 (6.6)	6 (8)	9 (12.9)	8 (9.8)	5 (20)	0.05
UCI LOS, days	6 [3-8]	4 [2-6]	5 [3-6]	5 [3-11]	4 [2-11]	0.02
HLOS, days	30 [23-35]	23 [15-29]	29 [16-36]	31 [15-44]	28 [18-36]	0.006
30-day Mortality	39 (5.9)	5 (6.7)	8 (11.4)	13 (15.9)	9 (36)	0.0001

CRF: chronic renal failure; LVEF: left ventricular ejection fraction; CPB: cardiopulmonary bypass; AKI: acute kidney injury; ICU LOS: intensive care unit length of stay; HLOS: hospital length of stay. Data presented as median [interquartile range] for continuous variables and counts (percentages) for categorical variables.

Table 4. Multivariate regression analysis for 30-day mortality

	OR (95% IC)	p value
Bleeding class*	5.82 (2.22-15.26)	0.0001

*Adjusted for EuroScore II and cardiopulmonary bypass duration.

More multicenter studies are needed to validate this classification and even establish it as a quality parameter in patient care in cardiac surgery.

Conclusions

Most cardiac surgical patients have post-operative bleeding without a clinical consequence. But for those with severe to massive bleeding, it can be catastrophic. We found that the higher the degree in UDPB was associated with higher mortality independently in our hospital population. We propose to use the UDPB for improving bleeding management and minimize transfusion in cardiac surgery patients; it can also serve as a measure for institutional quality improvement.

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 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

1. Cobain TJ, Vamvakas EC, Wells A, Titlestad K. A survey of the demographics of blood use. *Transfus Med.* 2007;17:1-15.
2. Christensen MC, Dziewior F, Kempel A, von Heymann C. Increased chest tube drainage is independently associated with adverse outcome after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;46:46-51.
3. Christensen MC, Krapf S, Kempel A, von Heymann C. Costs of excessive postoperative hemorrhage in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138:687-93.
4. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Loop FD, et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med.* 2006;34:1608-16.

5. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SI, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation*. 2007;116:2544-52.
6. Mehran R, Rao S, Bhatt D, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardize bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the bleeding academic research consortium. *Circulation*. 2011;123:2736-47.
7. Unsworth-White MJ, Herriot A, Valencia O, Poloniecki J, Smith EE, Murday AJ, et al. Resternotomy for bleeding after cardiac operation: a marker for increased morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg*. 1995;59:664-7.
8. Karthik S, Grayson AD, McCarron EE, Pullan DM, Desmond MJ. Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: risk factors, outcomes and the time delay. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:837-4.
9. Arévalo-Espinoza S, Izaguirre-Ávila R, Herrera-Alarcón V, Cerón-Díaz U, Bucio-Reta E, Ruiz-Goytortua M. Hemorragia mayor de lo habitual. *Arch Cardiol Mex*. 2011;81:24-9.
10. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Beattie WS, Abdelnaem E, McCluskey SA, et al. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion*. 2004;44:1453-62.
11. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS, Callum JL, Cheng D, Dupuis JY, et al. Reducing Bleeding in Cardiac Surgery Research Group. Variability and predictability of large-volume red blood cell transfusion in cardiac surgery: a multicenter study. *Transfusion*. 2007;47:2081-8.
12. Ranucci M, Arosen S, Dietrich W, Dyke CM, Hofmann A, Karkouti K, et al. Patient blood management during cardiac surgery: do we have enough evidence for clinical practice? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142:249.e1-32.
13. Ranucci M, Baryshnikova E, Castelvécchio S, Pelissero G. Major bleeding, transfusions, and anemia: the deadly triad of cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2013;96:478-85.
14. Dyke C, Aronson S, Dietrich W, Hofmann A, Karkouti K, Levi M, et al. Universal definition of perioperative bleeding in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147:1458-63.
15. Colson PH, Gaudard P, Fellahi JL, Bertet H, Faucanie M, Amour J, et al. Active bleeding after cardiac surgery: a prospective observational multicenter study. *PLoS One*. 2016;11:e0162396.

Tratamiento con radiofrecuencia de la tormenta eléctrica: evolución y seguimiento

Radiofrequency treatment for electrical storm: evolution and monitoring

Pablo M. Ruiz-Hernández^{1,2,3}, Felipe Atienza^{1,3*}, Leonel Díaz-González^{1,3}, Gerard Loughlin^{1,3},
Esteban G. Torrecilla^{1,2,3}, Pablo Ávila^{1,3}, Tomás Datino^{1,3}, Ángel Arenal^{1,3} y
Francisco Fernández-Avilés^{1,2,3}

¹Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón; ²Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España

Resumen

Introducción y objetivos: La tormenta eléctrica (TE) se caracteriza por episodios repetidos de taquicardia ventricular o fibrilación ventricular relacionados con mal pronóstico a corto y largo plazos. El objetivo fue evaluar la prevalencia, resultados y supervivencia de los pacientes sometidos a tratamiento intervencionista por TE en un centro de referencia. **Métodos:** Estudio unicéntrico, observacional y retrospectivo. Se revisaron los procedimientos de ablación por TE y se evaluaron las características basales de los pacientes, tipo de procedimiento, mortalidad total, recurrencia de arritmia, mortalidad cardiovascular y necesidad de trasplante. **Resultados:** Desde enero de 2009 hasta diciembre de 2016 se realizaron 67 procedimientos (38% de complejos: 19% de ablación endoepicárdica, 7.5% de crioablación epicárdica quirúrgica, 3% de simpatectomía, 3% de inyección coronaria con alcohol; 6% de apoyo con oxigenación con membrana extracorpórea) en 41 pacientes (61% de causa isquémica) por TE. La mortalidad intraprocedimiento fue del 1.5%. La mediana de seguimiento fue de 23.5 meses (RIQ, 14.2-52.7). Tras el primer ingreso por TE (uno o varios procedimientos), la mortalidad a un año fue de 9.8%. La incidencia acumulada de trasplante cardíaco por TE fue de 2.4%. En el análisis multivariado, el riesgo de recurrencias arritmicas o muerte por cualquier causa fue significativamente mayor en pacientes con arritmias clínicas inducibles (HR, 9.03; p = 0.017). **Conclusiones:** El tratamiento de pacientes con TE, instituido en un centro de referencia y con experiencia, se relacionó con una tasa baja de recurrencia y supervivencia elevada, con una tasa de trasplante cardíaco por TE muy baja. Ante una recurrencia temprana es recomendable practicar un nuevo procedimiento durante el ingreso.

Palabras clave: Tormenta eléctrica. Ablación con catéter. Taquicardia ventricular. Fibrilación ventricular.

Abstract

Introduction and objective: Electrical storm (ES) is characterized by repeated episodes of ventricular tachycardia or ventricular fibrillation, with poor short and long term prognosis. Our objective was to evaluate the prevalence, results of

Correspondencia:

*Felipe Atienza
E-mail: fatienza@secardiologia.es

Fecha de recepción: 17-09-2019
Fecha de aceptación: 26-02-2020
DOI: 10.24875/ACM.20000345

Disponible en internet: 23-12-2020
Arch Cardiol Mex. 2020;90(4):379-388
www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2020 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/>).

*interventional treatment and survival of patients undergoing interventional treatment for ES in our center. **Methods:** Retrospective, unicentric and observational study. ES ablation procedures were revised and data regarding baseline characteristics of the patients, type of procedure, total mortality, recurrence of arrhythmia, cardiovascular mortality and the need for transplantation were evaluated. **Results:** From January 2009 to December 2016, 67 procedures (38% complex procedures: 19% epicardial ablation, 7.5% surgical epicardial cryoablation, 3% sympatectomy, 3% coronary alcohol injection, 6% extracorporeal membrane oxygenation support) were performed in 41 patients (61% Ischemic etiology) due to ES. Intraprocedural mortality was 1.5%. The median follow-up was 23.5 months (IQR [14.2-52.7]). After the first admission for ES (one or several procedures), 1-year mortality was 9.8%. The cumulative incidence of cardiac transplantation was 2.4%. The risk of arrhythmic recurrences or death was significantly higher in patients with inducible clinical arrhythmias after ablation (HR: 9.03, $p = 0.017$). **Conclusions:** The treatment of patients with ES, performed in a reference center, allows obtaining good rates of recurrence and survival, with very low rates of cardiac transplantation for ES. In the presence of an early recurrence, it is advisable to perform a new procedure during admission.*

Key words: Electrical storm. Catheter ablation. Ventricular tachycardia. Ventricular fibrillation.

Introducción

La tormenta eléctrica (TE) es un cuadro clínico caracterizado por episodios repetidos de taquicardia ventricular (TV) o fibrilación ventricular (FV) que requiere tres o más intervenciones en 24 horas para su terminación¹. Se observa en un 10% de los pacientes evaluados por descargas del desfibrilador automático implantable (DAI)² y hasta en 4% de los pacientes con DAI en prevención primaria de origen isquémico³. El pronóstico es muy adverso a corto y largo plazo, con evidencia de aumento de mortalidad, trasplante cardíaco y hospitalización, además de acompañarse de una tasa elevada de recurrencia de arritmias ventriculares⁴⁻⁶. En pacientes con TE resistente al tratamiento médico óptimo y apoyo hemodinámico, la ablación con catéter por radiofrecuencia es el tratamiento de elección⁷⁻¹² y se considera una emergencia electrofisiológica^{4,8}. Las guías de práctica clínica recomiendan remitir a estos pacientes a centros especializados de forma temprana para su atención^{7,9,10}.

La experiencia publicada hasta la fecha es muy escasa, centrada en la ablación con radiofrecuencia, y ninguna serie ha evaluado el tratamiento intervencionista integral de la TE^{11,13}. El objetivo de este estudio fue evaluar la prevalencia, los resultados del tratamiento invasivo multimodal y los resultados a corto y largo plazos de los pacientes con TE resistente al tratamiento farmacológico en un centro de referencia.

Métodos

Pacientes

Se revisó a todos los pacientes sometidos al menos a un procedimiento terapéutico de ablación por TE en el centro de los autores, entre el 1 de enero del 2009

y el 31 de diciembre de 2016. Todos los enfermos ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiológicos, donde se efectuaron el control de los factores precipitantes, la vigilancia continua, la reprogramación del DAI y el tratamiento hemodinámico avanzado, incluidos el balón de contrapulsación o la implantación del sistema de asistencia mediante oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Los pacientes recibieron tratamiento mediante sedación, administración de antiarrítmicos, bloqueo simpático farmacológico o intubación orotraqueal. Ante la falta de respuesta al tratamiento médico se solicitaron un estudio electrofisiológico u otras medidas invasivas. Sólo se incluyó en este estudio a los pacientes que fueron objeto de al menos un procedimiento terapéutico invasivo dirigido a eliminar la arritmia. El estudio tuvo aprobación del Comité Ético de Investigación con medicamentos del propio centro.

Procedimientos de intervencionismo cardiovascular

Se revisaron todos los procedimientos terapéuticos realizados en pacientes por una TE. Estos procedimientos incluyeron estudios electrofisiológicos de ablación con catéter por radiofrecuencia (vía endocárdica, epicárdica o mixta), crioablación epicárdica mediante abordaje quirúrgico, simpatectomía, ablación con inyección de alcohol en una rama coronaria o trasplante cardíaco. Todos los procedimientos de ablación con catéter por radiofrecuencia se llevaron a cabo mediante catéter de punta irrigada y sistemas de navegación electroanatómica CARTO® o EnSite-NavX®; el acceso (endocárdico/epicárdico) y la forma de ablación (abordaje de TV clínicas: técnica común¹² o ablación de sustrato¹³) los eligió el operador según su criterio y

las características del paciente. La decisión para realizar el procedimiento con asistencia ventricular mediante ECMO se tomó tras considerar la situación clínica del enfermo y de acuerdo con el equipo de la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiológicos.

El seguimiento de los pacientes se efectuó al primer, tercer y sexto meses y a continuación con seguimiento semestral. Se revisaron las historias clínicas y en los individuos procedentes de otros centros se recabó la información necesaria mediante contacto personal con los pacientes o médicos de referencia.

Variables de estudio

Como variable principal se consideró la combinación de la recurrencia de la arritmia ventricular o la muerte por cualquier causa. Como variables secundarias se analizaron la recurrencia de TE, recurrencia de arritmia ventricular (TV/FV), la muerte por cualquier causa, la muerte cardiovascular y la necesidad de trasplante por TE. Se analizó la eficacia del procedimiento a largo plazo según los resultados de la prueba de inducibilidad de TV/FV posterior a la ablación: ausencia de arritmias inducibles (grupo A), inducción de arritmias no clínicas (grupo B), inducción de arritmias clínicas (grupo C), y falta de realización de la prueba de inducibilidad posterior a ablación (grupo D).

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron como número y porcentaje, y las variables continuas como media $\pm$ desviación estándar. Para las comparaciones entre variables categóricas se emplearon las pruebas de la χ^2 cuadrada o la de Fisher. La comparación entre variables cuantitativas se llevó a cabo mediante t de Student. El análisis de la supervivencia, la supervivencia libre de recurrencia y su combinada se realizó mediante la prueba de Kaplan-Meier. Se empleó la prueba *log-rank* para las comparaciones de supervivencia. Para el análisis multivariado de riesgo de episodios adversos se recurrió a la prueba de Cox. El análisis estadístico se efectuó con SPSS 18.0 y programa R, versión 3.3.1. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Entre enero de 2009 y diciembre de 2016 se llevó a cabo en este centro un total de 67 procedimientos terapéuticos por TE en 41 pacientes (1.63 procedimientos/

Tabla 1. Características basales

	n = 41
Sexo masculino n (%)	36 (87.8)
NYHA previa, n (%)	I: 22 (53.6%) II: 15 (36.5%) III: 3 (7.3%) IV: 0 (0%) Sin datos: 1
Edad (media $\pm$ DT)	61.1 $\pm$ 16.2
Causas, n (%)	Isquémica 25 (61) No isquémica 15 (36.6) MCA 3 (7.3) MCH 1 (2.4) MCD 11 (26.8) Sin cardiopatía estructural 1 (2.4)
FEVI (mediana, IQR)	36 (20-45)
FEVI conservada ($\geq 50\%$), n (%)	3 (7.3)
Pacientes con procedimientos de ablación de TV previos, n (%)	19 (46.3)

NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; FEVI: fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; IQR: intervalo intercuartílico; TV: taquicardia ventricular; MCA: miocardiopatía arritmogénica; MCH: miocardiopatía hipertrófica; MCD: miocardiopatía dilatada.

paciente). Treinta y seis casos (87.8%) correspondieron a hombres, con una edad media de 61.1 $\pm$ 16.2 años y 25 individuos (61%) presentaban causas isquémicas. La FEVI media fue del 34.2 $\pm$ 13 %, con 3 pacientes (7.3%) con FEVI $> 50\%$ y 22 (53.6%) sin limitación previa de la clase funcional (media CF-NYHA: 1.49 $\pm$ 0.7). Hasta 19 sujetos (46.3%) se habían sometido al menos a un procedimiento de ablación con radiofrecuencia antes del primer procedimiento por TE (Tabla 1). Se excluyó a los pacientes con intoxicación farmacológica, alteraciones electrolíticas graves o isquemia aguda no resuelta. En 23 pacientes (56.1%) se efectuó una coronariografía en las 48 horas anteriores a su primer procedimiento terapéutico.

Se practicaron 67 intervenciones terapéuticas, de las cuales 45 (62.2%) fueron ablaciones endocárdicas, 6 (9%) epicárdicas, 7 (10.4%) procedimientos de ablación endocárdica-epicárdica, 5 (7.5%) crioablación epicárdica con acceso quirúrgico, 2 (3%) simpatectomías y 2 (3%) ablaciones mediante inyección coronaria de alcohol. La tabla 2 muestra la eficacia aguda de los distintos procedimientos y las recurrencias de TE a largo plazo tras estos procedimientos.

Tabla 2. Tipos de procedimientos

	Procedimientos	Éxito agudo*	Éxito crónico**
Ablación endocárdica	45	34 (75.5%)	22 (48.9%)
Ablación epicárdica	6	6 (100%)	2 (33.3%)
Ablación endocárdica-epicárdica	7	6 (85.7%)	5 (71.4%)
Simpatectomía	2	1 (50%)	1 (50%)
Alcohol	2	1 (50%)	1 (50%)
Crioablación quirúrgica	5	4 (80%)	2 (40%)
Total	67	52 (77.6%)	33 (49.2%)

*Ausencia de arritmia clínica al finalizar el procedimiento.

**Ausencia de arritmia clínica durante el seguimiento.

Al llegar al Laboratorio de Electrofisiología se identificó la presencia de arritmia clínica espontánea en 18 (43.9%) de los procedimientos (Tabla 3). No hubo diferencias significativas en la eficacia aguda del procedimiento en pacientes con arritmia clínica espontánea (14/18 pacientes, 77.8%) y aquellos sin arritmia durante la ablación (20/23 pacientes, 87%). Se empleó una ablación común en 13 (20.6%), sin incluir cuatro procedimientos de simpatectomía y ablación con alcohol, y una ablación de sustrato en 50 (79.4%). En el primer caso, el ciclo medio de la taquicardia clínica espontánea o inducida fue de 370.2 ± 60.3 ms (mediana, 360 ms; IQR, 320-410). Un paciente falleció en 2014 durante el estudio electrofisiológico por hipotensión progresiva y choque resistente (1/67, primer y único procedimiento practicado en ese paciente; Tabla 1, material complementario). En el año 2015 se inició la implantación de un programa de ECMO para la ablación de TE en este centro y se efectuaron cuatro procedimientos (4/23, 17.4% en esos años) con apoyo de ECMO intraprocedimiento, tres durante la ablación endocárdica y uno endocárdico-epicárdico. En estos cuatro casos, el sistema ECMO permitió llevar a cabo el procedimiento con adecuada estabilidad hemodinámica. Las simpatectomías (n = 2) se efectuaron mediante punción percutánea y aplicación de anestésico sobre el ganglio estrellado, con una eficacia aguda del 50%. Los procedimientos de ablación con alcohol (n = 2) se realizaron en pacientes con miocardiopatía no isquémica, con arritmia ventricular de origen septal a nivel

Tabla 3. Características del procedimiento

Procedimientos en TE por paciente	1 = 28 (68.3) 2 = 6 (14.6) 3 = 4 (9.7) 4 = 1 (2.4) 5 = 1 (2.4) 6 = 1 (2.4)
Coronariografía 48 h previas	28 (42.8%)
Arritmia clínica espontánea al inicio del primer procedimiento	18 (43.9%)
Ciclo TV (ms) en el primer procedimiento –(media, DT) –(mediana; IQR; intervalo)	370.2 ± 60.3 ms 360 ms; 320-410; 280-500
Procedimientos endocárdicos por paciente	1 = 25 (61) 2 = 10 (24.4) 3 = 1 (2.4) 4 = 1 (2.4)
Procedimientos epicárdicos por paciente	1 = 11 (26.8) 2 = 1 (2.4)
Procedimientos quirúrgicos por paciente	1 = 5 (12.2)
Procedimientos por extrasístoles ventriculares que induce FV por paciente	1 = 4 (9.7) 2 = 2 (4.9)
Ventrículo tratado	Izquierdo: 60 (89.5) Derecho: 6 (8.9) Ambos: 1 (1.5)
Ablación –Común –Sustrato	13 (20.6)* 50 (79.4)*
ECMP	4 (6)
Éxito agudo del primer procedimiento	34 (82.9)
Mortalidad	1 (1.5)
Complicaciones	1 Ictus (1.5)
Inducibilidad al final del estudio**, n (%)	Grupo A (ninguna): 22 (37.3%) Grupo B (no clínicas): 9 (15.2%) Grupo C (clínicas): 6 (10.2%) Grupo D (no evaluado): 22 (37.3%)

Número (%); media $\pm$ DE.

*Excluidos en el porcentaje de cuatro procedimientos (dos simpatectomías y dos ablaciones con alcohol).

**Se excluye FV inducida por extrasístoles.

de la porción más superior del ventrículo izquierdo (*summit*) y tabique interventricular alto, en pacientes con intento previo ineficaz de ablación por radiofrecuencia, y con una rama coronaria apropiada para su oclusión, con una eficacia aguda del 50%. De los 41

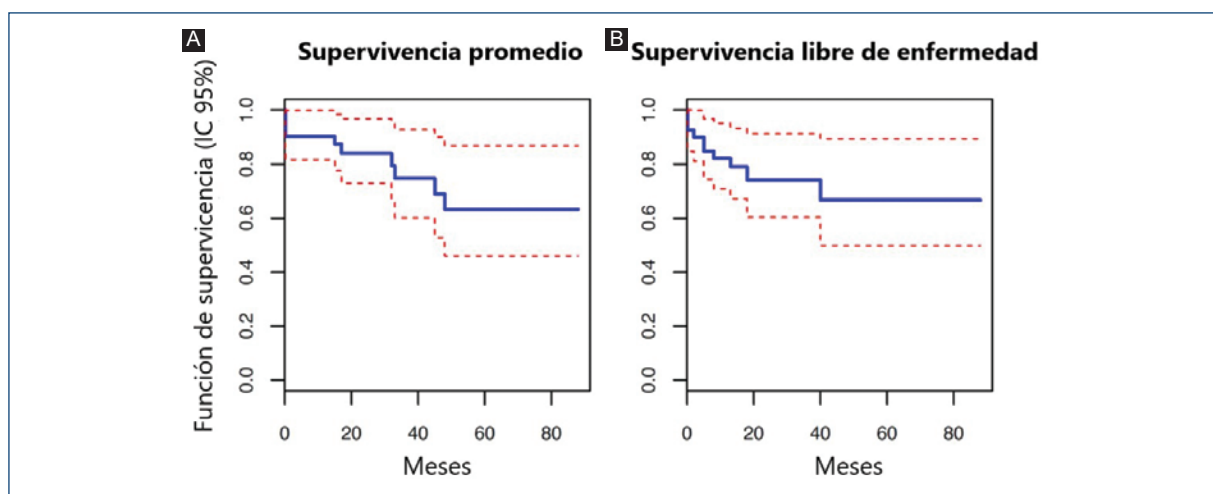


Figura 1. A: Curva de supervivencia. **B:** Supervivencia libre de recurrencia tras primer ingreso por tormenta eléctrica.

pacientes, 14 (34.1%) presentaron recurrencia de arritmia ventricular tras el primer procedimiento durante el ingreso y, luego de los tratamientos adicionales, 57% de ellos (8 pacientes) no mostró recurrencias después del primer ingreso (Fig. 1B).

Durante el período estudiado (8 años) se completaron 1,290 meses de seguimiento en el total de pacientes (mediana: 24 meses; RIQ, 14.5-52.5). El tiempo medio de supervivencia tras el primer ingreso por TE fue de 65 ± 6.1 meses (IC95%, 53.1-76.8; Fig. 1A). Luego del primer ingreso por TE (uno o varios procedimientos), la mortalidad a un año fue del 9.8%. La mortalidad al final del seguimiento fue del 24.4% (10/41): 6 pacientes (60%) por muerte cardiovascular, 4 de ellos durante el ingreso: un caso de choque cardiogénico durante el procedimiento de ablación, dos recurrencias de TE durante la primera semana después del procedimiento en pacientes no elegibles para trasplante cardíaco (por edad y comorbilidad) con reintervenciones fallidas, y un paciente por sepsis diferida previamente sometido a ablación bajo asistencia de ECMO (Tabla 1, material complementario). Los casos de mortalidad cardiovascular tardía ($n = 2$) se debieron a insuficiencia cardíaca terminal. Cuatro sujetos fallecieron por causa no cardíaca: uno por choque séptico, uno por neumonía complicada, uno por choque distributivo en un contexto de colitis isquémica, y uno por muerte no súbita por causa desconocida. Durante el seguimiento, un individuo requirió trasplante cardíaco por recurrencia de TE sin respuesta al tratamiento (2.4%). Se evaluó la inducibilidad de TV/FV al final de la primera intervención en 25 pacientes (61%): 2 (8%)

presentaron arritmias clínicas (grupo C, sin éxito), 6 (24%) arritmias no clínicas (grupo B, éxito parcial) y 17 (68%) no experimentaron arritmias inducibles (grupo A, éxito completo); en 16 sujetos no se evaluó la inducibilidad al final del primer procedimiento por TE, sin incluir a aquellos con FV inducida por extrasístoles o mala situación clínica (grupo D). En el análisis multivariado, sólo la inducibilidad de las arritmias clínicas fue predictor de muerte o recurrencia de arritmias (HR, 9.034; IC95%, 1.49-54.78; $p = 0.017$), luego del primer procedimiento terapéutico por TE (Tabla 4). No se observaron diferencias significativas en cuanto al riesgo de muerte o recurrencia de TV/FV, en función de la clase funcional anterior al episodio ($\log\text{-rank} = 0.461$) o la clase funcional de la NYHA. Después del primer ingreso, los pacientes con una causa isquémica, en comparación con la no isquémica, mostraron una tendencia no significativa a una mayor mortalidad por cualquier causa (52 meses [IC95%, 36.9-67.2 vs. 77.5 meses; IC95%, 64-90.⁹; $p = 0.08$; Fig. 1, material suplementario). Análisis multivariado: HR = 16.34, $p = 0.055$, tabla 4.

La figura 2A muestra la supervivencia libre de recurrencia de TV/FV en el seguimiento (grupo A [éxito completo]: 80 ± 7.3 meses; grupo B [éxito parcial]: 54.8 ± 15.1 meses; grupo C [sin éxito]: 4 ± 3.9 meses; grupo D [sin prueba]: 46.6 ± 9.5 meses). La supervivencia libre de recurrencia de TV/FV en el grupo C fue significativamente menor que en los demás grupos en conjunto ($p = 0.003$), y en comparación con los grupos A ($p = 0.001$) y D ($p = 0.01$). El resto de comparaciones intergrupales, incluido el grupo C contra el grupo B

Tabla 4. Predictores de mortalidad o recurrencia de TE tras el primer procedimiento de ablación

a) Análisis univariado									
	Recurrencia o muerte			Recurrencia			Mortalidad		
	RR	IC [5%, 95%]	Valor de p	RR	IC [5%, 95%]	Valor de p	RR	IC [5%, 95%]	Valor de p
Sexo masculino	1.18	[0.26, 5.24]	0.826	0.643	[0.081, 5.095]	0.676	0.641	[0.081, 5.07]	0.673
Edad (por año)	1.009	[0.976, 1.042]	0.601	0.989	[0.954, 1.026]	0.562	1.047	[0.992, 1.104]	0.093
Clase funcional $\geq$ III vs. $\leq$ II	1.722	[0.379, 7.827]	0.482	1.26	[0.157, 10.12]	0.828	1.211	[0.153, 9.605]	0.856
Causa isquémica vs. no isquémica	0.819	[0.289, 2.319]	0.707	0.522	[0.146, 1.864]	0.316	3.611	[0.756, 17.258]	0.108
FEVI (%)	1.012	[0.974, 1.152]	0.533	1.021	[0.974, 1.071]	0.386	0.977	[0.931, 1.026]	0.358
Ciclo TV (ms)	1.003	[0.994, 1.012]	0.519	1.005	[0.994, 1.016]	0.38	1.003	[0.991, 1.015]	0.596
Arritmia espontánea EEf #1	0.603	[0.24, 1.52]	0.284	0.485	[0.125, 1.877]	0.297	0.585	[0.165, 2.077]	0.407
EV que genera FV*	0.812	[0.182, 3.62]	0.785	1.175	[0.148, 9.315]	0.878	0.426	[0.088, 2.058]	0.288
Abl._sustrato vs. común	2.752	[0.616, 12.298]	0.185	1.589	[0.333, 7.577]	0.561	3.654	[0.459, 29.111]	0.221
Inducibilidad de arritmia clínica	9.034	[1.49, 54.783]	0.017	14.239	[1.927, 102.83]	0.008	6.167	[1.107, 34.347]	0.038
Realización de prueba de inducibilidad	1.117	[0.395, 3.156]	0.835	1.599	[0.461, 5.549]	0.46	0.672	[0.173, 2.609]	0.566
b) Análisis multivariado									
	Recurrencia o muerte			Recurrencia			Mortalidad		
	RR	IC [5%, 95%]	Valor de p	RR	IC [5%, 95%]	Valor de p	RR	IC [5%, 95%]	Valor de p
Causa isquémica vs. no isquémica							16.34	[0.94 - 283.22]	0.055
Inducibilidad Arritmia clínica	9.03	[1.49 - 54.78]	0.017	14.24	[1.19 - 102.83]	0.008	28.24	[2.38 - 333.45]	0.008

FEVI: fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; EEf #1: primer estudio electrofisiológico por tormenta eléctrica; EV: extrasístole ventricular; FV: fibrilación ventricular. Abl.: ablación.

($p = 0.15$), no alcanzó significación estadística. La recurrencia de TV/FV (Fig. 2B) en pacientes con arritmias inducibles (grupo C) fue significativamente mayor que en el resto de los grupos ($p < 0.05$ para todas las comparaciones) y, además, estadísticamente superior en el grupo D respecto del grupo A ($p = 0.01$). Las demás comparaciones intergrupales, incluido el grupo A contra el grupo B ($p = 0.061$), no alcanzaron significación estadística. La mortalidad por cualquier causa (Fig. 2C) fue significativamente mayor en el grupo C que en el resto de los grupos en conjunto ($p = 0.017$), pero no en comparaciones intergrupales (C vs. A, $p = 0.069$; C vs. B, $p = 0.118$; C vs. D = 0.058). Las otras

comparaciones no mostraron significación estadística. No hubo diferencias entre grupos respecto del tiempo hasta la mortalidad cardiovascular (Fig. 2D, $p > 0.05$ para todas las comparaciones).

Discusión

Este estudio muestra que el tratamiento de los pacientes con TE resistente al tratamiento farmacológico habitual, instituido en un centro de referencia y alto volumen, y basado en el uso de la ablación con radiofrecuencia y distintos tratamientos invasivos, permite obtener favorables tasas de episodios en el

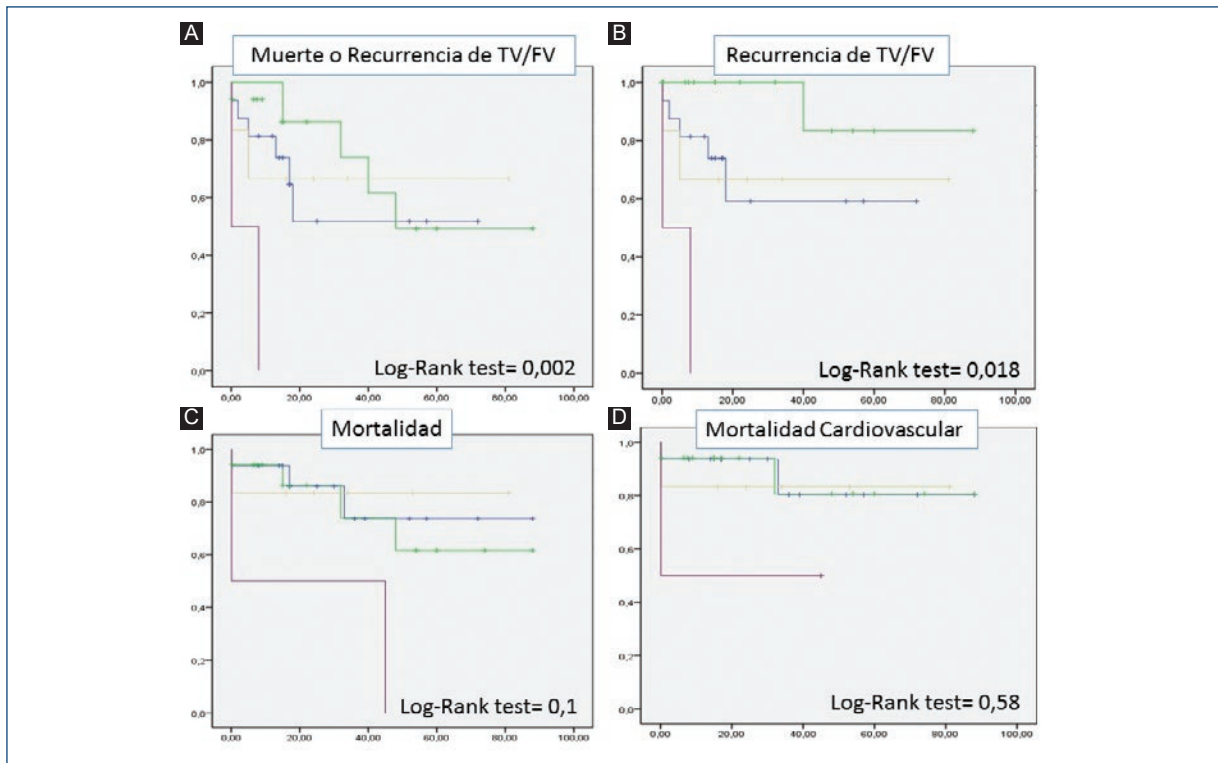


Figura 2. Supervivencia libre de recurrencia o muerte por cualquier causa o cardiovascular, en relación con la inducibilidad de arritmias al final del primer procedimiento. Grupo A (verde): ausencia de arritmias inducibles; grupo B (marrón): inducibilidad de arritmias no clínicas; grupo C (violeta): inducibilidad de arritmias clínicas; grupo D (azul): inducibilidad no evaluada. Se muestra el valor estadístico de *log-rank* global de inducibilidad para cada episodio evaluado.

seguimiento, en comparación con las publicadas en fecha reciente^{10,14}. Este estudio confirma la necesidad de indicar un tratamiento invasivo y global, que de forma escalonada incluya distintos abordajes terapéuticos de la TE y utilice fuentes de energía alternativas, accesos endoepicárdicos o quirúrgicos, así como técnicas antiarrítmicas complejas y especializadas, como la ablación simpática o con alcohol^{15,16}. Por último, este estudio apoya la utilidad de los sistemas de asistencia ventricular para la atención de pacientes con TE y deterioro hemodinámico para efectuar el procedimiento con éxito¹⁷. Todo ello ha permitido mejorar las cifras de supervivencia sin recurrencias arrítmicas dentro de un tratamiento muy especializado, con la participación de distintos profesionales y especialistas.

Pronóstico del tratamiento intervencionista de la TE

La tormenta eléctrica es una emergencia electrofisiológica vital, definida por la presencia de tres

o más episodios de TV o FV en 24 horas, representa 10 a 30% de los casos de ablación de TV/FV y se relaciona con un incremento significativo de la mortalidad¹⁻⁶. La ablación con catéter reduce las descargas por TV/FV y la mortalidad y prolonga la supervivencia¹⁸.

La TE es una situación clínica extremadamente compleja debido a la interacción de los efectos de la crisis de inestabilidad eléctrica, las descargas múltiples del desfibrilador y la situación de insuficiencia cardíaca avanzada, en la cual la ablación con frecuencia no se realiza o se consideraba una maniobra de rescate como transición a un trasplante cardíaco^{4,11,19}. Los primeros estudios publicados mostraron que la ablación de la TE interrumpe la inestabilidad arrítmica en una elevada proporción de casos; empero, debido al limitado tamaño de los estudios y a la gravedad de la situación clínica de los pacientes, no fue posible demostrar una mejora significativa de la supervivencia global en comparación con la TE tratada de forma no invasiva^{14,20}. Sin embargo, estudios de grupos con gran volumen y el reciente registro multicéntrico

internacional de ablación de TV demuestran que la ablación de TE incrementa la supervivencia a largo plazo, casi de 90% al año en pacientes con ablación eficaz^{10,14}. Este estudio registró una supervivencia al año del 90.2% y una supervivencia global libre de recurrencias de TV/FV tras el primer ingreso del 85%. A pesar de la complejidad de los procedimientos realizados (38% de ablaciones complejas) y las necesidades de apoyo con ECMO, la mortalidad temprana (9.7%) y la incidencia de complicaciones periprocedimiento (2.4%) mostraron cifras similares a las de los estudios recientes^{5,20}. Por otra parte, sólo hubo un paciente con indicación de trasplante cardíaco por TE (1/126 trasplantes cardíacos, 0.79%) durante el período analizado. Estos datos sugieren que la práctica de la intervención en centros de alto volumen reduce de manera muy significativa la necesidad de practicar trasplantes cardíacos de forma urgente en pacientes con TE. Estos datos concuerdan con la reciente actualización de los criterios de los pacientes elegibles para trasplante cardíaco urgente que la ONT estableció en fecha reciente²¹.

Predictores de recurrencia de TV y mortalidad a largo plazo

La persistencia de arritmias clínicas luego del procedimiento terapéutico demostró ser un factor de mal pronóstico significativo en relación con la recurrencia de arritmia y la mortalidad. Los pacientes sin arritmias clínicas inducibles no presentaron una tasa de recurrencias arrítmicas estadísticamente diferentes respecto de aquéllos con arritmias no clínicas inducibles tras el procedimiento. Por el contrario, en el estudio de Carbucicchio, et al., la ausencia de inducibilidad de cualquier arritmia ventricular se vinculó con menor tasa de recurrencias de arritmias ventriculares que la persistencia de inducibilidad de arritmias no clínicas¹⁴. No obstante, en la serie del estudio multicéntrico internacional de TV, y en consonancia con los resultados de este estudio, sólo la persistencia de arritmias clínicas inducibles o la falta de la prueba de inducibilidad se acompañaron de mayor tasa de recurrencia de arritmias ventriculares¹⁰. La utilidad de practicar la ablación continuada hasta eliminar la inducibilidad de cualquier tipo de arritmia prolonga la duración del procedimiento e incrementa el tiempo de radiofrecuencia y el número de desfibrilaciones, lo que podría comprometer la seguridad del paciente a corto plazo²²⁻²⁴. En este mismo sentido, estos datos sugieren que la ablación común podría suministrar mejores tasas de recurrencia y

mortalidad en comparación con la ablación de sustrato. Sin embargo, en el contexto específico de una causa isquémica de TE, se ha publicado un estudio no aleatorizado y multicéntrico que muestra una reducción de la recurrencias de TV/FV (53% vs. 81%) con una ablación de sustrato extensa endocárdica-epicárdica frente a la ablación regular de sustrato²⁵, sin encontrar diferencias en la mortalidad global. La ablación de sustrato, que por definición afecta a una mayor cantidad de tejido, podría acentuar el deterioro funcional en pacientes que ya se encuentran en una situación crítica con grave deterioro de la función ventricular y afectación clínica. Por todo ello, en este contexto de TE todavía existen dudas acerca de la necesidad de practicar ablaciones muy extensas que requieran la completa eliminación de todo el sustrato arrítmico necesario para mantener cualquier tipo de arritmia ventricular. Por último, ningún otro factor relacionado con la ablación modificó el pronóstico en la incidencia de recurrencias o mortalidad a largo plazo, como la presencia espontánea de la arritmia clínica durante la ablación^{20,26}.

Ablación de la TE y resultados inmediatos

La ablación con radiofrecuencia con apoyo del sistema de navegación fue la técnica de ablación elegida de manera inicial en todos los pacientes. Aunque la taquicardia ventricular monomórfica fue la situación clínica más prevalente, la variabilidad en las morfologías de TV y la tolerancia hemodinámica exigieron la utilización de medidas avanzadas de mapeo y ablación, así como sistemas de apoyo hemodinámico. Un equipo multidisciplinario condujo los estudios e individualizó las decisiones de acuerdo con la situación basal del paciente, sus preferencias, y la opinión de los profesionales del equipo asistencial. La ablación se llevó a cabo de forma secuencial y la práctica de un procedimiento endocárdico, epicárdico, crioablación epicárdica vía quirúrgica, ablación con alcohol o simpatectomía se decidió en función de la situación clínica, los hallazgos de las técnicas de imagen y los resultados del procedimiento inicial^{15,16,27}. En un 32% se consideró necesaria la repetición de procedimientos de ablación y en 33% se recurrió a aproximaciones terapéuticas no endocárdicas, con buenos resultados (82% de éxito agudo), luego de considerar que se trataba de pacientes con procedimientos previos fallidos de ablación endocárdica. En consecuencia, estos datos permiten recomendar una vigilancia especializada y estricta después del procedimiento de ablación y

repetir el procedimiento de ablación, de acuerdo con todas las técnicas disponibles, ante una recurrencia de TE luego del primer procedimiento.

El uso de ECMO en esta serie es todavía limitado, pero creciente. El papel del apoyo circulatorio en procedimientos con arritmias recidivantes mejora la seguridad y la eficacia del procedimiento, lo que hace posible procedimientos de ablación eficaz y segura en enfermos con arritmias hemodinámicamente¹⁷ mal toleradas. La disponibilidad de tecnología avanzada y la experiencia¹⁵ para la atención multidisciplinaria, sobre todo en relación con estas intervenciones complejas, es la clave de una asistencia integral y de excelencia para pacientes con tormenta eléctrica⁹. La experiencia inicial de los autores sustenta la utilización de sistemas de apoyo hemodinámico en pacientes clínicamente inestables, con TE y malas condiciones hemodinámicas, con una baja incidencia de complicaciones agudas (2.4%)²⁸.

Este estudio tiene algunas limitaciones. Se trata de un protocolo retrospectivo, por lo que algunas variables clínicas y resultados del procedimiento no están disponibles. El tratamiento antiarrítmico quedó a criterio de los médicos tratantes y tal vez influyó en la evolución clínica. Asimismo, en virtud de su diseño, el estudio muestra el avance de la tecnología disponible para el tratamiento invasivo de las arritmias y su evolución en el tiempo. La ablación no se aleatorizó, sino que se eligió a criterio del operador. Los resultados del análisis multivariado con amplios intervalos de confianza están influidos por el limitado tamaño de la muestra. Aunque se trata de una serie de casos de un centro único, está integrado por un grupo de profesionales estable, con los mismos criterios terapéuticos homogéneos, lo que representa una mayor solidez de los resultados obtenidos.

Como conclusión, el tratamiento de pacientes con TE, realizado en un centro de referencia y con experiencia, basado sobre todo en la ablación con radiofrecuencia, permite obtener unas tasas de recurrencia y supervivencia equivalentes a las publicadas en los centros de referencia internacionales en esta situación clínica, con tasas de trasplante cardíaco por TE muy bajas. El objetivo del procedimiento debe ser no inducir la arritmia clínica y, en caso de recurrencia temprana, es recomendable un nuevo procedimiento durante el ingreso.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de María Padilla, de la Organización Nacional de Trasplante (España) y del profesor Pedro Saavedra, del

Departamento de Matemáticas de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (España).

Financiamiento

Este estudio recibió financiamiento parcial de “Convocatoria de ayudas a la contratación de investigadores RIC 2014”, CIBERCV, Instituto de Investigación Carlos III. Becas PI13-01882, PI13-00903, PI14/00857, PI16/01123, PI17/01059, TEC2013-46067-R, DTS16/0160 and IJCI-2014- 22178); y fondos FEDER.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores tiene conflicto de intereses relacionado con el contenido del artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se ajustan a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y a 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. Hohnloser SH, Al-Khalidi HR, Pratt CM, Brum JM, Tatla DS, Tchou P, et al. Electrical storm in patients with an implantable defibrillator: Incidence, features, and preventive therapy: Insights from a randomized trial. *Eur Heart J*. 2006;27(24):3027-3032.
2. Verma A, Kilicaslan F, Marrouche NF, Minor S, Khan M, Wazni O, et al. Prevalence, predictors, and mortality significance of the causative arrhythmia in patients with electrical storm. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15(11):1265-1270.
3. Sesselberg HW, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Daubert JP, Andrews ML, et al. Ventricular arrhythmia storms in postinfarction patients with implantable defibrillators for primary prevention indications: a MADIT-II substudy. *Heart Rhythm* 2007;4(11):1395-402.
4. Bänsch D, Böcker D, Brunn J, Weber M, Breithardt G, Block M. Clusters of ventricular tachycardias signify impaired survival in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and implantable cardioverter defibrillators. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(2):566-73.
5. Santangeli P, Frankel DS, Tung R, Vaseghi M, Sauer WH, Tzou WS, et al. Early mortality after catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(17):2105-2115.
6. Guerra F, Shkoko M, Scappini L, Flori M, Capucci A. Role of electrical storm as a mortality and morbidity risk factor and its clinical predictors: a meta-analysis. *Europace* 2014;16(3):347-53.
7. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-867.

8. Hernández-Hernández JM, Datino T, Arenal Á, Núñez-García A, Fernández-Avilés F. Ventricular fibrillation, an emergency in electrophysiology. *Rev Esp Cardiol (Engl. ed)* 2012;65(5):482-3.
9. Gorenek B, Blomstrom Lundqvist C, Brugada Terradellas J, Camm AJ, Hindricks G, Huber K, et al. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: position paper from the joint EHRA, ACCA, and EAPCI task force. *Europace* 2014;16(11):1655-1673.
10. Vergara P, Tung R, Vaseghi M, Brombin C, Frankel DS, Di Biase L, et al. Successful ventricular tachycardia ablation in patients with electrical storm reduces recurrences and improves survival. *Heart Rhythm* 2018;15(1):48-55.
11. Cabrera AMM, Cordero AB, Rodríguez JA, Carmona JR, de Teresa Galván E. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with an implantable defibrillator. Long-term follow-up. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58(5):491-8.
12. El-Shalakany A, Hadjis T, Papageorgiou P, Monahan K, Epstein L, Josephson ME. Entrainment/mapping criteria for the prediction of termination of ventricular tachycardia by single radiofrequency lesion in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999;99(17):2283-9.
13. Ávila P, Arenal A. Substrate ablation of post-infarction ventricular tachycardias. *Rev Española Cardiol. (english ed.)* 2014;67(7):514-518.
14. Carbucicchio C, Santamaria M, Trevisi N, Maccabelli G, Giraldo F, Fasini G, et al. Catheter ablation for the treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillators: short- and long-term outcomes in a prospective single-center study. *Circulation* 2008;117(4):462-9.
15. Atienza F, Arenal A, Pérez-David E, Elizaga J, Ortuño JE, Ledesma-Carbayo MJ, et al. New diagnostic and therapeutic approaches to treat ventricular tachycardias originating at the summit of the left ventricle: role of merged hemodynamic-mri and alternative ablation sources. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6(6):e80-4.
16. García-Morán E, Sandín-Fuentes MG, Álvarez López JC, Duro-Aguado I, Urueña-Martínez N, Hernández-Luis C. Electrical storm secondary to acute myocardial infarction and heart failure treated with left stellate ganglion block. *Rev Esp Cardiol (engl. ed)* 2013;66(7):595-7.
17. Baratto F, Pappalardo F, Oloriz T, Bisceglia C, Vergara P, Silberbauer J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for hemodynamic support of ventricular tachycardia ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9(12):e004492.
18. Tung R, Vaseghi M, Frankel DS, Vergara P, Di Biase L, Nagashima K, et al. Freedom from recurrent ventricular tachycardia after catheter ablation is associated with improved survival in patients with structural heart disease: an International VT Ablation Center Collaborative Group study. *Heart Rhythm* 2015;12(9):1997-2007.
19. Izquierdo M, Ruiz-Granell R, Ferrero A, Martínez A, Sánchez-Gómez J, Bonanad C, et al. Ablation or conservative management of electrical storm due to monomorphic ventricular tachycardia: differences in outcome. *Europace* 2012;14(12):1734-9.
20. Peichl P, Cihák R, Kozeluhová M, Wichterle D, Vancura V, Kautzner J. Catheter ablation of arrhythmic storm triggered by monomorphic ectopic beats in patients with coronary artery disease. *J Interv Card Electrophysiol* 2010;27(1):51-9.
21. Organización Nacional de Trasplante. 2017. Available at: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/Documentacion.aspx>.
22. Yokokawa M, Kim HM, Baser K, Stevenson W, Nagashima K, Della Bella P, et al. Predictive value of programmed ventricular stimulation after catheter ablation of post-infarction ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(18):1954-1959.
23. Fernández-Armenta J, Penela D, Acosta J, Andreu D, Evertz R, Cabrera M, et al. Substrate modification or ventricular tachycardia induction, mapping, and ablation as the first step? A randomized study. *Heart Rhythm* 2016;13(8):1589-1595.
24. Ruiz Hernandez PM, Loughlin G, Arenal A. Elimination of all inducible ventricular tachycardias as the endpoint for ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(22):2576.
25. Di Biase L, Santangeli P, Burkhardt DJ, Bai R, Mohanty P, Carbucicchio C, et al. Endo-Epicardial homogenization of the scar versus limited substrate ablation for the treatment of electrical storms in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(2):132-141.
26. Nogami A. Mapping and ablating ventricular premature contractions that trigger ventricular fibrillation: trigger elimination and substrate modification. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;26(1):110-115.
27. Acosta J, Fernández-Armenta J, Penela D, Andreu D, Borrás R, Vassanelli F, et al. Infarct transmural as a criterion for first-line endo-epicardial substrate guided ventricular tachycardia ablation in ischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2016;13(1):85-95.
28. García Carreño J, Sousa Casasnovas I, Vicent Alaminos ML, Atienza Fernández F, Martínez Sellés M, Fernández Avilés F. Utilización del oxígeno extracorpóreo de membrana en pacientes con tormenta eléctrica: experiencia de un centro terciario. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72(2):182-183.

Efecto de las estatinas en el desarrollo de síndrome posttrombótico: estudio de cohorte

Effect of statins on development of post thrombotic syndrome: cohort study

Héctor J. Peroni*, María F. Grande-Ratti, Fernando J. Vázquez, Fernán B. González de Quirós, María L. Posadas-Martínez y Diego H. Giunta

Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Resumen

Objetivo: Explorar la asociación entre consumo de estatinas (CE) y desarrollo de síndrome posttrombótico (SPT). **Método:** Cohorte retrospectiva con pacientes con primer episodio de trombosis venosa profunda (TVP) entre el 06/2006 y el 12/2017, incluidos en el Registro Institucional de Enfermedad TromboEmbólica (RIET) del Hospital Italiano de Buenos Aires. Se consideró exposición al CE entre los 30 días previos y hasta 180 días posterior al diagnóstico de TVP. Se definió SPT según constaba este dato en la base de seguimiento del RIET. Se evaluó el desarrollo de SPT con un modelo de riesgos proporcionales de Cox, reportando hazard ratios (HR) crudas y ajustadas. Se consideró la confusión por indicación del CE y se utilizó un propensity score (PS) para el ajuste del riesgo estimado, reportando los HR con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). **Resultados:** Se incluyeron 905 pacientes, de los cuales 273 fueron CE y 632 no consumidor de estatinas (NCE). Al seguimiento, la incidencia de SPT fue: 6.59% (18) en el grupo CE y 8.07% (51) en el grupo NCE, con $p = 0.412$. La razón de riesgo para el desarrollo de SPT de CE resultó no significativa (HR cruda: 0.78; IC 95%: 0.43-1.41; $p = 0.414$). La HR de CE ajustada por edad, sexo, antiinflamatorios no esteroideos, corticosteroides, inmovilidad, anticoagulante, hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, insuficiencia renal crónica, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y enfermedad oncológica fue 0.45 (IC 95%: 0.13-1.5; $p = 0.196$). La HR del CE ajustado por edad, sexo, antiinflamatorios no esteroideos, corticosteroides, inmovilidad, tratamiento anticoagulante, enfermedad oncológica y PS fue de 0.52 (IC 95%: 0.17-1.66; $p = 0.272$). **Conclusiones:** El CE no se asoció con menor SPT, aunque hubo escaso número de eventos detectados.

Palabras clave: Trombosis venosa. Inhibidores de hidroximetilglutaril-CoA reductasa. Síndrome posttrombótico. Epidemiología.

Abstract

Objective: To evaluate the association between statin consumption and development of post-thrombotic syndrome (PTS). **Methods:** Retrospective cohort study which included patients with a first episode of deep vein thrombosis (DVT) between 06/2006 and 12/2017, included in the Institutional Registry of ThromboEmbolic Disease of the Italian Hospital of Buenos Aires, Argentina. Exposure to statin use (SU) was considered between the 30 days before and up to 180 days after the diagnosis

Correspondencia:

*Héctor J. Peroni

E-mail: hector.peroni@hospitalitaliano.org.ar

Fecha de recepción: 11-09-2019

Fecha de aceptación: 04-17-2020

DOI: 10.24875/ACM.20000341

Disponible en internet: 23-12-2020

Arch Cardiol Mex. 2020;90(4):389-397

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2020 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/>).

of DVT. PTS was defined as recorded dataset on registry. The development of PTS was evaluated with Cox proportional hazards model, raw and adjusted hazard ratios (HR) were reported. Confusion was considered by indication of SU and a propensity score (PS) was used for adjustment. We reported HR with their 95% confidence interval (CI); p value < 0.05 was considered statistically significant. **Results:** Of 1393 patients, 905 were included for the analysis, of which 273 were SU and 632 non-statin users (NSU). At follow-up, incidence of PTS was: 6.59% (18) in the SU group and 8.07% (51) in the NSU group, with $p = 0.412$. Crude HR for PTS for SU was not significant (0.78; 95% CI: 0.43-1.41; $p = 0.414$). Adjusted HR of SU by age, sex, non-steroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, immobility, anticoagulant, high blood pressure, diabetes, dyslipidemia, chronic renal failure, coronary heart disease, stroke, heart failure and cancer disease was 0.45 (95% CI: 0.13-1.5; $p = 0.196$) for PTS. While HR for the development of PTS adjusted by age, sex, non-steroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, immobility, anticoagulant treatment, cancer disease and PS of the SU was 0.52 (95% CI: 0.17-1.66; $p = 0.272$). **Conclusion:** No statistically significant association was found between CE and the development of SPT, although there were a small number of events detected in both groups.

Key words: Venous thrombosis. Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors. Post-thrombotic syndrome. Epidemiology.

Introducción

La trombosis venosa profunda (TVP) es una enfermedad que presenta una incidencia anual de un caso cada 1,000 habitantes-año^{1,2}. Su evolución puede predisponer a diferentes complicaciones como tromboembolia pulmonar (TEP), hemorragias, TVP recurrente y/o desarrollo de graves secuelas posttrombóticas³.

Una de las complicaciones crónicas más relevantes es el síndrome posttrombótico (SPT), que se caracteriza clínicamente por dolor crónico, edema y pesadez de la extremidad afectada. En casos severos pueden desarrollarse úlceras venosas. El SPT se manifiesta entre el 17 y el 35% dentro del primer año, llegando a tener una incidencia acumulada a los dos años del 50%⁴.

Se conoce que el SPT es el resultado de la hipertensión venosa que sigue al desarrollo de la incompetencia valvular (consecuencia del daño sufrido por las válvulas venosas en el momento del episodio trombótico agudo y la fase de recanalización venosa), al reflujo y a la obstrucción venosa. En estas fases actúan diferentes componentes inflamatorios que representan uno de los factores determinantes del desarrollo de SPT⁵. En este contexto, las estatinas podrían ayudar a disminuir la inflamación crónica por su efecto pleiotrópico y antiinflamatorio, generada al actuar sobre la regulación, la disminución en la expresión y secreción de diferentes factores proinflamatorios^{6,7}. De esta manera, podrían disminuir el desarrollo consiguiente de SPT en los pacientes que hayan tenido una TVP⁸.

Debido a que el SPT es generado en gran medida por el proceso inflamatorio que se genera en las venas afectadas por la TVP y como las estatinas presentan un potente efecto pleiotrópico que actúa disminuyendo la inflamación, nos preguntamos si existe asociación entre

el consumo de estatinas (CE) y el desarrollo de SPT luego del primer episodio de TVP.

Materiales y métodos

Se diseñó una cohorte retrospectiva conformada por pacientes adultos con un primer episodio de TVP, incluidos en el Registro Institucional de Enfermedad TromboEmbólica (RIET) del Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) entre junio de 2006 y diciembre de 2017. Se excluyeron los pacientes que se negaron al consentimiento informado oral del RIET y aquellos que no tuvieran seguimiento telefónico.

El HIBA es un hospital universitario de alta complejidad de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires que funciona como una red integrada de salud en Argentina. Cuenta con 18 centros de atención ambulatoria, con aproximadamente 750 camas. En su sistema de atención, ofrece servicios médicos integrales a una población de 150,000 afiliados a la prepaga institucional (Plan de Salud del Hospital Italiano [PSHIBA]), que garantiza la atención en forma exclusiva y completa dentro de este sistema. Toda la información se centraliza en una historia clínica electrónica (HCE) única^{9,10}, que concentra toda la información administrativa (p. ej., estudios, solicitud de turnos, turnos ambulatorios, internaciones, consumo de fármacos) y toda su información clínica (problemas de salud, diagnósticos clínicos, evoluciones médicas, resultados de laboratorios y estudios, entre otros). Los problemas de salud o comorbilidades son codificados automáticamente mediante un servidor de terminología con tesoro local que mapea y codifica la información con el vocabulario controlado SNOMED-CT¹¹⁻¹⁴.

Todas las variables de este estudio fueron recolectadas de la información contenida en la evaluación

sistemática del RIET, representando una base de datos secundaria de alta calidad. El RIET funciona desde el 2006, como un registro prospectivo de casos incidentes de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) diseñado y conducido por el Área de Investigación en Medicina Interna del Servicio de Clínica Médica. En el mismo se incluyen pacientes correspondientes a todas las coberturas médicas (no restringido a PSHIBA). Las TVP se diagnostican por ecografía Doppler venoso de miembros inferiores. Las venas incluidas fueron: plexo sóleo o venas gemelares con afección del cayado, venas tibiales posteriores y anteriores, vena poplítea, vena femoral (femoral superficial), cayado de la safena, vena ilíaca externa, vena glútea inferior y superiores, y vena ilíaca interna.

A los fines de este estudio, el grupo expuesto estuvo constituido por pacientes que se encontraron consumiendo estatinas¹⁵: atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina y lovastatina. Se definió consumidor de estatina (CE) aquel paciente que posee registro de compra en farmacia y/o posee registro en la HCE de estatinas dentro de los 30 días antes y hasta 180 días posterior al diagnóstico del primer episodio de TVP.

Todos los pacientes fueron seguidos de manera prospectiva mediante la revisión sistemática de la HCE y la información obtenida por medio del seguimiento telefónico sistemático del RIET. El inicio del seguimiento fue la fecha índice del primer episodio de TVP. Se los siguió hasta la fecha de: muerte, pérdida de seguimiento o fin administrativo del estudio.

Se recolectaron los eventos SPT con estrategia múltiple, mediante: a) adaptación del cuestionario de Villalta en las evaluaciones telefónicas¹⁶, y b) revisión de HCE (para detectar problema codificado o diagnóstico clínico). Se detectaron los casos de fallecimiento y sus fechas utilizando bases de datos secundarias (bases de internaciones para detectar las muertes intrahospitalarias) y captura primaria (la baja por fallecimiento desde el padrón, dato restringido únicamente a pacientes del PSHIBA; y la reportada por familiares en el seguimiento telefónico, independiente de la cobertura).

Según el cálculo de tamaño muestral, para una potencia del 80%, con una probabilidad de error alfa de aproximadamente un 5% y un test bilateral, se requieren mínimo 100 pacientes en cada grupo, asumiendo una incidencia de 0.5 para el desarrollo del SPT en el grupo de no consumidores de estatinas (NCE) y del 0.3 para el grupo de CE. A su vez, se evaluó la asociación entre CE y SPT ajustado por *propensity score* (PS). Para evaluar esta asociación, se requieren 10 eventos por

variable incluida en el modelo. Considerando un modelo multivariante, con al menos seis variables, se requieren 60 eventos de SPT.

La PS se realizó con la intención de resolver el natural sesgo de confusión por indicación del CE debido al diseño observacional sin aleatorización de la exposición. Teniendo en cuenta que la población general presenta una alta tasa de mortalidad y pudiendo interferir esta con el desarrollo de SPT, realizamos un análisis de sensibilidad con modelos de regresión que consideran eventos competitivos. Se utilizaron modelos de regresión de Fine y Gray^{17,18} considerando al fallecimiento como evento competitivo. Las variables utilizadas para la PS fueron las siguientes: edad (*odds ratio* [OR]: 1.01; IC 95%: 1.00-1.03), sexo femenino (OR: 0.88; IC 95%: 0.61-1.25), hipertensión arterial (HTA) (OR: 0.86; intervalo de confianza [IC] 95%: 0.57-1.30), enfermedad coronaria (OR: 2.26; IC 95%: 1.33-3.84), diabetes (DBT) (OR: 1.30; IC 95%: 0.78-2.14), dislipidemia (DLP) (OR: 8.76; IC 95%: 5.91-12.97), accidente cerebrovascular (ACV) (OR: 1.78; IC 95%: 1.07-2.96), insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) (OR: 1.09; IC 95%: 0.65-1.82) e insuficiencia renal crónica (IRC) (OR: 0.87; IC 95%: 0.52-1.45). Se presentan las *subhazard ratios* (sHR) con sus IC 95%.

Se describieron las variables cuantitativas como media y desviación estándar (DS) o mediana e intervalo intercuartílico (RIC), según distribución observada y las variables categóricas como frecuencia absoluta y porcentaje. Se compararon las proporciones entre ambos grupos con el test de chi cuadrado o exacto de Fisher, según supuestos. Se compararon las medias con la t test y las medianas con el test de Mann-Whitney. Para evaluar la hipótesis principal del estudio, se estimó el tiempo al evento del desarrollo de SPT en ambos grupos con el método de Kaplan-Meier. Para esto, se consignaron las siguientes fechas: primer evento de TVP, último seguimiento, SPT y fallecimiento. Se consideró como fecha de fin de seguimiento lo que ocurriera primero: el desarrollo del SPT, la muerte o la fecha de último contacto. El tiempo al evento para ambas variables dependientes se evaluó en meses. Se estimaron las densidades de incidencias en ambos grupos y se presentaron con sus IC 95% por cada 100 personas/año. Se estimaron las razones de incidencias entre CE y NCE, y se presentaron con sus IC 95%. Se estimaron los HR con sus IC 95%: utilizando un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox bivariado. Se consideraron como potenciales confundidores las variables estadísticamente asociadas al desarrollo del SPT y aquellas consideradas de importancia clínica

Tabla 1. Comparación entre incluidos vs. excluidos (por falta de seguimiento)

	Incluidos (n = 905)	Excluidos (n = 488)	p valor
Embolia pulmonar concomitante a la TVP	20.77% (188)	21.11% (103)	0.884
Estatina	30.17% (273)	16.39% (80)	0.001
Edad, en años*	78 (16)	76 (16)	0.001
Sexo femenino	63.54% (575)	60.25% (294)	0.227
Índice de masa corporal†	27.28 (6.02)	27.42 (5.42)	0.675
Comorbilidades			
Score de Charlson*	2 (3)	2 (4)	0.417
Tabaquismo	6.74% (61)	7.17% (35)	0.761
Hipertensión arterial	61.55% (577)	65.16% (318)	0.183
Enfermedad coronaria	9.06% (82)	7.58% (37)	0.346
Diabetes	10.28% (93)	12.70% (62)	0.169
Dislipidemia	45.41% (411)	47.13% (230)	0.540
Accidente cerebro vascular	9.72% (88)	5.94% (29)	0.015
Insuficiencia cardíaca	9.94% (90)	10.66% (52)	0.676
Insuficiencia renal crónica	10.94% (99)	8.61% (42)	0.168
Enfermedad oncológica	28.84% (261)	33.40% (163)	0.078
EPOC	10.72% (97)	11.07% (54)	0.842
Consumo de AINE	23.43% (212)	23.98% (117)	0.818

*Mediana (rango intercuartílico).

†Media (± desviación estándar).

TVP: trombosis venosa profunda; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

como confundidores. Se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox multivariado para ajustar por estos potenciales confundidores. Las variables confusoras utilizadas para el ajuste fueron las siguientes: edad, sexo, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticosteroides, inmovilidad, tratamiento anticoagulante, HTA, DBT, DLP, IRC, enfermedad coronaria, ACV, ICC y enfermedad oncológica. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$. Se utilizó el *software* estadístico STATA 13.

El estudio se llevó a cabo en total acuerdo con la normativa ética nacional e internacional vigente. Todos los datos del estudio fueron tratados con máxima confidencialidad. El protocolo de este proyecto fue evaluado y aprobado por el comité de ética institucional (número 2453).

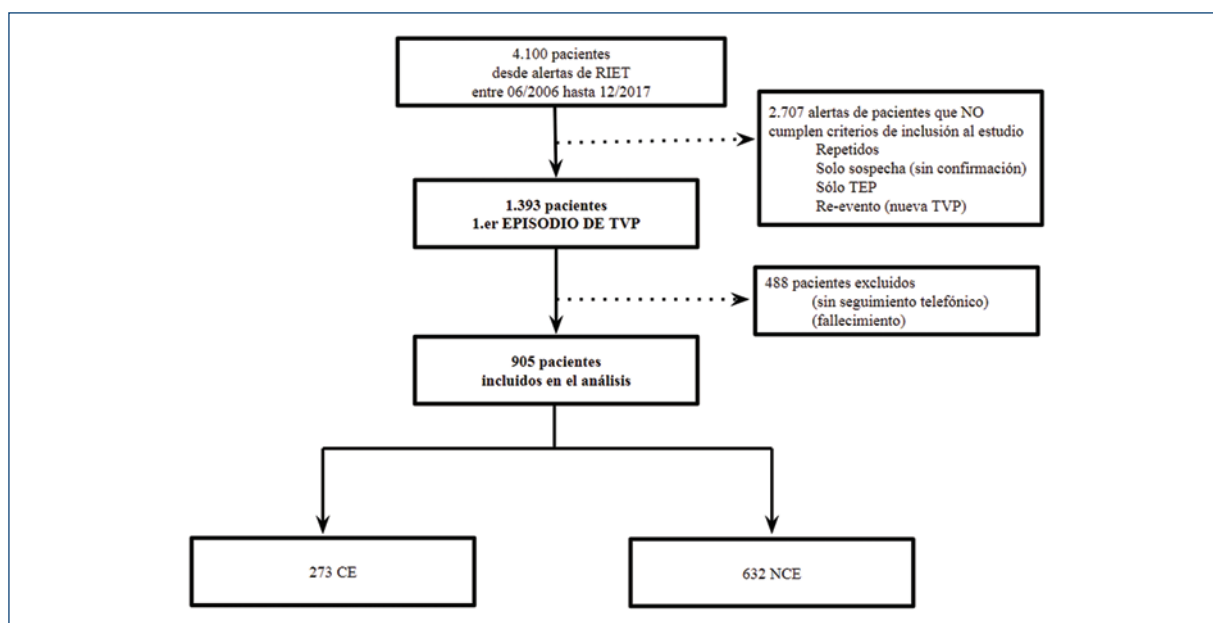
Resultados

De un total de 1,393 pacientes potencialmente incluidos, con primer episodio de TVP confirmada e incluidos en el RIET, 488 fueron excluidos debido a la falta de seguimiento telefónico o fallecimiento en el mismo episodio (Tabla 1). Se incluyeron 905 pacientes para el análisis, de los cuales 273 fueron CE y 632 NCE (Fig. 1).

Con respecto a las diferencias basales entre los pacientes CE y NCE, las diferencias estadísticamente significativas fueron: mayor edad (77.46 vs. 73.65 años; $p < 0.001$), mayor tasa de HTA (76.92 vs. 54.91%; $p < 0.001$), de enfermedad coronaria (18.32 vs. 5.06%; $p < 0.001$), de DBT (16.12 vs. 7.75%; $p < 0.001$), de dislipemia (80.95 vs. 30.06%; $p < 0.001$), de ACV (17.58 vs. 6.33%; $p < 0.001$), de insuficiencia cardíaca (15.02 vs. 7.75%; $p < 0.001$), de IRC (14.29 vs. 9.49%; $p = 0.034$) y de consumo previo de AINE (28.94 vs. 21.04%; $p = 0.010$), en todos los resultados de los CE con respecto a los de los NCE respectivamente. En la tabla 2 se presentan todas las características evaluadas y la comparación entre CE y NCE.

La mayoría de los pacientes (51%) recibía atorvastatina. La tabla 3 muestra detalles sobre el CE, con las frecuencias de cada fármaco y las dosis.

El grupo CE tuvo mayor tasa de anticoagulación comparado con el grupo NCE (91 vs. 86%; $p = 0.036$). El tipo de anticoagulante más prescrito fue antagonistas de la vitamina K (AVK). Menos del 1% en ambos grupos recibieron nuevos anticoagulantes orales (NOA). El 91.21% (249) de los CE se encontraban anticoagulados (50.92% con heparina de bajo peso molecular, 54.21% con AVK y 0.37% con NOA), mientras que el 86.23% (545) del grupo NCE se encontraba anticoagulado (49.37% con heparina de bajo peso

**Figura 1.** Diagrama del flujo de inclusión de los pacientes en el estudio.

RIET: Registro Institucional de Enfermedad TromboEmbólica; TEP: tromboembolia pulmonar; CE: consumidores de estatinas; NCE: no consumidores de estatinas; TVP: trombosis venosa profunda.

Tabla 2. Características basales de los pacientes incluidos con TVP por grupo CE o NCE

	CE (n = 273)	NCE (n = 632)	p
Relacionadas al paciente			
Edad, en años*	77.46 (9.68)	73.65 (15.33)	< 0.001
Sexo femenino	59.34% (162)	65.35% (413)	0.085
Índice de masa corporal*	27.43 (5.64)	27.21 (6.19)	0.334
Comorbilidades			
Tabaquismo	5.86% (16)	7.12% (45)	0.488
Hipertensión arterial	76.92% (210)	54.91% (347)	< 0.001
Enfermedad coronaria	18.32% (50)	5.06% (32)	< 0.001
Diabetes	16.12% (44)	7.75% (49)	< 0.001
Dislipidemia	80.95% (221)	30.06% (190)	< 0.001
Accidente cerebrovascular	17.58 (48)	6.33% (40)	< 0.001
Insuficiencia cardíaca	15.02% (41)	7.75% (49)	< 0.001
Insuficiencia renal crónica	14.29% (39)	9.49% (60)	0.034
Inmovilidad	61.90% (169)	57.28% (362)	0.195
Enfermedad oncológica	25.27% (69)	30.38% (192)	0.120
EPOC	13.55% (37)	9.49% (60)	0.070
Consumo de AINE	28.94% (79)	21.04% (133)	0.010
Consumo de corticosteroides	24.91% (68)	24.84% (157)	0.983
Consumo de cilostazol	2.93% (8)	1.27% (8)	0.081
Relacionadas con ETV			
Embolia pulmonar concomitante	23.44% (64)	19.62% (124)	0.193

*Media (± desviación estándar).

CE: consumidores de estatinas; NCE: no consumidores de estatinas; TVP: trombosis venosa profunda; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ETV: enfermedad tromboembólica venosa.

molecular, 46.20% con AVK y 0.63% con NOA), con diferencia significativa ($p = 0.036$).

La cantidad de eventos de SPT detectados durante el seguimiento fue de 18 en el grupo CE y 51 en el

grupo NCE. La mediana de tiempo de seguimiento global de la cohorte fue de 15 meses (RIC: 0-38). La [tabla 4](#) muestra los eventos detectados en el seguimiento.

Tabla 3. Detalles sobre consumo de estatinas en el grupo de consumidores de estatinas (CE)

Tipo de estatina	CE (n = 273)
Rosuvastatina	24.91% (68)
5 mg	22.05% (15)
10 mg	64.70% (44)
20 mg	13.25% (9)
Atorvastatina	51.28% (140)
10 mg	52.14% (73)
20 mg	47.86% (67)
Simvastatina	23.81% (65)
10 mg	46.15% (30)
20 mg	47.69% (31)
40 mg	6.16% (4)

Tabla 4. Cantidad de eventos evaluados durante al seguimiento por grupo CE y NCE

	CE (n = 273)	NCE (n = 632)	p*
SPT	18	51	0.412
RETV	30	68	0.403
Fallecimiento	120	322	0.047
Mediana de seguimiento a la última fecha de contacto, en meses	17 (IIC 0-44)	15 (IIC 0-36.5)	0.177

*p valor estimado de test de Log Rank.

CE: consumidores de estatinas; NCE: no consumidores de estatinas; SPT: síndrome postrombótico; RETV: recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa.

Asociación entre consumo de estatinas y síndrome postrombótico

La densidad de incidencia de SPT en el grupo CE fue de 3.69 (IC 95%: 2.22-6.12) por cada 100 personas/año, y de 4.68 (IC 95%: 3.43-6.38) por cada 100 personas/año en el grupo NCE. La razón de densidad de incidencias fue de 0.79 (IC 95%: 0.4-1.46) para los CE con respecto a los NCE. La [tabla 5](#) presenta las incidencias acumuladas anuales para ambos grupos. No se pudo estimar la mediana de tiempo al evento porque ninguna de los dos grupos tuvo un 50% de incidencia acumulada de eventos SPT. La mediana de tiempo al desarrollo de SPT fue 9 meses, siendo de 8 meses en el grupo NCE y 11 meses en CE. En la [figura 2](#) se presenta el gráfico de Kaplan Meier para desarrollo de SPT entre CE y NCE (log rank test: p = 0.412).

La HR cruda del CE fue de 0.78 (IC 95%: 0.43-1.41; p = 0.414) para el desarrollo de SPT. La HR del CE ajustada por edad, sexo, AINE, corticosteroides, inmovilidad, tratamiento anticoagulante, HTA, DBT, DLP, IRC,

Tabla 5. Incidencias acumuladas de SPT estimadas con el método de Kaplan Meier, en ambos grupos, CE y NCE

Incidencia acumulada de SPT (meses)	CE (% con IC 95%)	NCE (% con IC 95%)
12	5.03 (2.54-9.85)	4.62 (2.85-7.47)
24	7.57 (4.22-13.38)	7.9 (5.24-11.82)
36	10.69 (6.05-18.52)	12.58 (8.69-18.03)
48	12.59 (7.19-21.55)	18.57 (13.13-25.91)
60	17.19 (8.92-31.65)	22.59 (15.58-32.09)

CE: consumidores de estatinas; NCE: no consumidores de estatinas; SPT: síndrome postrombótico; IC: intervalo de confianza.

Tabla 6. Asociación entre el consumo de estatinas y el desarrollo de SPT. Modelo de regresión de Cox

	HR	IC 95%	p
Edad, por cada aumento en 1 año	0.99	(0.97-1)	0.1
Sexo femenino	1.56	(0.86-2.84)	0.144
AINE	0.86	(0.47-1.59)	0.639
Corticosteroides	1.18	(0.62-2.24)	0.619
Inmovilidad	3.03	(1.57-5.87)	0.001
Recibió tratamiento anticoagulante	1.1	(0.32-3.8)	0.883
Enfermedad oncológica	0.87	(0.42-1.78)	0.702
CE vs. NCE cruda	0.78	(0.43-1.41)	0.414
CE vs. NCE ajustado*	0.45	(0.13-1.5)	0.196
CE vs. NCE ajustado por [†] PS	0.52	(0.17-1.66)	0.272

*Ajustada por edad, sexo, AINE, corticosteroides, inmovilidad, tratamiento anticoagulante, HTA, DBT, dislipidemia, IRC, enfermedad coronaria, ACV, ICC y enfermedad oncológica.

[†]Ajustada por edad, sexo, AINE, corticosteroides, inmovilidad, tratamiento anticoagulante, enfermedad oncológica y PS para consumo de estatinas. SPT: síndrome postrombótico; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CE: consumidores de estatinas; NCE: no consumidores de estatinas; PS: *propensity score*.

enfermedad coronaria, ACV, ICC y enfermedad oncológica fue de 0.45 (IC 95%: 0.13-1.5; p = 0.196) para el desarrollo de SPT. La HR del CE ajustada por edad, sexo, AINE, corticosteroides, inmovilidad, tratamiento anticoagulante, enfermedad oncológica y la PS fue de 0.52 (IC 95%: 0.17-1.66; p = 0.272) para el desarrollo de SPT.

La [tabla 6](#) presenta los resultados del análisis univariante y multivariante por regresión de Cox al SPT, con los HR estimados crudos y ajustados, con sus respectivos IC95%.

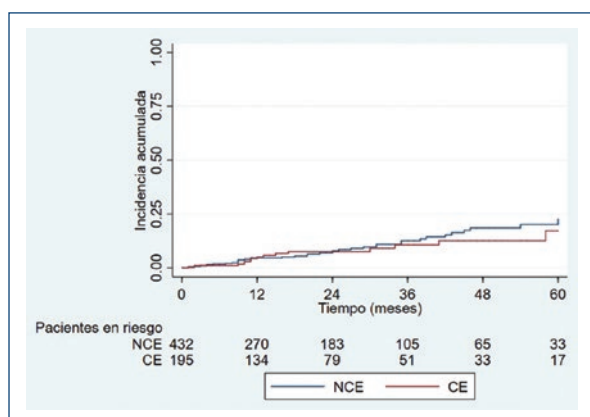


Figura 2. Incidencia acumulada de SPT estimada en función del tiempo para los pacientes con CE (rojo) y NCE (azul). SPT: síndrome postrombótico; CE: consumidores de estatinas; NCE: no consumidores de estatinas.

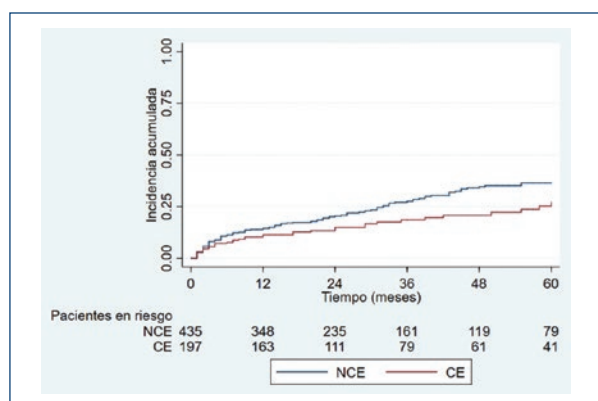


Figura 3. Mortalidad estimada con el método de Kaplan Meier en función del tiempo para los pacientes con CE (rojo) y NCE (azul). CE: consumidores de estatinas; NCE: no consumidores de estatinas.

Considerando los eventos competitivos como análisis de sensibilidad, la sHR cruda del CE fue de 0.84 (IC 95%: 0.46-1.51; $p = 0.555$) para el desarrollo de SPT. La sHR del CE ajustado por edad, sexo, AINE, corticosteroides, inmovilidad, tratamiento anticoagulante, enfermedad oncológica y la PS fue de 0.45 (IC 95%: 0.14-1.46; $p = 0.184$) para el desarrollo de SPT.

Asociación entre consumo de estatinas y fallecimiento

La [tabla 7](#) muestra las incidencias acumuladas por grupos, cada 12 meses. La mediana de tiempo de

Tabla 7. Incidencias acumuladas de fallecimiento, estimadas con el método de Kaplan Meier, en ambos grupos, CE y NCE

Incidencia acumulada de fallecimiento (meses)	CE (% con IC 95%)	NCE (% con IC 95%)
12	11.36 (7.63-16.74)	14.41 (11.42-18.1)
24	14.86 (10.39-21.04)	20.45 (16.79-24.77)
36	18.58 (13.26-25.7)	27.56 (23.09-32.7)
48	20.79 (14.96-28.49)	34.58 (29.33-40.47)
60	27.13 (19.57-36.85)	36.47 (30.98-42.6)

IC: intervalo de confianza; CE: consumidores de estatinas; NCE: no consumidores de estatinas.

seguimiento al fallecimiento de la cohorte global fue de 15 meses, siendo de 15 meses en el grupo NCE y 17 meses en el de CE.

En la [figura 3](#) se presenta el gráfico de Kaplan Meier para mortalidad entre CE y NCE (log rank test: $p = 0.046$). La HR cruda del CE para fallecimiento fue de 0.71 (IC 95%: 0.5-0.99; $p = 0.049$). La HR del CE ajustada por edad, sexo, AINE, corticosteroides, inmovilidad, tratamiento anticoagulante, enfermedad oncológica, *score* de comorbilidades de Charlson y la PS fue de 0.62 (IC 95%: 0.4-0.98; $p = 0.04$).

Discusión

En nuestro estudio no encontramos asociación entre el CE y el desarrollo del SPT, y se trata de un estudio pragmático, que representa el escenario más parecido al seguimiento habitual de los pacientes en el mundo real. Este tipo de diseño aumenta la validez externa, aunque tienen mayor variabilidad en sus mediciones y procesos (p. ej., la adherencia, las dosis, las diferentes estatinas, las comorbilidades de los pacientes, el seguimiento irregular), y requieren mayores tamaños muestrales. Cabe destacar que la gran limitante de este trabajo radica en la baja potencia estadística basada en la baja incidencia del SPT. Por medio de estrategia múltiple de recolección se detectaron 69 casos en total, 18 en el grupo CE y 51 en el grupo de NCE, y solo 8 detectados mediante la historia clínica, pero esto podría explicar la falta de significancia estadística.

El efecto de las estatinas sobre la ETV se observó por primera vez en el estudio JUPITER¹⁹, que exploró como objetivo secundario el efecto de la rosuvastatina sobre la disminución de ETV en pacientes con proteína

C reactiva (PCR) elevada, evidenciando una reducción del riesgo del 43% de TVP en pacientes tratados con rosuvastatina (OR: 0.57; IC 95%: 0.37-0.86). Si bien la validez externa es limitada, motivó diferentes estudios posteriores sobre este argumento. La plausibilidad biológica de los posibles mecanismos que expliquen una asociación entre el CE y el SPT se basan en su definición y origen, tratándose del resultado de la hipertensión venosa que sigue al desarrollo de la incompetencia valvular, al reflujo y a la obstrucción venosa. La incompetencia valvular es la consecuencia del daño sufrido por las válvulas venosas en el momento del episodio trombotico agudo y la fase de recanalización venosa. En estas fases actúan diferentes componentes inflamatorios que son uno de los factores determinantes del desarrollo de SPT. Por un lado las células endoteliales microvasculares que son metabólicamente activas expresan diferentes moléculas de adhesión intracelular de clase 1 (ICAM-1), moléculas de adhesión vascular de clase 1 (VCAM-1) y menor expresión de selectina E que las células endoteliales normales²⁰. Los leucocitos circundantes, en su mayoría neutrófilos, linfocitos T, monocitos y macrófagos potencian la respuesta inflamatoria al expresar ciertas moléculas de adhesión y al secretar mediadores inflamatorios como la interleucina (IL) 1, IL-6, IL-8, P-selectina, la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), factor de necrosis tumoral (TNF) beta 1 (TNF- β 1) y alfa (TNF- α). Por otra parte, la liberación y activación de las células leucocitarias actúan sobre las células intersticiales, que como respuestas a los mediadores liberados por las células endoteliales vasculares y los leucocitos, estimulan el reclutamiento y la activación de macrófagos, fibroblastos y la expresión de diferentes proteínas del tejido conectivo, con la posterior reparación del tejido dañado. Debido a que el SPT es consecuencia de una gran reacción inflamatoria, nos parece importante destacar que las estatinas, hipolipemiantes pero con un efecto pleiotrópico y antiinflamatorio, podrían ayudar a disminuir la inflamación crónica generada al actuar sobre la regulación, la disminución en la expresión y secreción de diferentes factores proinflamatorios como ICAM-1, VCAM-1, IL-1, IL-6, IL-8, TNF- β 1 y TNF- α ^{6,21}. De esta manera, al actuar sobre estos diferentes componentes de la inflamación podrían disminuir el desarrollo del SPT en los pacientes que hayan tenido una TVP⁸.

En esta misma línea, San Norberto, et al. realizaron un ensayo con 234 pacientes con diagnóstico de ETV sin TEP²², y como objetivo secundario evaluaron el efecto de las estatinas sobre el grado de SPT. El grupo de pacientes tratados con rosuvastatina presentó una

reducción de los niveles de PCR y de la incidencia de SPT (38.3 vs. 48.5%; $p = 0.019$), luego de tres meses de seguimiento. A diferencia de nuestro estudio, en este tenían menor cantidad de comorbilidades y nosotros incluimos pacientes con TEP concomitante; la menor carga de ETV podría favorecer el efecto de la rosuvastatina y explicar sus resultados sin significancia estadística, pero con misma dirección de la asociación (estatinas como protectoras), en consistencia con nuestros resultados (HR cruda: 0.78; IC 95%: 0.43-1.41; $p = 0.414$).

Con respecto a detección del SPT, en el estudio de Ghanima, et al.²³ y en el de San Norberto, et al. se utilizó entrevista clínica estructurada con escala de Villalta (considerando SPT una puntuación > 5 o si presentaba úlcera venosa)²², mientras que en nuestro estudio se identificaron por medio de una adaptación del cuestionario de Villalta¹⁶ y por revisión sistemática de HCE. Si bien la evaluación telefónica es más factible y práctica, es probable que solo detecte los casos graves o sintomáticos de SPT. Esta diferencia en los métodos de detección podría explicar la diferencia observada entre el SPT en nuestra cohorte del 7.62%, siendo inferior comparada con estos estudios, donde rondan el 40%. Adicionalmente, debido a que la frecuencia de SPT en nuestro estudio fue menor a la esperada, la ausencia de diferencias estadísticamente significativas podría deberse a falta de potencia para detectar diferencias entre los CE y NCE.

En referencia al CE, en nuestra cohorte la estatina de mayor frecuencia de uso fue la atorvastatina, 51.28% en una dosis de 10 mg por día, en contraste con otros estudios que describen el uso de rosuvastatina^{24,25}.

Nuestros resultados con respecto a la recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa (RETV) se asemejan al estudio de Delluc, et al.²⁶, una cohorte prospectiva de 432 pacientes con un primer evento de ETV. En el análisis multivariante el riesgo de RETV asociado con la exposición a estatinas fue de 1.02 (IC 95%: 0.36-2.91) mientras que en nuestra cohorte la HR del CE ajustada fue de 0.74 (IC 95%: 0.37-1.49). Si bien ambos estudios fueron no estadísticamente significativos, ellos seleccionaron una población con menos comorbilidades que la nuestra, ya que excluyen la ETV secundaria. Asimismo, ellos realizaron una evaluación más activa del consumo de fármacos hipolipemiantes, tuvieron en cuenta el tiempo de anticoagulación y el sitio de trombosis, aspectos que nosotros no pudimos evaluar.

Nuestros resultados del análisis de sensibilidad fueron consistentes con el análisis principal y esta

concordancia aumenta la robustez y consistencia de nuestros hallazgos.

Agradecimientos

A todas las personas que colaboraron en el proyecto brindando ayuda técnica como asistencia en la redacción del manuscrito, y a los jefes (Dr. Javier Pollán y Dr. Bernardo Martínez), que brindaron apoyo general. Este proyecto representa la tesis de Maestría de Investigación Clínica del Instituto Universitario Hospital Italiano del autor principal y de correspondencia.

Financiamiento

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

Conflictos de intereses

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

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo 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 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. Gabriel Botella F, Labiós Gómez M, Portolés Reparaz O, Cabanes Vila J. Nuevos avances en el conocimiento del síndrome postrombótico. *An Med Interna*. 2003;20(9).

2. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J Thromb Haemost*. 2014;12(10):1580-90.
3. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125(1):1-7.
4. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*. 2012;379(9828):1835-46.
5. Suematsu M, Ishimura Y, Schmid-Schönbein GW. Temporal and spatial dissociation between tissue leukocyte recruitment and cell injury in the rat postischemic skeletal muscle microcirculation. *Pathophysiology*. 1994;1:211.
6. Wassmann S, Nickenig G. Interrelationship of free oxygen radicals and endothelial dysfunction-modulation by statins. *Endothelium*. 2003;10(1):23-33.
7. Huacuja Álvarez F, Gómez Duque M, Ortiz Vargas JC, Soberanes Velázquez B, Arévalo Moreno V, Morales Villegas E, et al. Efecto de las estatinas más allá del colesterol. *Rev Endocrinol Nutr*. 2006;14(2):73-88.
8. Rodriguez AL, Wojcik BM, Wroblewski SK, Myers DD Jr, Wakefield TW, Diaz JA. Statins, inflammation and deep vein thrombosis: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;33(4):371-82.
9. Luna D, Otero P, López Osornio A, Ríos E, Pedernera FA, Gómez A, et al. Implementación de una historia clínica electrónica ambulatoria: El Proyecto Itálica [Internet]. 6.º Simposio de Informática en Salud - 32 JAIIO 2003. Disponible en: https://www.academia.edu/23049560/Implementaci%C3%B3n_de_una_Historia_Cl%C3%ADnica_Electr%C3%B3nica_Ambulatoria_Proyecto_ITALICA
10. Plazzotta F, Luna D, González Bernaldo de Quirós F. Sistemas de información en salud: Integrando datos clínicos en diferentes escenarios y usuarios. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2015;32(2):343-51.
11. SNOMED International [Internet]. Disponible en: <http://www.snomed.org/snomed-ct>
12. Franco M, Giussi Bordoni MV, Otero C, Landoni MC, Benítez S, Borbolla D, et al. Problem oriented medical record: Characterizing the use of the problem list at Hospital Italiano de Buenos Aires. *Stud Health Technol Inform*. 2015;216:877.
13. Luna D, Franco M, Plaza C, Otero C, Wassermann S, Gambarte ML, et al. Accuracy of an electronic problem list from primary care providers and specialists. *Stud Health Technol Inform*. 2013;192:417-21.
14. Plazzotta F, Otero C, Luna D, de Quiros FGB. Natural language processing and inference rules as strategies for updating problem list in an electronic health record. *Stud Health Technol Inform*. 2013;192:1163.
15. ATC/DDD Index 2020 [Internet]. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
16. Posadas-Martínez L, Pazo V, Vázquez F, Arbelbide J, Waisman G, Bernaldo de Quirós F, et al. Síndrome postrombótico: validación de una escala telefónica como herramienta diagnóstica. *Rev Argent Med*. 2014;2:33-8.
17. Zhang X, Zhang MJ, Fine J. A proportional hazards regression model for the subdistribution with right-censored and left-truncated competing risks data. *Stat Med*. 2011;30(16):1933.
18. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc*. 1999;94(446):496-509.
19. Rosenstein R, Parra D. Rosuvastatin. C-reactive protein, LDL cholesterol, and the JUPITER trial. *Lancet*. 2009;374(9683):25.
20. Weyl A, Vanscheidt W, Weiss JM, Peschen M, Schopf E, Simon J. Expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin and their ligands VLA-4 and LFA-1 in chronic venous leg ulcers. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34(3):418-23.
21. Mennickent CS, Bravo DM, Calvo MC, Avello LM. Pleiotropic effects of statins. *Rev Med Chile*. 2008;136(6):775-82.
22. San Norberto EM, Norberto EMS, Gastambide MV, Taylor JH, García-Saiz I, Vaquero C. Effects of rosuvastatin as an adjuvant treatment for deep vein thrombosis. *Vasa*. 2016;45(2):133-40.
23. Ghanima W, Kleven IW, Enden T, Rosales A, Wik HS, Pederstad L, et al. Recurrent venous thrombosis, post-thrombotic syndrome and quality of life after catheter-directed thrombolysis in severe proximal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2011;9(6):1261-3.
24. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJP, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;360(18):1851-61.
25. Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Statins and primary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2017;4(2):e83-93.
26. Delluc A, Tromeur C, Le Moigne E, Nowak E, Mottier D, Le Gal G, et al. Lipid lowering drugs and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2012;130(6):859-63.

Valor pronóstico del sistema de calificación APACHE II en el postoperatorio de cirugía cardíaca

Prognostic value of APACHE II score in postoperative of cardiac surgery

Leonardo A. Seoane^{1*}, Juan Espinoza², Lucrecia Burgos³, Juan Furmento¹, Luis Polero³, Mariano Camporrotondo², Mariano Vrancic², Daniel Navia² y Mariano Benzádon¹

¹Servicio de Cardiología, Sección de Cardiología Crítica y Recuperación Cardiovascular; ²Servicio de Cirugía Cardiovascular; ³Servicio de Cardiología. Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA), Buenos Aires, Argentina

Resumen

Antecedentes y objetivos: El sistema de calificación APACHE II permite predecir la mortalidad intrahospitalaria en terapia intensiva. Sin embargo, no está validado para cirugía cardíaca, ya que no posee buena capacidad diferenciadora. El objetivo es determinar el valor pronóstico de APACHE II en el postoperatorio de procedimientos cardíacos. **Materiales y métodos:** Se analizó en forma retrospectiva la base de cirugía cardíaca. Se incluyó a pacientes intervenidos entre 2017 y 2018, de los cuales se calculó la puntuación APACHE II. Se utilizó curva ROC para determinar el mejor valor de corte. El punto final primario fue mortalidad intrahospitalaria. Como puntos finales secundarios se evaluó la incidencia de bajo gasto cardíaco (BGC), accidente cerebrovascular (ACV), sangrado quirúrgico y necesidad de diálisis. Se realizó un modelo de regresión logístico multivariado para ajustar a las variables de interés. **Resultados:** Se analizó a 559 pacientes. La media del sistema de calificación APACHE II fue de 9.9 (DE 4). La prevalencia de mortalidad intrahospitalaria global fue de 6.1%. El mejor valor de corte de la calificación para predecir mortalidad fue de 12, con un área bajo la curva ROC de 0.92. Los pacientes con APACHE II ≥ 12 tuvieron significativamente mayor mortalidad, incidencia de BGC, ACV, sangrado quirúrgico y necesidad de diálisis. En un modelo multivariado, el sistema APACHE II se relacionó de modo independiente con mayor tasa de mortalidad intrahospitalaria (OR, 1.14; IC95%, 1.08-1.21; $p < 0.0001$). **Conclusiones:** El sistema de clasificación APACHE II demostró ser un predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria en pacientes que cursan el postoperatorio de cirugía cardíaca.

Palabras clave: APACHE II. Cirugía cardíaca. Calificaciones del riesgo.

Abstract

Background and objectives: The APACHE II score allows predicting in-hospital mortality in patients admitted to intensive care units. However, it is not validated for patients undergoing cardiac surgery, since it does not have a good discriminatory capacity in this clinical scenario. The aim of this study is to determine prognostic value of APACHE II score in postoperative of cardiac surgery. **Materials and methods:** The study was performed using the cardiac surgery database. Patients undergoing surgery between 2017 and 2018, with APACHE II score calculated at the admission, were included. The ROC curve

Correspondencia:

*Leonardo A. Seoane

E-mail: laseoane@icba.com.ar

Fecha de recepción: 25-09-2019

Fecha de aceptación: 16-04-2020

DOI: 10.24875/ACM.20000349

Disponible en internet: 23-12-2020

Arch Cardiol Mex. 2020;90(4):398-405

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2020 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/>).

was used to determine a cut-off value. The primary endpoint was in-hospital death. Secondary endpoints included low cardiac output (LCO), stroke, surgical bleeding, and dialysis requirement. A multivariable logistic regression model was developed to adjust to various variables of interest. **Results:** The study evaluated 559 patients undergoing cardiac surgery. The mean of APACHE II Score was 9.9 (SD 4). The prevalence of in-hospital death was 6.1%. The best prognostic cut-off value for the primary endpoint was 12, with a ROC curve of 0.92. Patients with an APACHE II score greater than or equal to 12 had significantly higher mortality, higher incidence of LCO, stroke, surgical bleeding and dialysis requirement. In a multivariate logistic regression model, the APACHE II score was independently associated with higher in-hospital death (OR, 1.14; 95CI%, 1.08-1.21; $p < 0.0001$). **Conclusions:** The APACHE II Score proved to be an independent predictor of in-hospital death in patients undergoing postoperative cardiac surgery, with a high capacity for discrimination.

Key words: APACHE II Score. Cardiac surgery. Risk scores.

Introducción

En la actualidad, en las unidades de terapia intensiva, los pacientes críticos muestran una morbilidad intrahospitalaria elevada^{1,2}. Esto puede deberse a la gravedad de la enfermedad, la complejidad de la operación o la condición previa del huésped, y puede ocasionar durante el internamiento disfunción de uno o más órganos¹⁻³. La estratificación del riesgo de pacientes críticos es de gran importancia y ha sido objeto de estudio durante varias décadas. Desde 1970 se han utilizado distintos modelos de riesgo en las unidades de terapia intensiva para predecir episodios intrahospitalarios. Sin embargo, no es claro cuál es el mejor sistema de calificación para determinar el valor pronóstico de los pacientes internados en las distintas unidades críticas (sean generales, quirúrgicas o específicas, como la recuperación cardiovascular en la que se asiste de modo exclusivo a los enfermos postoperatorios de intervenciones cardíacas).

Existen diversos modelos que hacen posible predecir la mortalidad intrahospitalaria, a partir de variables calculadas al ingreso a la unidad de terapia intensiva. El APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) II, APACHE III, APACHE IV, SAPS (*Simplified Acute Physiology Score*) II, SAPS III y MPM (*Mortality Probability Models*) II son algunos de los sistemas de pronóstico utilizados habitualmente en terapia intensiva; por su parte, el SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) y el MODS (*Multiple Organ Dysfunction*) permiten evaluar la disfunción multiorgánica⁴⁻¹¹. La mayor parte de ellos se ha validado en poblaciones de unidades de terapia intensiva general, y no en unidades de terapias especiales o en ciertos subgrupos de pacientes.

Se ha excluido a los sujetos sometidos a operaciones cardíacas prácticamente de la mayoría de los trabajos que evaluaron los modelos de gradación del riesgo en pacientes críticos. Las unidades de recuperación

cardiovascular y terapias intensivas de cirugía cardíaca atienden a una población específica, con características propias y singulares. Las consecuencias fisiopatológicas de la bomba de circulación extracorpórea modifican, aunque sea de manera transitoria, múltiples variables empleadas por lo regular por los sistemas de calificación de estratificación del riesgo en el postoperatorio inmediato. Además, se han observado múltiples cambios fisiológicos debido a la utilización de dispositivos como el balón de contrapulsación intraaórtico, la hemofiltración, la ventilación mecánica y la asistencia ventricular, que dificultan la estratificación con los modelos de riesgo comunes¹².

Por tal motivo, en el ámbito de la cirugía cardíaca, los principales parámetros usados hoy en día para la gradación del riesgo quirúrgico son el EuroSCORE II y el STS^{13,14}. Si bien son modelos valiosos y validados para predecir morbilidad en pacientes sometidos a operación cardíaca, ambos usan variables evaluadas de manera preoperatoria. Por lo tanto, no consideran diversos factores intraoperatorios o postoperatorios inmediatos de relevancia, que son determinantes para el pronóstico de los pacientes.

Respecto de los biomarcadores postoperatorios de cirugía cardíaca, existen predictores habituales con valor pronóstico, como el ácido láctico y la saturación venosa de oxígeno. Pese a que son buenos indicadores de hipoperfusión tisular que permiten guiar una terapéutica, no pueden predecir de manera aislada el riesgo real del paciente¹⁵⁻²⁰.

En relación con los sistemas de calificación del riesgo empleados en pacientes críticos, el APACHE II es aún la norma de referencia para predecir mortalidad intrahospitalaria en unidades de terapia intensiva, ya que posee amplia evidencia en unidades críticas médicas y quirúrgicas, es simple de calcular, se basa en variables fisiológicas, tiene más de 30 años de uso y se ha validado en múltiples cohortes de diferentes países, con buena capacidad de diferenciación en los

distintos escenarios clínicos en los que se ha evaluado^{4,21-27}. Sin embargo, debido a la sobreestimación del riesgo calculado, no se ha validado en pacientes postquirúrgicos cardíacos.

El objetivo principal del estudio fue determinar el valor pronóstico del sistema de calificación APACHE II en individuos que cursan el postoperatorio de cirugía cardíaca en un centro cardiovascular de alta complejidad.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y transversal de problemas de comparación de factores de riesgo. Se analizó la base de datos del servicio de cirugía cardíaca, completada de manera prospectiva. Se incluyó a los pacientes sometidos a intervención quirúrgica cardíaca en el Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Argentina, entre abril de 2018 y marzo de 2019, y de quienes se determinó la puntuación de APACHE II al ingresar a la unidad de terapia intensiva.

Fueron elegibles para su inclusión todos los pacientes de edad ≥ 18 años, objeto de alguna de las siguientes operaciones cardiovasculares, ya sea de manera electiva o de urgencia: cirugía de revascularización miocárdica (CRM), operación valvular (aórtica, mitral, tricuspídea, o pulmonar), operación de cayado aórtico o aorta ascendente (reemplazo aorto-aórtico, técnica de Bentall de Bono, Tyrone David o Yacoub), operación de reconstrucción ventricular, miectomía septal, corrección de cardiopatía congénita, operación de Maze, trasplante cardíaco, o intervenciones cardíacas combinadas (dos o más de los procedimientos ya señalados), y con calificación APACHE II calculada al ingresar a la terapia intensiva. Se excluyó a los pacientes que no tenían puntuación de APACHE II a las 24 horas tras el ingreso a terapia intensiva, o que manifestaran su negativa de participar.

La variable independiente del estudio fue la calificación de gravedad APACHE II, que se calculó al ingreso del paciente a la unidad de terapia intensiva y a partir de distintas variables: edad, temperatura rectal, presión arterial media, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, oxigenación (se utilizó la presión arterial de oxígeno si la fracción inspirada de oxígeno era $< 50\%$ o el gradiente alveolar arterial de oxígeno $> 50\%$), pH arterial, valores de sodio y potasio, creatinina plasmática, hematócrito, recuento de leucocitos, escala de Glasgow, y presencia de enfermedad crónica. El intervalo de la calificación pudo variar entre 0 y 71. Se evaluó de modo inicial como variable proporcional continua. Luego de obtener el mejor valor de corte para

predecir el episodio primario, se utilizó también como variable dicotómica para el análisis multivariado.

Como variables dependientes a analizar se incluyeron las siguientes:

- 1. Mortalidad intrahospitalaria:** La mortalidad que ocurrió durante el mismo internamiento en el que se practicó la operación cardíaca.
- 2. Bajo gasto cardíaco (BGC):** Se definió como la presión arterial sistólica < 90 mmHg con requerimiento de inotrópicos, junto con un índice cardíaco < 2.2 L/min/m² medido por termodilución con catéter de Swan-Ganz, y con presión de enclavamiento pulmonar > 18 mmHg.
- 3. Accidente cerebrovascular (ACV):** Se definió como foco neurológico nuevo, transitorio o permanente, en relación con una nueva imagen isquémica o hemorrágica en la tomografía computarizada cerebral.
- 4. Sangrado quirúrgico:** Hemorragia postoperatoria con requerimiento de medidas quirúrgicas para su control, ya sea por sangrado excesivo, hemotórax o taponamiento cardíaco.
- 5. Insuficiencia renal con necesidad de diálisis:** Requerimiento de diálisis por incremento de creatinina plasmática tres veces sobre el valor basal junto con oliguria o anuria, o por presencia de criterios de urgencia: hiperpotasemia o acidosis resistente, sobrecarga de volumen, encefalitis urémica o pericarditis urémica.

El estudio cumplió todos los requerimientos contenidos en el código ético de la OMS (Declaración de Helsinki) y recibió aprobación del Comité de Investigación Clínica del instituto y el Comité de Ética. Todos los pacientes firmaron el *Habeas data*.

Análisis estadístico

La distribución paramétrica de las variables continuas cuantitativas se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cualitativas se expresaron en proporciones, mientras que las cuantitativas continuas en medias, con sus respectivas desviaciones estándar (DE) (en caso de distribución paramétrica), o medianas y rango intercuartílico para las no paramétricas.

Se utilizó la prueba de T de Student para el análisis de variables cuantitativas de distribución paramétrica y la U de Mann-Whitney en caso de las no paramétricas. La relación entre variables cualitativas se definió a partir de las pruebas de χ^2 y Fisher.

El punto final primario analizado fue la mortalidad intrahospitalaria. Como puntos finales secundarios se

evaluó la prevalencia de BGC, ACV, sangrado quirúrgico y necesidad de diálisis.

Para determinar la calibración de APACHE II se recurrió a la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow, que dividió a la población en deciles de acuerdo con las probabilidades de muerte previstas y se obtuvo una χ^2 a partir de las frecuencias observadas y esperadas. Una $p > 0.05$ se consideró como un buen ajuste. Se utilizó luego la curva ROC para definir la capacidad de diferenciación de la calificación APACHE II e identificar el mejor valor de corte para predecir mortalidad intrahospitalaria.

Se realizó un modelo de regresión logístico multivariado para ajustar a diversas variables de interés. Se presentaron razones de momios (OR, *odds ratio*) con sus respectivos intervalos de confianza de 95% para las variables incluidas en los modelos. Se consideró un error α de dos colas del 5% como valor estadísticamente significativo ($p < 0.05$).

Los análisis estadísticos se realizaron con el software IBM SPSS Statistics versión 19.0.

Resultados

Se analizó a 559 pacientes sometidos a operación cardíaca. Del total, 48% correspondió a cirugía de revascularización miocárdica (CRM), 24% a operación valvular, 15% a combinada (operación valvular relacionada con CRM) y 13% con otro tipo de intervención. La media de edad fue de 67.1 años (DE 10) y la mayoría fue del sexo masculino (73.4%). Respecto de los factores de riesgo cardiovascular, 76% correspondió a hipertensos, 24% a diabéticos, 50% a fumadores y 6% tenía antecedentes heredofamiliares. En relación con la presencia de otras comorbilidades, 9% mostraba antecedentes de fibrilación auricular, 14% de disfunción ventricular moderada/grave, 7% de operación cardíaca, 6% de enfermedad pulmonar crónica, 3% de accidente cerebrovascular previo y 8% de insuficiencia renal crónica. En cuanto al procedimiento cardíaco practicado, en el 53% de los casos se utilizó bomba de circulación extracorpórea y el 25% fue de urgencia. La media global de la calificación APACHE II fue de 7.9 (DE 4).

Al efectuar un análisis de las características basales, y dividir a la población según el mejor valor de corte de APACHE II para predecir mortalidad intrahospitalaria, se observó que aquellos que presentaron mayor valor de APACHE II se caracterizaron por ser significativamente más añosos, tener menor índice de masa corporal, mayor tasa de insuficiencia renal crónica, fibrilación auricular, operación cardíaca previa y

Tabla 1. Características basales de la población dividida de acuerdo con el mejor valor de corte del sistema APACHE II para predecir mortalidad intrahospitalaria (APACHE: 12)

APACHE II	< 12		≥ 12		P
Variables	Media	DE	Media	DE	
Edad (años)	65.9	11.0	70.0	10.6	0.0001
Sexo femenino	25.5%		32.8%		0.069
Peso (kg)	82.4	14.8	75.9	12.9	0.0001
Altura (cm)	169.9	9.3	166.6	9.0	0.0001
HTA	77.7%		73.1%		0.226
TBQ	53.4%		44.1%		0.039
Diabetes	24.1%		23.1%		0.792
AHF	6.7%		5.4%		0.542
Insuficiencia renal crónica	5.6%		15.1%		0.0001
Enfermedad pulmonar crónica	5.1%		8.6%		0.107
ACV	2.7%		5.4%		0.106
Ritmo sinusal	96.5%		82.3%		0.0001
Operación de urgencia	22.0%		37.1%		0.0001
Utilización de CEC	49.8%		68.5%		0.0001
Operación cardíaca previa	4.3%		12.4%		0.0001
FSVI Mod/Gra	10.5%		20.4%		0.001
APACHE II	7.5	2.2	16.4	9.0	0.0001

ACV: accidente cerebrovascular; AHF: antecedentes heredofamiliares; CEC: bomba de circulación extracorpórea; DE: desviación estándar; FSVI Mod/Gra: disfunción ventricular izquierda moderada/grave; HTA: hipertensión arterial; TBQ: tabaquismo.

disfunción ventricular izquierda (tabla 1). La población con puntuación de APACHE II ≥ 12 registró además mayor porcentaje de utilización de la bomba de circulación extracorpórea y mayor tasa de operaciones de urgencia.

La prevalencia de mortalidad intrahospitalaria global fue de 6.1%. En relación con los puntos finales secundarios, se observó una tasa de sangrado quirúrgico de 9.3%, BGC del 12.7%, ACV del 1.6% y de insuficiencia renal con requerimiento de diálisis de 4.1%.

La prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow reveló un valor de $p > 0.05$, lo que implica una buena calibración de la calificación para dicha población

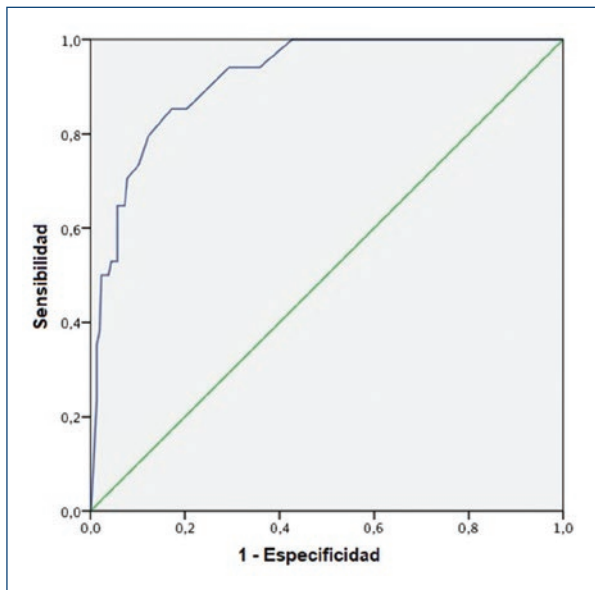


Figura 1. Curva ROC del sistema de calificación APACHE II para predecir mortalidad intrahospitalaria. La puntuación APACHE II tuvo un área bajo la curva ROC de 0.92 (IC95%, 0.88-0.96; p = 0.0001), con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 80%.

($\chi^2 = 2.1$; grado de libertad = 8; p = 0.90). La puntuación APACHE II mostró además una muy buena capacidad de diferenciación para predecir mortalidad intrahospitalaria, con un área bajo la curva ROC de 0.92 (IC95%, 0.88-0.96; p = 0.0001), con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 80% (Fig. 1). El mejor valor de corte de la puntuación obtenida por curva ROC para predecir el episodio final primario fue de 12. Los pacientes con un valor de APACHE II ≥ 12 presentaron significativamente mayor mortalidad intrahospitalaria, mayor incidencia de BGC, ACV, sangrado quirúrgico y necesidad de diálisis (tabla 2).

En un modelo de regresión logística multivariado, en el cual se ajustó a diversas variables (sexo, peso, tabaquismo, antecedente de accidente cerebrovascular, insuficiencia renal crónica, fibrilación auricular, operación cardíaca previa, disfunción ventricular, y utilización de bomba extracorpórea), cada punto de aumento en la calificación APACHE II se vinculó significativamente con mayor tasa de mortalidad intrahospitalaria (OR, 1.14; IC95%, 1.08-1.21; p < 0.0001; tabla 3). Si se toma la variable del APACHE II como dicotómica a partir del mejor valor de corte, se observó que presentar un valor de la puntuación > 12 también se vinculó de manera independiente y significativa con mayor tasa de mortalidad (OR, 36.5; IC95%, 8.2-161.6; p < 0.0001).

Tabla 2. Puntos finales (primarios y secundarios) evaluados de acuerdo con el valor del APACHE II

Episodio	APACHE < 12	APACHE ≥ 12	Total	p
N	373	186	559	
Mortalidad	0.5%	17.2%	6.1%	< 0.0001
Sangrado quirúrgico	1.9%	24.2%	9.3%	< 0.0001
BGC	0.3%	37.6%	12.7%	< 0.0001
Diálisis	0%	12.4%	4.1%	< 0.0001
ACV	0.8%	3.2%	1.6%	0.032

ACV: accidente cerebrovascular; BGC: bajo gasto cardíaco; n: número de pacientes.

Tabla 3. Modelo de regresión logística multivariado para predecir mortalidad intrahospitalaria

Variables	P	OR	IC95%	
			Inferior	Superior
Insuficiencia renal crónica	0.001	4.001	1.394	9.693
CEC	0.024	5.016	1.242	20.251
Sexo femenino	0.003	4.223	1.632	10.930
Fibrilación auricular	0.041	2.214	1.076	7.012
ACV previo	0.008	9.517	1.812	49.996
TBQ	0.033	2.750	1.087	6.957
Operación cardíaca previa	0.002	3.256	1.549	7.382
FSVI Mod/Gra	0.0001	1.542	1.213	1.840
APACHE II (por c/punto)	0.0001	1.141	1.076	1.211

ACV: accidente cerebrovascular; CEC: bomba de circulación extracorpórea; FSVI Mod/Gra: disfunción ventricular izquierda moderada/grave; OR: razón de momios; TBQ: tabaquismo.

Discusión

En la actualidad, predecir mortalidad en las unidades de terapia intensiva es fundamental y un estándar de calidad^{28,29}. Los pacientes que cursan el postoperatorio de una intervención cardíaca son una población especial, ya que los distintos modelos predictores habitualmente utilizados en áreas críticas no son exactos, en virtud de sus características perioperatorias, y sobreestiman la mortalidad. Sin embargo, en este estudio, el sistema de calificación APACHE II demostró tener

una adecuada calibración y diferenciación, con muy buena capacidad para predecir mortalidad intrahospitalaria en pacientes postoperatorios de procedimientos cardíacos en la unidad de terapia intensiva de un centro cardiovascular de alta complejidad.

En comparación con los trabajos que evaluaron la puntuación APACHE II en las unidades de terapia intensiva general de distintos países, la población evaluada fue distinta. En los estudios conducidos en unidades terapéuticas intensivas generales se incluyó a pacientes más jóvenes, con una media de 44 años en los protocolos de Jacobs, et al., de 53 en el de Teik, et al., y de 58 años en el estudio canadiense de Wong, et al.^{22,23,26,27}. En contraste, la media de la población que se analizó en esta investigación fue mayor (67.1 años). Las comorbilidades de la población fueron sustancialmente distintas dado que, en las unidades críticas generales, los pacientes tuvieron en particular mayores antecedentes renales y respiratorios (37 vs. 6%), pero menor porcentaje de disfunción ventricular izquierda²³. En promedio, la mitad de los pacientes ingresó a la unidad de terapia intensiva por alteración quirúrgica (la mayoría operaciones no cardíacas), en tanto que en este trabajo todos cursaban el postoperatorio de un procedimiento quirúrgico cardíaco. La electividad de la operación fue heterogénea, en algunos casos similar a la de este estudio (25% de emergencia), pero en algunos casos el porcentaje fue mayor (32%)^{22,26}.

En relación con los estudios que evaluaron calificaciones específicas para sujetos sometidos a intervención cardíaca, como el CASUS (*Cardiac Surgery Score*) y el POCAS (*Post Cardiac Surgery Score*); las características basales poblacionales fueron similares a las de este trabajo³⁰⁻³³. La principal diferencia observada en el protocolo original de Hekmat, et al. fue la inclusión de mayor porcentaje de CRM aisladas (62 vs. 48%) y el menor número de procedimientos valvulares (16.5 vs. 24%)³⁰.

En este trabajo, la media global del APACHE II fue de 7.9 (DE 4). En comparación con otras cohortes que analizaron unidades de terapia intensiva generales, el valor fue bajo. La media varió desde cifras de 13 en las cohortes de Arabia Saudita, 14.2 en EE.UU., 14.7 en Japón, 16.5 en Canadá y 17.9 en Reino Unido hasta 20.1 en China^{4,22-27}. Es probable que esta diferencia se debiera a que los pacientes que cursaron el posoperatorio de intervención cardíaca tuvieron menos comorbilidades y mejor puntuación fisiológica al ingresar a la unidad crítica y por tanto el riesgo estaba determinado sobre todo por la intervención quirúrgica misma. No obstante, cuando se compara la media del APACHE II

con estudios que evaluaron sólo a sujetos con operaciones cardíacas (como el de Hekmat, et al.), la media fue similar (8 vs. 7.9)³⁰.

La mortalidad intrahospitalaria global observada fue de 6.1%. En contraposición, en los análisis efectuados en unidades de terapia intensiva generales, la tasa fue significativamente mayor. Ésta varió desde 16.9% en Japón, 19.7 en Estados Unidos, 24.8% en Canadá, 27% en Reino Unido y 36% en China hasta 46% en Arabia Saudita^{4,22-27}. Desde luego, la diferencia se explica porque en este estudio se incluyó sólo a individuos sometidos a operación cardíaca en un centro cardiovascular de alta complejidad, con menores comorbilidades respecto de aquéllos asistidos en las unidades de terapia intensiva generales. Si bien la tasa fue baja, el valor del sistema de calificación APACHE II también fue bajo, con una adecuada concordancia entre la mortalidad esperada y la real.

Al analizar estudios que consideraron a pacientes postoperatorios de procedimientos quirúrgicos cardíacos, la mortalidad fue similar a la registrada en esta investigación: Badreldin, et al. (5.8%) y Exarchopoulos, et al. (6.0%)^{17,32}. Pese a ello, en otros grupos se reconocieron diferencias, como en el de Tamayo, et al., que mostró una mortalidad mayor (9.0%)³³. En cambio, Hekmat, et al. publicaron en su cohorte una mortalidad menor a la de este protocolo (4.4%)³⁰. Esta diferencia puede deberse a la menor complejidad de las operaciones cardíacas que incluyó a la cohorte alemana, ya que tuvo mayor número de CRM y menor tasa de intervenciones valvulares.

En cuanto a la calibración del sistema APACHE II a través de la prueba de Hosmer-Lemeshow, fue muy buena en esta población, con una χ^2 de 2.2, *p* significativa, y valores similares a los de calificaciones específicas validadas para operaciones cardíacas³⁰⁻³³.

La capacidad de diferenciación de APACHE II en este estudio fue excelente, al obtener un valor de curva ROC de 0.92 (IC95%, 0.88-0.96; *p* = 0.0001). Si se compara con las curvas ROC registradas en otros protocolos que utilizaron el APACHE II en unidades de terapia intensiva generales, se advierte que es la de mayor área bajo la curva. En el trabajo original de Knaus, et al., la curva ROC fue de 0.86, y fue similar a la observada en las cohortes de China (0.89), Canadá (0.86), Reino Unido (0.83) y Japón (0.78)^{4,24-27}. En comparación con los modelos específicos diseñados y validados para intervenciones cardíacas, la curva ROC de 0.92 que se obtuvo en esta investigación es aún la mejor (calificación ICNARC: 0.84; CASUS: 0.89 a 0.92; POCAS: 0.89; STS: 0.79; y EuroScore II: 0.78)^{13,30-35}.

En relación con el mejor valor de corte del sistema de calificación APACHE II para predecir mortalidad intrahospitalaria, en el estudio actual se obtuvo a través de curva ROC un valor de 12. Este valor es importante, puesto que en la bibliografía existen pocos trabajos actuales que determinen el mejor valor de corte de la calificación para predecir episodios. Uno de ellos es el de Parajuli, et al., que comparó los sistemas APACHE II y IV en una terapia intensiva general. El punto de corte con el mejor valor del índice Youden fue de 17, algo mayor que el obtenido en dicho trabajo³⁶. Kuhn, et al. evaluaron también la puntuación APACHE II según los mejores valores de corte en tres centros de cirugía cardíaca³⁷. El valor de corte del APACHE II que indicó una mortalidad mayor de 50% fue de 28, mayor al registrado en este protocolo.

Si se analizan los puntos finales secundarios, se reconoce que mayores valores de APACHE II se relacionaron también con mayor tasa de accidente cerebrovascular, sangrado quirúrgico, bajo gasto cardíaco y requerimiento de diálisis. En cualquier caso, no se conoce si la relación fue independiente y significativa, ya que el ajuste multivariado se llevó a cabo sólo para el episodio final primario. Al revisar las publicaciones especializadas, no se encontraron trabajos que predijeran estos sucesos a partir del APACHE II. Sin embargo, se han diseñado algunos estudios que utilizan dicho sistema en pacientes con diálisis. Entre ellos, Dobkin, et al. evaluaron la puntuación APACHE II para identificar los casos de mal pronóstico en una cohorte de pacientes que ingresaron a una unidad de terapia intensiva y que estaban bajo diálisis³⁸. En la misma línea, Van Bommel, et al. estudiaron la aplicabilidad del sistema APACHE II en pacientes con insuficiencia renal aguda con necesidad de diálisis en una unidad de terapia intensiva quirúrgica³⁹. Como resultado, el APACHE II calculado en las primeras 24 horas predijo mortalidad en esa población.

Como significancia clínica, la clasificación APACHE II es un modelo simple, validado en distintas cohortes internacionales, con más de 30 años de uso y con variables fisiológicas fáciles de calcular en la cama del paciente de cualquier unidad quirúrgica cardiovascular. Además, con los resultados de este estudio que demostraron una adecuada calibración y diferenciación en sujetos postoperatorios de procedimientos cardíacos, el APACHE II podría contribuir a estratificar el riesgo de esta población especial, y es por tanto el modelo de riesgo de elección.

El estudio tiene ciertas limitaciones que es preciso señalar. En primer lugar, es un diseño retrospectivo, por lo que eleva el riesgo de sesgos. En segundo lugar, el

tamaño de la muestra es pequeño en relación con los modelos de riesgo evaluados en el plano internacional. Otra limitación a considerar es que se trató de un trabajo unicéntrico. De cualquier manera, se llevó a cabo en un centro monovalente cardiovascular de alta complejidad, con alto volumen de operaciones cardíacas.

Conclusiones

En este estudio, el sistema de calificación APACHE II demostró ser un predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria en pacientes que cursan el postoperatorio de intervenciones quirúrgicas cardíacas en la unidad de terapia intensiva de un centro cardiovascular de alta complejidad, luego de mostrar una muy buena calibración y una excelente capacidad de diferenciación. El sistema APACHE II se relacionó además con mayor incidencia de bajo gasto cardíaco, ACV, sangrado quirúrgico y necesidad de diálisis, por lo que su utilización es atractiva para anticipar episodios en esta población especial de pacientes.

Financiamiento

Esta investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial, o 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 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 se exponen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Jones HJ, de Cossart L. Risk scoring in surgical patients. *Br J Surg*. 1999;86:149-57.
2. Rapsang AG, Shyam DC. Scoring systems in the intensive care unit: a compendium. *Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-reviewed (Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine, India)*. 2014;18:220-8.
3. Sirio CA, Knaus WA. Application of prognostic scoring in adult intensive care. *Curr Opin Anaesthesiol*. 1990;3:241-4.

4. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985; 13(10):818-29.
5. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993;270(24):2957-63.
6. Moreno RP, Metnitz PG, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campor RA, et al. SAPS 3: from evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med*. 2005;31:1345-55.
7. Lemeshow S, Teres D, Klar J, Avrunin JS, Gehlbach SH, Papoport J. Mortality probability models (MPM II) based on an international cohort of intensive care patients. *JAMA*. 1993;270:2478-86.
8. Lemeshow S, Le Gall JR. Modeling the severity of illness of ICU patients. A systems update. *JAMA*. 1994;272:1049-55.
9. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001;286(14):1754-8.
10. Ceriani R, Mazzoni M, Bortone F, Gandini S, Solinas C, Susini G, et al. Application of the sequential organ failure assessment score to cardiac surgical patients. *Chest*. 2003;123(4):1229-39.
11. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med*. 1995;23(10):1638-52.
12. Turner JS, Morgan CJ, Thakrar B, Pepper JR. Difficulties in predicting outcome in cardiac surgery patients. *Crit Care Med*. 1995; 23(11):1843-50.
13. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41:734-44.
14. Anderson RP. First publications from the Society of Thoracic Surgeons National Database. *Ann Thorac Surg*. 1994;57:6-7.
15. Ranucci M, De Toffol B, Isgró G, Romitti F, Conti D, Vicentini M. Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: determinants and impact on postoperative outcome. *Crit Care*. 2006;10(6):167.
16. Demers P, Elkouri S, Martineau R, Couturier A, Cartier R. Outcome with high blood lactate levels during cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:2082-6.
17. Badreldin A, Doerr F, Elsobky S, Brehm BR, ABul-dahab M, Lehmann T, et al. Mortality prediction after cardiac surgery: blood lactate is indispensable. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;61(8):708-17.
18. Magilligan DJ, Teasdale R, Eisingminger R, Peterson E. Mixed venous oxygen saturation as a predictor of cardiac output in the postoperative cardiac surgical patient. *Ann Thorac Surg*. 1987;44 (3):260-2.
19. Holm J, Håkanson E, Vánky F, Svedjeholm R. Mixed venous oxygen saturation predicts short- and long-term outcome after coronary artery bypass grafting surgery: a retrospective cohort analysis. *Br J Anaesth*. 2011;107(3):344-50.
20. Ranucci M, Ballota A, Castelvécchio S, Baryshnikova E, Brozzi S, Boncilli A, et al. Intensive care unit admission parameters improve the accuracy of operative mortality predictive models in cardiac surgery. *PLoS One*. 2010;5(10):e13551.
21. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE – acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*. 1981;9(8):591-7.
22. Jacobs S, Chang RWS, Lee B. One year's experience with the APACHE II severity of disease classification system in a general intensive care unit. *Anaesthesia*. 1987;42:738-44.
23. Jacobs S, Chang RWS, Lee B. Audit of intensive care: a 30 month experience using the APACHE II severity of disease classification system. *Int Care Med*. 1988;14:566-74.
24. Sirio CA, Tajimi K, Knaus WA, Wagner DP, Hirasawa H, Sakanishi N, K, et al. An initial comparison of intensive care in Japan and the United States. *Crit Care Med*. 1992;20:1207-15.
25. Rowan KM, Kerr JH, Major E, McPherson K, Short A, Vessey MP. Intensive care society's APACHE II study in Britain and Ireland. II: outcome comparisons of intensive care units after adjustment for case mix by the American APACHE II method. *BMJ*. 1993;307(6910):977-81.
26. Teik E, Hutchinson MB, Short S, Buckley T, Lin E, Leung D. Verification of the acute physiology and chronic health evaluation scoring system in Hong Kong intensive care unit. *Crit Care Med*. 1993;21(5):698-705.
27. Wong DT, Crofts SL, Gómez M, McGuire GP, Byrick RJ. Evaluation of predictive ability of APACHE II system and hospital outcome in Canadian intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 1995;23(7):1177-83.
28. Chassin MR, Galvin RW. The urgent need to improve health care quality. Institute of Medicine National Roundtable on Health Care Quality. *JAMA*. 1998;280:1000-5.
29. Blumenthal D, Epstein AM. Quality of health care. Part 6: the role of physicians in the future of quality management. *N Engl J Med*. 1996;335:1328-31.
30. Hekmat K, Kroener A, Stuetzer H, Schwinger RH, Kampe S, Bennink GB, et al. Daily assessment of organ dysfunction and survival in intensive care unit cardiac surgical patients. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(5):1555-62.
31. Hekmat K, Doerr F, Kroener A, Heldwein M, Bossert T, Badreldin AM, et al. Prediction of mortality in intensive care unit cardiac surgical patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;38(1):104-9.
32. Exarchopoulos T, Charitidou E, Dedeilias P, Charitos C, Routis C. Scoring systems for outcome prediction in a cardiac surgical intensive care unit: a comparative study. *Am J Crit Care*. 2015;24(4):327-34.
33. Tamayo E, Fierro I, Bustamante-Munguira J, Heredia-Rodríguez M, Jorge-Monjas P, Maroto L, et al. Development of the post cardiac surgery (POCAS) prognostic score. *Crit Care*. 2013;17(5):R209.
34. Ariyaratnam P, Loubani M, Biddulph J, Moore J, Richards N, Chaudhry M, et al. Validation of the Intensive Care National Audit and Research Centre Scoring System in a UK adult cardiac surgery population. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(3):565-9.
35. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2—isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(1):23-42.
36. Parajuli BD, Shrestha GS, Pradhan B, Amatya R. Comparison of acute physiology and chronic health evaluation II and acute physiology and chronic health evaluation IV to predict intensive care unit mortality. *Indian J Crit Care Med*. 2015;19(2):87-91.
37. Kuhn C, Muller-Werdan U, Schmitt DV, Lange H, Pilz G, Kreuzer E, et al. Improved outcome of APACHE II score-defined escalating systemic inflammatory response syndrome in patients post cardiac surgery in 1996 compared to 1988-1990: the ESSICS-study pilot project. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;17(1):30-7.
38. Dobkin J, Cutler R. Use of APACHE II classification to evaluate outcome of patients receiving hemodialysis in an intensive care unit. *West J Med*. 1988;149(5):547-50.
39. Van Bommel EF, Bouvy ND, Hop WC, Bruining HA, Weimar W. Use of APACHE II classification to evaluate outcome and response to therapy in acute renal failure patients in a surgical intensive care unit. *Renal Failure*. 1995;17(6):731-42.

Efectos clínicos de la corrección del valor de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo en pacientes con insuficiencia valvular mitral

Clinical impact of the correction of the value of left ventricular ejection fraction in patients with mitral valve regurgitation

Hugo Villarroel-Ábrego^{1*}, Raúl Garillo², Hilda Peralta-Rosado³, Gustavo A. Lanosa⁴, Carlos A. Perona⁵, Gerardo de la Rosa-Veras⁶, Nilvia Castillo⁷ y Elaine Núñez⁷

¹Servicio de Cardiología, Fellow SIAC y SISIAC, Facultad de Medicina, Universidad Salvadoreña "Alberto Masferrer" (USAM), Hospital de Diagnóstico Escalón, San Salvador, El Salvador; ²Servicio de Cardiología, Facultad de Ciencias Médicas, Pontificia Universidad Católica Argentina, Buenos Aires, República Argentina; ³Servicio de Cardiología, FACC; Clínica de Mérida-Electrodiagnóstico del Sureste y del Hospital General Dr. Agustín O'Horan, Mérida, Yucatán, México; ⁴Servicio de Cardiología, Hospital Donación Francisco Santojanni y Fundación Científica del Sur, Buenos Aires, Argentina; ⁵Servicio de Cardiología, Hospital Donación Francisco Santojanni, Buenos Aires, Argentina; ⁶Laboratorio de Ecocardiografía del Centro Cardiovascular CEDIMAT, Santo Domingo, República Dominicana; ⁷Servicio de Cardiología, Corazones Unidos, CEDISA y Centro Médico Dominicano, Santo Domingo, República Dominicana

Resumen

Introducción y objetivos: La insuficiencia valvular mitral provoca el vaciado simultáneo hacia la aorta y la aurícula izquierda durante la sístole ventricular, lo que produce una disminución del volumen hacia la circulación sistémica. En este estudio se busca obtener un dato preciso del porcentaje de volumen expulsado en sentido anterógrado en pacientes con insuficiencia mitral. **Métodos:** Se aplica una fórmula ecocardiográfica de "corrección" de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) en 114 pacientes con insuficiencia mitral, con base en la medición de la fracción regurgitante. **Resultados:** La corrección de la FEVI demostró que el 44.7% de los casos ($n = 51$) debe reclasificarse en cuanto a la calidad de su función sistólica ventricular izquierda. De 79 sujetos con FEVI normal ($\geq 50\%$) sólo se mantuvieron 32 en la misma categoría; en el grupo con FEVI moderadamente reducida (intervalo intermedio, 40-49.9%) se pasó de 6 a 23 casos y, en aquellos con FEVI reducida ($< 40\%$), el grupo aumentó de 29 a 59; el subgrupo de pacientes con FEVI $< 30\%$ se incrementó de 21 a 41 sujetos. **Conclusiones:** Puesto que en la mayoría de las guías de tratamiento la FEVI se usa para estratificar riesgos e indicaciones terapéuticas, los autores creen que la ponderación de la insuficiencia mitral puede incrementar la precisión del tratamiento y la posibilidad de incluir a pacientes que no están considerados en esos tratamientos en el momento actual.

Palabras clave: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. Insuficiencia mitral. Fracción regurgitante.

Abstract

Introduction and objectives: Mitral valve regurgitation causes simultaneous emptying to the aorta and left atrium during ventricular systole, generating a decrease in volume supply to the systemic circulation. In this study we seek to obtain an accurate

Correspondencia:

*Hugo Villarroel-Ábrego

E-mail: h_villarroel@yahoo.com

Fecha de recepción: 21-07-2019

Fecha de aceptación: 12-04-2020

DOI: 10.24875/ACM.20000301

Disponible en internet: 23-12-2020

Arch Cardiol Mex. 2020;90(4):406-414

www.archivoscardiologia.com

1405-9940/© 2020 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permáner. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

data on the percentage of volume expelled in the anterograde direction in patients with mitral regurgitation. Methods: An echocardiographic formula for "correction" of the left ventricular ejection fraction (LVEF) was applied in 114 patients with mitral regurgitation, based on the measurement of the regurgitant fraction. Results: Correction of the LVEF showed that 44.7% of cases ($n = 51$) should be reclassified in terms of the quality of their left ventricular systolic function. Of 79 subjects with normal LVEF ($\geq 50\%$) only 32 remained in the same category; in the group with moderately reduced LVEF (medium range, 40-49.9%) it went from 6 to 23 cases and, in those with reduced LVEF ($< 40\%$), the group increased from 29 to 59; the subgroup of patients with LVEF $< 30\%$ increased from 21 to 41 subjects. Conclusions: Given that in most treatment guidelines LVEF is used to stratify risks and therapeutic indications, the authors believe that the weighting of mitral regurgitation can increase the accuracy of treatment, and the possibility of including patients who, at this current moment, are not considered for these therapies.

Key words: Left ventricular ejection fraction. Mitral regurgitation. Regurgitant fraction.

Introducción

La insuficiencia valvular mitral sugiere una disminución del flujo anterógrado que suministra el ventrículo izquierdo, lo cual genera una respuesta contráctil adaptativa para compensar, en cierta medida, la reducción del volumen sistólico; esto causa por lo general una mayor fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI)¹. Tal aumento de la FEVI es característico de los ventrículos con buena reserva contráctil, de tal modo que puede considerarse una disfunción ventricular si un paciente con insuficiencia mitral moderada o grave registra valores de FEVI cercanos a los de referencia. En consecuencia, el valor aislado de la FEVI no permite que ciertos pacientes con insuficiencia cardíaca puedan clasificarse y tratarse de forma correcta de acuerdo con las guías, cuyas recomendaciones se ajustan muchas veces a la condición de la misma FEVI.

Se ha demostrado que en individuos con insuficiencia cardíaca las regurgitaciones mitrales son muy frecuentes², por lo que un porcentaje considerable de pacientes podría tener disfunción sistólica no detectada con valores de FEVI en apariencia normales o preservados, lo que impide establecer el diagnóstico.

El objetivo de esta investigación es obtener un porcentaje preciso del volumen expulsado en sentido anterógrado en pacientes con insuficiencia mitral, por medio de una fórmula que, a partir de la fracción regurgitante, permita "corregir" el valor de la FEVI y demostrar la existencia de una disfunción ventricular no sospechada.

Métodos

Para calcular la FEVI "corregida" (FEVI_c) por ecocardiografía se requieren tres datos:

- FEVI
- VL_R mitral
- Fracción regurgitante de la insuficiencia mitral (FR)

Para calcular el VL_R pueden emplearse dos métodos:

- Medición del área del hemisferio de isovelocidad proximal (PISA)
- Ecuación de continuidad

Si se emplea el método PISA entonces:

$$VL_R = [EROA \text{ (cm}^2\text{)} \times ITV \text{ IM (cm)}]$$

En esta fórmula, EROA es el área del orificio regurgitante y la ITV IM la integral de la curva tiempo-velocidad del chorro del flujo de la insuficiencia mitral, obtenida con Doppler de onda continua.

Si se utiliza la ecuación de continuidad deben calcularse y restarse entre sí los volúmenes de flujo transmitral (VL_{VM}) y flujo transaórtico (VL_{Ao}):

VL_{VM} = área del anillo mitral x ITV del anillo mitral

VL_{Ao} = área del anillo aórtico x ITV del anillo aórtico

En estas fórmulas, ITV es la integral tiempo-velocidad. La fórmula del VL_R es entonces:

$$VL_R = VL_{TM} - VL_{Ao}$$

Al calcular el VL_R por cualquiera de ambos métodos se determina la fracción regurgitante (FR) de la insuficiencia mitral, es decir, el porcentaje de todo el volumen expulsado del ventrículo izquierdo que resulta regurgitado a la aurícula izquierda:

$$FR = (VL_R / VL_{VM}) \times 100$$

La FEVI corregida (FEVI_{corr}) se calcula entonces de la siguiente manera:

$$FEVI_c = (1 - FR) FEVI$$

Este estudio postula la necesidad de corregir la FEVI como procedimiento regular en la práctica ecocardiográfica. Se toma un valor de FEVI de 50% como valor de corte para el análisis, dado que esa cifra es el valor de corte para definir disfunción ventricular según las guías vigentes³; la finalidad es detectar, entre otros objetivos, casos nuevos de FEVI en valores limítrofes o reducidos. Asimismo, se depura el conocimiento acerca de los procedimientos más adecuados para dicha corrección, de manera específica:

- Estudiar la concordancia entre dos métodos diferentes (PISA y ecuación de continuidad) para calcular la FR.
- Verificar la correlación entre la derivada de presión/derivada de tiempo (dP/dT) del chorro de insuficiencia mitral, tanto con la FEVI original como con la FEVIc.
- Determinar qué porcentaje de pacientes con insuficiencia mitral y función ventricular normal ($FEVI \geq 50\%$) debe reclasificarse como casos de disfunción sistólica ($FEVI < 50\%$).
- Establecer el porcentaje de pacientes con insuficiencia mitral y función ventricular moderadamente reducida ($FEVI$ de 40-49.9%) que tiene una FEVI corregida $< 40\%$, y por tanto reclasificarlos como enfermos con insuficiencia cardíaca con FEVI reducida.
- Precisar el porcentaje de pacientes con insuficiencia mitral que tienen FEVI corregida $< 30\%$ (disfunción sistólica grave), lo cual puede llevar en casos seleccionados a indicar el implante de desfibriladores o resincronizadores, y que antes no eran elegibles por el simple criterio de la FEVI, según las guías vigentes³.

Entre el 1 de mayo de 2017 y el 1 de noviembre de 2018 se incluyó a 114 pacientes con insuficiencia mitral en los laboratorios de ecocardiografía involucrados, en El Salvador, México, República Dominicana y Argentina. Se obtuvo la autorización para la ejecución del estudio por parte de los comités de ética de todos los hospitales y clínicas participantes.

Inclusión

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Ritmo regular con frecuencia cardíaca de 50 a 100/min.
- Imágenes bidimensionales o tridimensionales de alta calidad de los planos valvulares y ventrículo izquierdos.
- Registro Doppler pulsado nítido de los flujos trans-mitral y transaórtico a nivel de los planos anulares.
- Hemisferio de isovelocidad proximal cuantificable.
- Chorro de insuficiencia mitral susceptible de medición con el Doppler de onda pulsada.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Estenosis mitral.
- Ritmo diferente del sinusal durante el ecocardiograma.
- Insuficiencia aórtica más allá de la regurgitación mínima, con vena contracta > 3 mm, o EROA (área de orificio regurgitante) > 0.1 cm².

- Cortocircuitos intracardíacos o extracardíacos (se incluye al paciente si tan sólo se trata de agujero oval permeable).
- Pacientes con dispositivos: marcapasos, cardiodesfibriladores implantables o resincronizadores, dispositivos de asistencia ventricular. Se permitió incluir algunos casos en los que el paciente implantado se encontraba en ritmo nativo (sin ninguna estimulación) durante las mediciones.

Se registraron las siguientes variables clínicas/antropométricas: género, edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), área de superficie corporal (ASC), presión arterial (sistólica, diastólica y media). Se revisaron los electrocardiogramas para descartar criterios de exclusión y se registró la presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, nefropatía crónica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. También se confirmó si existía una indicación para tratamiento de resincronización cardíaca o implante de desfibrilador automático.

Procedimientos ecocardiográficos

Los estudios ecocardiográficos se realizaron con los equipos Siemens Acuson SC 2000, Acuson X700, GE Vivid 7, GE Vivid 3 PRO, GE Vivid S6, ESAOTE My Lab 50 y Phillips Epic 7c.

Se tomaron las siguientes mediciones:

1. FEVI según los procedimientos ampliamente detallados en las publicaciones médicas⁴: volúmenes ventriculares izquierdos al final de la diástole (VfDVI) y la sístole (VfSVI), volumen latido (VL); FEVI, mediante planimetría de área longitud en dos planos, Simpson o ecocardiografía tridimensional.
2. Corrección de la FEVI.
 - a. Medición del volumen latido regurgitante a la aurícula izquierda (VL_R). Esto puede realizarse de dos maneras:
 - Método de medición del área del hemisferio de isovelocidad proximal (PISA)⁵⁻⁷
 - Método basado en la ecuación de continuidad^{5,6}
 - b. Cálculo de la fracción regurgitante (FR).
 - c. Aplicación de la fórmula de corrección de FEVI.

Procedimientos específicos

MÉTODO DE ÁREA DE ISOVELOCIDAD PROXIMAL (PISA) PARA CUANTIFICAR LA INSUFICIENCIA MITRAL

- Diámetro del anillo mitral en mesodiástole, cálculo del radio (diámetro/2) y área del anillo (radio al cuadrado multiplicado por 3.1416).

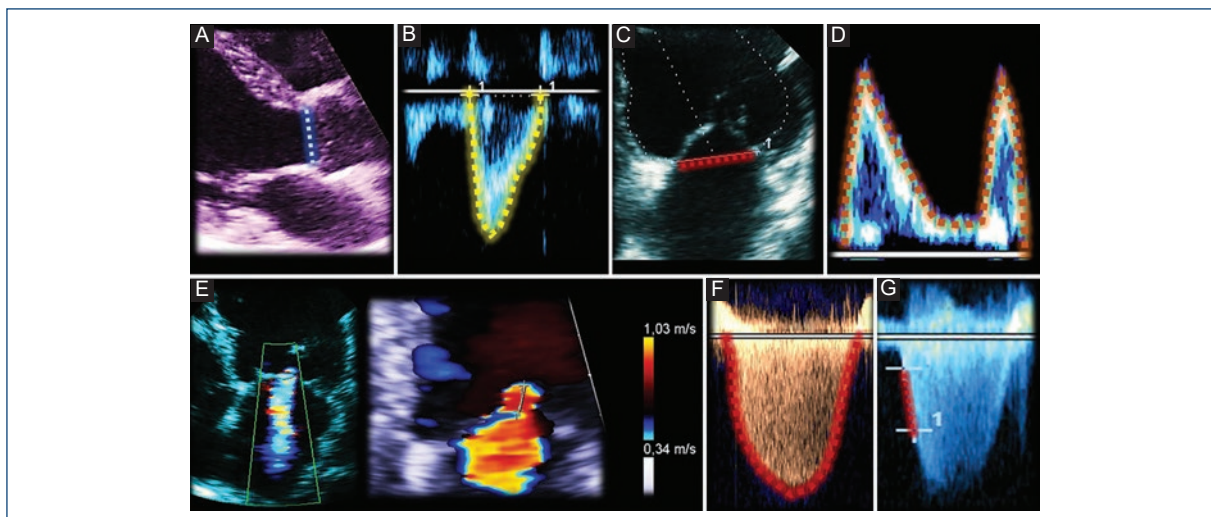


Figura 1. Procedimientos ecocardiográficos. **A:** Anillo aórtico en sístole (equivale al tracto de salida del ventrículo izquierdo). **B:** Integral tiempo-velocidad de flujo a nivel del anillo aórtico. **C:** Diámetro del anillo mitral en la mesodiástole. **D:** Integral tiempo-velocidad de flujo a nivel del anillo mitral. **E:** Chorro de insuficiencia mitral, ajuste de la velocidad de *aliasing* y medición del radio de isovelocidad proximal. **F:** Integral tiempo-velocidad del chorro de insuficiencia mitral. **G:** Medición de dP/dT .

- Integral tiempo-velocidad del flujo transmitral (ITV VM) a nivel del anillo.
- Radio y área de isovelocidad proximal (PISA) del chorro de insuficiencia mitral.
- Velocidad de *aliasing* (Nyquist).
- Integral tiempo-velocidad del chorro de insuficiencia mitral (ITV IM).
- Derivada de presión/tiempo (dP/dT) de la aceleración del chorro de insuficiencia mitral.
- Área del orificio regurgitante (EROA).
- Integral tiempo-velocidad del chorro de insuficiencia mitral (ITV IM).
- Área del anillo mitral.
- Volumen latido transmitral (VL_{VM}).

MÉTODO POR ECUACIÓN DE CONTINUIDAD

- Área del tracto de salida del ventrículo izquierdo.
- Integral tiempo-velocidad del flujo aórtico (ITV Ao).
- Volumen latido aórtico (VL_{Ao}).
- Área del anillo mitral.
- Integral tiempo-velocidad del flujo diastólico mitral (ITV VMd) a nivel del anillo.
- Volumen latido mitral (VL_{VM}):
- Medición de la diferencia entre los volúmenes anterógrados de ambas válvulas (mitral menos aórtica) para disponer del dato de VL_R .

En la **figura 1** se muestran imágenes representativas de los procedimientos de medición y cálculo descritos.

Se registraron los resultados por ambos métodos, además del promedio de VL_R , FR y las respectivas FEVI corregidas.

Otras mediciones

- Con la finalidad de disponer de más elementos de juicio para la valoración de la función sistólica se cuantificó también la derivada de presión/tiempo (dP/dT) de la aceleración del chorro de insuficiencia mitral.
- Se estudiará a un subgrupo de pacientes en el que pueda medirse el *strain* longitudinal global y se tabularán sus datos para fines de otra investigación en paralelo a cargo del mismo equipo.

Todos los resultados deben ser el promedio de al menos tres mediciones y registrarse de modo digital.

Análisis estadístico

El análisis estadístico incluyó:

- Método de Bland-Altman para valorar la concordancia entre los valores de fracción regurgitante obtenidos por métodos PISA y ecuación de continuidad.
- Estudio de correlación (Pearson) entre los valores de potencia ventricular (integral presión-tiempo, equivalente a fuerza-tiempo) usando el valor de dP/dt de la aceleración del chorro de insuficiencia mitral, contra los valores de FEVI, corregida y sin corregir.

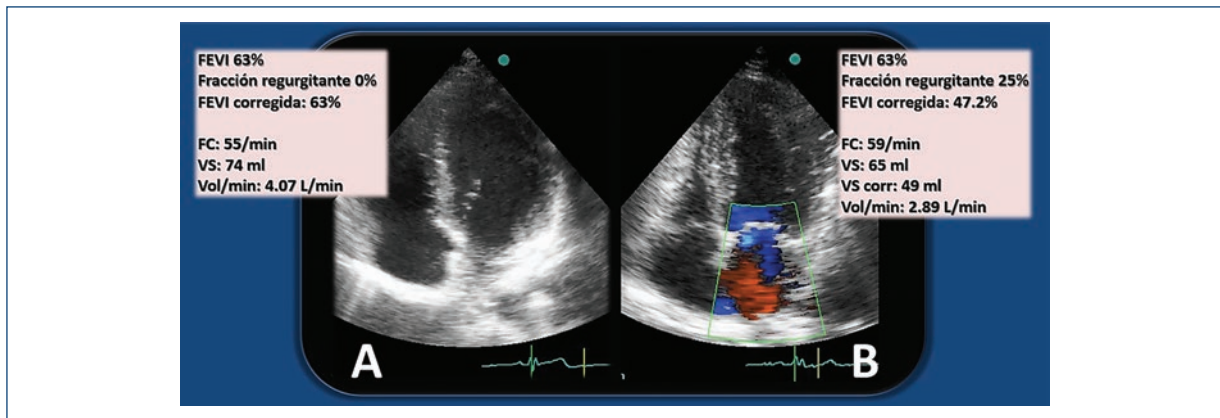


Figura 2. Efecto de la corrección de la insuficiencia mitral en la hemodinamia; ejemplos basados en ecocardiografía, vistas apicales de cuatro cámaras. **A:** Un paciente sin morbilidad ni insuficiencia mitral, con FEVI normal de 63%. **B:** Paciente hipertenso con la misma FEVI, pero con insuficiencia mitral con fracción regurgitante (FR) del 25%. Al aplicar la fórmula correctiva, la FEVI anterógrada desciende hasta 47.2%; esto da lugar a que el volumen sistólico (VS) y el gasto cardíaco (GC) se vean también mermados.

Tabla 1. Distribución de pacientes de acuerdo con las características clínicas al momento de la inclusión

Variable clínica	n	%
Edad > 65 años	71	62.3
Hipertensión arterial	58	54.7
Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²)	30	26.3
Diabetes mellitus	22	20.7
Neumopatía crónica	3	2.8
Nefropatía crónica	14	13.2
Insuficiencia cardíaca	44	38.6
FEVI $\geq 50\%$	35	30.7
Enfermedad coronaria	19	16.7
Cardiomiopatía no isquémica	19	16.7
Cardiopatía chagásica	4	3.8
Bloqueo avanzado de rama izquierda del haz de His	12	10.5

IMC: índice de masa corporal; FEVI: fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

Resultados

Un total de 114 pacientes se incluyó en la muestra final. El sexo femenino ($n = 60$) predominó sobre el masculino ($n = 54$): 52.6 vs. 47.4%. La media de edad fue de 66.4 ± 15.7 años (intervalo, 18-94 años). Las variables clínicas se resumen en la [tabla 1](#).

La mayoría de los casos era de insuficiencia mitral leve ($FR < 30\%$) con 61 (53.5%); 18.4% de los casos ($n = 21$) se consideró de repercusión grave ($FR > 50\%$); los restantes 32 (28.1%) tenían insuficiencia mitral moderada. En cuanto a las causas de las regurgitaciones, según la clasificación de Carpentier, se registraron 65 casos del tipo I (57%), 11 de tipo II (movilidad excesiva, prolapso mitral, incluido un caso de síndrome de Marfan), ningún caso del tipo IIIA y 38 casos del tipo IIIB, por *tethering* del aparato subvalvular ($n = 38$) causados por dilatación ventricular izquierda.

El cálculo de la FR por ecuación de continuidad fue posible en todos los pacientes, excepto en 3 (97.4%); el método PISA fue técnicamente satisfactorio en 89 pacientes (78.9%) y la causa más frecuente de falta de aplicación fue la presencia de más de un chorro de regurgitación mitral, seguido de hemisferios con pobre definición. La concordancia entre los dos métodos de cálculo de la FR (que fue posible valorar en 87 casos, 76.3% de todos los estudios) fue muy alta y satisfactoria dado que se logró en el 97.7% de los ecocardiogramas, con un margen de error $< 5\%$ mediante el método de Bland-Altman ([Fig. 2](#)). Por esa razón se decidió promediar ambos valores cuando estuvieran

- El porcentaje de pacientes estudiados con FEVI corregida se reclasificaría en términos del diagnóstico: FEVI normal ($\geq 50\%$ ⁸), FEVI intervalo medio (40% - 49.9%), FEVI reducida ($< 40\%$), FEVI gravemente reducida ($\leq 30\%$).
- Valorar el porcentaje de pacientes estudiados con FEVI corregida que se convertiría en nuevos pacientes elegibles para TRC o implante de cardiodesfibrilador (o previamente excluidos por la FEVI sin corregir).

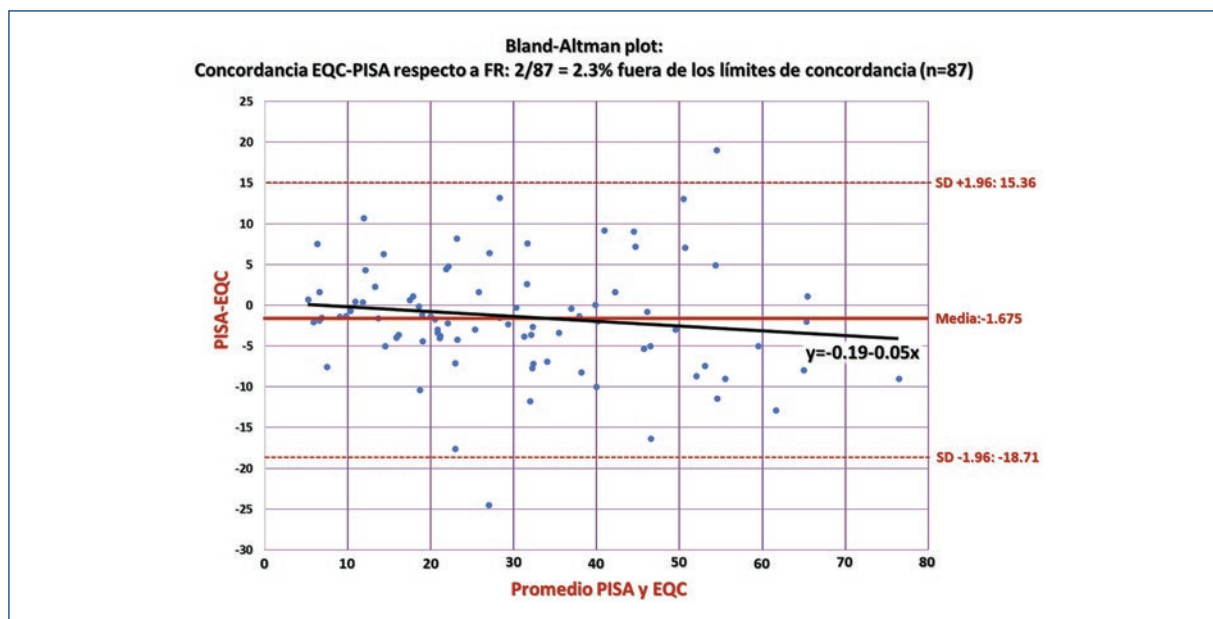


Figura 3. Gráfica de Bland-Altman para confirmar la concordancia entre métodos para cálculo de la fracción regurgitante de insuficiencia mitral. PISA: área de superficie de isovelocidad proximal; EQC: ecuación de continuidad.

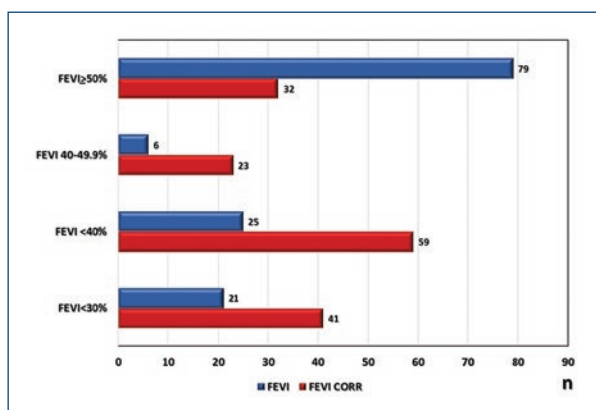


Figura 4. Clasificación de los pacientes con insuficiencia mitral en cuanto a la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) antes (barras azules) y después de la corrección (barras rojas). n = número de casos.

disponibles, para el procesamiento ulterior de la información, es decir, el cálculo de la FEVI corregida.

Al corregirse las FEVI, una gran proporción de los pacientes debió reclasificarse en cuanto a la calidad de su función ventricular izquierda (51 de 114, 44.7% de casos). De 79 sujetos con FEVI normal (> 50%) sólo 32 se mantuvieron en la misma categoría; en el grupo con FEVI de 40 a 49.9%, el grupo se incrementó de 6 a 23 pacientes; por su parte, en el de FEVI reducida

Tabla 2. Reclasificación de pacientes a diferentes categorías de FEVI de acuerdo con la gravedad de la insuficiencia mitral

Gravedad de la insuficiencia mitral	n	Casos reclasificados	%
Leve (FR < 30%)	61	21	22.9
Moderada (FR = 30-49.9%)	32	19	56.2
Grave (FR > 50%)	21	11	52.4
Todos los grados de insuficiencia mitral	114	51	44.7

FR: fracción regurgitante.

(< 40%), los pacientes aumentaron de 29 a 59; en particular en aquéllos con FEVI < 30%, la cantidad de sujetos se incrementó de 21 a 41 (Fig. 3). Un ejemplo del efecto de la corrección de la FEVI sobre la hemodinamia se presenta en la figura 2 al comparar dos ventrículos con idéntica FEVI, uno sin valvulopatía y otro con insuficiencia mitral.

Se realizó análisis ANOVA para muestras repetidas de las FEVI antes y después de la corrección y se identificó una diferencia estadísticamente muy significativa ($p < 0.0001$). Los casos en que hubo cambio de categoría de FEVI de acuerdo con la gravedad de la insuficiencia mitral se describen en la tabla 2.

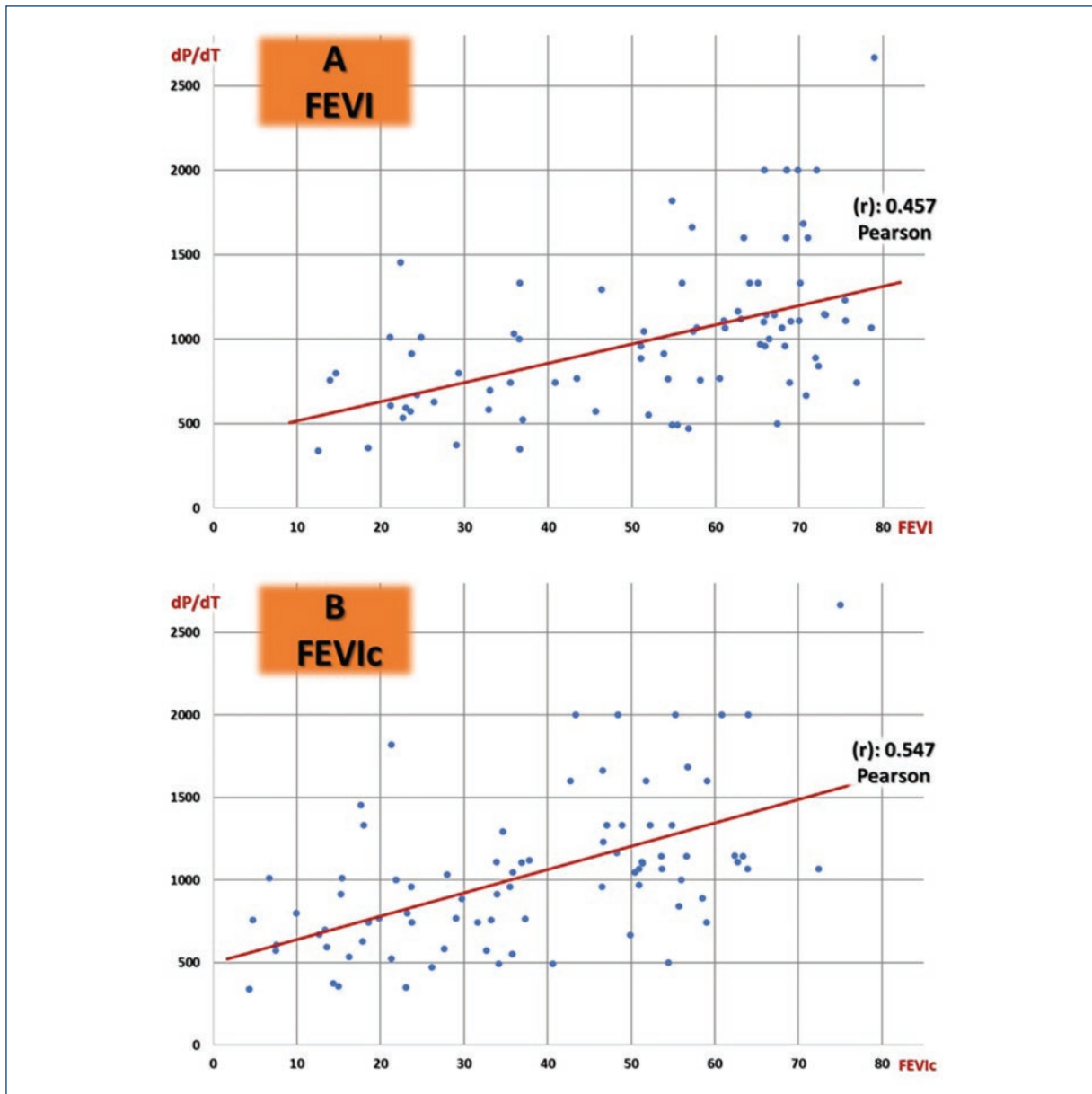


Figura 5. A: Correlación entre FEV1 y dP/dT. **B:** FEV1 corregida (FEV1c) y dP/dT mediante el coeficientes de Pearson.

Se ha planteado que es razonable determinar un valor de corte de dP/dT de 1,000 mmHg/s para definir disfunción sistólica con este medio solo⁹. La correlación entre FEV1 y dP/dT fue positiva pero débil, un aspecto ya descrito en las publicaciones médicas⁹, aunque al correlacionar FEV1 corregida con dP/dT el coeficiente de Pearson mejora discretamente, desde 0.457 hasta 0.547 ($p = 0.6335$, sin diferencia significativa; Fig. 5).

Si se toman en cuenta las guías vigentes para el implante de cardiodesfibriladores automáticos y de

tratamiento de resincronización cardíaca, se determinó el número de los 114 pacientes que podrían ser elegibles para el tratamiento con dispositivos según fuera su FEV1 corregida. Un total de 13 pacientes (11.4%) calificaría, hipotéticamente, al considerar su clínica y el valor de su FEV1 corregida; 10 de estos casos tenían una FR entre 30 y 50% y 3 una FR > 50%; ningún paciente con insuficiencia mitral leve calificó para dispositivos. En 11 casos se satisfacerían los criterios para implante de DAI y dos de los 12 pacientes con bloqueo avanzado de rama izquierda requerirían DAI + TRC.

Discusión

Esta comunicación propone una fórmula correctiva relativamente sencilla para valorar el volumen expulsado a la circulación general en enfermos con IM significativa, más allá del valor de FEVI que se obtiene de los estudios efectuados. Implica a su vez que muchos pacientes deben reclasificarse en cuanto a la calidad de su función ventricular izquierda, al menos desde el criterio del valor de la FEVI. Este estudio pertenece al ámbito del “mundo real” ya que es una muestra final de pacientes consecutivos, no preseleccionados, con diferentes afecciones subyacentes, típicos consultantes de cardiología general; esto permite pensar en que los resultados pueden también extrapolarse a poblaciones mucho más grandes.

La clave para una corrección de la FEVI es un cálculo de calidad de la fracción regurgitante de la insuficiencia mitral. Aunque hay dos métodos ecocardiográficos validados, existen notorias limitantes que afectan a ambos, en especial al PISA, en cuanto a la medición del EROA. Sin embargo, en este estudio se ha demostrado un alto valor de concordancia entre PISA y ecuación de continuidad, a tal grado que si un método no es fiable el otro puede emplearse con el suficiente grado de confianza.

No sorprende la muy modesta correlación entre FEVI y dP/dT del chorro de insuficiencia mitral. Ambos parámetros se ven muy influidos por las condiciones de carga y por eso ninguno de ellos es adecuado para valorar la reserva inotrópica. Aunque hay una discreta mejoría de la correlación al corregir la FEVI, los autores creen que el valor de dP/dT podría ser más útil como valoración secuencial de pacientes y menos como método de tamizaje para diagnóstico de disfunción ventricular.

Estos resultados podrían tener repercusiones importantes en el ámbito clínico porque podrían explicar por qué hay a menudo una discordancia entre síntomas y FEVI o entre FEVI y otros parámetros basados en imágenes, como la ecocardiografía de *strain*¹⁰. Por otra parte, los diagnósticos basados en valores de corte de FEVI, como catalogar a un paciente como afectado de insuficiencia cardíaca con función ventricular preservada o reducida, podrían y quizás deberían modificarse a la luz de estos nuevos valores corregidos de FEVI. Más aún, las decisiones terapéuticas fundamentadas en la FEVI¹¹ (uso de ciertos fármacos, implante de TRC o indicación de DAI) podrían tomarse de manera más temprana y oportuna, como es el caso de los 11 pacientes aptos para implante de dispositivos.

Conclusión

La corrección de la FEVI con la fórmula propuesta deber ser un procedimiento habitual en cardiología; la fórmula misma podría incorporarse a los paquetes de cálculo de los equipos de ecografía. Se necesita más investigación para los casos excluidos aquí, como los pacientes con estimulación artificial y aquellos que se hallan bajo ritmo no sinusal.

¿Qué se sabe en realidad de este tema?

- La insuficiencia mitral es frecuente en pacientes con insuficiencia cardíaca.
- Muchas decisiones terapéuticas dependen de una medición óptima de la FEVI.
- La FEVI valora de modo indirecto la función sistólica pero rara vez se calcula tras considerar el valor real del volumen sistólico anterógrado si hay insuficiencia mitral.

¿Qué nuevos aportes existen?

- La corrección de la FEVI puede efectuarse de modo rápido y eficiente con el empleo de una sencilla fórmula: $(1-FR) \times FEVI$.
- La FEVI corregida permite reclasificar a los pacientes afectados de insuficiencia mitral con respecto a la calidad de su función ventricular izquierda.
- Al reclasificar la función ventricular izquierda con base en un valor corregido de FEVI (< 30 o 35%), se abren opciones para considerar ciertos tratamientos como resincronización o implante de cardiodesfibriladores.

Financiamiento

Ninguno de los autores ha recibido financiamiento para la ejecución del presente estudio.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores declara conflictos de interés.

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. Starling MR, Kirsh MM, Montgomery DG. Impaired left ventricular contractile function in patients with long-term mitral regurgitation and normal ejection fraction. *JACC*. 1993;22(1):239-250.
2. Varadarajan P, Sharma S, Heywood T. High prevalence of clinically silent severe mitral regurgitation in patients with heart failure: role for echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19:1458-1461.
3. 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 Journal of Heart Failure*. 2016. doi:10.1002/ejhf.592.
4. Lang RM, Bierig M, Devereux RB. Recomendaciones para la cuantificación de las cavidades: informe del comité de guías y estándares de la sociedad americana de ecocardiografía y del grupo redactor de la cuantificación de las cavidades, desarrollado conjuntamente con la Asociación Europea de Ecocardiografía, rama de la Sociedad Europea de Cardiología. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440-1463.
5. García-Fernández MA, Gómez de Diego JJ. Cuantificación en Ecocardiografía. Momento Médico, Srl. Salerno, Italia, 2011:107-109.
6. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the society for cardiovascular magnetic resonance. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017:303-371.
7. Enciso R, Summerson C, Aguilar JA. Cuantificación de la insuficiencia mitral con el método del flujo convergente proximal por eco Doppler-color. *Revista Mexicana de Cardiología*. 1997;8(2):52-60.
8. Wood PW, Choy JB, Nanda NC, Becher H. Left ventricular ejection fraction and volumes: it depends on the imaging method. *Echocardiography*. 2014;31:87-100.
9. Álvarez-López M, Alcalá-López JE, Bañ-Mellado O. Utilidad del índice Doppler dP/dt en la evaluación de la disfunción sistólica ventricular izquierda. *Revista Española de Cardiología*. 1997;50(2).
10. Villarroel-Ábrego H, Garillo R, González-Suero JC. Correlación entre Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y strain longitudinal global en pacientes con hipertensión arterial. *Insuf Card*. 2018;13(2):57-66.
11. Villarroel-Ábrego H, Garillo R, Peralta-Rosado H, Núñez-Ayala E, González-Suero JC. Fórmula para corregir la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo en pacientes con insuficiencia valvular mitral. *Rev Argent Cardiol*. 2019;87:229-233. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v87.i3.15163>.

Arritmias cardíacas en habitantes de gran altura con diagnóstico de corazón pulmonar crónico

Cardiac arrhythmias in highlanders with a diagnosis of chronic cor pulmonale

Ricardo Sosa-Villarreal¹* y José M. Arce-Carreón²

¹Departamento de Cardiología; ²Departamento de Electrofisiología. Instituto Nacional de Tórax. La Paz, Bolivia

Resumen

Antecedentes: El corazón pulmonar crónico (CPC) muestra un incremento en habitantes que viven en grandes altitudes. **Objetivo:** Investigar la frecuencia de arritmias cardíacas y factores de riesgo para su desarrollo. **Métodos:** Estudio descriptivo y transversal; se revisó el registro de pacientes internados del Departamento de Cardiología del Instituto Nacional de Tórax, La Paz, Bolivia, entre enero de 2017 y junio de 2018; se incorporó a todos los individuos con diagnóstico de CPC, definido por criterios clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos; se incluyó a 162 pacientes que cumplieron los criterios en el análisis; se utilizaron la t de Student y ANOVA. **Resultados:** Arritmias: fibrilación auricular (FA), 125 (75%); aleteo auricular (AA), 17 (10.5%); taquicardia auricular (TA), 17 (10.5%); extrasístoles, 3 (1.9%). Según el análisis univariado, los factores relacionados con el desarrollo de arritmias fueron: eritrocitosis: FA, RR: 1.33, otras arritmias (RR: 1.67), $p = 0.0001$; hipertensión arterial pulmonar: FA, RR: 3.10, otras arritmias (RR: 3.21), $p = 0.0001$; dilatación de aurícula derecha (AD): FA, RR: 1.92, otras arritmias (RR: 2.13), $p = 0.0001$; obesidad: FA, RR: 3.47, $p = 0.001$, otras arritmias (RR: 3.70), $p = 0.001$; hipertensión arterial sistémica: FA, RR: 3.10, $p = 0.001$, otras arritmias (RR: 3.21), $p = 0.001$. Según el análisis multivariado: eritrocitosis (RR: 2.2), dilatación de AD (RR: 1.2), $p = 0.0001$. **Conclusiones:** Se encontró FA con mayor frecuencia en los pacientes con CPC; los factores de riesgo con mayor significancia estadística para su presentación fueron la eritrocitosis y la dilatación de la AD.

Palabras clave: Fibrilación auricular. Hipertensión arterial pulmonar. Eritrocitosis.

Abstract

Background: Chronic cor pulmonale (CPC), with increased presentation in high-altitude inhabitants. **Objectives:** Investigating the frequency of cardiac arrhythmias, and risk factors for its development. **Methods:** Descriptive, cross-sectional study, the inpatient registry of the Department of Cardiology of the National Institute of Torax, La Paz-Bolivia, from January 2017 to June 2018 was reviewed, all were incorporated with the diagnosis of CPC, defined by clinical criteria, electrocardiographic and echocardiographic, 162 patients who met the criteria were taken, the student's t-test and ANOVA were used for the analysis. **Results:** Arrhythmias: atrial fibrillation (AF) 125 (75%), atrial flutter (AA) 17 (10.5%), atrial tachycardia (AT) 17 (10.5%),

Correspondencia:

*Ricardo Sosa-Villarreal

Departamento de Cardiología

Instituto Nacional de Tórax

C.P. 15000, La Paz, Bolivia

E-mail: costaretera@hotmail.com

Fecha de recepción: 08-11-2019

Fecha de aceptación: 22-03-2020

DOI: 10.24875/ACM.20000367

Disponible en internet: 06-10-2020

Arch Cardiol Mex. 2020;90(4):415-419

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2020 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/>).

extrasystoles 3 (1.9%). Univariate analysis of factors related to the development of arrhythmias: erythrocytosis: FA, RR: 1.33, other arrhythmias RR: 1.67, $p = 0.0001$, pulmonary arterial hypertension: FA, RR: 3.10, other arrhythmias RR: 3.21, $p = 0.0001$, right atrial dilation (AD): FA, RR: 1.92, other arrhythmias RR: 2.13, $p = 0.0001$, obesity: FA, RR: 3.47, $p = 0.001$, other arrhythmias RR: 3.70, $p = 0.001$, systemic arterial hypertension: FA, RR: 3.10, $p = 0.001$, other arrhythmias RR: 3.21, $p = 0.001$. Multivariate analysis: erythrocytosis (RR: 2.2), AD dilation (RR: 1.2), $p = 0.0001$. **Conclusions:** AF was found more frequently in patients with CPC, the risk factors with the greatest statistical significance for presentation were: erythrocytosis and AD dilation.

Key words: Atrial fibrillation. Pulmonary arterial hypertension. Erythrocytosis.

Introducción

Las ciudades de La Paz y El Alto se encuentran a 3,577 y 4,050 msnm¹ respectivamente y en ambas reside una población de 2,904,996 habitantes, de los cuales la mitad se halla repartida en distintos pisos ecológicos del departamento de La Paz; la presión barométrica a esta altitud es de 490 mmHg y la FIO₂ de 0.21 (21%), con variaciones climáticas muy especiales y temperaturas frías y secas.

Como mecanismo de aclimatación crónica, los nativos de esta altura tienen valores de presión pulmonar mayores respecto de quienes viven a nivel del mar, con presión pulmonar normal para la altura¹.

El corazón pulmonar crónico (CPC) es la alteración estructural (hipertrofia o dilatación) y el deterioro funcional del ventrículo derecho (VD) resultados de la elevación de las presiones pulmonares en relación con enfermedades del parénquima pulmonar, su vascularización, la vía respiratoria superior o la pared torácica. La disfunción del VD debida a enfermedades cardíacas del lado izquierdo o cardiopatías congénitas no se considera CPC².

En el ámbito de trabajo en que se encuentra esta población, la CPC es una cardiopatía frecuente^{3,4}, efecto de alteraciones que cursan con hipoxemia u obstrucción arterial vascular pulmonar. Tiene un sólido nexo con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, secuelas crónicas de tuberculosis pulmonar y enfermedad tromboembólica pulmonar.

La incidencia y prevalencia del CPC es variable debido a la diversidad de entidades que lo desencadenan y, en consecuencia, su epidemiología está ligada a las causas que lo originan.

Material y métodos

Este estudio es de tipo descriptivo y transversal, y se elaboró en el período de enero de 2017 a junio de 2018. Los objetivos fueron determinar cuáles eran las arritmias cardíacas más frecuentes en pacientes con

diagnóstico de CPC internados en el Departamento de Cardiología del Instituto Nacional de Tórax, La Paz, Bolivia, y conocer los factores de riesgo predisponentes para el desarrollo de arritmias cardíacas en éstos. Para la recolección de datos se consultó el registro clínico de los pacientes internados en este hospital; los criterios de inclusión fueron los pacientes con diagnóstico establecido de CPC a través de criterios clínicos (segundo ruido cardíaco aumentado, presencia de soplo de regurgitación tricuspídeo o de insuficiencia pulmonar, congestión venosa sistémica), electrocardiográficos (índices de Sokolow-Lyon derecho > 11 mm, y Lewis < -14 mm) y ecocardiográficos, con las dimensiones del VD y la determinación de la presión arterial pulmonar sistólica (PAPS) obtenidas por este mismo método (incremento del espesor de la pared libre del VD > 5 mm, dilatación del segmento basal del VD > 42 mm, longitud del VD > 86 mm, insuficiencia tricuspídea, PAPS > 35 mmHg, dilatación de la aurícula derecha (AD) > 18 cm²), con residencia permanente en las ciudades de La Paz y El Alto, sin incluir a los pacientes con enfermedades distintas de la hipertensión pulmonar (cardiopatía hipertensiva, cardiopatía isquémica, cardiopatía reumática).

Los factores de riesgo encontrados fueron eritrocitosis patológica de la altura (hemoglobina > 17 g/dl para mujeres y > 18 g/dl para varones y un hematocrito > 62.1%)⁵, dislipidemia (colesterol total > 200 mg/dl, HDL < 70 mg/dl)⁶, hipertensión arterial sistémica (presión arterial sistólica > 130 mmHg y presión diastólica > 80 mmHg)⁷, diabetes mellitus tipo 2 establecida y controlada (HbA_{1c} < 7.0%)⁸, obesidad (IMC > 25 kg/m²)⁸ y tabaquismo.

Se identificaron arritmias supraventriculares como la fibrilación auricular (FA), aleteo auricular (AA), taquicardia auricular (TA), extrasístoles ventriculares y supraventriculares; no se identificaron arritmias ventriculares. Como datos del ECG de las características de la FA, la frecuencia promedio de 78 lpm y la presencia de bajo voltaje en el plano frontal probablemente se atribuyeron al sobrepeso o afección pulmonar y

Tabla 1. Características generales de los pacientes

	Global (162)
Edad	68.7 ± 12
Género	
Masculino	77 (47.5%)
Femenino	85 (52.5%)
Hipertensión arterial pulmonar	
Hipertensión arterial pulmonar leve (PAP, 35-50 mmHg)	27 (16.7%)
Hipertensión arterial pulmonar moderada a grave (PAP, 51-70 mmHg)	135 (83.3%)
Eritrocitosis	95 (56.8%)
Tabaquismo	41 (25.3%)
Obesidad	34 (24%)
Hipertensión arterial sistémica	63 (38.9%)
Dislipidemia	56 (34.6%)
Diabetes mellitus	8 (4.9%)
Dilatación de la aurícula derecha	
Dilatación leve (área < 18 cm ²)	27 (16.7%)
Dilatación moderada a grave (área, 18-26 cm ²)	135 (83.3%)
Dilatación del ventrículo derecho	162 (100%)

Tabla 2. Análisis univariado

	FA y otras arritmias (n = 162)	Riesgo relativo (IC95%)	Valor de p
Eritrocitosis			
FA	83 (87.4%)	1.33	0.0001
Otras arritmias	12 (12.6%)	1.67	0.0001
Hipertensión arterial pulmonar			
FA	125 (77.2%)	3.10	0.0001
Otras arritmias	37 (22.8%)	3.21	0.0001
Dilatación moderada a grave de la aurícula derecha			
FA	94 (75.2%)	1.92	0.0001
Otras arritmias	30 (18.5%)	2.13	0.0001
Obesidad			
FA	30 (18.5%)	3.47	0.001
Otras arritmias	4 (2.46%)	3.70	0.001
Hipertensión arterial sistémica			
FA	50 (30.8%)	3.10	0.001
Otras arritmias	13 (8%)	3.21	0.001

FA: fibrilación auricular.

bloqueo de rama derecha en los pacientes de 70 años, sin encontrar bloqueo de rama izquierda.

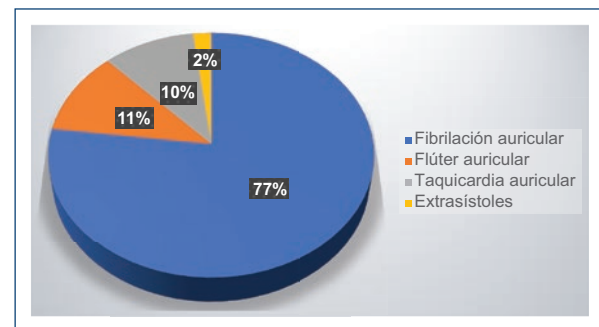
Para el análisis se empleó el paquete estadístico SPSS versión 23.0 y se obtuvieron las frecuencias absolutas, las frecuencias relativas y las tablas de contingencia; para el análisis de los factores relacionados se realizó la prueba t de Student para el análisis univariado y la prueba ANOVA para el multivariado; en uno y otro análisis se calculó el riesgo relativo (RR) de los factores relacionados.

Resultados

Se analizó a un total de 224 pacientes; 62 no cumplieron los criterios de inclusión del estudio y 162 satisficieron los criterios de inclusión clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos, con una edad promedio de 68.7 ± 12 años (52.5% femenino); en la [tabla 1](#) se describen las características generales.

Se reconoció que las arritmias más frecuentes eran la FA con 125 (77%), el AA con 17 (11%), la TA con 17 (10%), y las extrasístoles ventriculares y supraventriculares con 3 (2%); no se identificaron episodios de taquicardia ventricular ([Fig. 1](#)).

En el análisis univariado ([Tabla 2](#)), los principales factores relacionados para el desarrollo de arritmias fueron

**Figura 1.** Frecuencia de arritmias.

eritrocitosis, hipertensión arterial pulmonar moderada, dilatación moderada y grave de la AD, obesidad e hipertensión arterial sistémica. Al realizar el análisis multivariado ([Tabla 3](#)) se observó una mayor significancia estadística con la eritrocitosis y la dilatación moderada a grave de AD como factores promotores del desarrollo de arritmias supraventriculares, en particular la FA.

Discusión

Las ciudades de La Paz y El Alto (Bolivia) tienen una población nativa cuantiosa de gran altura, lo cual da

Tabla 3. Análisis multivariado de los factores de riesgo (ANOVA) para el desarrollo de arritmias

Factores de riesgo	Riesgo relativo (RR)	P
Eritrocitosis	2.2	0.0001
Dilatación de la aurícula derecha	1.2	0.0001
Hipertensión arterial pulmonar	1.01	0.001

lugar a que los pacientes con arritmias en esta población sean de especial interés; algunos de estos aspectos fisiopatológicos que intervienen en su desarrollo difieren del resto de las poblaciones que viven a una menor altura¹.

Los nativos que residen a gran altura tienen en realidad una presión pulmonar mayor respecto de quienes viven a nivel del mar¹; esto, sumado a la gran incidencia de afección pulmonar y tuberculosis presentes en este medio, contribuye a que la incidencia de CPC sea muy elevada³.

Se ha advertido además que, por diversos factores, los pacientes con CPC tienden a desarrollar arritmias cardíacas, sobre todo supraventriculares⁹, entre las cuales figura la dilatación de la AD¹⁰, secundaria a la grave hipertensión pulmonar relacionada con esta enfermedad, y ambas desencadenan una alteración en la remodelación auricular¹¹.

Muy pocos estudios en el plano mundial describen la relación con estos aspectos; la mayoría corresponde a descripciones de informes aislados sobre la incidencia de arritmias cardíacas a gran altura.

Cabe esperar que en la dilatación de la AD vinculada con hipoxia crónica, las arritmias cardíacas reconocidas más a menudo sean el AA, las extrasístoles supraventriculares y la TA; sin embargo, en este protocolo se observó que la principal arritmia cardíaca en pacientes con CPC era la FA en un gran porcentaje (77%) y, con mucha menor frecuencia, el AA (11%); esto supone que, además de otros factores distintos de la hipertensión pulmonar y la dilatación de las cavidades derechas secundaria a la hipoxemia crónica, puede intervenir la génesis de las arritmias supraventriculares, entre ellas la eritrocitosis.

En el análisis multivariado se encontró como factor de riesgo más importante para el desarrollo de FA la presencia de eritrocitosis (RR, 2.02; $p = 0.0001$) y, en menor medida, la dilatación moderada de la aurícula derecha (RR, 1.02).

Una de las causas de hipertensión pulmonar es el mal de montaña crónico (que se define como la pérdida

de adaptación a grandes altitudes), que puede ser primario o efecto de enfermedad pulmonar, obesidad, apnea del sueño y edad avanzada. Como consecuencia, se activa una respuesta de compensación y aumentan la secreción de eritropoyetina y la carga eritrocitaria¹²; la presencia de hipertensión pulmonar secundaria incrementa la mortalidad de tal modo que estos casos se relacionan con gran hipertrofia VD, excesiva muscularización de las arterias pulmonares distales y engrosamiento de la adventicia¹³.

Se ha postulado que la hipoxia crónica a grandes alturas, sumada a la pérdida de aclimatación a la altitud de forma crónica (mal de montaña crónico) e inflamación crónica, podría propiciar el establecimiento de un sustrato fisiopatológico, conocido como triple hipoxia, e influir en el desarrollo acelerado de la eritrocitosis patológica de altura¹³.

El desarrollo de eritrocitosis secundaria en un paciente portador de CPC que habita en grandes alturas es por tanto un factor pronóstico adverso que predispone al desarrollo de FA y ésta a su vez contribuye al deterioro hemodinámico de estos pacientes^{9,11}.

Se ha observado además que la probabilidad de desarrollar episodios cardiovasculares en los próximos 10 años es mayor en sujetos con eritrocitosis, en comparación con pacientes sin ella, y que esta probabilidad se eleva en el subgrupo de individuos con hipertensión arterial pulmonar moderada a grave¹⁴.

Una hipótesis que pueda explicar la fisiopatología de la FA señala que de forma inicial se produce la hipoxia de grandes alturas y, en algunos casos, ésta puede sumarse a la pérdida crónica de aclimatación, lo que provoca hipoventilación alveolar crónica¹⁵ y a continuación estimulación mayor de la producción de eritropoyetina¹⁶, lo que aumenta la producción de glóbulos rojos.

Una vez establecida la eritrocitosis patológica se produce un estado inflamatorio crónico y alteración de la reología vascular por mayor viscosidad sanguínea, que a su vez predispone a la hipertensión arterial¹⁷ y lleva asimismo a una disminución de la oxigenación tisular, con aparición de disfunción endotelial.

La enfermedad cardíaca crónica, el estado inflamatorio constante y la disfunción endotelial son sustratos descritos de manera característica para la génesis de la FA^{18,19}, al igual que la hipertensión arterial²⁰, pero no la eritrocitosis como un factor predisponente.

La inflamación causa en parte la remodelación estructural y eléctrica de la aurícula; en presencia de ésta se acentúa la heterogeneidad de la conducción auricular al alterar la expresión de las conexinas, un factor que altera el acoplamiento intercelular²¹.

Una vez que se establece la FA de forma crónica empeora el estado clínico del enfermo con CPC⁹ y aumenta a su vez el deterioro hemodinámico del paciente. Por esta razón, el desarrollo de eritrocitosis se convierte en un factor de riesgo destacable en la génesis de la FA y por ende de mal pronóstico en pacientes portadores de CPC.

Conclusiones

La arritmia más frecuente en habitantes de gran altura portadores de CPC es la FA. Los factores de riesgo para el desarrollo de arritmias cardíacas, sobre todo la FA en pacientes con CPC que viven a gran altitud, son la eritrocitosis y la dilatación grave de la AD.

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento al personal médico del Instituto Nacional de Tórax.

Financiamiento

La presente investigación no recibió ayuda económica proveniente de agencias del sector público, privado o comercial.

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 han obtenido el consentimiento informado de los pacientes o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Instituto Boliviano de Biología de Altura (IBBA), Comité Organizador de los VIII Juegos Deportivos Bolivianos. Parámetros Biológicos Normales. 1ra ed. La Paz-Bolivia, 1977.
2. Budev MM, Arroliga AC, Wiedemann HP, Matthay RA. Cor pulmonale: an overview. *Semin Respir Crit Care Med.* 2003;24(3):233-43.
3. Díaz LA. Cor pulmonale crónico: aspectos clínicos epidemiológicos en adultos de altura. *Rev Per Cardiol.* 2009;35(1):44-52.
4. 2bago.bo [Internet]. La Paz: Cor pulmonale crónico: causas, enfermedades asociadas y características evolutivas en 2172 pacientes internados, Hospital Obrero N 1, La Paz, Bolivia; C2017 (consultado 18 febrero de 2017). Disponible en: https://www2.bago.com.bo/sbc/latido/Vol5_n6/html/cor_pulmonale.htm
5. Amaru R, Torres G, Quispe T, Mamani J, Peñaloza R, Miguez H. Eritrocitosis patológica de la altura. 1ra ed. La Paz: Unidad de Biología Italo-Boliviano, 2016.
6. Catapano AL, Graham I, Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias, Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Atherosclerosis Society (EAS) sobre el tratamiento de las dislipemias desarrollada con la colaboración especial de la European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(2):115.e1-e64.
7. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, Guallar E, Hong Y, Lackland DT, et al. Systematic Review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71(6):e116-e135.
8. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica, Sexto Grupo de Trabajo Conjunto de la Sociedad Europea de Cardiología y otras Sociedades sobre Prevención de Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica (constituido por representantes de 10 sociedades y expertos invitados) desarrollada con la contribución especial de la European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(10):939.e1-e87.
9. Hernández SP, Lázaro SM, Alcalá JE, Macías CB. Cor pulmonale. *Medicine* 2017;12(35):2116-26.
10. Waligóra M, Tyrka A, Misalski TJ, Urbanczyk ZM, Podolec P, Kopéc G, et al. Right atrium enlargement predicts clinically significant supraventricular arrhythmia in patients with pulmonary arterial hypertension. *Heart and Lung* 2018;47(3):237-242.
11. Smith B, Genuardi MV, Koczo A, Zou RH, Thoma FW, Handen A, et al. Atrial arrhythmias are associated with increased mortality in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2018;8(3):1-9.
12. Peñaloza D. Efectos de la exposición a grandes alturas en la circulación pulmonar. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(12):1075-78.
13. Peñaloza D, Arias SJ. The heart and pulmonary circulation at high altitude. Healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation* 2007;115(9):1132-46.
14. Prchal JT, Prchal JF. Williams hematology. 9th ed. New York: McGraw Hill, 2015.
15. Acinelli RA, López LM. Enfermedades por exposición a la altura. *Arch Bronconeumol.* 2018;54(3):115-116.
16. Uscamayta QN. Eritrocitosis de altura patológica. *Rev Científ.* 2007;5:50-6.
17. Marzal D, Rodríguez L. Etiología y prevención de la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2016;16(A):8-11.
18. Ramírez JD, Agudelo FJ, Correa R, Gonzales E. Fisiopatología de la fibrilación auricular. *Rev Colomb Cardiol.* 2016;23(S5):9-14.
19. Patel P, Dokainish H, Tsai P, Lakkis N. Update on the association of inflammation and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21(9):1064-70.
20. Aldashev AA, Sarybaev AS, Sydykov AS, Kalmyrzaev BB, Kim EV, Mamanova LB, et al. Characterization of high-altitude pulmonary hypertension in the kyrgyz: association with angiotensin-converting enzyme genotype. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(10):1396-1402.
21. Corante C, Ramírez CA, Figueroa R, Macarilupu JL, Galindo GV, Bilo G, et al. Excessive erythrocytosis and cardiovascular risk in andean highlanders. *High Alt Med Biol.* 2018;19(3):221-231.

Prevalencia de disfunción diastólica de acuerdo con las guías diagnósticas de 2009 y 2016. Relación con la valoración hemodinámica no invasiva

Prevalence of diastolic dysfunction (DD) according to the diagnostic guidelines of 2009 and 2016. Relationship with non-invasive hemodynamic assessment

Adrián Carlessi*, Leonel Perello, Evangelina Garelo y Carlos Valli

Servicio de Cardiología, Departamento de Ecocardiografía, Sanatorio San Gerónimo. Santa Fe, Argentina

Resumen

Objetivos: Evaluar la prevalencia de DD de acuerdo con los criterios de las guías del 2009 y 2016, y su relación con la distensibilidad arterial sistémica (DAS) y la resistencia vascular periférica (RVP). **Material y métodos:** Se analizó a 306 pacientes ≥ 40 años de edad, con fracción de expulsión $\geq 50\%$. Se calcularon en todos DAS y RVP. **Resultados:** La prevalencia de DD fue de 32.7% y 22.9% según las guías de 2009 y 2016, respectivamente ($p = < 0.0001$). De acuerdo con las guías del 2009, los pacientes con DD presentaron una media de DAS menor que aquéllos con función normal ($p = 0.0001$), de modo similar a las guías del 2016 ($p = 0.0007$). La DD, según las guías de 2009 y 2016, mostró valores más altos de RVP que los normales ($p = 0.005$ y $p = 0.018$, respectivamente). Asimismo, la DD fue predictora, en el análisis univariado, de $DAS < 0.60 \text{ ml.mmHg}^{-1}$ y $RVP > 1,400 \text{ mmHg.min.l}^{-1}$ según ambas guías. En el análisis multivariado, la DD, de acuerdo con las guías del 2009, persistió como predictor independiente de $RVP > 1,400 \text{ mmHg.min.l}^{-1}$. **Conclusión:** Las guías del 2016 reducen la prevalencia de DD. Ésta, tanto en las guías del 2009 como en las del 2016, fue predictor univariado de $DAS < 0.60 \text{ ml.mmHg}^{-1}$ y $RVP > 1,400 \text{ mmHg.min.l}^{-1}$. La DD, de acuerdo con las guías de 2009, resultó predictora independiente de $RVP > 1,400 \text{ mmHg.min.l}^{-1}$.

Palabras clave: Diástole. Hemodinamia. Doppler. Ecocardiografía.

Abstract

Objectives: To assess the prevalence of developmental disabilities (DD) according to the criteria of the 2009 and 2016 guidelines, and its association with systemic arterial compliance (DAS) and peripheral vascular resistance (RVP). **Material and methods:** 306 patients aged ≥ 40 years, with ejection fraction $\geq 50\%$ were analyzed. It was estimated in all DAS and RVP. **Results:** The prevalence of DD was 32.7% and 22.9% according to the 2009 and 2016 guidelines, respectively ($p \leq 0.0001$). Patients with DD according to the 2009 guideline had a lower average of DAS than those with normal function ($p = 0.0001$). Similar with the 2016 guide ($p = 0.0007$). The presence of DD according to the 2009 and 2016 guideline showed higher RVP values than normal values ($p = 0.005$ and $p = 0.018$, respectively). The DD according to both guidelines was a predictor, in the univariate analysis, of $DAS < 0.60 \text{ ml.mmHg}^{-1}$ and $RVP > 1400 \text{ mmHg.min.l}^{-1}$. The DD

Correspondencia:

*Adrián Carlessi

E-mail: adriancarlessi@gmail.com

Fecha de recepción: 11-09-2019

Fecha de aceptación: 24-03-2020

DOI: 10.24875/ACM.20000340

Disponible en internet: 23-12-2020

Arch Cardiol Mex. 2020;90(4):420-426

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2020 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/>).

according to the 2009 guideline persisted as an independent predictor, in the multivariate analysis, of $RVP > 1400 \text{ mmHg.min.l}^{-1}$. **Conclusion:** The 2016 guide decreases the prevalence of DD. The DD, both from the 2009 and 2106 guidelines, were univariate predictors of $DAS < 0.60 \text{ ml.mmHg}^{-1}$ and $RVP > 1400 \text{ mmHg.min.l}^{-1}$. The DD according to the 2009 guide, was an independent predictor of $RVP > 1400 \text{ mmHg.min.l}^{-1}$.

Key words: Diastole. Hemodynamics. Doppler. Echocardiography.

Introducción

La diástole es el período del ciclo cardíaco cuya afectación y consiguiente disfunción son críticas y necesarias para el desarrollo de insuficiencia cardíaca, en especial en los pacientes con función sistólica conservada¹, lo cual tiene implicaciones para el pronóstico². El estudio de la función diastólica de forma no invasiva, a través de la ecocardiografía, ha evolucionado en el tiempo, y los valores y parámetros utilizados han variado, de acuerdo con las guías de expertos. En el año 2016 se publicaron las recomendaciones de la *American Society of Echocardiography* (ASE) y la *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI)³; estas guías hicieron énfasis en la simplificación de los parámetros a utilizar y se basaron en los más factibles y reproducibles. Además, se diferenciaban de las recomendaciones del año 2009 de la ASE y la *European Association of Echocardiography* (EAE)⁴, que utilizan algoritmos y parámetros más complejos.

La valoración no invasiva de parámetros hemodinámicos, a través de la determinación de la distensibilidad arterial sistémica (DAS) y la resistencia vascular periférica (RVS), demostró utilidad en la evaluación y el pronóstico de pacientes con afección valvular aórtica^{5,6}. Este trabajo compara la prevalencia de disfunción diastólica (DD) de acuerdo con los criterios de estas dos guías y su relación con la DAS y la RVP, parámetros que indican afectación hemodinámica y podrían establecer el pronóstico, calculados en forma no invasiva.

Material y métodos

Población

Se incluyó en forma consecutiva a 306 pacientes de 40 o más años de edad derivados al centro de los autores para la realización de ecocardiograma Doppler, y que presentaran fracción de expulsión (FE) $\geq 50\%$. Se excluyó del estudio a los pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio, taquicardia sinusal (frecuencia cardíaca > 110 latidos por minutos), fibrilación o aleteo auricular en el momento del estudio,

marcapasos definitivo implantado o enfermedad valvular cardíaca mayor de leve.

Evaluación ecocardiográfica

Todos los estudios ecocardiográficos se efectuaron con el equipo de ultrasonido Philips Afinity 50. La cuantificación de cámaras y función se realizaron según los lineamientos de las recomendaciones de ASE/EACVI del año 2015⁷. Los tipos de hipertrofia ventricular se clasificaron de acuerdo con las nuevas indicaciones de la EACVI⁸.

Los parámetros de disfunción diastólica se cuantificaron en las vistas apicales. Las velocidades de llenado mitral (picos E y A) y el tiempo de desaceleración del pico E (TDE) se determinaron con el Doppler pulsado, a nivel de los extremos distales de los velos mitrales, en la apertura de la válvula mitral (con promedio de tres latidos consecutivos). Mediante Doppler tisular se calcularon las velocidades del anillo mitral lateral y septal (e' y a') y se realizaron las correspondientes determinaciones de relaciones (E/A y E/e').

La medición de la velocidad de regurgitación tricuspídea se obtuvo a través de Doppler continuo y, con el uso de la ecuación simplificada de Bernoulli, se estableció el gradiente de presión ventriculoauricular derecho.

Mediciones hemodinámicas no invasivas

Todos los pacientes fueron objeto de medición no invasiva con esfigmomanómetro de la presión arterial durante el procedimiento. Se calculó la presión de pulso (PP) a través de la operación: presión arterial sistólica menos presión arterial diastólica. La presión arterial media (PAM) se determinó mediante el producto de la presión arterial sistólica por el tercio de la PP. Se realizó el cálculo de la DAS con la siguiente ecuación⁹:

$$DAS = \text{volumen sistólico indexado} / (PP)$$

La RVP se estableció a través de la siguiente fórmula¹⁰:

$$RVP = 80 \times PAM / \text{gasto cardíaco}$$

Clasificación de la disfunción diastólica

Para determinar la DD a través de las guías del 2009 de ASE/EAE se tomaron en primera instancia los valores de e' lateral y septal (> 10 y 8 respectivamente), junto con el volumen de la aurícula izquierda (>34 ml/m²); cuando estaban presentes estos parámetros se tomaron en cuenta los siguientes parámetros para determinar el grado de disfunción diastólica: relación E/A, TDE y relación e'/e' promedio. Fue necesario tener los parámetros positivos para establecer el grado de disfunción diastólica y, cuando los parámetros eran ambiguos, se consideró el grado de disfunción diastólica como indeterminado.

Para establecer DD a través de las guías del 2016 de ASE/EACVI se utilizaron cuatro parámetros: a) relación E/ e' promedio > 14 ; b) relación e' septal < 7 o relación e' lateral < 10 ; c) volumen auricular izquierdo > 34 ml/m²; d) velocidad de regurgitación tricuspídea > 2.8 m/s. Se necesitaron más del 50% de los parámetros positivos, que fueron posibles obtener, para determinar la presencia de DD. Si era positivo, la mitad de los parámetros obtenidos se consideró como indeterminado. Para la determinación del grado de DD se usaron los siguientes parámetros: relación E/A y la velocidad pico E. Con posterioridad se tomaron en cuenta: a) volumen auricular izquierdo > 34 ml/m²; b) velocidad de regurgitación tricuspídea > 2.8 m/s; c) relación E/ e' promedio > 14 . Si dos de estos últimos parámetros eran positivos, se determinó el grado de DD; en caso de disponer de sólo dos criterios, debían ser ambos positivos. En caso de ser uno positivo y otro negativo se consideró el grado de DD como indeterminado.

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan como media $\pm$ desviación estándar (DE) y las variables categóricas como porcentajes. La concordancia entre las dos clasificaciones se determinó con el coeficiente kappa. Las comparaciones entre individuos normales y DD con las variables hemodinámicas se efectuaron mediante la prueba de *Rank Sum Test*; y la comparación entre la función normal, indeterminada o disfunción diastólica de las guías del 2016 de ASE/EACVI con las medidas hemodinámicas se efectuó a través del análisis de varianza unidireccional o prueba de Kruskal-Wallis para variables continuas. La prueba chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher, según correspondiera, se emplearon para determinar diferencias de variables categóricas.

Tabla 1. Características clínicas y ecocardiográficas de la población

Variable	Valor
Edad (años)	59.6 ($\pm$ 10.4)
Sexo femenino (%)	59.2
Hipertensión arterial (%)	63.4
Diabetes (%)	16.3
Dislipemia (%)	34.3
Índice de masa corporal	29.6 ($\pm$ 5.59)
Obesidad (%)	39.9
FE (%)	65.2 ($\pm$ 5.59)
Volumen auricular izquierdo (ml/m ²)	35.6 ($\pm$ 8.02)
Índice de masa miocárdica (g/m ²)	102 ($\pm$ 29.02)
Volumen al final de la diástole (ml)	85.4 ($\pm$ 23)
Volumen al final de la sístole (ml)	30.9($\pm$ 10.5)
Hipertrofia excéntrica (%)	41.8
Hipertrofia concéntrica (%)	10.8
Relación E/A	0.95 ($\pm$ 0.34)
TDE (ms)	222 ($\pm$ 49.9)
Relación E/ e' promedio	8.62 ($\pm$ 2.9)
Velocidad de regurgitación tricuspídea (m/s)	2.32 ($\pm$ 0.34)
Presión arterial sistólica (mmHg)	131.38 ($\pm$ 18.87)
Presión arterial diastólica (mmHg)	73.43 ($\pm$ 10.1)
DAS (ml.mmHg ⁻¹)	0.73 ($\pm$ 0.23)
RVP (mmHg.min.l ⁻¹)	1,436.53 ($\pm$ 352.81)

Las variables dicotómicas que fueron estadísticamente significativas para la predicción de DAS < 0.60 ml. mmHg⁻¹ y RVP $> 1,400$ mmHg.min.l⁻¹ se sometieron a la prueba de regresión logística, para un análisis multivariado. Se consideraron estadísticamente significativos valores de $p = < 0.05$. Estos análisis estadísticos se efectuaron con los programas STATICTIX 8.0, EPI INFO 6.0™ y MedCalc.

Resultados

En este estudio se incluyó a 306 pacientes, de los cuales 59.2% fue del sexo femenino, con media de edad de 59.6 ($\pm$ 10.4) (Tabla 1). El 85.6% de los pacientes no presentaba síntomas, el 2% tenía disnea de clase funcional (CF) I de la *New York Heart*

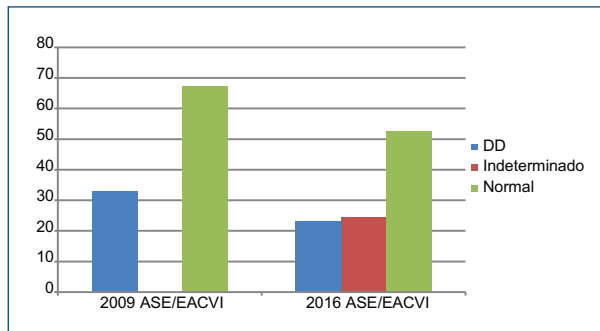


Figura 1. Prevalencia de disfunción diastólica según las diferentes guías.

Association, 11.6% con CF II y 0.6% con CF III. De los pacientes hipertensos, el 60.5% se hallaba bajo medicación antihipertensiva. De éstos, el 51.8% estaba tratado con un fármaco antihipertensivo, el 41% con dos y el 7.2% con tres o más. La factibilidad de obtener los cuatro parámetros que determinan la presencia de DD en las guías del 2016 de ASE/EACVI fue del 59.5%, la de tres parámetros de 40.2% y en 0.3% sólo se obtuvieron dos parámetros. Los parámetros que evalúan la DD en las guías del 2009 de ASE/EAE se obtuvieron en el 99.7%. No fue posible la determinación de la velocidad de regurgitación tricuspídea en el 41.2% de los casos.

La prevalencia de DD, según las guías del 2009 de ASE/EAE, fue del 32.7%, mientras que del 22.9% (Fig. 1) de acuerdo con el algoritmo de las guías del 2016 de ASE/EACVI. En los pacientes con DD, según las guías del 2009 de ASE/EAE, los grados fueron: I, 42%; II, 30 %; III, 0%; e indeterminado, 28%. Cuando se clasificó la DD de acuerdo con las guías del 2016 de ASE/EACVI los grados fueron: I, 17.1%; II, 44.3%; III, 1.4%; e indeterminado, 37.2%.

La concordancia entre los criterios de DD de ambas guías fue moderado (coeficiente kappa, 0.56); de los 100 pacientes con criterios de DD a partir de las guías del 2009 de ASE/EAE, 42 se reclasificaron sin DD con los criterios de las guías del 2016 de ASE/EACVI (Tabla 2). De estos 42 pacientes, 40 (95%) se reclasificaron como indeterminados y 2 (5%) con función diastólica normal.

La media de DAS en los sujetos con DD, según las guías del 2009 de ASE/EAE, fue de $0.67 (\pm 0.22)$ ml.mmHg⁻¹ y en aquéllos con función diastólica normal fue de $0.76 (\pm 0.20)$ ml.mmHg⁻¹ ($p = 0.0001$). Los pacientes con DD, de acuerdo con las guías del 2016 de ASE/EACVI, tuvieron DAS media de $0.67 (\pm 0.22)$ ml.mmHg⁻¹, mientras que los que presentaban función diastólica

Tabla 2. Concordancia entre los criterios de DD (coeficiente kappa, 0.56; intervalo de confianza, 0.46-0.66; $p = 0.051$)

	Disfunción diastólica 2009 ASE/EACVI		
Disfunción diastólica 2016 ASE/EACVI	Sí	No	
Sí	58	12	70 (22.9%)
No	42	194	236 (77.1%)
	100 (32.7%)	206 (67.3%)	306

normal era de $0.75 (\pm 0.24)$ ml.mmHg⁻¹ ($p = 0.0007$). La media de RVP de los pacientes con función diastólica normal, según las guías del 2009 de ASE/EAE, fue de $1,403 (\pm 338)$ mmHg.min.l⁻¹ y con DD de $1,509 (\pm 366)$ mmHg.min.l⁻¹ ($p = 0.005$). En los individuos con función diastólica conservada, según las guías del 2016 de ASE/EACVI, la RVP media fue de $1,412 (\pm 334)$ mmHg.min.l⁻¹ y en aquéllos con DD dicho parámetro fue de $1,523 (\pm 390)$ mmHg.min.l⁻¹ ($p = 0.018$).

Con base en las guías del 2016 de ASE/EACVI, los pacientes indeterminados presentaron media de DAS menor que los sujetos con función diastólica normal (0.73 ml.mmHg⁻¹ vs. 0.76 ml.mmHg⁻¹, respectivamente) y mejor perfil respecto de los pacientes con DD ($p = 0.005$ para los tres grupos). Igual comportamiento presentó la RVP, la cual fue de $1,516$ mmHg.min.l⁻¹ para los pacientes con DD, $1,478.41$ mmHg.min.l⁻¹ para los individuos indeterminados y $1,385$ mmHg.min.l⁻¹ para los enfermos con función diastólica normal ($p = 0.009$).

Entre los pacientes con criterios suficientes para DD, según ambas guías, se encontró un mayor número de sujetos con RVP $>1,400$ mmHg.min.l⁻¹ y DAS < 0.60 ml.mmHg⁻¹ que entre los pacientes sin criterios suficientes para DD (Fig. 2).

Resultaron variables predictoras de DAS < 0.60 ml.mmHg⁻¹, hipertensión arterial (HTA) ($p = < 0.0001$), dislipemia ($p = 0.017$), obesidad ($p = 0.015$), tabaquismo ($p = 0.015$), la DD según las guías del 2009 de ASE/EAE ($p = 0.003$) y la DD según las guías del 2016 de ASE/EACVI ($p = 0.009$). En el análisis multivariado, la HTA persiste como única variable predictora de DAS < 0.60 ml.mmHg⁻¹ ($p = 0.0034$) (Tabla 3).

Las variables predictoras de RVP $> 1,400$ mmHg.min.l⁻¹ fueron HTA ($p = 0.001$), diabetes (DBT) ($p = 0.045$), DD según las guías del 2009 de ASE/EAE ($p = 0.0008$) y DD según las guías del 2016 de ASE/EACVI ($p = 0.013$). En el análisis de regresión

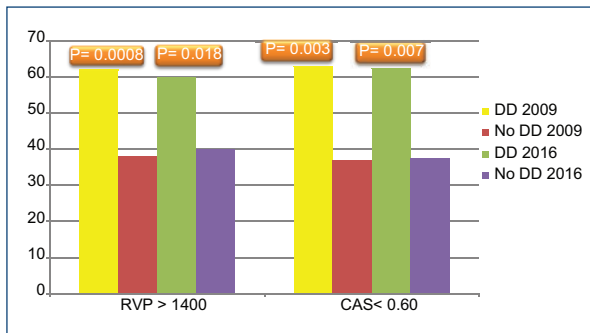


Figura 2. Prevalencia de RVP > 1,400 mmHg.min.l⁻¹ y DAS < 0.60 mmHg.min.l⁻¹ según la presencia o ausencia de DD.

Tabla 3. Regresión logística de variables predictoras de DAS < 0.60 ml.mmHg⁻¹

Variables	Coficiente	Error estándar	P
Constante	-2.30540	0.32239	0.0000
Dislipemia	0.31155	0.28479	0.2740
Obesidad	0.44915	0.27653	0.1043
HTA	0.96627	0.32952	0.0034
Tabaquismo	0.62080	0.40682	0.1270
2009 ASE/EACVI	0.48730	0.34743	0.1607
2016 ASE/EACVI	0.17517	0.37606	0.6414

Tabla 4. Regresión logística de variables predictoras de RVP > 1,400 mmHg.min.l⁻¹

Variables	Coficiente	Error estándar	P
Constante	-0.58261	0.20984	0.0055
HTA	0.63987	0.25188	0.0111
2009 ASE/EACVI	0.69768	0.31411	0.0263
2016 ASE/EACVI	0.07684	0.35175	0.8271
DBT	-0.68164	0.33102	0.0395

logística persisten como variables predictoras la DBT (p = 0.0395), HTA (p = 0.0111) y la DD según las guías del 2009 de ASE/EAE (p = 0.0263) (Tabla 4).

Discusión

La evaluación de la función diastólica a través de la ecocardiografía Doppler comienza con la medición de

las velocidades del flujo transmitral a nivel de los extremos distales de los velos mitrales y sus cambios con la edad, la normalidad y los diferentes trastornos¹¹. La marcada dependencia de las condiciones de carga hizo necesario contar con otros parámetros que reflejaran en forma más precisa el grado de compromiso diastólico y la determinación de las presiones de llenado¹². La velocidad de excursión del anillo mitral se agregó al estudio de la función diastólica y su cociente con la velocidad del flujo transmitral¹³. Estos parámetros junto con la medición del volumen auricular izquierdo y la velocidad de regurgitación tricuspídea emergieron como los parámetros de evaluación medulares de la función diastólica. Sus criterios de utilización variaron desde la complejidad de las guías del 2009 de ASE/EAE hasta un intento de simplificación de las guías del 2016 de ASE/EACVI.

En este trabajo se identificó una disminución significativa (p = < 0.0001) de la prevalencia de DD según los criterios del 2009 de ASE/EAE (32.7%) respecto de los cálculos de las guías del 2016 de ASE/EACVI (22.9%). Esta disminución de la prevalencia, a pesar de ser estadísticamente significativa, es de menor cuantía que la publicada en el trabajo de Almeida, et al.¹⁴, en el cual la prevalencia de las guías del 2009 de ASE/EAE fue del 38.1% y la del 2016 de ASE/EACVI de 1.4%. En el estudio de los autores, la concordancia entre ambas guías fue moderada (coeficiente kappa = 0.56), diferente al citado estudio, en el que la concordancia fue pobre entre ambas guías (coeficiente kappa = 0.18). Resulta notorio que en el estudio de Almeida, et al., el porcentaje de factibilidad de obtener los cuatro parámetros de las guías del 2016 de ASE/EACVI fue del 98.4% y en el estudio de los autores fue del 59.5%; la velocidad de regurgitación tricuspídea fue la variable menos factible de obtener (58.8% de los pacientes). Este trabajo concuerda con estudios poblacionales de valoración de la presión arterial pulmonar sistólica, en los que la factibilidad de sus cálculos, a través de la medición de la regurgitación tricuspídea, es del 62 a 69%^{15,16}.

Por otro lado, en un estudio reciente se observó¹⁷ en pacientes con sepsis que las guías del 2016 de ASE/EACVI identificaban mayor prevalencia e incidencia en el seguimiento de DD que las guías del 2009 de ASE/EAE, sin diferencias tan marcadas tanto en la prevalencia como en la incidencia de DD entre ambas guías, como sucede en el estudio de los autores, aunque con resultados antagónicos; esto es probable en el contexto clínico diferente en el que se realizó la valoración de la diástole.

Los factores de riesgo cardiovasculares producen menor capacidad de la pared arterial para adaptarse a los volúmenes y las presiones que se transmiten desde el ventrículo izquierdo y aumentan la resistencia (poscarga) periférica a la cual se debe enfrentar, con la consiguiente elevación de las presiones de llenado ventricular izquierdo para mantener el gasto cardíaco. Los parámetros hemodinámicos no invasivos (DAS y RVP), que reflejan esta afectación, mostraron valores alterados en los pacientes con DD de ambas guías estudiadas, sin diferencias sustanciales entre ambas. La presencia de DD, de acuerdo con las dos guías, fueron predictoras de DAS $< 0.60 \text{ ml.mmHg}^{-1}$ y de RVP $> 1,400 \text{ mmHg.min.l}^{-1}$, en el análisis univariado. Sólo la DD establecida por las guías del 2009 de ASE/EAE fue predictora independiente de RVP $> 1,400 \text{ mmHg.min.l}^{-1}$. Los autores identificaron diferencias en los perfiles hemodinámicos de los pacientes catalogados como normales, indeterminados o DD de acuerdo con las guías de 2016, lo que revela que los individuos considerados como indeterminados tienen un perfil hemodinámico peor que los pacientes normales y un mejor estado hemodinámico, no invasivo, respecto de aquéllos con disfunción diastólica. Estudios recientes mostraron la capacidad de las guías del 2016, en cuanto a la sensibilidad y especificidad, para predecir la elevación de las presiones de llenado, evaluadas en forma invasiva¹⁸; en este estudio, la capacidad de predicción entre ambas guías no fue sustancialmente diferente. Esto es similar al estudio de los autores en el que ambas clasificaciones mostraron capacidad predictora para la presencia de alteraciones hemodinámicas, medidas en forma no invasiva, con una discreta superioridad de las guías del 2009 de ASE/EAE, ya que esta última resultó predictora independiente de RVP $> 1,400 \text{ mmHg.min.l}^{-1}$.

Conclusión

Las guías del 2016 de ASE/EACVI reducen la prevalencia de disfunción diastólica en relación con las guías del 2009 de ASE/EAE. Ambas guías predicen alteración en la DAS y RVP. La potencia predictiva de sufrir alteraciones hemodinámicas, a través de la medición no invasiva de la DAS y RVP, es ligeramente superior en las guías del 2009 de ASE/EAE en comparación con las del 2016.

Financiamiento

La presente investigación no recibió 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 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. Wan SH, Vogel MW, Chen HH. Pre-clinical diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:407-16.
2. Nagueh SF. Prognostic power of mitral annulus indices of left ventricular diastolic function. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e001012.
3. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edwardsen 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17:1321-60.
4. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2008;10:165-93.
5. Briand M, Dumesnil JG, Kadem L, Tongue AG, Rieu R, Garcia D, Pibarot P. Reduced systemic arterial compliance impacts significantly LV afterload and functions in aortic stenosis: implications for diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:291-298.
6. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low flow, low gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation.* 2007;115:2856-2864.
7. Lang R, Badano L, Mor-Avi V, Afila J, Armstrong A, Ernand 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.
8. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M, et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:727-54.
9. Chemla D, Hébert J-L, Coirault C. Total arterial compliance estimated by stroke volume-to-aortic pulse pressure ratio in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1998;274:H500-5.
10. Kadem L, Dumesnil JG, Rieu R, Durand LG, Garcia D, Pibarot P. Impact of systemic hypertension on the assessment of aortic stenosis. *Heart.* 2005;91:354-361.
11. Kuo LC, Quinones MA, Rokey R, Sartori M, Abinader EG, Zoghbi WA. Quantification of atrial contribution to left ventricular filling by pulsed wave Doppler echocardiography and the effect of age in normal and diseased hearts. *Am J Cardiol.* 1987;59:1174-8.
12. Hurrell DG, Nishimura RA, Ilstrup DM, Appleton CP. Utility of preload alteration in assessment of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:459-67.
13. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation.* 2000;102:1788-94.
14. Almeida JG, Fontes-Carvalho R, Sampaio F, Ribeiro J, Bettencourt P, Flachskampf FA, et al. Impact of the 2016 ASE/EACVI recommendations on the prevalence of diastolic dysfunction in the general population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19:380-6.

15. Brittain E, Nwabuo C, Xu M, Gupta D, Hemnes A, Moreira H, et al. Echocardiographic pulmonary artery systolic pressure in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study: associations with race and metabolic dysregulation. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005111. DOI:10.1161/JAHA.116.005111.
16. Lam C, Borlaug B, Kane G, Enders F, Rodeheffer R, Redfield M. Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. *Circulation.* 2009;119:2663-2670.
17. Clancy D, Scully T, Slama M, Huang S, McLean A, Sam R. Application of updated guidelines on diastolic dysfunction in patients with severe sepsis and septic shock. *Ann Intensive Care.* 2017; 7:121-130
18. Balaney B, Medvedofsky D, Mediratta A, Singh A, Ciszek B, Kruse E, et al. Invasive validation of the echocardiographic assessment of left ventricular filling pressures using the 2016 diastolic Guidelines: head-to-head comparison with the 2009 Guidelines. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31:79-88.

Cardiovascular risk factors in young Mexican adults

Factores de riesgo cardiovascular en adultos jóvenes mexicanos

Marco A. Almazán-Ávila*

Faculty of Medicine of the Autonomous University of the State of Mexico, Toluca de Lerdo, State of Mexico, Mexico

Abstract

Background: Cardiovascular diseases (CVDs) are the main cause of morbidity and mortality in the adult population worldwide. Most studies on risk factors have focused on children and adults of mature age. Quite the opposite, there are few which specifically analyze young individuals. **Objectives:** The objectives of the study were to determine cardiovascular risk factors in young Mexican adults. **Materials and methods:** A cross-sectional, descriptive, and observational study was carried out on a healthy sample of 198 young Mexican university-level adults, aged from 18 to 25 years who, after completing a questionnaire, were evaluated on anthropometric and blood pressure parameters. A comparative analysis of the results was made according to sex and with findings from other studies. **Results:** In 46% of the subjects, an atherogenic diet was identified (predominant among males). About 59.1% of the individuals were classified as sedentary (mostly women). About 91.4% of the sample had two or more associated antecedents of CVD (and other associated conditions) in their family background, the most frequent being diabetes mellitus (71.2%), systemic hypertension (64.6%), and overweight or obesity (56.6%). In 25.8% of the individuals, overweight was observed (more frequent among women). In males, a higher proportion of alterations in blood pressure levels was described. **Conclusions:** The most frequently identified findings correspond to the group of modifiable minor risk factors, which could allow the development of preventive measures, inasmuch as these are subjects in which the modification of harmful behaviors and habits is achievable and timely.

Key words: Cardiovascular. Risk. Factors. Young. Mexican. Adults.

Resumen

Antecedentes: Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de morbimortalidad en la población adulta a nivel mundial. La mayor parte de los estudios sobre factores de riesgo han focalizado su atención en niños y adultos de edad madura. Por el contrario, resultan escasos aquellos que analicen específicamente individuos jóvenes. **Objetivo:** Determinar los factores de riesgo cardiovascular en adultos jóvenes mexicanos. **Material y métodos:** Estudio observacional, descriptivo y transversal, realizado en una muestra sana de 198 adultos jóvenes mexicanos de nivel universitario de 18 a 25 años a quienes, tras completar un cuestionario, se les evaluaron parámetros antropométricos y de tensión arterial. Se hizo un análisis comparativo de los resultados de acuerdo con el sexo y con hallazgos de otros estudios. **Resultados:** En el 46% de los sujetos se identificó una dieta aterogénica (predominante entre varones). El 59.1% de los individuos se clasificaron como sedentarios (en su mayoría mujeres). El 91.4% de la muestra cuenta con dos o más antecedentes heredofamiliares de ECV (y otras condiciones asociadas), siendo los más frecuentes la diabetes mellitus (71.2%), la hipertensión arterial

Correspondence:

Marco A. Almazán-Ávila

E-mail: almazan.avila@gmail.com

Date of reception: 15-06-2019

Date of acceptance: 29-03-2020

DOI: 10.24875/ACM.20000258

Available online: 02-09-2020

Arch Cardiol Mex. 2020;90(4):427-435

www.archivoscardiologia.com

1405-9940/© 2020 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

sistémica (64.6%) y el sobrepeso u obesidad (56.6%). El 25.8% de los individuos cursó con sobrepeso (más frecuente entre mujeres). En los varones se presentó una mayor proporción de alteraciones en los niveles de tensión arterial. **Conclusiones:** Los hallazgos identificados con mayor frecuencia corresponden al grupo de factores de riesgo menores modificables, lo cual podría permitir el desarrollo de medidas preventivas, al tratarse de sujetos en quienes es asequible la modificación de conductas y hábitos nocivos.

Palabras clave: Factores. Riesgo. Cardiovascular. Adultos. Jóvenes. Mexicanos.

Introduction

Cardiovascular diseases (CVDs) are the main cause of morbidity and mortality in the adult population, both in developed and developing countries^{1,2}, since they represent about 30% of all deaths^{3,4} and about 50% of deaths associated with non-communicable diseases⁴. In addition, there are certain current trends that contribute to its increase, such as population growth or longer average life expectancy, and increased risk factors attributable to the characteristic lifestyles of industrialized cities^{5,6}. Such is the case of Mexico, where a notable displacement of the population from rural to urban areas has occurred in the past decades, which, in turn, has led to changes in diet (promoting an atherogenic diet) and to sedentariness^{3,5}.

CVDs integrate a group of conditions which find their origin in cardiac and blood vessel disorders and that entail a poor tissue blood supply due to a diseased vascular source. Among these, ischemic cardiomyopathy (IC) and cerebrovascular accidents (CVA) stand out, followed by systemic arterial hypertension (SAH) (also considered as an independent risk factor for other CVDs) and peripheral vascular disease (PVD)^{4,7}. About 80% of the mortality associated with this group of non-communicable diseases is attributed to these entities⁴.

Regarding its etiology, it is considered multifactorial and complex, insomuch as factors inherent to the individual (e.g., physiological, biochemical, genetics, lifestyles and habits) and its environment (e.g., the urbanization and the community, in which its socioeconomic and cultural context develops) intervene synergistically in its genesis^{8,9}. The underlying situation is atherosclerosis, which develops progressively over the years in a silent manner, so the onset of symptoms generally occurs at middle age, when the atherosclerotic process is already at an advanced stage^{10,11}.

Nevertheless, evidence shows the appearance of early atherosclerotic detrimental changes¹¹⁻¹³, as a result of the joint action of cardiovascular risk factors (CVRFs) which are present from early childhood, and therefore, there is a longer time of exposure to them

(since the effects of unhealthy diets, sedentary lifestyle, childhood obesity, high blood pressure and elevated levels of LDL cholesterol on the arterial system are cumulative), which, in turn, leads to an increased risk of cardiovascular morbimortality in adult life^{11,14}.

In addition, there is an association of individual and sociocultural aspects, such as exposure to tobacco smoke (passive smoking) and the tendency for CVRFs to continue until adulthood, inasmuch as some risk factors are determined by the behaviors or habits learned since childhood or adolescence^{15,16}, while others are acquired during the initial years of adult life, as consequence of greater independence^{12,15,17}.

CVRFs correspond to those biological signs, acquired habits and characteristics of the individual that are most frequently associated with the statistical risk to predispose the development of a CVD in the coming years^{18,19}. CVDs are preventable if measures on these factors are taken, some of which are fortunately modifiable^{4,20}; the World Health Organization (WHO) considers as CVRFs: systemic arterial hypertension, overweight, obesity, inadequate diet (atherogenic), dyslipidemia (hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, increased LDL cholesterol, and decreased HDL cholesterol), smoking, alcohol consumption, physical inactivity or sedentariness, male sex, age (men > 55 years, women > 65 years), family background and genetics, stress, diabetes mellitus, and the presence of another CVD^{5,8,21}.

Although each CVRF represents an independent impact on health, the association of two or more risk factors in an individual is not uncommon, especially now as sedentary lifestyles predominate over the population^{22,23}. The more risk factors are present in an individual, the likelihood of presenting CVD increases^{12,24}, insomuch as they act in a synergistic way in its physiopathology²⁰.

The seventh report of the Joint National Committee for the prevention, detection, evaluation, and treatment of arterial hypertension (JNC 7), as well as other guidelines, refers to CVRFs as major or independent and minor; likewise, modifiable and non-modifiable factors are recognized^{25,26} (Table 1).

Table 1. Major and minor risk factors for cardiovascular disease

Major risk factors	Minor risk factors
Modifiable	Modifiable
– Systemic arterial hypertension – Smoking – Dyslipidemia – Diabetes mellitus or other CVD – Microalbuminuria or GFR < 60 mL/min	– Overweight and obesity – Sedentariness – Atherogenic diet – Alcohol consumption – Stress
Non-modifiable	Non-modifiable
– Age (men > 55 years, women > 65 years) – Male sex – Premature CVD family background (men < 55 years, women < 65 years)	– Late CVD family background (men > 55 years, women > 65 years)

CVD: cardiovascular disease; GFR: glomerular filtration rate^{26,27}.

Behavioral risk factors, such as smoking, unhealthy diets and physical inactivity, depict by themselves about 80% of the causes that lead to a cardiovascular complication,^{4,27} so that the efficiency in the prevention of CVDs depends on the adequate knowledge about CVRFs⁵.

Most studies on CVRFs (as well as the strategies on prevention, detection, and treatment of CVDs) have focused their attention on children, adolescents, the elderly²⁸ and mainly on adults of mature age (particularly those aged over 40 years)^{11,28}; on the contrary, those which analyze specifically the individuals who are at the beginning of adulthood (18-25 years) are scarce so far¹⁵.

Some research carried out in different countries (Mexico, Argentina, Chile, Spain and Venezuela)¹⁸, consistently reveals an increase in the incidence of CVRFs in young populations; these studies are striking since they argue that the cardiovascular risk profile in young people may be different to the one found in adults, as they might develop a CVD in the absence of classic CVRFs^{5,9,18}.

By demonstrating that CVDs can manifest from these ages, a field of research on CVRFs affecting these age groups is exposed, inasmuch as it is important to study the relationship between the pathogenesis of CVDs and the lifestyle of young adults (who are not exempt)^{2,18}. Prospective studies have shown that the presence of abnormal blood pressure levels in young patients has a direct association with the development of CVD in future²⁹.

When considering the results obtained from the National Health and Nutrition Survey conducted in Mexico in 2016 (*Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, ENSANUT 2016*), it was observed that 5.4% of young adults aged from 20 to 29 years suffered from systemic arterial hypertension³⁰. On the other hand, in the last census of the National Institute of Statistics and Geography (*Instituto Nacional de Estadística y Geografía, INEGI*), carried out in 2015, it was reported that 16.6% of its Mexican inhabitants corresponded to the population aged between 20 and 29 years³¹. Correlating this data with the results provided by *ENSANUT 2016*, it could be estimated that about 1.07 million young adults in Mexico suffered from systemic arterial hypertension and among these, only around 53.78% knew it³¹.

Thus, the identification of CVRFs within a population of young adults enables to determine their susceptibility and to route the development of preventive measures, as they are subjects in which the modification of harmful behaviors and habits is attainable, with the aim of promoting healthy lifestyles to reduce the risk (or to delay the development) of cardiovascular origin conditions^{1,18,32}.

Materials and Methods

A cross-sectional, descriptive and observational study was conducted in a population integrated by 1066 university students from the Faculty of Chemistry of the Autonomous University of the State of Mexico (*Facultad de Química de la Universidad Autónoma del Estado de México, UAEM*), within the range from 18 to 25 years old, during the period from October 2018 to June 2019, from which a representative, simple and random sample was selected, using the following formula for finite

populations
$$n = \frac{N (Z_a^2 p q)}{d^2 (N - 1) + (Z_a^2 p q)}$$
. As a result, a

sample of 283 university adults was integrated, to which an additional 10% was added, considering the possible losses, and a total of 311 apparently healthy participants (without the presence of pre-existing cardiovascular or metabolic disease) with Mexican nationality were obtained, all of whom granted their informed consent. A questionnaire structured in five sections evaluating: (1) characteristics of the diet, (2) characteristics of physical activity, (3) consumption of tobacco and alcohol, (4) level of stress, and (5) familiar background of CVDs, was applied to this sample.

This questionnaire was based on the validated instruments corresponding to *ENSANUT 2016* from the Mexican National Institute of Public Health (*Instituto*

Nacional de Salud Pública, INSP)³³, the International Physical Activity Questionnaire “IPAQ”³⁴, the Global Adult Tobacco Survey,³⁵ and the Alcohol Use Disorders Identification Test³⁶, both from the WHO, as well as the Work Stress Test of the Mexican Institute of Social Security (*Instituto Mexicano del Seguro Social, IMSS*)³⁷. Subsequently, each of the participants was scheduled an individual appointment to determine their levels of blood pressure, weight, height, body mass index (BMI), abdominal and hip circumference, and waist-to-hip ratio (WHR).

The obtained results were collected in frequency tables for further statistical analysis, which, in turn, was represented as tables and bar graphs, showing the absolute and relative frequencies of each of the variables. For this purpose, the “Microsoft Office Excel Professional Plus 2016” and “Microsoft Office Power Point Professional Plus 2016” software were used.

Results

The questionnaire was applied to a sample of 311 young Mexican university-level adults, who were subsequently scheduled an individual appointment for the measurement of anthropometric and blood pressure values. To this appointment, only 198 university students attended (67 men = 33.8% and 131 women = 66.2%), due to the fact that some of them were either working on final projects or studying for exams and were not able to show up (even after one phone call reminder and granting a second opportunity to attend an open appointment), so the final sample was reduced to that number. The established age range was from 18 to 25 years old, with an average of 19.7 years.

In 46% of the subjects, an atherogenic diet was identified, being more predominant among males (49.2%) than females (44.3%). Although 47% of the sample consumes fruits from 5 to 7 days/week, 73.2% consume only one or two out of the five recommended servings per day. Regarding the consumption of fast food, 68.2% reported doing it from 1 to 2 days a week and 16.7% does so from 3 to 4 times a week. Meanwhile, 48.5% consume soda from 1 to 2 days/week and 13.6% up to 4 days/week.

As for the level of physical activity, 40.9% of the sample reported they carried out moderate or intense physical activity in the past 6 months, while 59.1% of the subjects would be classified as sedentary (Fig. 1), being higher the level of physical inactivity among women (64.1%) than men (49.3%). The main reasons why individuals affirmed not performing physical activity were the lack of time (43.9%), lack of interest (5.6%), in adequate urban spaces and insecurity (4.5%), as well as

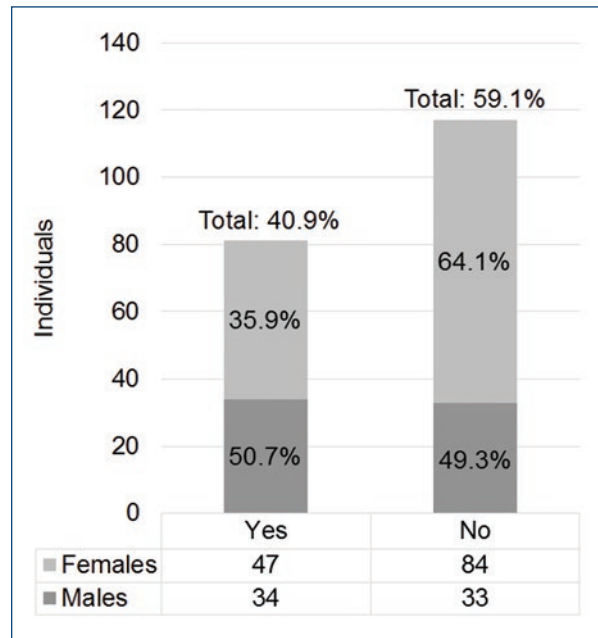


Figure 1. Individuals who have performed moderate or intense physical activity in the past 6 months.

the lack of knowledge about what activities they could perform (5.6%). Concerning the time they usually spend in front of a screen (television, computer, videogames, cell phone, or electronic tablet), 41.9% allocate from 3 to 4 hrs a day.

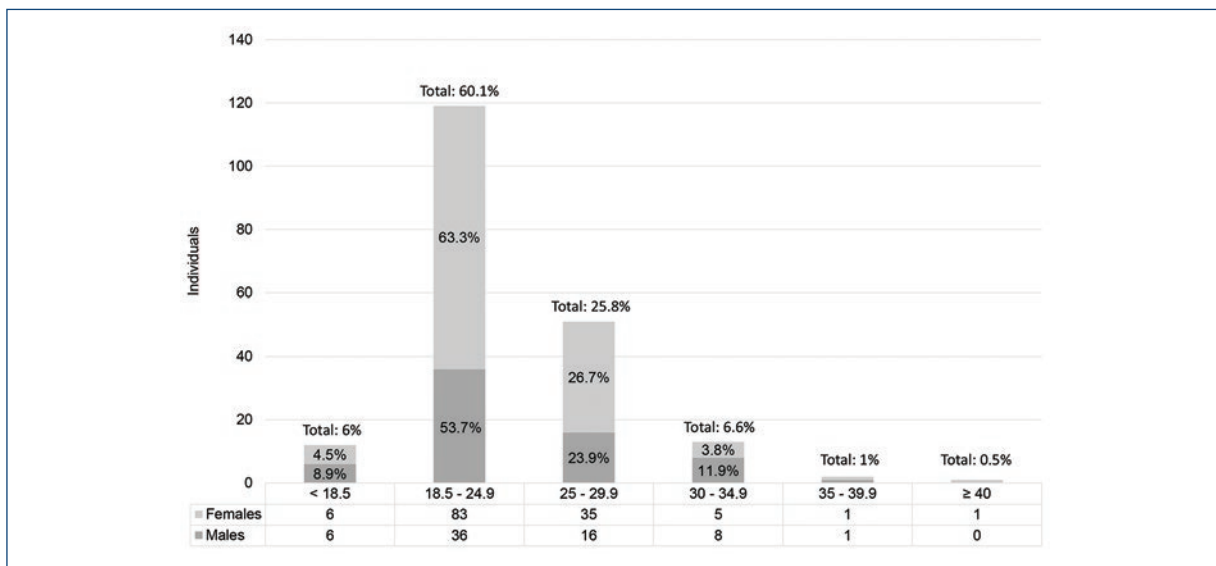
On the subject of tobacco consumption, the results showed that 78.3% of individuals have never smoked, while 9% have quit smoking and 12.6% are currently smokers, who mostly consume about one or two cigarettes with a frequency of 1 or 2 times/week, with tobacco consumption being a little higher among women (13%) compared to men (11.9%). The age at which a greater frequency was observed about the beginning of tobacco consumption was at 17 years old.

With regard to alcohol consumption, 64.1% asserted that they usually consume alcoholic beverages, with higher consumption among men (76.2%) than between women (58%); however, most of them refer doing it only 1 or 2 times/month, consuming from 1 up to 4 drinks per occasion (Table 2).

Regarding the stress level, it was found that in 32.8% of individuals, it can be classified as medium, highlighting that frequently (or relatively frequently) they manifest inability or difficulty to get to sleep, headaches, indigestion and gastrointestinal discomfort, increased tendency to eat, drink or smoke more than usual, muscle tremors or nervous tics, as well as a constant sensation of fatigue or exhaustion.

Table 2. Tobacco and alcohol consumption according to sex

Variables	Males		Females		Total	
	n	%	n	%	n	%
	67	33.8	131	66.2	198	100
Tobacco consumption						
Smoker	8	11.9	17	13	25	12.6
Non-smoker	51	76.2	104	79.4	155	78.3
Ex-smoker	8	11.9	10	7.7	18	9
Alcohol consumption						
Yes	51	76.2	76	58	127	64.1
No	16	23.8	55	42	71	35.9

**Figure 2.** Body mass index according to sex.

With regard to genetic factors and family history, 91.4% of the subjects have a family background of CVD (and other associated conditions), the most frequent being diabetes mellitus (71.2%), systemic arterial hypertension (64.6%), and overweight or obesity (56.6%). In turn, 44.4% of the individuals reported having from 3 to 4 antecedents of CVD in their family history, 36.4% referred from 1 to 2, and 11.1% mentioned more than 5. Moreover, 5.5% and 1.6% of the sample had a premature and late family history of acute myocardial infarction, respectively.

After obtaining the BMI of each of the participants, it was determined that 60.1% of them presented normal weight, 25.8% suffered from overweight (slightly more frequent among women than among men), and 8% from obesity (mostly observed in males) (Fig. 2). Besides, high values of abdominal circumference were found in 57.6%

of the individuals, being higher among women (65.6%) than among men (47.8%). As for WHR, high values were recorded in 49% of young adults, with a clear predominance among women (64.1%) over men (19.4%).

The systolic blood pressure levels were normal (≤ 120 mmHg) in 71.2% of the individuals, while 15.2% presented high values (121-129 mmHg) and 13.6% reflected a number above 130 mmHg. As for the diastolic blood pressure, 81.8% of the subjects had levels ≤ 80 mmHg, 10.1% had levels between 80 to 89 mmHg, and only levels > 90 mmHg were observed in 3%. The mean arterial blood pressure was normal (≤ 93 mmHg) in 82.3% of the subjects, whereas in 17.7%, it was found to be high (> 93 mmHg). It is worth mentioning that it was men in whom a greater proportion of alterations in blood pressure levels was noticed.

Table 3. Main cardiovascular risk factors findings according to sex

Cardiovascular risk factors		Males		Females		Total	
		n	%	n	%	n	%
		67	33.8	131	66.2	198	100
Major	Modifiable						
	Systemic arterial hypertension	11	16.4	6	4.6	17	8.6
	Smoking	8	11.9	17	13	25	12.6
	Non-modifiable						
	Premature CVD family background*	6	8.9	5	3.8	11	5.5
Minor	Modifiable						
	Overweight	16	23.9	35	26.7	51	25.8
	Obesity	9	13.4	7	5.3	16	8
	Sedentariness	33	49.2	84	64.1	117	59.1
	Atherogenic diet	33	49.2	58	44.3	91	46
	Alcohol consumption	51	76.1	76	58	127	64.14
	Stress	22	32.8	43	32.8	65	32.8
	Non-modifiable						
	Late CVD family background**	17	25.4	14	10.7	31	1.6
Genetic factors and other family background of CVD***.		59	88	122	93.1	181	91.4

CVD: cardiovascular disease

*Premature CVD family background: male relatives < 55 years and female relatives < 65 years.

**Late CVD family background: male relatives > 55 years and female relatives > 65 years.

***Systemic arterial hypertension, cerebrovascular accident, diabetes mellitus, overweight or obesity, atherosclerosis, peripheral vascular disease, familial hypercholesterolemia.

Hence, the main CVRFs found correspond to family history of CVD, sedentariness, atherogenic diet, stress, and overweight. On the other hand, the risk factors which presented a lower rate were alcohol consumption, smoking, high blood pressure and obesity (Table 3).

Discussion

Among the main findings of this study on CVRFs, carried out in a population of young Mexican university-level adults, a high family background burden was found, reinforced in turn by an insufficient physical activity, an atherogenic diet, a high level of stress, and a significant frequency of overweight. Even though some differences were perceived (both subtle and notable) in the incidence of certain factors between both sexes, the general risk outlook between women and men was similar.

Genetic factors and family background stood out since they were present in 91.4% of individuals, in whom diabetes mellitus, systemic arterial hypertension, and overweight or obesity emerged as the most frequent antecedents for CVD. Likewise, it was observed that most of the subjects presented from 2 up to more than 5 associated antecedents, which could mean an increase in the risk of suffering these or other CVD,

inasmuch as there was also a strong relationship between the number of antecedents presented by each individual, with the alteration of their anthropometric parameters and blood pressure levels. This suggests a strong family correlation, either due to the implication of intrinsic genetic factors, or to the instructed customs and reinforced habits in the household, or a confluence of both situations.

Regarding the level of physical activity, more than half of the sample (59.1%) was classified as sedentary, because the amount of physical activity they perform is insufficient to maintain an optimal energy balance, indicating as the main reason the lack of time (43.9%), which could be attributed to the intense workload university students must meet. However, one factor that should be considered would be the amount of hours they spent in front of a screen (television, computer, videogames, cell phone, or electronic tablet) since at least 41.9% allocates from 3 to 4 hrs daily. When taking sex into account, it was women (64.1%) in whom a higher level of physical inactivity was observed, which is a common finding with other studies conducted in Chile^{16,32} and in Spain^{1,17}.

This situation is aggravated when considering that 46% of the subjects (mainly males) follow an inadequate

diet, which propitiates the atherogenic process, forasmuch as the consumption of food that provides an adequate nutritional intake is insufficient in comparison with the high consumption of refined sugars and saturated fats from another group of food for which individuals tend to opt more frequently, perhaps due to the university lifestyle and family customs.

Furthermore, 32.8% of this population of young adults reported being subjected to a medium level of stress, with the perception of stress being equivalent between women (32.8%) and men (32.8%). It is worth mentioning that the studied individuals noticed an increase in other cardiovascular risk behaviors associated with stress, such as the tendency to overeat, smoking, and alcohol consumption, in an attempt to reduce the sensation of stress in the organism. Despite the mechanisms through which stress is implicated as a CVRF are not fully understood, it is known that in a stressful situation, the adrenergic system is constantly stimulated, which is enough to increase blood pressure and produce endothelial harm^{9,20}.

When contemplating that a large majority of the subjects have a significant family history of diseases (present exclusively or in association), as well as the sedentariness categorized in more than half of the sample, and the important percentage of individuals who follow an atherogenic diet, a relationship between these factors with the alterations found in the sample's anthropometric values could be established. These results are comparable with other studies carried out in Spain¹ and in Peru¹⁹, in which it is also indicated that sedentary lifestyle affects women most of the time, with direct effects on their abdominal circumference and BMI. Nonetheless, men were not exempt from anthropometric abnormalities, given that 8% of the people in whom obesity was identified, a subtle majority was integrated by males, in whom alterations in abdominal circumference (47.8%) and in the WHR (19.4%) were also found, although in a smaller proportion.

In those subjects in whom blood pressure levels above the normality parameters were detected (9% and 14.4% of individuals with values corresponding to prehypertension and hypertension, respectively) and who were mostly males (16.4% with the first condition and 31.34% with the second one), it was observed a relationship with the referred record of antecedents of CVD in the family background and with alterations in the values of BMI, abdominal circumference, and WHR, which altogether could increase the rate of CVDs.

Despite the fact that drug addiction constitutes a relevant CVRF, smoking was not considered as a

transcendent finding in this sample. On the contrary, alcohol consumption had a higher incidence (64.1% of the subjects, with a higher proportion of males and with similar results in another study carried out in Chile)³², with a consumption of one up to four drinks with a frequency from 1 to 2 times/month.

In this sample, it was appreciated that habits and lifestyles can be established and even reaffirmed during youth. Therefore, if there is no emphasis on the modification of these patterns, that is, if behaviors such as sedentariness or consumption of alcohol and tobacco prevail, coupled with a poor diet quality and a strong genetic and family component, those individuals with normal weight could get into the group of subjects with overweight and obesity, and those in whom any of these conditions were detected during the study, could aggravate their situation, and suffer a CVD with greater target organ damage from earlier stages. If this path continues, the impact will not be limited to the individual's health, but could eventually affect the economic activity of the country since the young population will be ill in their productive years¹⁸.

The main limitation of this study consisted of the impossibility to analyze biochemical variables, with the aim of assessing serum parameters such as HDL and LDL cholesterol, triglycerides, and glucose, which would have enriched the results by being useful in the measurement of vascular age with the *QRISK* algorithm, stratifying cardiovascular risk with the Framingham score and establishing criteria for the diagnosis of metabolic syndrome or diabetes mellitus. Nonetheless, in other similar studies carried out in Brazil²², Cuba³⁸, India², and Mexico¹⁵, in which biochemical variables were taken into account, alterations such as dyslipidemia (characterized by high levels of LDL cholesterol and low HDL cholesterol and hypertriglyceridemia) and abnormal serum levels of glucose were identified in young individuals in whom, in turn, the confluence with other CVRFs (such as sedentary lifestyle, overweight, and obesity) was observed. This information suggests that alterations in these biochemical variables could also be found in the individuals who took part in the sample of this study.

Conclusions

The main CVRFs identified in this sample of young Mexican adults correspond to a high hereditary and family background of CVD burden, aggravated in turn by an insufficient level of physical activity (with higher incidence among women), an atherogenic diet (more

frequent among males), a high level of stress, and a significant frequency of overweight (mostly women). The cases in which high blood pressure was detected were mostly males, showing a relationship with the referred record of antecedents of CVD in the family background and with alterations in their anthropometric values. Smoking was not considered a transcendent finding in this sample; on the contrary, alcohol consumption had a higher incidence, especially among males.

According to the categorization of CVRFs, the most frequently identified findings correspond to the group of modifiable minor risk factors, which could allow the development of preventive measures, inasmuch as they are subjects in which the modification of harmful behaviors and habits is achievable since they find themselves at a timely moment in which they own sufficient autonomy to take responsibility for their self-care.

Thus, further development of analytical research articles about CVRFs and CVDs in these age range (for which this study could serve as baseline) should be considered.

Acknowledgments

The author expresses his gratitude to Dr. Diana Fabiola Martínez Gómez for the provided time reviewing the present research study and for her constant support, to Dr. Seydi Itzel Sóstenes Ortiz for assisting in the registration of measurements, to the Health Research Department of *ISEM* for their guidance, and to the Faculty of Chemistry of the *UAEM* and the participants of this study for their collaboration.

Financing

The present investigation has not received any specific scholarship from agencies of the public, commercial, or non-profit sectors.

Conflicts of interest

None.

Ethical disclosures

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

Confidentiality of data. The author declares that he has followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

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

References

- Vera-Martínez EJ, Monge RL, Chinesta SG, Rodríguez DS, Ramos MV. Factores de riesgo cardiovascular en adultos jóvenes de un centro penitenciario. *Rev Esp Salud Pública*. 2018;92:1-12.
- Aggarwal A, Aggarwal S, Sharma V. Cardiovascular risk factors in young patients of coronary artery disease: differences over a decade. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2014;6:169-73.
- Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. Braunwald Tratado de Cardiología Texto de Medicina Cardiovascular. 10th ed. España: Elsevier; 2016. p. 1-19.
- Rosas-Peralta M, Arzimendi-Urbe E, Borrayo-Sánchez G. ¿De qué fallecen los adultos en México? Impacto en el desarrollo económico y social de la nación. La carga global de los padecimientos cardiovasculares. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55:98-103.
- García-Gulfo M, García-Zea J. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en jóvenes de una institución universitaria. *Rev Salud Pública*. 2012;14:822-30.
- Secretaría de Salud. Guía de Práctica Clínica Detección y Estratificación de Factores de Riesgo Cardiovascular, México; 2010. Available from: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/421IMSS_421_11_Factores_riesgo_cardiovascular/IMSS_421_11_riesgocardiovascular.pdf. [Last accessed on 2019 Jan 22].
- Organización Mundial de la Salud. Enfermedades Cardiovasculares, ¿Qué son las Enfermedades Cardiovasculares? 2019. Available from: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/es. [Last accessed on 2019 Jan 07].
- Organización Mundial de la Salud. Enfermedades Cardiovasculares, Prevención y Control de las Enfermedades Cardiovasculares; 2019. Available from: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/es. [Last accessed on 2019 Jan 07].
- Sánchez-Contreras M, Moreno-Gómez GA, Marín-Grisales ME, García-Ortiz LH. Factores de riesgo cardiovascular en poblaciones jóvenes. *Rev Salud Pública*. 2009;11:110-22.
- Organización Mundial de la Salud. Prevención de las Enfermedades Cardiovasculares, Guía de Bolsillo Para la Estimación y el Manejo del Riesgo Cardiovascular. Geneva, Switzerland: Organización Mundial de la Salud; 2008.
- Zócalo Y, Arana M, Curcio S, García V, Giachetto G, Chiesa P, et al. Daño arterial subclínico en niños, adolescentes y jóvenes. Análisis de la asociación con factores de riesgo, con la aterosclerosis del adulto y de su reversibilidad mediante intervención temprana. *Rev Urug Cardiol*. 2015;30:176-87.
- Rodríguez NL, de Oliveira LH, de Sousa E, de Sousa PV, Gonçalves K, de Oliveira MV, et al. Risk factors for cardiovascular diseases in adolescents. *Invest Educ Enferm*. 2015;33:315-24.
- Zea-Robles AC, León-Ariza HH, Botero-Rosas DA, Afanador-Castañeda HD, Pinzón-Bravo LA. Factores de riesgo cardiovascular y su relación con la composición corporal en estudiantes universitarios. *Rev. Salud Pública*. 2014;16:505-15.
- Kammar-García A, López-Moreno P, Blásquez-Gutiérrez ME, Hernández-Hernández ME, Ortiz-Bueno AM, Martínez-Montañón ML. Relación de la hiperuricemia con las alteraciones metabólicas y factores de riesgo cardiovascular en jóvenes mexicanos. *Gac Med Mex*. 2019;155:236-42.
- González C, Díaz Y, Mendizabal-Ruiz A, Medina E, Morales JA. Prevalencia de obesidad y perfil lipídico alterado en jóvenes universitarios. *Nutr Hosp*. 2014;29:315-21.
- Alarcón M, Delgado P, Caamaño F, Osorio A, Rosas M, Cea F. Estado nutricional, niveles de actividad física y factores de riesgo cardiovascular en estudiantes de la Universidad de Santo Tomás. *Rev Chil Nutr*. 2015;42:70-6.
- Castro JY, Abellán J, Leal M, Gómez P, Ortín E, Abellán J. Estilos de vida relacionados con el riesgo cardiovascular en estudiantes universitarios. *Clin Invest Arterioscl*. 2014;26:10-6.
- Cruz-Sánchez E, Méndez MO, Cruz-Ramírez T, Bernardino-García A, Vásquez-Domínguez L, Galindo-Palma N, et al. Factores de riesgo cardiovascular en estudiantes de enfermería de una universidad pública. *Enferm Univ*. 2016;13:226-32.
- Peralta C, Loayza K, Medina-Palomina F, Rojas-Vilca J. Monitoreo domiciliario de presión arterial y factores de riesgo cardiovascular en jóvenes estudiantes de medicina de una universidad privada en Lima, Perú. *Rev Med Hered*. 2017;28:157-65.
- Guadalajara JF. *Cardiología*. 6th ed. México: Méndez Editores; 2006. p. 771-83.

21. Secretaría de Salud. Guía de Referencia Rápida Detección y Estratificación de Factores de Riesgo Cardiovascular, México, 2010. Available from: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/421IMSS_421_11_Factores_riesgo_cardiovascular/GRR_FACTORES_RIESGO_CARDIOVASCULAR.pdf. [Last accessed on 2019 Jan 22].
22. Barbosa JB, dos Santos AM, Barbosa MM, Barbosa MM, de Carvalho CA, Fonseca PC, et al. Metabolic syndrome, insulin resistance and other cardiovascular risk factors in university students. *Cien Saude Colet*. 2016;21:1123-36.
23. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades no Transmisibles; 2019. Available from: <http://www.origin.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/es>. [Last accessed on 2019 Jan 07].
24. Lobos J, Brotons C. Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. *Aten Primaria*. 2011;43:668-77.
25. Organización Panamericana de la Salud. Séptimo Informe del Comité Nacional Conjunto de los Estados Unidos de América sobre Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial. Available from: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/guia-hipertension-sp.pdf>. [Last accessed on 2019 Feb 01].
26. Martínez J. Estratificación de riesgo cardiovascular. *Arch Cardiol Méx*. 2006;76:176-81.
27. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades Cardiovasculares; 2019. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>. [Last accessed on 2019 Jan 07].
28. Diéguez M, Miguel PE, Rodríguez R, López J, de León DP. Prevalencia de obesidad abdominal y factores de riesgo cardiovascular asociados en adultos jóvenes. *Rev Cubana Salud Pública*. 2017;43:1-16.
29. Doménech M, Sobrino J. Prehipertensión en el paciente joven. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2016;33:83-5.
30. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2012.
31. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Población; 2015. Available from: <https://www.inegi.org.mx/temas/estructura>. [Last accessed on 2019 Jan 16].
32. Bustos P, Amigo H, Arteaga A, Acosta AM, Rona RJ. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en adultos jóvenes. *Rev Méd Chile*. 2003;131:973-80.
33. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Instituto Nacional de Salud Pública; 2016. Available from: https://www.ensanut.insp.mx/ensanut2016/descarga_bases.php#XG2QyKJKjIV. [Last accessed on 2019 Feb 14].
34. Cuestionario Internacional de Actividad física IPAQ. Available from: https://www.sites.google.com/site/theipaq/questionnaire_links. [Last accessed on 2019 Feb 14].
35. Preguntas Sobre Tabaco Destinadas a Encuestas. Serie de Preguntas Básicas de la Encuesta Mundial de Tabaquismo en Adultos (Conocida Internacionalmente Como Global Adult Tobacco Survey GATS). Organización Mundial de la Salud. Available from: https://www.who.int/tobacco/publications/surveillance/tqs_es_final.pdf. [Last accessed on 2019 Feb 15].
36. AUDIT Cuestionario de Identificación de los Trastornos Debidos al Consumo de Alcohol. Pautas Para su Utilización en Atención Primaria. Organización Mundial de la Salud. Available from: https://www.who.int/substance_abuse/activities/en/AUDITmanualSpanish.pdf. [Last accessed on 2019 Feb 18].
37. Test de Estrés Laboral. Instituto Mexicano del Seguro Social. Available from: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/salud/estreslaboral/Test-Estres-Laboral.pdf>. [Last accessed on 2019 Feb 19].
38. Diéguez M, Miguel PE, Rodríguez R, López J, de León DP, Reyna JL. Prevalencia de hipertrigliceridemia y factores de riesgo cardiovascular en estudiantes de la Universidad de Ciencias Médicas. Holguín, 2014-2015. *Medisur*. 2018;16:35-46.

Características de los pacientes pediátricos operados de coartación aórtica en los años 2009 a 2018 en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Characteristics of pediatric patients operated of aortic coarctation in the years 2009 to 2018 at the National Institute of Cardiology Ignacio Chávez

Fernando A. Muralles-Castillo*

Servicio de Cardiología Pediátrica, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Facultad de Medicina, División de Estudios de Posgrado, Ciudad de México, México

Resumen

Objetivo: Determinar las características radiográficas, electrocardiográficas, angiográficas y quirúrgicas de los pacientes operados con coartación aórtica en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez entre los años 2009 y 2018. **Métodos:** Se recabaron del expediente electrónico las variables consideradas relevantes para el estudio y se registraron en la hoja de captura Excel previamente diseñada. Se analizaron diversas variables radiográficas, electrocardiográficas, angiográficas y quirúrgicas. Se valoró la evolución clínica posquirúrgica, complicaciones, requerimiento de procedimientos intervencionistas o quirúrgicos, y se valoró la respuesta a estos y también los diferentes desenlaces. **Resultados:** Se reportan 187 cirugías de pacientes desde los 2 días de vida hasta los 12 años, en donde se mencionan las características radiológicas, electrocardiográficas y edad de presentación. El total de fallecimientos en los 9 años fue de 17 casos, los cuales en su gran mayoría (94%) fueron antes del primer año de vida. La técnica quirúrgica más utilizada (90%) fue la coartectomía extendida con anastomosis terminoterminal. Las complicaciones posquirúrgicas registradas fueron en orden descendente: insuficiencia ventricular izquierda, hipertensión arterial sistémica, insuficiencia renal que requirió diálisis peritoneal, etc. **Conclusiones:** La población registrada que requirió una intervención quirúrgica en el Instituto Nacional de Cardiología fue en su mayoría «lactante menor», con una mediana de 3 meses de edad en el momento de la cirugía. Respecto a la técnica quirúrgica empleada, la que tuvo mejores resultados y que no demostró tener una asociación significativa con el número de defunciones fue la coartectomía extendida con anastomosis terminoterminal.

Palabras clave: Coartación aórtica. Coartectomía. Lactante. Cateterismo. Insuficiencia ventricular. Hipertensión arterial.

Abstract

Objective: To determine the radiographic, electrocardiographic, angiographic and surgical characteristics of the patients operated with aortic coarctation at the Ignacio Chavez National Institute of Cardiology between 2009 and 2018. **Methods:** The variables considered relevant for the study were collected from the electronic file, recorded in the previously designed Excel

Correspondencia:

*Fernando A. Muralles-Castillo

E-mail: fernando.muralles@hotmail.com

Fecha de recepción: 05-11-2019

Fecha de aceptación: 30-06-2020

DOI: 10.24875/ACM.19000361

Disponible en internet: 23-12-2020

Arch Cardiol Mex. 2020;90(4):436-441

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2020 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/>).

capture sheet. Various radiographic, electrocardiographic, angiographic and surgical variables were analyzed. Post-surgical clinical evolution, complications, requirements for interventional or surgical procedures were assessed, and the response to these as well as the different outcomes was assessed. **Results:** 187 patient surgeries are reported from 2 days of age to 12 years, where the radiological, electrocardiographic characteristics and presentation age are mentioned. The total number of deaths in the 9 years was 17 cases, which were mostly (94%) before the first year of life. The most commonly used surgical technique (90%) was extended coartectomy with term-terminal anastomosis. The recorded postoperative complications were in descending order: ventricular failure, systemic arterial hypertension, renal failure that required peritoneal dialysis, etc. **Conclusions:** The registered population that required surgical intervention at the National Institute of Cardiology was mostly a minor infant with a median of 3 months in their surgery age. In view of the surgical technique used, the one that had better results and that did not show a significant association with the number of deaths was the extended coartectomy with end-to-end anastomosis.

Key words: Coartaction of the aorta. Coartectomy. Infant. Catheterization. Ventricular failure. Arterial hypertension.

Introducción

La coartación aórtica es una de las cardiopatías congénitas que frecuentemente disminuyen la expectativa de vida y por sus complicaciones ameritan de un seguimiento constante de la enfermedad, ya que a largo plazo pueden desarrollar accidentes cerebrovasculares, hipertensión arterial sistémica y enfermedades coronarias¹. Esta enfermedad representa entre el 5 y el 7% de todas las cardiopatías congénitas^{1,2}. La prevalencia es de 0.2 por cada 1,000 nacidos vivos con un predominio del sexo masculino³.

La lesión en la coartación aórtica sucede por el engrosamiento de la capa media aórtica y por hiperplasia de la íntima y la localización se encuentra en la pared posterior de la aorta descendente después del origen de la arteria subclavia izquierda³. La estrechez puede situarse en la porción torácica o abdominal del trayecto de la aorta. Según la edad de presentación habrá áreas de necrosis quística de la capa media aórtica. Según el desarrollo embriológico las lesiones obstructivas izquierdas producen esta estrechez y también podría ser por la presencia del tejido ductal ectópico en la aorta a nivel del istmo que hace constricción al momento del cierre del conducto arterioso³.

Material y métodos

- **Material.** Los recursos que fueron utilizados para la realización del estudio fueron: hoja de captura Excel prediseñada, computadora con paquete Microsoft Office 2016 Versión 15.2, paquete estadístico SPSS v.23, expediente electrónico del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.
- **Métodos.** El diagnóstico de los pacientes se realizó mediante estudios semiológicos, radiológicos y electrocardiográficos, basados en el análisis secuencial

segmentario de cardiopatías congénitas realizado por un grupo de expertos del Departamento de Cardiología Pediátrica del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

La decisión del requerimiento y realización de la cirugía con la técnica empleada fue tomada por medio de la evaluación conjunta de cada caso entre el Departamento de Cardiología Pediátrica y el Departamento de Cirugía Cardiovascular Pediátrica, mediante sesiones clínicas médico-quirúrgicas donde se evaluaron variables clínicas, radiográficas, electrocardiográficas y angiográficas.

Se identificaron los pacientes que cumplían con los criterios de selección. Se recabaron del expediente electrónico las variables consideradas relevantes para el estudio y se registraron en la hoja de captura Excel previamente diseñada, para finalmente realizar el análisis estadístico planeado para reportar los resultados obtenidos.

Resultados

Se incluyeron 187 pacientes con diagnóstico de coartación aórtica que fueron sometidos a cirugía en el periodo comprendido entre el 2009 y 2018. La mediana de edad fue de 3 meses (mínimo 2 días, máximo 11 años). El 64.2% de los pacientes fue de sexo masculino. El diagnóstico más frecuente asociado a la coartación aórtica fue la persistencia del conducto arterioso en el 57.2% (n = 107) de los pacientes, seguido de hipoplasia del arco aórtico en el 50.3% (n = 94) de los pacientes e hipertensión arterial pulmonar en el 39.6% (n = 74). La descripción demográfica de la muestra se presenta en la [tabla 1](#).

Los pacientes fueron evaluados de forma prequirúrgica con radiografía de tórax y electrocardiograma. El hallazgo más frecuentemente encontrado en la radiografía de tórax fue cardiomegalia en el 93% (n = 174)

Tabla 1. Descripción demográfica de la muestra (n = 187)

Característica	n (%)
Edad (años)*	0.25 (0.005-11)
Sexo masculino, n (%)	120 (64.2)
Diagnóstico asociado, n (%)	
Transposición de grandes arterias	12 (6.4)
Persistencia del conducto arterioso	107 (57.2)
Estenosis aórtica	8 (4.3)
Complejo de Shone	1 (0.5)
Doble salida de ventrículo derecho	5 (2.7)
Hipoplasia del istmo	27 (14.4)
Hipoplasia de arco transverso	2 (1.1)
Hipoplasia de arco aórtico	94 (50.3)
Comunicación interventricular	63 (33.7)
Comunicación interauricular	15 (8)
Hipertensión arterial pulmonar	74 (39.6)
Síndrome de Down	5 (3.7)
Arteria subclavia aberrante	7 (3.7)
Insuficiencia cardíaca	32 (17.1)

*Distribución no paramétrica, se reporta mediana, mínimo y máximo.

Tabla 2. Evaluación prequirúrgica (n = 187)

Característica	n (%)
Radiografía de tórax, n (%)	
Cardiomegalia	174 (93)
Signo de Roessler	2 (1.1)
Congestión venocapilar	9 (4.8)
Signo de «3» invertido	2 (1.1)
Sin cambios	1 (0.5)
Electrocardiograma	
Sin cambios	67 (35.8)
Hipertrofia del ventrículo izquierdo	44 (23.5)
Hipertrofia del ventrículo derecho	65 (34.7)
No se realizó	2 (1.1)
Hipertrofia auricular derecha	27 (14.4)

de los pacientes, seguido de congestión venocapilar en el 4.8% (n = 9). En el electrocardiograma la mayoría, el 35.8% (n = 67), no mostraron cambios importantes, pero el 34.7% (n = 34.7%) mostró hipertrofia del ventrículo derecho y el 23.5% (n = 44), hipertrofia del ventrículo izquierdo. El resto de los hallazgos encontrados se muestran en la [tabla 2](#).

Al 31% de los pacientes (n = 58) se les realizó un cateterismo previo, el cual en el 45% (n = 26) de los pacientes fue únicamente diagnóstico, en el 40% (n = 23) se realizó angioplastia aórtica y a tres pacientes se les realizó valvuloplastia aórtica.

La técnica quirúrgica más utilizada fue la coartectomía extendida con anastomosis terminoterminal en el 91.4% (n = 171) de los pacientes, seguida de la

Tabla 3. Técnica quirúrgica (n = 187)

Característica	n (%)
Coartectomía extendida + anastomosis terminoterminal	171 (91.4)
Avance aórtico	6 (3.2)
Coartectomía extendida con avance aórtico lateroterminal	10 (5.3)

Tabla 4. Cirugía posterior (n = 52)

Característica*	n (%)
Cierre esternal	27 (51.9)
Exploración mediastinal	11 (21.1)

*Se informa un caso perdido.

coartectomía extendida con avance aórtico lateroterminal en el 5.3% (n = 10), y solo al 3.2% (n = 6) se les realizó avance aórtico. Las técnicas quirúrgicas se muestran en la [tabla 3](#).

La complicación más frecuente posterior a la cirugía fue la insuficiencia ventricular izquierda, presente en el 90.9% (n = 170) de los pacientes y el 9.1% (n = 17) presentó choque cardiogénico. En la [tabla 4](#) se muestran las cirugías realizadas posteriormente.

Además, se realizó un análisis entre las variables técnica quirúrgica y defunción para identificar si existía alguna asociación. No se obtuvo ninguna p significativa, los resultados se muestran en la [tabla 5](#).

En la gráfica n.º 1 se identifican las complicaciones que existieron en el periodo posquirúrgico, siendo la insuficiencia ventricular la principal (55%), luego hipertensión arterial e insuficiencia renal utilizando diálisis en total del 22 y el 13% respectivamente. Es de suma importancia exponer esta información, ya que es en donde el médico deberá de implementar todas las medidas preventivas y curativas para no dejar que progresen a un desenlace fatal, ya que como sabemos son factores de alto riesgo para la mortalidad de estos pacientes.

Discusión

En esta investigación se observó que, tal como establece la literatura, mientras más temprano se hace una intervención a un paciente con coartación aórtica tendrá un mejor pronóstico⁴⁻⁶. Se debe de establecer que, si bien para los pacientes neonatos se han descrito

Tabla 5. Técnicas quirúrgicas vs. defunción (n = 187)

Característica	Defunción	Vivo	p	OR	IC 95%
	17 (9.1)	170 (90.1)			
Coartectomía extendida + anastomosis terminoterminal	15 (8.8)	155 (91.1)	0.644	1.476	(0.306-7.121)
Avance aórtico	1 (16.6)	5 (83.3)	0.442	0.488	(0.054-4.436)
Coartectomía extendida + Avance aórtico lateroterminal	1 (10)	9(90)	0.923	0.900	(0.107 - 7.565)

*n, (%); prueba exacta de Fisher.

OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; p: grado de significación.

tres técnicas quirúrgicas, por mucho, la que más se ha realizado desde el año 2009 ha sido la coartectomía terminoterminal, la cual ha traído mejores resultados en cuanto a la supervivencia^{6,7}.

Del total de pacientes intervenidos quirúrgicamente, en el 91% se realizó la técnica antes mencionada, mismos pacientes que tuvieron una evolución favorable, por lo cual se puede establecer que es la mejor técnica empleada⁷. Se debe recordar que hay cardiopatías que generan una obstrucción a nivel del arco aórtico y como tal, este es intervenido con un avance aórtico, sin embargo, se hizo una exclusión de este tipo de enfermedades debido a que se trata de cardiopatías complejas que ameritaban una corrección intracardiaca además de la corrección aórtica y esto genera un riesgo de morbilidad mayor en la escala RA-CHS-1 (*Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery*), lo cual elevaría la mortalidad en este estudio⁷. Por lo cual se hace énfasis en que el total de sujetos estudiados cumplían con el diagnóstico principal de coartación aórtica, por ejemplo se excluyó a los pacientes que presentaban interrupción del arco aórtico o en quienes fueron intervenidos por cateterismo inicialmente y luego pasaron a otra cirugía intracardiaca (p. ej., plastia de la válvula mitral o retiro de bandaje de la arteria pulmonar, etc.).

No se puede dejar de mencionar que hubo un total de 17 fallecimientos por esta entidad, en donde se debe hacer énfasis en que los pacientes pudieron haber llegado en un mal estado hemodinámico y posteriormente a su llegada al hospital y su manejo prequirúrgico, transoperatorio y posquirúrgico solo fue el reflejo de un estado de choque que no obtuvo mejoría y presentó un desenlace fatal. De hecho, el 47% de estos casos tenían una edad sin sobrepasar el mes de vida, por lo cual el ser neonato tiende a ser un factor de mal pronóstico asociado a que estos pacientes tenían asociadas hipertensión arterial pulmonar e

hipoplasia del arco aórtico (87.5% de los neonatos). Por otra parte todos los pacientes que fallecieron tenían alguna otra comorbilidad intracardiaca y extracardiaca, a excepción de uno; dentro de estas anomalías se encontró principalmente como se había mencionado la hipoplasia del arco aórtico en 10 pacientes, la transposición de grandes arterias en cuatro pacientes y otras anomalías, que son anomalía en la válvula mitral y comunicación interventricular, las cuales son factores que tienden a llevar un mayor reto quirúrgico, mayor estancia hospitalaria y un pronóstico incierto con el énfasis en que los pacientes con estas condiciones entran en una escala de riesgo de morbilidad y mortalidad prequirúrgica y esto incrementa su riesgo de fallecer⁷.

En cuanto al tratamiento proporcionado por intervencionismo, tanto en el prequirúrgico como el posquirúrgico, se puede identificar que ha incrementado en los pacientes congénitos dentro del Instituto; además, se debe mencionar la importancia de realizar un cateterismo previo, ya que como se observó en los resultados, 58 pacientes se sometieron a cateterismo previo al procedimiento quirúrgico. En relación con las muertes registradas, se puede apreciar que en el 82% de los fallecidos no se realizó un estudio hemodinámico previo a la cirugía, lo cual hace cuestionarnos si el tratamiento intervencionista puede ayudar al paciente previo al tratamiento definitivo, si el caso lo amerita y es viable realizarlo. Esto último generará preguntas e hipótesis posteriores a este estudio.

En lo que concierne a los tres pacientes que fallecieron y a los que sí se les realizó cateterismo antes de la cirugía, se debe resaltar que hubo complicaciones transoperatorias en un paciente, y los otros dos presentaron insuficiencia ventricular izquierda importante, lo que impidió una evolución y desenlace favorable en el posquirúrgico.

Independientemente de la técnica utilizada, se debe mencionar que los pacientes con una edad menor a los 2 años se benefician más de la intervención quirúrgica, ya que tienen mejores resultados según lo consultado en la literatura y que va acorde a nuestra realidad^{7,8}. En cuanto a la intervención por cateterismo, se ha visto que ha tenido mejores resultados en niños mayores y adolescentes, y si bien esta investigación era para la caracterización de los datos de los pacientes sometidos a intervención quirúrgica, se debe tener en cuenta que el tratamiento intervencionista cada vez más está en ascenso⁸. Un ejemplo es esta investigación, ya que tanto en cateterismo prequirúrgico como posquirúrgico se alcanzó la cifra de 66 procedimientos, el 35% del total de los pacientes.

Otro dato importante que se debe resaltar es el que arroja la información del electrocardiograma y radiografía. En cuanto al primer aspecto, la población en su mayoría fue de 3 meses aproximadamente, recordando que hasta esta edad las resistencias pulmonares pueden estar elevadas, lo cual puede traducir un electrocardiograma con un eje desviado hacia la derecha y una imagen que correspondería a una hipertrofia ventricular, aspecto que más se encontró durante la investigación^{8,9}.

En cuanto a la radiografía, se aprecia que la cardiomegalia fue el dato que más se observó, después le siguen imágenes que corresponden a congestión venocapilar, y en muy pocos pacientes se observaron signos típicos de coartación aórtica como el signo de Roessler y de «3 invertido», los cuales se aprecian en niños más grandes, explicando por qué no se presentaron, dado que la mediana de la muestra fue de 3 meses⁹.

Dentro de las complicaciones no hay hallazgos que no se hayan discutido previamente en la literatura¹⁰. Es bien reconocido que estos pacientes pueden hacer insuficiencia cardíaca ventricular izquierda y elevación de la presión arterial sistémica, la cual puede observarse incluso después de la hospitalización del paciente¹¹⁻¹³. El número total de los pacientes con insuficiencia ventricular fue del 54% (n = 117), como complicación le sigue la hipertensión arterial sistémica en el 21% y con 26 casos, la insuficiencia renal aguda que requirió diálisis durante el posquirúrgico. Aunque no es tan común que en los pacientes operados de coartación aórtica se registraran arritmias posquirúrgicas, la que más se registró fue el bloqueo atrioventricular completo (4%).

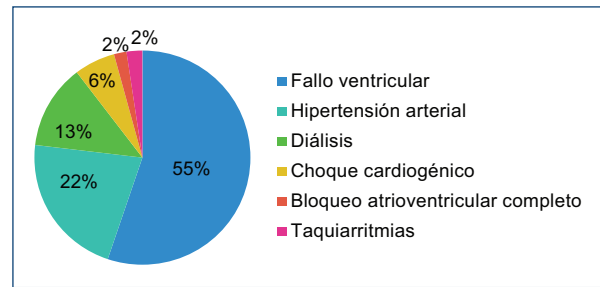


Figura 1. Complicaciones posquirúrgicas.

Por último, se debe de mencionar que si bien fueron 17 casos reportados que fallecieron durante los años 2009 a 2018, en los últimos cuatro años, incluyendo el 2015 a 2018, han fallecido únicamente tres pacientes, disminuyendo la tasa de mortalidad, con especial énfasis en que en el año 2018 no falleció ningún paciente postoperado de coartación aórtica. Este dato es de gran importancia, ya que siempre que se habla de la experiencia de un grupo de cirujanos y de un adecuado manejo posquirúrgico en terapia intensiva se evalúan en resultados de complicaciones y defunciones, por lo tanto, es un dato que insta a seguir trabajando de la misma manera en el Instituto Nacional de Cardiología y comprueba la adecuada selección del paciente para intervención quirúrgica en el momento oportuno.

Conclusiones

- La coartación aórtica es una cardiopatía que tiene que ser intervenida precozmente, si no el desenlace puede ser fatal, por lo tanto, la intervención oportuna a una edad más temprana genera mejor pronóstico de supervivencia en la población pediátrica.
- Los hallazgos de electrocardiograma y radiografía dependen mucho de la edad de presentación del paciente con coartación aórtica pudiéndose identificar que el paciente lactante puede tener las resistencias pulmonares elevadas, lo cual traduce un eje de QRS hacia la derecha y en cuanto a la radiografía se aprecia en su mayoría cardiomegalia. En niños mayores se puede apreciar el signo de Roessler.
- La técnica quirúrgica empleada con mejores resultados en cuanto a pacientes operados y una menor tasa de mortalidad fue la coartectomía extendida con anastomosis terminoterminal.
- El tratamiento por medio de cateterismo, previo y posterior a la cirugía es de suma importancia en el manejo multidisciplinario en el paciente con coartación aórtica, ya que como se puede observar en este y otros estudios asociados al tema, el manejo del

médico hemodinamista es de vital importancia en el pronóstico de estos pacientes.

- Dentro de las complicaciones posquirúrgicas se identificaron la insuficiencia ventricular izquierda, hipertensión arterial sistémica e insuficiencia renal aguda que traducen mayor número de días de estancia hospitalaria y eleva la morbimortalidad de estos pacientes.
- La supervivencia de estos pacientes dependerá de la complejidad de la cardiopatía, edad y además la condición hemodinámica que presenten antes, durante y posterior a la cirugía.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial, o 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 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. Calderón-Colmenero J, Cervantes-Salazar J, García-Montes J, Attie F. *Cardiología Pediátrica*. 2.ª edición. Panamericana; 2012. pp 323-30.
2. Prapa M, Pepper J, Gatzoulis M. Abnormalities of the aortic root. En: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, editores. *Moss and Adam's heart disease in infants, children and adolescents*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. pp 799-808.
3. Hastings L, Nichols DG. Coarctation of the aorta and interrupted aortic arch. En: Nichols DG, Cameron DE, Ungerleider RM, Nichols DG, Spevak PJ, Greeley WJ, et al. *Critical heart disease in infants and children*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2006. pp 625-648.
4. Cervantes-Salazar JL, Ramírez-Marroquín S, Benita-Bordes A, Rosas-Peralta M, Attie F. Tratamiento quirúrgico de la coartación aórtica. Resultados a largo plazo en el Instituto Nacional de Cardiología. *Arch Cardiol Mex*. 2006;76(1):63-8.
5. Calderón-Colmenero J, Ramírez-Marroquín S, Cervantes Salazar J. Métodos de estratificación de riesgo en la cirugía de cardiopatías congénitas. *Arch Cardiol Mex*. 2008;78(1):60-7.
6. Calderón-Colmenero J, Attie F. Coartación aórtica. Aspectos importantes en la evolución tardía después de la corrección. *Rev Española Cardiol*. 2008;61(11):1117-9.
7. Brontons D. *Cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas del niño y del adolescente*. 3.ª ed. Grupo CTO; 2015.
8. Zabal-Cerdeira C, García-Montes J. Intervención percutánea en la coartación de aorta en los diversos grupos de edad. En: Sousa A, Abizaid A, Martínez-Ríos M, Berrocal D, Sousa E. *Intervenciones cardiovasculares SOLACI*. 2.ª ed. Distribuna; 2009. pp 937-945.
9. Padalino MA, Bagatin C, Bordin G, Tua L, Francescato A, Pradegan N, et al. Surgical repair of aortic coarctation in pediatric age: A single center two decades experience. *J Card Surg*. 2019;34(5):256-65.
10. Costopoulos K, Philip J, Lopez-Colon D, Kaliki G, Chandran A, Bleiweis M. A single centre experience with an evolving approach for the repair of coarctation of the aorta. *Cardiol Young*. 2019;29(7):885-7.
11. Martínez-Villasante Alemán A, López Socarrás C, Muñoz Muñoz R, Gutiérrez-Larraya Aguado F, Arias Novas B. ¿Coartación de aorta en el recién nacido? No siempre es lo que parece: a propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(1):e67-e71.
12. Hernández-González M, Solorio S, Conde-Carmona I, Rangel-Abundis A, Ledesma M, Munayer J, et al. Intraluminal aortoplasty vs. surgical aortic resection in congenital aortic coarctation. A clinical random study in pediatric patients. *Arch Med Res*. 2003;34(4):305-10.
13. Dijkema EJ, Leiner T, Grotenhuis HB. Diagnosis, imaging and clinical management of aortic coarctation. *Heartl*. 2017;103:1148-55.

Comparison of one-catheter strategy versus conventional two-catheter strategy on the volume of radiological contrast and diagnostic coronary catheterization performance by transradial access: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials

Comparación de la estrategia de catéter único versus la estrategia convencional de dos catéteres sobre el volumen de contraste radiológico y el rendimiento del cateterismo coronario diagnóstico por acceso transradial: una revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados

Diego Fernández-Rodríguez*, Joan Costa-Mateu, Kristian Rivera, Juan Casanova, Anna Bosch-Gaya, Carlos Tomás-Querol, Marta Zielonka, Eduardo Pereyra-Acha, Lucía Matute-Blanco, and Fernando Worner

Department of Cardiology, University Hospital Arnau de Vilanova, Institut de Recerca Biomèdica de Lleida, University of Lleida, Lleida, Spain

Abstract

Background: One-catheter strategy, based in multipurpose catheters, allows exploring both coronary arteries with a single catheter. This strategy could simplify coronary catheterization and reduce the volume of contrast administration, by reducing radial spasm. To date, observational studies showed greater benefits regarding contrast consumption and catheterization performance than controlled trials. The aim of this work is to perform the first systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCT) to adequately quantify the benefits of one-catheter strategy, with multipurpose catheters, over conventional two-catheter strategy on contrast consumption, and catheterization performance. **Methods:** A search in PubMed, CINALH, and CENTRAL databases was conducted to identify randomized trials comparing one-catheter and two-catheter strategies. The primary outcome was volume of iodinated contrast administrated. Secondary endpoints, evaluating coronary catheterization performance included: arterial spasm, fluoroscopy time, and procedural time. **Results:** Five RCT were included for the final analysis, with a total of 1599 patients (802 patients with one-catheter strategy and 797 patients with two-catheter strategy). One-catheter strategy required less administration of radiological contrast (difference in means [DiM] [95% confidence interval (CI)]; -3.831 mL [-6.165 mL to -1.496 mL], $p = 0.001$) as compared to two-catheter strategy. Furthermore, less radial spasm (odds ratio [95% CI], 0.484 [0.363 to 0.644], $p < 0.001$) and less procedural time (DiM [95% CI], -72.471 s [-99.694 s to -45.249 s], $p < 0.001$) were observed in one-catheter strategy. No differences on fluoroscopy time were observed. **Conclusions:** One-catheter strategy induces a minimal reduction on radiological contrast administration but improves

Correspondence:

*Diego Fernández-Rodríguez

E-mail: d.fernand.2@hotmail.com

Date of reception: 01-10-2019

Date of acceptance: 30-06-2020

DOI: 10.24875/ACM.19000352

Available online: 23-12-2020

Arch Cardiol Mex. 2020;90(4):442-451

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2020 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

coronary catheterization performance by reducing arterial spasm and procedural time as compared to conventional two-catheter strategy.

Key words: Coronary angiography. One-catheter strategy. Radial spasm. Iodinated contrast. Systematic review. Meta-analysis.

Resumen

Antecedentes: La estrategia de catéter único permite explorar ambas coronarias con un solo catéter. Nuestro objetivo es realizar la primera revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados para cuantificar adecuadamente los beneficios de la estrategia de catéter único, con catéteres multipropósito, sobre la estrategia convencional de dos catéteres.

Métodos: Se realizó una búsqueda en PubMed, CINALH y CENTRAL, identificando ensayos aleatorizados que compararan estrategias de un catéter y dos catéteres. El resultado primario fue volumen de contraste administrado. Los secundarios, que evaluaron el rendimiento del cateterismo, incluyeron: espasmo radial, tiempo de fluoroscopia y de procedimiento.

Resultados: Se incluyeron cinco ensayos, totalizando 1,599 pacientes (802 con estrategia de un catéter y 797 con estrategia de dos catéteres). La estrategia de catéter único requirió menos contraste (diferencia-de-medias; -3.831 mL [-6.165 mL a -1.496 mL], $p = 0.001$), presentando menos espasmo radial (odds ratio, 0.484 [0.363 a 0.644], $p < 0.001$) y menos tiempo de procedimiento (diferencia-de-medias; -72.471 s [-99.694 s a -45.249 s], $p < 0.001$). No hubo diferencias en el tiempo de fluoroscopia. **Conclusiones:** La estrategia de catéter único induce una reducción mínima en la administración de contraste, pero mejora el rendimiento del cateterismo al reducir el espasmo radial y el tiempo de procedimiento en comparación con la estrategia convencional.

Palabras clave: Angiografía coronaria. Estrategia de catéter único. Espasmo radial. Contraste yodado. Revisión sistemática. Meta-análisis.

Introduction

Coronary angiography is the “gold standard” technique for the diagnosis of coronary atherosclerosis. At present, the access of choice for coronary angiography is transradial access^{1,2}. Despite the progressive reduction in coronary procedural complications that have occurred over time, the existence of complications persists and can generate serious consequences^{1,2}. The administration of radiological contrast may lead to the development of adverse events such as contrast-induced nephropathy (CIN) or allergic reactions³⁻⁵. Furthermore, the induction of radial spasm is related with cross-over to transfemoral access and further vascular complications^{6,7}. Traditional technique for coronary angiography, by transradial access, uses independent catheters for the cannulation of each coronary artery, inducing radial spasm and requiring additional fluoroscopy time and contrast injections for the correct engage of coronary ostia. Nevertheless, the performance of a coronary angiography with a one-catheter strategy by multipurpose coronary catheters, like TIGER catheters, could simplify procedures decreasing radial spasm, procedural time, and radiological contrast consumption, and currently, it is the usual practice to perform trans-radial coronary angiographies.

In recent years, multiple studies have been published about the benefits of the one-catheter strategy, highlighting greater benefit in observational studies⁸⁻¹¹ than in controlled studies¹²⁻¹⁶, which may entail a bias in the perception of the real benefits of this strategy, especially regarding radiological contrast saving. However, to date there are no studies that integrate the information derived from randomized clinical trials (RCT) to adequately quantify the advantages of the one-catheter strategy.

Therefore, we performed the first systematic review and meta-analysis of RCT evaluating one-catheter strategy versus two-catheter strategy to compare the amount of iodinated contrast, the induction of radial spasm and fluoroscopy and procedural time, between these two strategies for coronary angiography by transradial access.

Methods

Search strategy, endpoints, and data extraction

Two reviewers (DFR and JCM) independently searched PubMed, CINALH, and CENTRAL databases until November 2017. To be included, published studies should be randomized comparisons between one- and

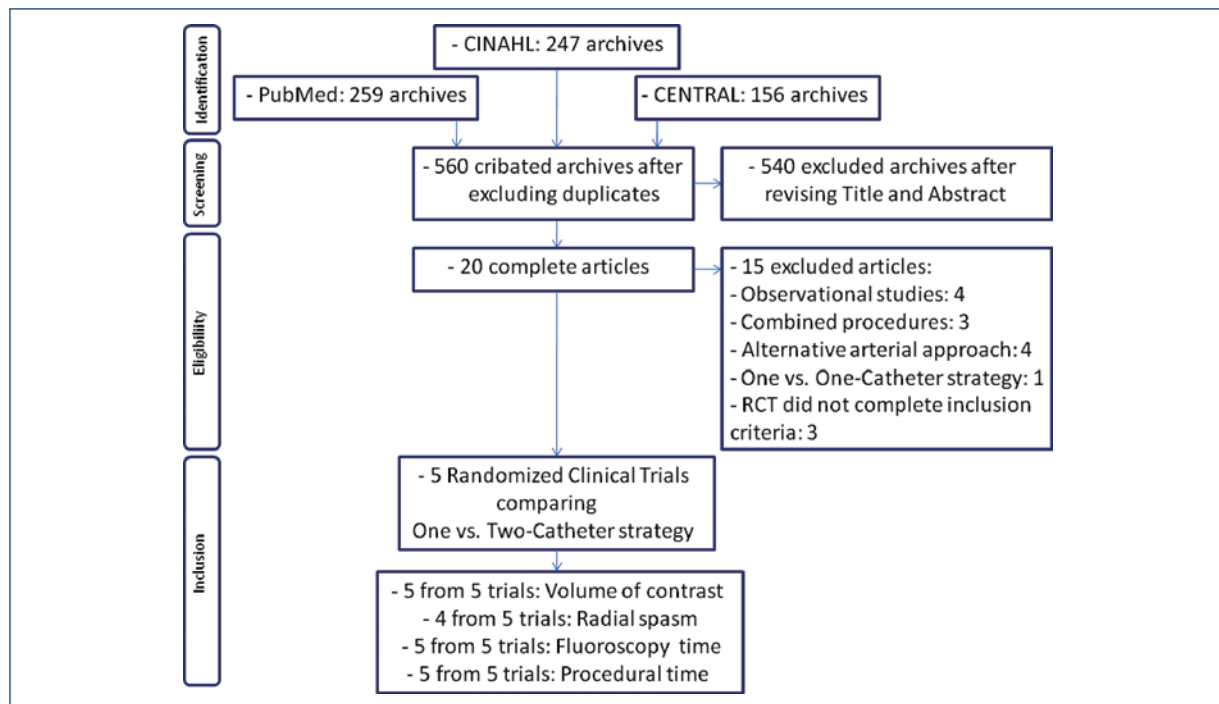


Figure 1. Flow-chart representing bibliographic search and identification of primary studies.

two-catheter strategies for diagnostic coronary angiography. Furthermore, articles had to report on the primary endpoint of our investigation and should be written in English language. The following terms or keywords were used: (one-catheter odds ratio [OR] single catheter OR TIGER catheter OR multipurpose catheter) AND (coronary angiography OR cardiac angiography) AND (controlled study OR randomized study OR RCT). Reference lists of included studies were scanned to retrieve additional relevant studies.

Primary endpoint was total volume of contrast administered in coronary procedures. Secondary endpoints, evaluating coronary catheterization performance, included radial spasm (definitions according to each study in the [Supplementary Material: Table 1](#)), fluoroscopy time, and total procedural time.

RCT were selected if included information about volume of iodinated contrast and the following items were extracted from each selected article: year of publication, type of study design, type of catheter used, number of operators, sample size, total volume of contrast (mL), presence of radial spasm, fluoroscopy time (sec), total procedural time (sec), and baseline clinical characteristics. The authors of the original studies were not required to expand the information referred to such

works. Disagreements regarding inclusion or exclusion criteria were resolved by consensus ([Fig. 1](#)).

Statistical analysis

These systematic review and meta-analysis were conducted in accordance with the criteria reported in the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) consensus document (PRISMA)¹⁷.

Statistical analysis and forest-plot diagrams were performed using the Comprehensive Meta-Analysis software (Biostat, Englewood, NJ, USA). Pooled difference in means (DiM) or OR were used as summary statistics. All p-values were two-tailed, with statistical significance set at 0.05. The results were presented with a 95% confidence interval (95% CI). The authors assessed statistical heterogeneity using the I^2 test. A fixed-effect model was used in absence of heterogeneity, and a random-effects model was used in case of detecting heterogeneity between studies (I^2 statistic > 50%). Therefore, a fixed-effect model was used for the radial spasm and a random-effects model for the other endpoints. Sensitivity analyses for primary endpoint were conducted excluding one trial at a time.

Assessment of study quality and publication bias

Two authors (JC and KR) evaluated the selected RCT studies to assess their quality and possible biases, and in case of discrepancies, they were resolved by consensus. The quality and possible biases of RCT were evaluated using the validated criteria of Juni¹⁸. For the primary endpoint (volume of contrast administered), the publication bias was assessed using the Egger's statistical test for publication bias and visual inspection of the funnel plot¹⁹.

Results

In the literature review, a total of 670 articles were obtained. After reviewing all the titles and abstracts, 20 full-text articles were selected. Fifteen articles, from the total of selected articles, were excluded for the following reasons: four of them were observational studies, three articles informed about guiding catheters designed for combined procedures (diagnostic and therapeutic interventions), four papers were related with alternative arterial approaches to trans-radial access, and one article compared two types of universal dedicated catheters for right trans-radial approach in a one versus one-catheter strategy. It is noteworthy that three RCT comparing one versus two-catheter strategy were not included for the final analysis because one article did not inform about the primary endpoint of the study (volume of contrast administered)²⁰ and two articles were not written in English language^{21,22} (Fig. 1). Finally, five studies met the inclusion criteria¹²⁻¹⁶.

These five RCT contained data on 1599 patients. Eight-hundred two patients underwent to one-catheter strategy and 797 patients to two-catheter strategy. Tables 1 and 2 depict main characteristics of the studies. Quality of studies was also evaluated (Table 3).

Regarding to the total volume of contrast used, all five studies¹²⁻¹⁶ were used for the pooled analysis. A significant difference was observed in the total volume of contrast administered favorable to one-catheter strategy (DiM [95% CI]; -3.831 mL [-6.165 mL--1.496 mL], $p = 0.001$). A random-effects model was used because the presence of significant heterogeneity (I^2 test = 59.1%) (Fig. 2). Publication bias was not detected based on visual inspection of the funnel plot and Egger's regression test for small study effect. Volume of contrast comparison is provided as an example which showed symmetrical funnel plot (Supplementary Fig.1) and $p = 0.35$ for Egger's test. The sensitivity analysis by

Table 1. Design, type of multipurpose catheter, and endpoints of original randomized clinical trials

Study year	Design	Type of catheter	Operators (n)	1C (n)	2C (n)	Contrast (mL) Mean $\pm$ SD Median (IQR)		Radial spasm n (%)		Fluoroscopy (sec) Mean $\pm$ SD Median (IQR)		Procedural time (sec) Mean $\pm$ SD Median (IQR)	
						1C	2C	1C	2C	1C	2C	1C	2C
Turan et al. (2016) ¹²	RCT	Judkins Left	3	103	103	50 $\pm$ 12	51 $\pm$ 13	13 (12.6%)	23 (22.3%)	157 $\pm$ 83	131 $\pm$ 92	402 $\pm$ 126	474 $\pm$ 198
Chen et al. (2016) ¹³	RCT	TIGER II	7	57	53	48 $\pm$ 16	53 $\pm$ 19	3 (5.3%)	3 (5.7%)	184 $\pm$ 91	238 $\pm$ 131	337 $\pm$ 382	434 $\pm$ 137
Erden et al. (2017) ¹⁴	RCT	Modified Judkins Left	2	194	193	49 $\pm$ 13	52 $\pm$ 18	22 (11.3%)	42 (21.7%)	120 $\pm$ 138	138 $\pm$ 90	342 $\pm$ 186	372 $\pm$ 150
Tarighatnia et al. (2017) ¹⁵	RCT	TIGER II	-	128	128	51 $\pm$ 12	54 $\pm$ 16	-	-	152 $\pm$ 83	203 $\pm$ 121	570 $\pm$ 192	684 $\pm$ 240
Xanthopoulos et al. (2017) ¹⁶	RCT	TIGER II	10	320	320	67 (54-82)	73 (60-94)	52 (16.3%)	93 (29.1%)	121 (79-188)	134 (90-210)	331 (250-439)	411 (309-578)

RCT: randomized clinical trial; 1C: one-catheter strategy; 2C: two-catheter strategy; mL: milliliter; sec: seconds; SD: standard deviation; IQR: inter-quartile range. *Numerical data regarding iodinated contrast, fluoroscopy time and procedural time were rounded to the nearest unit to facilitate the understanding of the table.

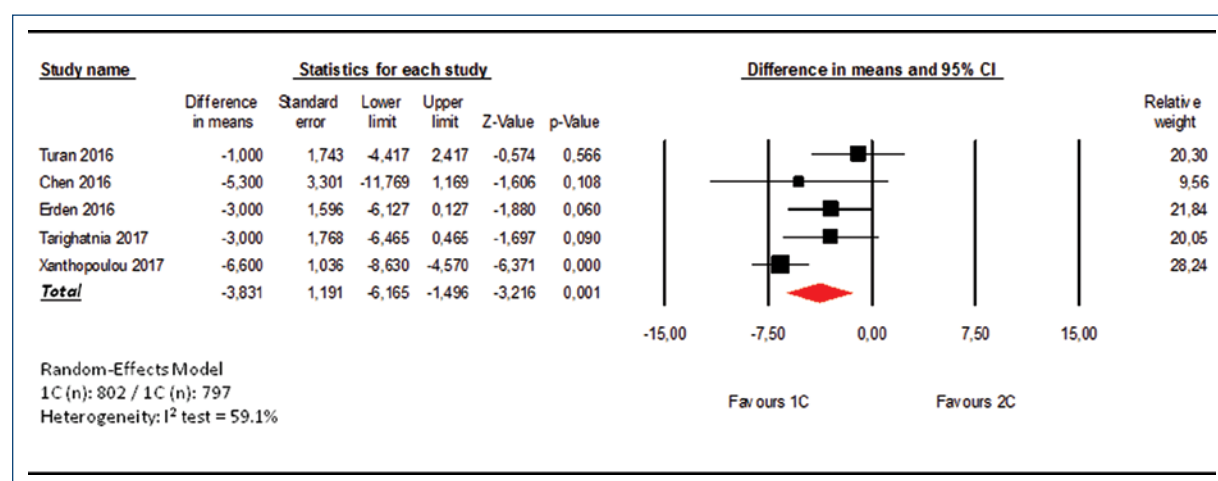
Table 2. Baseline clinical characteristics of original randomized clinical trials

	Turan et al. (2016) ¹²		Chen et al. (2016) ¹³		Erden et al. (2017) ¹⁴		Tarighatnia et al. (2017) ¹⁵		Xanthopoulos et al. (2017) ¹⁶	
	1C (n = 103)	2C (n = 103)	1C (n = 57)	2C (n = 53)	1C (n = 194)	2C (n=193)	1C (n = 128)	2C (n = 128)	1C (n = 320)	2C (n = 320)
Age (Years), <i>Mean ± SD</i>	59.7 ± 13.6	61.0 ± 11.1	65.2 ± 12.7	67.5 ± 9.9	57.9 (12.9)	59.6 (13.1)	59.5 ± 11.5	59.2 ± 10.0	66.2 ± 11.4	66.4 ± 11.7
Sex female, n (%)	40 (38.8%)	36 (34.9%)	24 (42%)	17 (32%)	80 (41.2%)	76 (39.4%)	46 (35.9%)	46(35.9%)	91 (28.4%)	86 (26.9%)
BMI (Kg/m ²), <i>Mean ± SD*</i>	28.6 ± 4.9	28.9 ± 5.0	31.6 ± 7.7	30.9 ± 7.8	28.4	29.2	27.3 ± 4.8	27.7 ± 4.2	28.4 ± 4.8	28.4 ± 4.5
Medical history										
Hypertension, n (%)	59 (57.3%)	61 (59.2%)	49 (86.0%)	42 (79.2%)	123 (63.4%)	126 (65.2%)	-	-	192 (60.0%)	193 (60.3%)
Dyslipidemia, n (%)	36 (35.0%)	34 (33.0%)	44 (77.2%)	38 (71.7%)	84 (43.2%)	88 (45.5%)	-	-	170 (53.1%)	157 (49.1%)
Diabetes, n (%)	39 (37.9%)	43 (41.7%)	20 (35.1%)	22 (41.5%)	66 (34.0%)	69 (35.7%)	-	-	86 (26.9%)	81 (25.3%)
Smoker, n (%)	31 (30.1%)	33 (32.0%)	13 (22.8%)	6 (11.3%)	62 (31.9%)	59 (30.5%)	-	-	150 (46.9%)	144 (45.0%)
Previous PCI, n (%)	31 (30.1%)	28 (27.2%)	-	-	56 (28.8%)	58 (30.0%)	-	-	-	-
Technical events										
Supplemental catheter, n(%)	35 (34.0%)	1 (0.97%)	8 (14.0%)	0 (0%)	21 (10.8%)	5 (2.6%)	-	-	57 (17.8%)	68 (21.3%)
Severity of coronary artery disease										
No disease, n (%)	33 (32.0%)	39 (37.9%)	-	-	71 (36.7%)	71 (33.5%)	-	-	164 (51.2%)	155 (48.4%)
1 vessel disease, n (%)	39 (37.9%)	34 (33.0%)	-	-	69 (35.5%)	70 (36.2%)	-	-	79 (24.7%)	77 (24.1%)
2 vessel disease, n (%)	20 (19.4%)	19 (18.4%)	-	-	32 (16.4%)	38 (19.6%)	-	-	42 (13.1%)	35 (10.9%)
3 vessel disease, n (%)	11 (10.7%)	11 (10.7%)	-	-	22 (11.3%)	20 (10.3%)	-	-	35 (10.9%)	53 (16.6%)

1C: one-catheter strategy; 2C: two-catheter strategy; SD: standard deviation; BMI: body mass index. *SD in BMI was not reported in Erden article.

Table 3. Quality assessment for randomized clinical trials included in the systematic review (Juni Criteria)

Studies	Turan et al. (2016) ¹²	Chen et al. (2016) ¹³	Erden et al. (2017) ¹⁴	Tarighatnia et al. (2017) ¹⁵	Xanthopoulou et al. (2017) ¹⁶
Selection					
1. Was allocation adequate? Mean-central site, numeric code, opaque envelopes, drugs prepared by pharmacy	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
2. Was an adequate method of randomization described?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
3. Were groups similar at the start of the study?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Performance					
4. Were the patients/caregivers blinded to the intervention?	No	No	No	No	No
Detection					
5. Was the outcome ascertained blindly?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Attrition					
6. What percentage was lost at follow-up?	0%	0%	0%	0%	0%
7. Were all patients analyzed in the group to which they were assigned (intention-to-treat analysis)?	No	Yes	No	Yes	Yes

**Figure 2.** Forest-plot representing volume of contrast administrated. mL: Milliliters. CI: Confidence interval. 1C: One-catheter strategy. 2C: Two-catheter strategy.

excluding one study at a time did not change direction of the pooled effect sizes.

Four controlled trials^{12-14,16} informed regarding radial spasm, including 674 patients in the 1C group and 669 patients in the 2C group. 1C group presented less induction of radial spasm (OR [95% CI]; 0.484 [0.363-0.644], $p < 0.001$). A fixed-effects model was used because the absence of heterogeneity (I^2 test = 0.0%) (Fig. 3).

In the analysis related to fluoroscopy time, all five RCT¹²⁻¹⁶ were included for the analysis. No differences

were detected on fluoroscopy time was detected between groups (DiM [95% CI], -19.193 s [-41.425 s to -3.039 s], $p = 0.091$). It is noteworthy that a random effects model was performed to the significant heterogeneity (I^2 test = 82.3%) (Fig. 4).

All five randomized trials¹²⁻¹⁶ informed regarding the total procedural time. A significant difference was observed (DiM [95% CI], -72.471 s [-99.694 s to -45.249 s], $p < 0.001$). Because the heterogeneity, a random effects method was used (I^2 test = 58.2%) (Fig. 5).

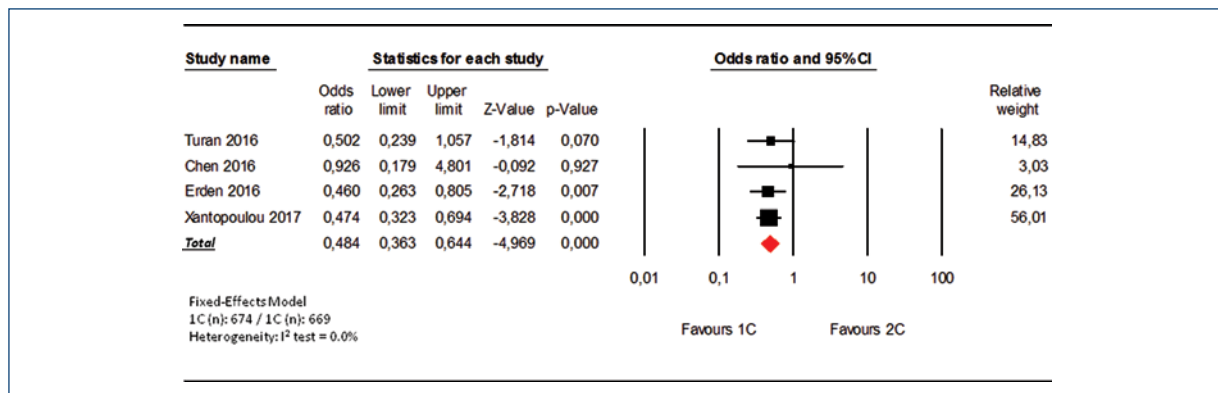


Figure 3. Forest-plot representing radial spasm. CI: Confidence interval. 1C: One-catheter strategy. 2C: Two-catheter strategy.

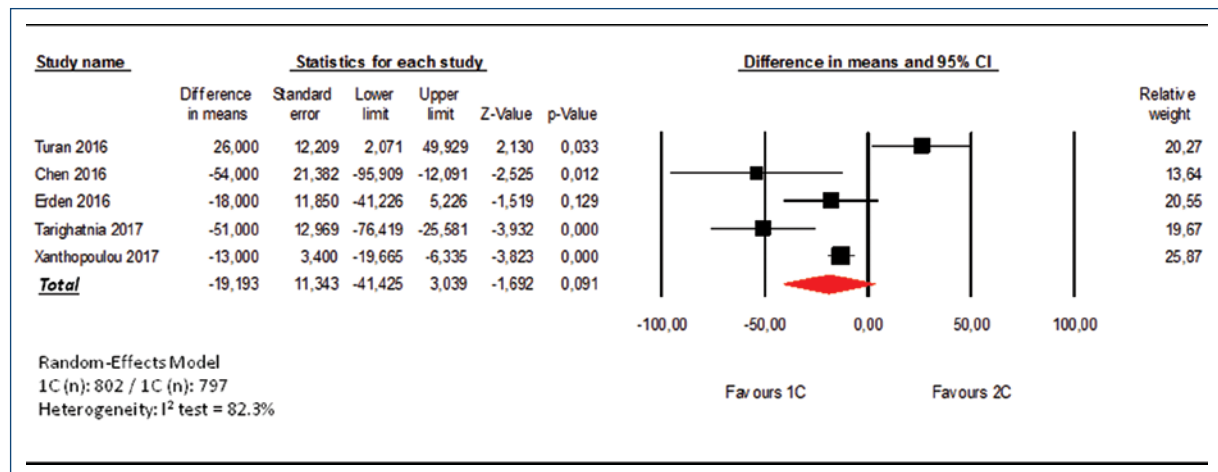


Figure 4. Forest-plot representing fluoroscopy time. sec: Seconds. CI: Confidence interval. 1C: One-catheter strategy. 2C: Two-catheter strategy.

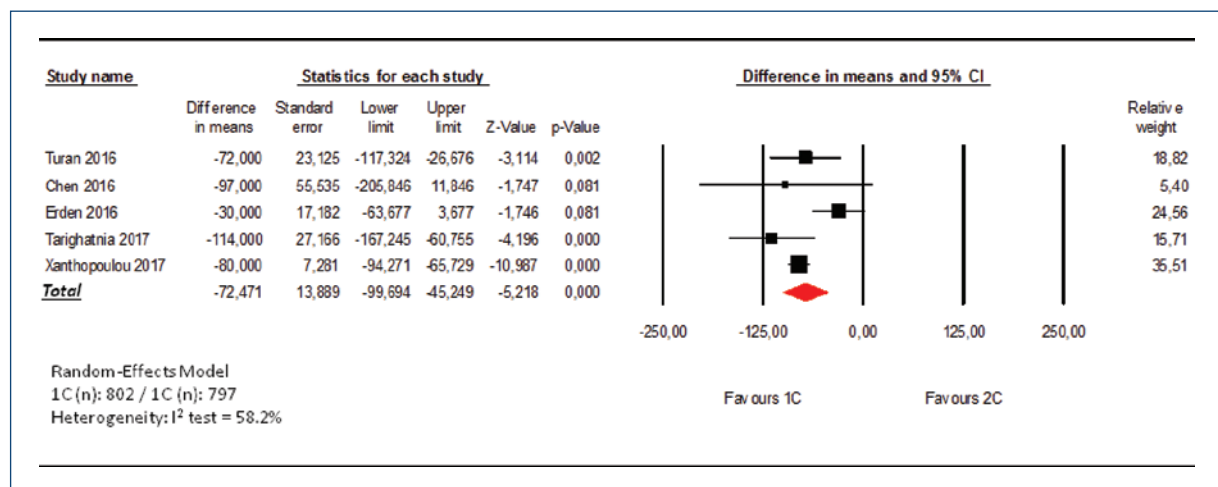


Figure 5. Forest-plot representing procedural time. Sec: Seconds. CI: Confidence interval. 1C: One-catheter strategy. 2C: Two-catheter strategy.

Discussion

The main findings in our investigation were that of one-catheter strategy is associated with a minimal reduction in the volume of iodinated contrast used in coronary angiography procedures and a better performance in diagnostic coronary catheterization, evaluated as radial spasm and procedural time, in comparison with conventional two-catheter strategy.

Radiological contrast administration

One of main complications of invasive coronary procedures is the development of CIN. This condition could reach one-third of patients undergoing coronary procedures and is one of the more common causes of acute kidney injury in cardiological patients^{3,4,23,24}. Furthermore, CIN is related with prolongation of the hospitalization, the death at short- and long-term^{3,4} and increments in direct and indirect costs²⁵. Because of the amount of iodinated contrast used in angiographic procedures is closely linked to CIN^{26,27}, the implementation of any technique that could reduce the administration of radiological contrast is very much appreciated by interventional cardiologists.

Pooled results show a consistent reduction in the primary endpoint of the study (volume of radiological contrast used in coronary diagnostic procedures). Nevertheless, the reduction in contrast administration is minimal in the joint analysis of RCT (DiM [95% CI]; -3.831 mL [-6.165 mL--1.496 mL], $p = 0.001$). A recent observational study with a large number of patients observed a reduction in contrast administration, by one-catheter strategy, reaching 20 mL of radiological contrast²⁸. However, the study of Langer et al.²⁸ could perhaps overestimate the effect of the one-catheter strategy on contrast saving, since it was an observational and retrospective study. This could also be motivated because in the participating centers, the standard catheter for performing coronary angiography in the usual clinical practice was the Tiger multipurpose catheter and the two-catheter strategy was used less frequently and this fact could penalize the two-catheter strategy.

The main finding of our study, which only analyzes randomized studies, is that the amount of contrast saved by the one-catheter strategy is very small. This fact implies that the preference of the one-catheter strategy over the two-catheter strategy at the time of performing coronary procedures would not be mediated by the supposed saving of radiological contrast but by

other aspects related to the catheterization performance as we explain below.

Coronary catheterization performance

Radial spasm is a relatively common complication on transradial access with a variable incidence, ranging from 5% to 30%, depending on the definition²⁹⁻³³. Radial spasm induces patient discomfort and reduces procedural success^{29,30}. In cases with need for conversion to transfemoral access is related with an increase in vascular complications^{1,34}.

Many factors, such as age, female gender, multiple radial punctures, and radial diameter are related with radial spasm.^{6,7,30-32} Furthermore, exchange of catheters during by transradial access has been linked to radial spasm induction, probably in relation to the repeated stimulation of the radial artery⁶. Likewise, the prolonged duration of coronary procedures may favor the development of arterial spasm and reduces patient comfort in trans-radial procedures, associating with greater probability of complications^{6,7,30-32}.

Our results show an important reduction in radial spasm (OR [95% CI], 0.484 [0.363-0.644], $p < 0.001$). Furthermore, one-catheter strategy produces a small reduction in procedural time (DiM [95% CI], -72.471 s [-99.694 s--45.249 s], $p < 0.001$) in comparison with conventional strategy, but no significant differences between groups were detected on fluoroscopy time despite the favorable trend to one-catheter strategy (DiM [95% CI], -19.193 s [-41.425 s to -3.039 s], $p = 0.091$).

These facts make us hypothesize that one-catheter strategy, by reducing radial spasm development, simplifies the manipulation of coronary catheters resulting in slightly shorter times to complete diagnostic procedures and could decrease potential complications associated with radial spasm.

Limitations

The present study is limited by the presence of heterogeneity for some of the outcomes, which can be explained in part by the variation in the study design. However, random-effects models were used to mitigate this limitation if heterogeneity was detected. Due to lack of access to primary data, analyses based on patient characteristics regarding primary and secondary endpoints could not be performed. Nevertheless, our work is the first one performing a pooled analysis of RCT evaluating one-catheter strategy for diagnostic

coronary angiography which ensures the high quality of the studies included in the combined analysis.

Furthermore, individual studies included were not blinded to operators. This fact could influence operators regarding technical aspects like the final number of angiographical views, the fluoroscopy time or the total amount of contrast used. However, because the studies were protocolized randomized trials, the chances that the lack of blinding of the studies could affect the results are minimized.

Conclusions

One-catheter strategy for trans-radial coronary angiography induces only a minimal reduction on radiological contrast administration. Nevertheless, one-catheter strategy improves coronary catheterization performance, by reducing arterial spasm, and procedural time, as compared to two-catheter strategy.

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 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

- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European society of cardiology (ESC) and the European association for cardio-thoracic surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European association of percutaneous cardiovascular interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541-619.
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci 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;39:119-77.
- McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med*. 1997;103:368-75.
- Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2002;105:2259-64.
- Brockow K, Ring J. Anaphylaxis to radiographic contrast media. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11:326-31.
- Trilla M, Freixa X, Regueiro A, Fernández-Rodríguez D, Brugaletta S, Martín-Yuste V, et al. Impact of aging on radial spasm during coronary catheterization. *J Invasive Cardiol*. 2015;27:E303-7.
- Kristic I, Lukenda J. Radial artery spasm during transradial coronary procedures. *J Invasive Cardiol*. 2011;23:527-31.
- Sanmartín M, Esparza J, Moxica J, Baz JA, Iñiguez-Romo A. Safety and efficacy of a multipurpose coronary angiography strategy using the transradial technique. *J Invasive Cardiol*. 2005;17:594-7.
- Vorpahl M, Koehler T, Foerst J, Panagiotopoulos S, Schleiting H, Koss K, et al. Single center retrospective analysis of conventional and radial TIG catheters for transradial diagnostic coronary angiography. *Cardiol Res Pract*. 2015;2015:862156.
- Plourde G, Abdelaal E, MacHaalany J, Rimac G, Poirier Y, Arsenault J, et al. Comparison of radiation exposure during transradial diagnostic coronary angiography with single- or multi-catheters approach. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;90:243-248.
- Langer C, Riehle J, Frey N, Wiemer M. Transradial coronary angiography—insights to the one-catheter concept. *J Interv Cardiol*. 2016;29:113-6.
- Turan B, Erkol A, Mutlu A, Daşlı T, Erden İ. Effectiveness of left Judkins catheter as a single multipurpose catheter in transradial coronary angiography from right radial artery: a randomized comparison with conventional two-catheter strategy. *J Interv Cardiol*. 2016;29:257-64.
- Chen O, Goel S, Acholonu M, Kulbak G, Verma S, Travlos E, et al. Comparison of standard catheters versus radial artery-specific catheter in patients who underwent coronary angiography through transradial access. *Am J Cardiol*. 2016;118:357-61.
- Erden İ, Golcuk E, Bozyel S, Erden EC, Balaban Y, Yalın K, et al. Effectiveness of handmade Jacky-like catheter as a single multipurpose catheter in transradial coronary angiography: a randomized comparison with conventional two-catheter strategy. *J Interv Cardiol*. 2017;30:24-32.
- Tarighatnia A, Pourafkari L, Farajollahi A, Mohammadalian AH, Ghojatzadeh M, Nader ND. Operator radiation exposure during transradial coronary angiography: effect of single vs. double catheters. *Herz*. 2017;43:535-42.
- Xanthopoulos I, Stavrou K, Davlouros P, Tsigkas G, Koufou E, Almpanis G, et al. Randomized comparison of JUDKINS vs tiGER catheter in coronary angiography via the right radial artery: the JUDGE study. *Eurointervention*. 2017;13:1950-8.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535.
- Jüni P, Altman DG, Egger M. Systematic reviews in health care: assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ*. 2001;323:42-6.
- Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315:629-34.
- Kim SM, Kim DK, Kim DI, Kim DS, Joo SJ, Lee JW. Novel diagnostic catheter specifically designed for both coronary arteries via the right transradial approach. A prospective, randomized trial of Tiger II vs. Judkins catheters. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2006;22:295-303.
- Cho YC, Kim W, Ban JS, Kim JT, No MJ, Jeong AD, et al. The clinical usefulness of a tiger catheter in diagnostic coronary angiography via the transradial approach. *Korean Circ J*. 2009;39:11-5.
- Park EH, Kim MH, Park TH, Ahn SJ, Jung DS, Paik JH, et al. Feasibility of transradial coronary angiography using a single Judkins left catheter. *Korean Circulation J*. 2005;35:253-7.
- Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both: a prospective controlled study. *N Engl J Med*. 1989;320:143-9.
- Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Gangas G, Lansky AJ, Kent KM, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1542-8.
- Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med*. 1983;74:243-8.
- Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Ocaranza-Sánchez R, Álvarez-Álvarez B, Cambeiro-González C, Fandiño-Vaquero R, et al. Dosing of iodinated contrast volume: a new simple algorithm to stratify the risk of contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82:888-97.
- Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med*. 1989;86:649-52.
- Langer C, Riehle J, Wuttig H, Dürrwald S, Lange H, Samol A, et al. Efficacy of a one-catheter concept for transradial coronary angiography. *PLoS One*. 2018;13:e0189899.

29. Bertrand OF, Rao SV, Pancholy S, Jolly SS, Rodés-Cabau J, Larose E, et al. Transradial approach for coronary angiography and interventions: results of the first international transradial practice survey. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3:1022-31.
30. Kiemeneij F, Vajifdar BU, Eccleshall SC, Laarman G, Slagboom T, van der Wieken R. Evaluation of a spasmolytic cocktail to prevent radial artery spasm during coronary procedures. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003;58:281-4.
31. Abdelaal E, Brousseau-Provencher C, Montminy S, Plourde G, MacH-alany J, Bataille Y, et al. Risk score, causes, and clinical impact of failure of transradial approach for percutaneous coronary interventions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:1129-37.
32. Jia DA, Zhou YJ, Shi DM, Liu YY, Wang JL, Liu XL, et al. Incidence and predictors of radial artery spasm during transradial coronary angiography and intervention. *Chin Med J.* 2010;123:843-7.
33. Gorgulu S, Norgaz T, Karaahmet T, Dagdelen S. Incidence and predictors of radial artery spasm at the beginning of a transradial coronary procedure. *J Interv Cardiol.* 2013;26:208-13.
34. Sanmartin M, Cuevas D, Goicolea J, Ruiz-Salmeron R, Gomez M, Argibay V. Vascular complications associated with radial artery access for cardiac catheterization. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:581-4.

Acortamiento en la relación Tp-f/QTc tras angioplastia en pacientes con síndrome isquémico coronario agudo

Shortening in the Tp-e/QTc ratio after angioplasty in patients with acute coronary syndrome

Rodolfo M. Román-Guzmán^{1*}, Jorge A. Joya-Harrison¹, Claudia A. Navarrete-López¹, Arturo M. Cadena-Payton², Víctor Segura-Ibarra³ y Salvador B. Valdovinos-Chávez¹

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital San José Tec Salud; ²Instituto de Cardiología, Centro Médico Zambrano Hellion, Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey; ³Escuela de Ingeniería y Ciencias, Tecnológico de Monterrey. Monterrey, Nuevo León, México

Resumen

Objetivo: La dispersión transmural de la repolarización ventricular (DTMRV) es un factor de riesgo para muerte en pacientes con síndrome isquémico coronario agudo (SICA). Con el objetivo de conocer el efecto de la realización de angioplastia sobre la DTMRV, se estudió la relación Tp-f/QTc en pacientes con SICA sometidos a angioplastia. **Método:** Se diseñó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo. Se incluyeron 150 pacientes (N = 150) con diagnóstico de SICA. Se valoró la relación Tp-f/QTc inicial y se evaluó su acortamiento posangioplastia. Como objetivo secundario, se comparó la asociación de dichos cambios en la relación Tp-f/QTc con la mortalidad cardiovascular y los eventos adversos cardiovasculares. **Resultados:** El promedio en la relación Tp-f/QTc inicial fue de 0.2529, mientras que posangioplastia fue de 0.2397. Por medio de prueba de rangos de Wilcoxon se evidenció un descenso significativo en la relación Tp-f/QTc posterior a la angioplastia, con un valor Z de -2.051 y una $p < 0.04$. En el análisis secundario se encontró que una $Tp-f/QTc \geq 0.29$ posangioplastia es factor de riesgo para presentación de los siguientes eventos adversos: muerte intrahospitalaria (7.4 vs 0%; $p < 0.003$), nuevo SICA en seguimiento a 1 año (25.9 vs. 18.5%; $p < 0.006$) y reintervención en seguimiento a 1 año (29.6 vs. 15.0%; $p < 0.002$). **Conclusiones:** Existe un acortamiento significativo en la relación Tp-f/QTc posangioplastia en pacientes con SICA. Esta medida de la DTMRV puede servir como un predictor de muerte intrahospitalaria, eventos cardiovasculares y reintervención a 1 año en pacientes con SICA tratados con angioplastia.

Palabras clave: DTMRV. SICA. Tp-f. Tp-f/QT.

Abstract

Objective: Transmural Dispersion of Repolarization (TDR) is a Risk factor for Death in patients with Acute Coronary Syndrome (ACS). In order to know the effect of angioplasty on TDR, the Tp-e/QTc ratio was studied in patients with ACS undergoing angioplasty. **Method:** An observational, retrospective and descriptive study was designed. 150 patients (N = 150) with diagnosis of ACS were included. The initial Tp-e/QTc ratio was assessed and then its post-angioplasty shortening was evaluated.

Correspondencia:

*Rodolfo M. Román-Guzmán

E-mail: rodolfo.roman.guzman@gmail.com

Fecha de recepción: 20-01-2020

Fecha de aceptación: 02-04-2020

DOI: 10.24875/ACM.20000010

Disponible en internet: 23-12-2020

Arch Cardiol Mex. 2020;90(4):452-466

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2020 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/>).

As a secondary objective, we compared the association of these Tp-e/QTc ratio changes with cardiovascular mortality and cardiovascular adverse events. **Results:** The average in the initial Tp-e/QTc ratio was 0.2529, while post-angioplasty was 0.2397. Through a Wilcoxon rank-sum test, a significant decrease in the Tp-e/QTc ratio after angioplasty was observed, with a Z value of -2.051 and $p < 0.04$. In the secondary analysis, it was found that a Tp-e/QTc ≥ 0.29 post-angioplasty is a risk factor for presenting the following adverse events: in-hospital death (7.4 vs. 0%; $p < 0.003$), new ACS in 1-year follow-up (25.9 vs. 18.5%; $p < 0.006$), and reintervention in 1-year follow up (29.6 vs. 15%; $p < 0.002$). **Conclusions:** There is a significant shortening in the Tp-e/QTc ratio post-angioplasty in patients with ACS. This measure of TDR can serve as a predictor of in-hospital death, cardiovascular events and 1-year reintervention in patients with ACS treated initially by angioplasty.

Key words: ACS. TDR. Tp-e. Tp-f/QT.

Introducción

De acuerdo con las cifras del Instituto Nacional de Estadística y Geografía, en 2016, las enfermedades del corazón fueron la primera causa de muerte en México. El 71% tuvieron como origen la cardiopatía isquémica, lo que representa el 14% del total de fallecimientos en nuestro país¹.

La causa principal de muerte súbita cardíaca en pacientes con cardiopatía isquémica son las arritmias ventriculares malignas. De acuerdo con el estudio de Bayés de Luna, et al.², aproximadamente el 80% de los casos de muerte súbita cardíaca son producto de una taquiarritmia, ya sea taquicardia ventricular o fibrilación ventricular, y solo el 20% se deben a bradiarritmias como ritmos idioventriculares, bloqueos auriculoventriculares o asistolia. Se han propuesto diferentes parámetros como predictores de arritmias ventriculares malignas, pero ninguno por sí solo ha demostrado tener las suficientes sensibilidad y especificidad para pronosticar este devastador evento.

Desde la década de 1990 se prestó atención a la dispersión transmural de la repolarización ventricular (DTMRV) como factor de riesgo para muerte súbita cardíaca, con principal enfoque en el intervalo QTc. Más recientemente se ha estudiado el intervalo que comprende del pico al final de la onda T (Tp-f) y la relación Tp-f/QTc como índices de DTMRV.

La onda T comienza cuando la meseta del potencial de acción epicárdico se dispersa de las células medio-miocrdicas (región M). Mientras el epicardio inicia su repolarización, el gradiente de voltaje entre el epicardio y la región M genera el extremo ascendente de la onda T. El gradiente de voltaje entre la región M y el epicardio alcanza un pico cuando el epicardio está completamente repolarizado; esto marca el pico de la onda T. En el otro extremo de la pared ventricular, la meseta endocrdica se aleja de la de las células M, generando un gradiente de voltaje opuesto y la corriente correspondiente que limita la amplitud de la onda T y

contribuye a la parte inicial de su extremo descendente. Así pues, el gradiente de voltaje entre el endocardio y la región M alcanza un pico cuando el endocardio está completamente repolarizado. Posteriormente, el gradiente continúa declinando mientras las células M concluyen su repolarización. El final de la onda T, de esta forma, representa la extinción del gradiente cuando las células M están por completo repolarizadas. Por lo tanto, podemos decir que el potencial de acción de las células M determina el intervalo QT³ (Fig. 1).

Cuando la onda T es positiva, la región epicárdica es la que primero se repolariza, y las células M serán las últimas en hacerlo. La repolarización completa del potencial epicárdico coincide con el pico de la onda T, y el final de la repolarización de las células M con su final. Este intervalo entre el pico de la onda T y su final se conoce como intervalo Tp-f, y representa un índice de DTMRV⁴.

Desde los años 1990 se prestó atención a la DTMRV como factor de riesgo para muerte súbita cardíaca. Algunos estudios han evaluado la duración del intervalo QTc en distintas patologías, como hipertensión arterial sistémica⁵, miocardiopatía hipertrófica, síndrome de QT largo e inclusive infarto agudo de miocardio⁶. Sin embargo, de los estudios realizados por Antzelevitch⁴ surgió la conclusión de que el Tp-f constituye un reflejo más fiel de la DTMRV, y por lo tanto un mejor predictor del sustrato arritmogénico.

A día de hoy, no obstante, se sabe que a medida que el peso corporal aumenta se produce un incremento lineal del intervalo QT que se acompaña de un aumento paralelo del Tp-f. Por si fuera poco, a medida que la frecuencia cardíaca aumenta de 60 a 100 latidos por minuto, el Tp-f disminuye de forma lineal de 40 hasta 100 ms⁷. Sin embargo, se ha estudiado la relación entre estos dos intervalos electrocardiográficos y se ha llegado a la conclusión de que la relación Tp-f/QT permanece relativamente constante con el mínimo rango de 0.15 a 0.25, lo que lo hace una medida electrocardiográfica potencialmente premonitoria para estratificar el

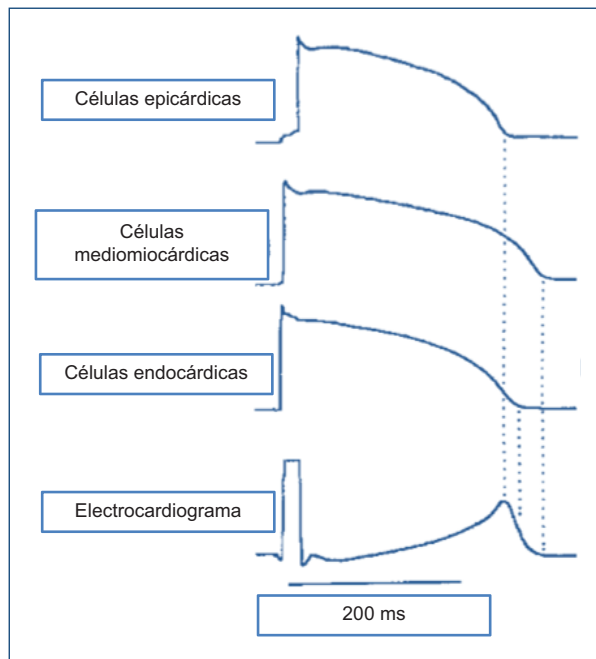


Figura 1. Representación gráfica de los perfiles electrofisiológicos de las células epicárdicas, mediomiocárdicas y endocárdicas.

riesgo de arritmias ventriculares malignas o de sus recidivas⁸.

En un estudio publicado por Erikssen, et al.⁹ en 2012 se evaluó la parte terminal del intervalo QT, es decir, el intervalo Tp-f, como predictor de mortalidad posterior a un infarto agudo de miocardio. Estos autores evaluaron de forma prospectiva el intervalo Tp-f en 1359/1385 (98.2%) pacientes consecutivos con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) (n = 525) o sin elevación del segmento ST (IAMSEST) (n = 859) admitidos a una unidad coronaria del Hospital Universitario de Oslo, en Noruega. Encontraron una correlación significativa entre la duración del Tp-f y la edad, la frecuencia cardíaca, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la creatinina, la enfermedad coronaria trivascular, el antecedente de infarto agudo de miocardio y la duración del QRS y del QT. En el periodo de seguimiento de 1.3 años, 109 (7.9%) pacientes fallecieron, 25 de ellos por arritmia, 45 por muerte cardíaca no relacionada con arritmia y 39 por otras causas no cardíacas. La derivación V2 fue la que mostró el intervalo Tp-f de mayor duración en el 86% de los casos. El Tp-f largo fue un fuerte predictor de riesgo de muerte y prevaleció como tal posterior a la realización de un análisis multivariado de Cox, con un riesgo relativo (RR) de 1.5 (intervalo de confianza del 95% [IC

95%]: 1.3-1.7). El Tp-f fue particularmente un buen predictor de riesgo de arritmias ventriculares malignas, con un RR de 1.6 (IC 95%: 1.2-2.1). Los hallazgos fueron similares en el IAMCEST y en el IAMSEST.

De igual forma, en 2014, el mismo grupo de la Universidad de Oslo¹⁰ publicó un estudio prospectivo que evaluó 76 pacientes con antecedente de infarto agudo de miocardio que fueron sometidos a implantación de un desfibrilador automático implantable. Se registraron el electrocardiograma (ECG) basal y los eventos en el periodo de seguimiento, y se evaluaron los episodios de arritmias ventriculares que requirieron terapia anti-taquicardia o descarga de choque por parte del desfibrilador. En un periodo de seguimiento de 3.5 años, el 47% de los pacientes presentaron arritmias. El intervalo Tp-f fue más largo en los pacientes que registraron arritmias ventriculares que en aquellos que no las presentaron (116 ± 26 vs. 102 ± 20 ms; $p = 0.01$).

En 2012, Zhao, et al.¹¹ publicaron un estudio de 338 pacientes con IAMCEST que valoraba la asociación entre la relación Tp-f/QT y el pronóstico en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea. Estos investigadores encontraron que la relación Tp-f/QT guardaba una correlación con el pronóstico tanto a corto como a largo plazo. De los 388 pacientes incluidos en el estudio, 115 (34%) tuvieron una relación Tp-f/QT ≥ 0.29 . Este grupo de pacientes con Tp-f/QT ≥ 0.29 mostraron una mayor mortalidad intrahospitalaria (21.9 vs. 15.3%; $p < 0.001$) y un mayor número de eventos adversos cardiovasculares (48.1 vs. 15.3%; $p < 0.005$). Posterior al alta, la relación Tp-f/QT ≥ 0.29 prevaleció como predictor de mortalidad por cualquier causa (35.5 vs. 5.2%; $p < 0.001$) y de muerte cardíaca (32.3 vs. 2.6%; $p < 0.001$).

Este artículo tiene como objetivo estudiar el comportamiento de la DTMRV en pacientes con síndrome isquémico coronario agudo (SICA) posangioplastia, siendo el primero de su clase en desarrollarse en México.

Método

Con el objetivo de conocer el efecto de la realización de angioplastia sobre la relación Tp-f/QTc en pacientes con SICA, se diseñó un estudio observacional, retrospectivo, con un análisis descriptivo de la asociación de dichos cambios electrocardiográficos y la presentación de eventos adversos. Se incluyeron 150 pacientes mayores de 18 años (n = 150) que acudieron con diagnóstico de SICA sometidos a angioplastia en los hospitales San José y Zambrano Hellion Tec Salud, en el periodo

comprendido del 1 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2017, valorando los intervalos QTc y Tp-f, y la relación Tp-f/QTc en su ECG inicial.

Se evaluó el acortamiento posangioplastia de la relación Tp-f/QTc y su asociación con la mortalidad y la presentación de eventos adversos durante la estancia intrahospitalaria y en el seguimiento a 1 año. Se consideró la morbilidad intrahospitalaria por los siguientes eventos: choque cardiogénico, arritmia intrahospitalaria, insuficiencia cardíaca aguda, muerte intrahospitalaria, arritmias ventriculares malignas (tanto fibrilación ventricular como taquicardia ventricular) y asistolia que requiriera reanimación cardiopulmonar. En el seguimiento a 1 año se valoraron la reintervención, un nuevo SICA y la muerte por cualquier causa.

Se estandarizó que los ECG considerados para su análisis fuesen de 12 derivaciones y obtenidos a 25 mm/s. El ECG preangioplastia valorado en cada caso correspondió al que se realizó previamente a la angioplastia. En los casos en que la intervención fue primaria, correspondió al ECG obtenido en el momento del arribo del paciente a la sala de urgencias. En los casos en que se realizó angioplastia temprana, se consideró el último ECG obtenido antes de la angioplastia. El ECG posangioplastia considerado para el análisis tras la intervención correspondió al ECG obtenido el día inmediato posterior a la angioplastia.

El investigador encargado de la revisión de los ECG recibió entrenamiento bajo supervisión de un cardiólogo especialista en electrofisiología antes de su participación en el estudio. En los pacientes con IAMCEST, el Tp-f se evaluó en las derivaciones correspondientes al territorio del vaso afectado, considerando para la medición aquella derivación con mayor elevación del punto J.

En los pacientes con IAMSEST y angina inestable se valoró la derivación V2 o V5, según criterio apreciativo del investigador. El método empleado en la medición del Tp-f fue el «método de la cola», que consiste en la medición del intervalo del pico máximo de la onda T hasta el punto en que la pendiente de la rama descendente de la onda T cruza la línea de base isoelectrica. El intervalo QT se midió desde el inicio del complejo QRS hasta el punto en que la tangente de la máxima pendiente de la rama descendente de la onda T cruza la línea de base isoelectrica. Posteriormente, de forma consistente con otros grupos de investigación, se hizo una corrección para obtener el QTc según la fórmula de Bazett: $QTc = QT/\sqrt{RR}$. Por último, se realizó un cálculo fraccional para obtener el valor definitivo de la relación Tp-f/QTc.

Para la obtención de los datos se utilizaron los expedientes clínicos de los hospitales (Laserfiche®) y de consulta externa (Alert® e ISSSTELEON). Para el análisis estadístico se utilizó el sistema SPSS Statistics® Versión 25, Microsoft® Excel® for 2011 Versión 14.4.2 (14509) y Microsoft® Power Point® for Mac 2011 Versión 14.4.2 (140509).

Se emplearon medias y desviaciones estándar para variables cuantitativas continuas y discretas, y para variables categóricas se emplearon frecuencias o porcentajes. Para las variables cuantitativas de distribución anormal se emplearon la mediana y los rangos intercuartílicos.

Se utilizaron la prueba de ji al cuadrado para las variables cualitativas y la prueba t de Student (en casos de distribución normal) o la prueba de rangos de Wilcoxon (en casos de distribución anormal) para las variables cuantitativas. Se determinó un IC 95%, con un valor de $p \leq 0.05$ en dos direcciones para valores estadísticamente significativos.

Resultados

Tras la revisión de los Censos de Cardiología del Sistema Tec Salud se obtuvieron 393 episodios elegibles, correspondientes a pacientes registrados por cuadro de dolor torácico que acudieron a las unidades de emergencias de los hospitales San José y Zambrano Hellion Tec Salud, en el periodo comprendido del 1 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2017. Siguiendo los criterios de inclusión y de exclusión se descartaron 243 episodios, resultando en un total de 150 pacientes. En la [figura 2](#) se muestra un diagrama de flujo que ejemplifica el proceso de selección y exclusión de la fase 2 de recolección de pacientes y sus ECG.

En la muestra estudiada ([Tabla 1](#)), la edad promedio fue de 61.6 ± 11.44 años. El 90.7% de los pacientes eran hombres. Las afecciones concomitantes que más prevalecieron fueron las siguientes: hipertensión arterial, presente en el 46.7% de los participantes; tabaquismo, en el 40.7%; diabetes *mellitus* tipo 2, en el 34%; y dislipidemia, en el 30%. Solo el 23.3% de los pacientes tenían antecedentes de cardiopatía isquémica, mientras que un mínimo porcentaje (4%) tenían antecedentes de insuficiencia cardíaca.

El 100% de los pacientes estudiados recibieron angioplastia coronaria durante su internamiento, pero solo en el 26.6% de ellos se hizo angioplastia urgente. De estos casos, el mínimo tiempo puerta-aguja fue de 5 minutos, con un máximo de 147 minutos y una media de 50.38 ± 32.5 minutos. Por otra parte,

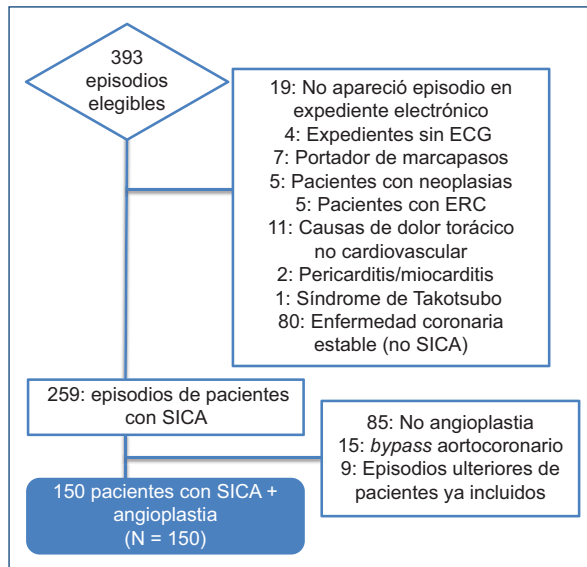


Figura 2. Selección de pacientes basada en criterios de inclusión y exclusión. ECG: electrocardiograma; ERC: Enfermedad renal crónica; SICA: síndrome isquémico coronario agudo.

Tabla 1. Características demográficas, tipo de síndrome isquémico coronario agudo y vaso afectado

Característica	Frecuencia observada	
Edad	61.6 ± 11.44	
	n	%
Sexo		
Masculino	136	90.7
Femenino	14	9.3
Comorbilidad		
HAS	70	46.7
DM2	51	34
Dislipidemia	45	30
Tabaquismo	61	40.7
Cardiopatía isquémica	35	23.3
Insuficiencia cardíaca	6	4
Tipo de SICA		
Angina inestable	18	12
IAMSEST	59	39.3
IAMCEST	73	48.7
Vaso afectado		
CD	41	27.3
DA	61	40.7
Cx	16	10.7
DA + CD	10	6.7
Cx + DA	8	5.3
Cx + CD	9	6
Enfermedad trivascular	5	3.3

CD: coronaria derecha; Cx: circunfleja; DA: descendente anterior; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HAS: hipertensión arterial sistémica; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; SICA: síndrome isquémico coronario agudo.

el tiempo mínimo puerta-angioplastia fue de 14 minutos, con un máximo de 172 minutos y una media de 71.4 ± 35.27 minutos.

El 48.7% de los casos correspondieron a IAMCEST, el 39.3% fueron IAMSEST y hubo un 12% de anginas inestables. Con un 40.7% de los casos, la arteria descendente anterior fue el vaso mayormente afectado, seguido de la coronaria derecha con el 27.3%; en el 18% de los casos se vio afectado más de un vaso.

El promedio de la relación Tp-f/QTc en el ECG inicial fue de 0.2529 ± 0.0697 , mientras que en el ECG pos-angioplastia fue de 0.2397 ± 0.07200 .

Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para valorar la distribución del acortamiento de la relación Tp-f/QTc y se encontró un valor Z de 0.078, con $p = 0.03$, que corroboró que la distribución fue anormal, por lo cual se procedió a realizar la prueba de rangos de Wilcoxon y se concluyó que posterior a la angioplastia se presentó un descenso significativo en la relación Tp-f/QTc, con un valor Z de -2.051 ($p < 0.04$), con lo que se aprueba la hipótesis de que tras la realización de la angioplastia realmente se experimenta un acortamiento de la relación Tp-f/QTc.

Para el estudio de eventos adversos, tanto los ocurridos periprocedimiento como los posteriores a la intervención, se realizó un análisis univariado con prueba de ji al cuadrado, estableciendo como punto de corte una relación Tp-f/QTc ≥ 0.25 para valorarla como medida de la DTMRV, lo cual corresponde a lo descrito previamente por Gupta, et al.⁸ en su estudio. Asimismo, se realizó un análisis similar con un punto de corte ≥ 0.29 , basado en los hallazgos de Zhao, et al.¹¹ ya comentados.

En el caso de los eventos periprocedimiento, ninguno demostró guardar una relación estadísticamente significativa para una relación Tp-f/QTc ≥ 0.25 (Tabla 2). Sin embargo, cuando se consideró una relación Tp-f/QTc ≥ 0.29 , sí se encontró una diferencia estadísticamente significativa para la presentación de eventos durante el procedimiento (22.72 vs. 9.43%; $p < 0.029$). Asimismo, el tipo de arritmia presentada parece tener una relación con el grado de DTMRV (Tabla 3).

Para el análisis causa-efecto correspondiente al grado de DTMRV posterior a la angioplastia se valoró, de forma similar a los eventos preangioplastia, por medio de la prueba de ji al cuadrado, la presentación de adversos intrahospitalarios y en el seguimiento de pacientes a 1 año posterior a haber presentado el evento inicial de SICA. Se encontró que una relación Tp-f/QTc ≥ 0.25 tuvo significación estadística por la

Tabla 2. Eventos periprocedimiento. Análisis univariado para una relación Tp-f/QTc ≥ 25

Variable	Total pacientes n = 150	Tp-f/QTc ≥ 0.25 n = 67 (44.66%)	Tp-f/QTc < 0.25 n = 83 (55.33%)	p
Arritmia	22 (14.6)	12 (17.9)	10 (11.76)	0.313
Arritmia que ameritó RCP	6 (4)	3 (4.4)	3 (3.6)	0.789
Muerte durante el procedimiento	3 (2)	2 (2.9)	1 (1.2)	0.439
Evento durante el procedimiento	20 (13.3)	12 (17.9)	8 (9.6)	0.138
Tipo de arritmia				0.148
Fibrilación auricular	4 (2.6)	1 (1.4)	3 (3.6)	
Fibrilación ventricular	4 (2.6)	3 (4.4)	1 (1.2)	
Taquicardia ventricular	2 (1.3)	2 (2.9)	0 (0)	
Taquicardia supraventricular	1 (0.6)	0 (0)	1 (1.2)	
Asistolia	3 (2)	1 (1.4)	2 (2.4)	
Bradiarritmia	6 (4)	5 (7.4)	1 (1.2)	

RCP: reanimación cardiopulmonar.

Tabla 3. Eventos periprocedimiento. Análisis univariado para una relación Tp-f/QTc ≥ 0.29

Variable	Total pacientes n = 150	Tp-f/QTc ≥ 0.29 n = 44 (29.33%)	Tp-f/QTc < 0.29 n = 106 (70.66%)	p
Arritmia	22 (14.6)	10 (22.7)	12 (11.3)	0.720
Arritmia que ameritó RCP	6 (4)	3 (6.8)	3 (2.8)	0.256
Muerte durante el procedimiento	3 (2)	2 (4.5)	1 (0.9)	0.151
Evento durante el procedimiento	20 (13.3)	10 (22.7)	10 (9.4)	0.029
Tipo de arritmia				0.010
Fibrilación auricular	4 (2.6)	0 (0)	4 (3.7)	
Fibrilación ventricular	4 (2.6)	2 (4.5)	2 (1.8)	
Taquicardia ventricular	2 (1.3)	2 (4.5)	2 (1.8)	
Taquicardia supraventricular	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.9)	
Asistolia	3 (2)	1 (2.2)	2 (1.8)	
Bradiarritmia	6 (4)	5 (11.3)	1 (0.9)	

RCP: reanimación cardiopulmonar.

prueba de ji al cuadrado para reintervención por SICA en el seguimiento a 1 año (25.9 vs. 12.9%; $p < 0.019$, y asimismo para la presentación de cualquier evento cardiovascular a 1 año (31.4 vs. 16.1%; $p < 0.030$). Al establecer un punto de corte en la relación Tp-f/QTc ≥ 0.29 se encontró significación estadística para la presentación de los siguientes efectos adversos: muerte intrahospitalaria (7.4 vs. 0%; $p < 0.003$), nuevo SICA en el seguimiento a 1 año (25.9 vs. 18.5%; $p < 0.006$), reintervención (29.6 vs. 15.0%; $p < 0.002$) y presentación de cualquier evento cardiovascular a 1 año (37 vs. 18.3%; $p < 0.033$). Estos resultados quedan resumidos en las tablas 4 y 5.

Basándose en los hallazgos previamente mencionados, se analizó por medio de regresión logística para el análisis de los eventos que resultaron significativos

en el análisis univariado. Sin embargo, no se encontró una significación estadística en ninguno de los eventos clínicos. Estos resultados, no obstante, pueden guardar relación con el carácter retrospectivo del estudio, ya que no se diseñó primariamente un estudio para valoración de la mortalidad.

Se decidió analizar por medio de curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) la sensibilidad y la especificidad de la relación Tp-f/QTc como prueba predictiva para la presentación de ciertos eventos. De este análisis resultó que, al valorar la mortalidad intrahospitalaria por medio de curva ROC para la relación Tp-f/QTc preangioplastia, el área bajo la curva resultó ser de 0.766, con $p < 0.044$ (Fig. 3). Por otro lado, la relación Tp-f/QTc posangioplastia mostró un área bajo la curva de 0.952, con $p < 0.028$, para la predicción de

Tabla 4. Eventos intrahospitalarios y a 1 año del evento de síndrome isquémico coronario agudo primario. Análisis univariado para $Tp-f/QTc \geq 0.25$

Variable	Total pacientes n = 147	$Tp-f/QTc \geq 0.25$ n = 54 (36.73%)	$Tp-f/QTc < 0.25$ n = 93 (63.26%)	p
Insuficiencia cardíaca aguda	17 (11.5)	6 (11.1)	11 (11.8)	0.896
Choque cardiogénico	10 (6.8)	4 (7.4)	6 (6.4)	0.824
Arritmia intrahospitalaria	23 (15.6)	7 (12.9)	16 (17.2)	0.495
Muerte intrahospitalaria	2 (1.3)	2 (3.7)	0 (0)	0.062
Evento intrahospitalario	30 (20.4)	9 (16.6)	21 (22.5)	0.391
Evento cardiovascular mayor	6 (4.0)	2 (3.7)	4 (4.3)	0.860
Tipo de arritmia				0.190
Fibrilación auricular	7 (4.7)	0 (0)	7 (7.5)	
Fibrilación ventricular	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Taquicardia ventricular	3 (2.0)	1 (1.8)	2 (2.1)	
Taquicardia supraventricular	2 (1.3)	0 (0)	2 (2.1)	
Asistolia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Bradiarritmia	11 (7.4)	5 (9.2)	6 (6.4)	
Muerte durante el primer año	1 (0.6)	0 (0)	1 (1.0)	0.131
Nuevo SICA	29 (19.7)	14 (25.9)	15 (16.1)	0.052
Nueva intervención	26 (17.6)	14 (25.9)	12 (12.9)	0.019
Nuevo evento durante el primer año	32 (21.7)	17 (31.4)	15 (16.1)	0.030

SICA: síndrome isquémico coronario agudo.

Tabla 5. Eventos intrahospitalarios y a 1 año del evento de síndrome isquémico coronario agudo primario. Análisis univariado para $Tp-f/QTc \geq 0.25$

Variable	Total pacientes n = 147	$Tp-f/QTc \geq 0.29$ n = 27 (18.37%)	$Tp-f/QTc < 0.29$ n = 120 (81.63%)	p
Insuficiencia cardíaca aguda	17 (11.5)	4 (14.8)	13 (10.8)	0.559
Choque cardiogénico	10 (6.8)	2 (7.4)	8 (6.6)	0.890
Arritmia intrahospitalaria	23 (15.6)	3 (11.1)	20 (16.6)	0.473
Muerte intrahospitalaria	2 (1.3)	2 (7.4)	0 (0)	0.003
Evento intrahospitalario	30 (20.4)	4 (14.8)	26 (21.6)	0.425
Evento cardiovascular mayor	6 (4.0)	1 (3.7)	5 (4.1)	0.913
Muerte durante el primer año	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.8)	0.010
Nuevo SICA	29 (19.7)	7 (25.9)	22 (18.33)	0.006
Nueva intervención	26 (17.6)	8 (29.6)	19 (15)	0.002
Nuevo evento durante el primer año	32 (21.7)	10 (37.0)	22 (18.3)	0.033
Tipo de arritmia				0.730
Fibrilación auricular	7 (4.7)	0 (0)	7 (5.8)	
Fibrilación ventricular	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Taquicardia ventricular	3 (2.0)	1 (3.7)	2 (1.6)	
Taquicardia supraventricular	2 (1.3)	0 (0)	2 (1.6)	
Asistolia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Bradiarritmia	11 (7.4)	2 (7)	9 (7.5)	

SICA: síndrome isquémico coronario agudo.

```
ROC MedidaRelTpQTpreBY MuerteIntrahospitalaria(1)
/PLOT=CURVE(REFERENCE)
/PRINT=SE COORDINATES
/CRITERIA=CUTOFF(INCLUDE) TESTPOS(LARGE) DISTRIBUTION(FREE) CI(95)
/MISSING=EXCLUDE.
```

Curva COR

Notas

Salida creada		27-SEP-2019 14:23:47
Comentarios		
Entrada	Datos	/Users/rodolforoman/Dr opbox/DOCUMENTOS TESIS/BASE DE DATOS TESIS RODOLFO ROMAN_01.sav
	Conjunto de datos activo	ConjuntoDatos1
	Filtro	<ninguno>
	Ponderación	<ninguno>
	Segmentar archivo	<ninguno>
	N de filas en el archivo de datos de trabajo	150
Gestión de valores perdidos	Definición de perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario se tratan como perdidos.
	Casos utilizados	Las estadísticas se basan en todos los casos con datos válidos para todas las variables del análisis.
Sintaxis		ROC MedidaRelTpQTpre BY MuerteIntrahospitalaria (1) /PLOT=CURVE (REFERENCE) /PRINT=SE COORDINATES /CRITERIA=CUTOFF (INCLUDE) TESTPOS (LARGE) DISTRIBUTION (FREE) CI(95) /MISSING=EXCLUDE.
Recursos	Tiempo de procesador	00:00:00.25
	Tiempo transcurrido	00:00:00.00

Figura 3. Curva ROC de la relación Tp-f/QTc preangioplastia para predicción de la mortalidad intrahospitalaria. Área bajo la curva = 0.766; $p < 0.044$ (Continúa).

Resumen de procesamiento de casos

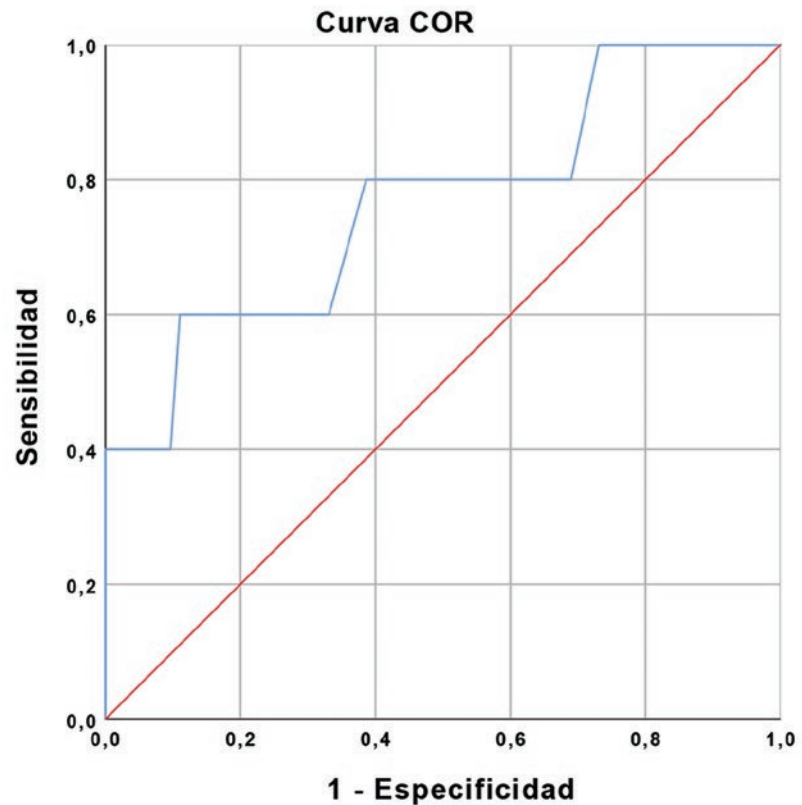
¿Falleció el paciente durante su hospitalización?

N válido (por lista)

Positivo ^a	5
Negativo	145

Los valores más grandes de las variables de resultado de prueba indican una prueba mayor para un estado real positivo.

a. El estado real positivo es SI.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Figura 3. Curva ROC de la relación Tp-f/QTc preangioplastia para predicción de la mortalidad intrahospitalaria. Área bajo la curva = 0.766; $p < 0.044$ (Continúa).

Área bajo la curva

Variables de resultado de prueba: ¿Cuál fue la medida de la relación Tp-f/QTc en el ECG inicial?

Área	Desv. Error ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,766	,123	,044	,524	1,000

Las variables de resultado de prueba: ¿Cuál fue la medida de la relación Tp-f/QTc en el ECG inicial? tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Coordenadas de la curva

Variables de resultado de prueba: ¿Cuál fue la medida de la relación Tp-f/QTc en el ECG inicial?

Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
,0000	1,000	1,000
,1250	1,000	,993
,1350	1,000	,986
,1450	1,000	,966
,1550	1,000	,952
,1650	1,000	,931
,1750	1,000	,897
,1850	1,000	,876
,1950	1,000	,821
,2050	1,000	,731
,2150	,800	,690
,2250	,800	,634
,2350	,800	,503
,2450	,800	,448
,2550	,800	,386
,2650	,600	,331
,2750	,600	,303
,2850	,600	,283
,2950	,600	,241
,3050	,600	,152
,3150	,600	,131

Figura 3. Curva ROC de la relación Tp-f/QTc preangioplastia para predicción de la mortalidad intrahospitalaria. Área bajo la curva = 0.766; $p < 0.044$ (Continúa).

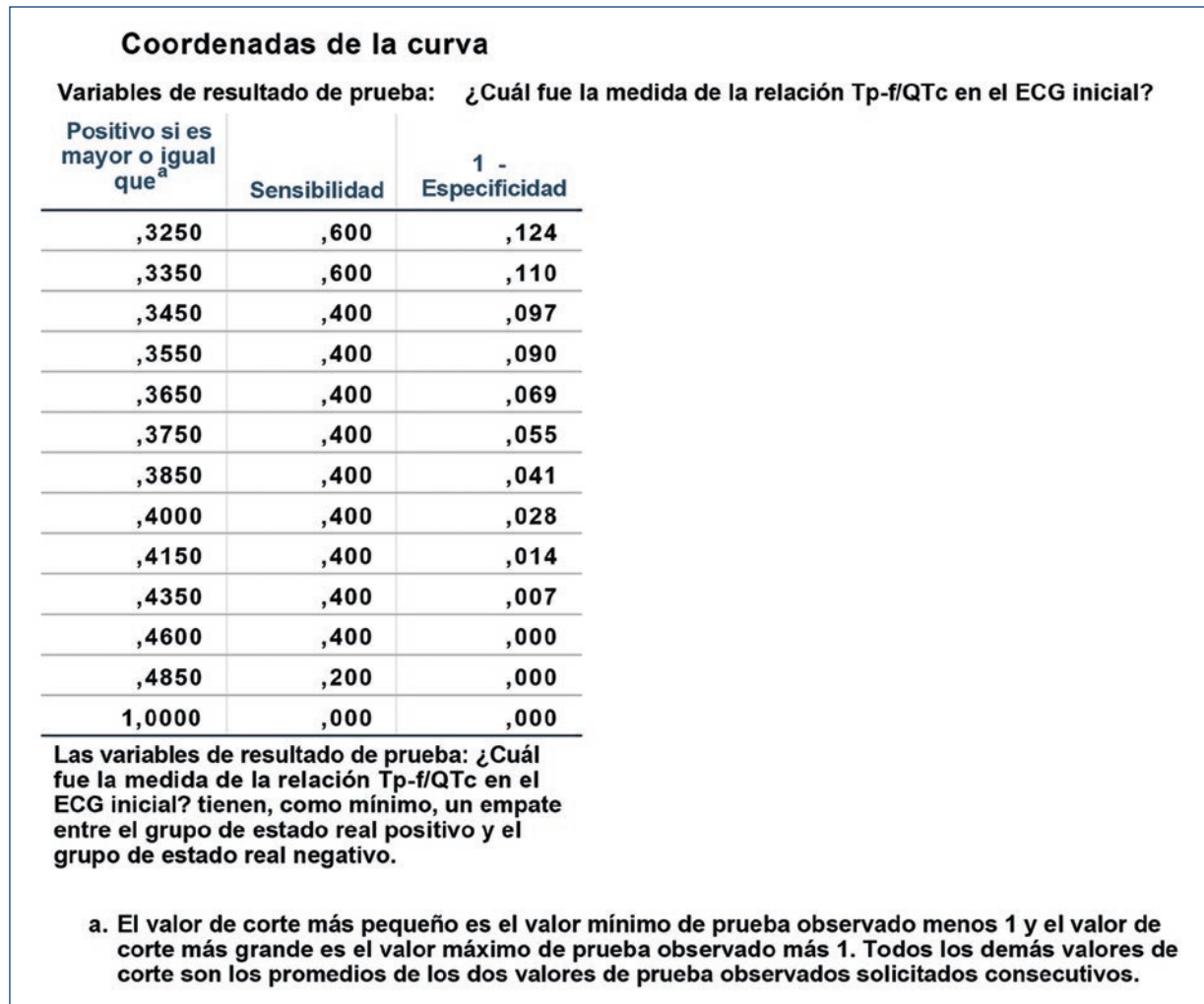


Figura 3. Curva ROC de la relación Tp-f/QTc preangioplastia para predicción de la mortalidad intrahospitalaria. Área bajo la curva = 0.766; $p < 0.044$.

la mortalidad intrahospitalaria (Fig. 4). No se evidenció un área bajo la curva significativa para otros eventos clínicos, ni en el caso de la relación Tp-f/QTc preangioplastia, ni para la relación Tp-f/QTc posangioplastia.

Discusión

Se decidió valorar el efecto de la realización de angioplastia sobre la relación Tp-f/QTc en pacientes con SICA, ya que este parámetro electrocardiográfico representa un índice de la repolarización ventricular relativamente constante, con poca influencia de otras variables. De este precepto surgió interés en nuestro grupo de investigación para valorar el efecto de una patología altamente prevalente, como lo es la cardiopatía isquémica, sobre este índice de DTMRV, y

asimismo evaluar el efecto de una intervención altamente probada como modificador pronóstico, como lo es la intervención coronaria por medio de angioplastia percutánea.

Asimismo, teniendo conocimiento de la utilidad de otras medidas de DTMRV como marcadores pronósticos en pacientes con otras patologías, como el QTc y el propio Tp-f, atrajo nuestra inquietud la idea de probar la relación Tp-f/QTc como índice predictivo para la presentación de eventos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía isquémica.

Este estudio aporta información relevante sobre una patología muy prevalente en nuestro país y sus resultados son consistentes con los de estudios de otras poblaciones.


```
ROC MedidaRelTpQTpostBY MuerteIntrahospitalaria(1)
/PLOT=CURVE(REFERENCE)
/PRINT=SE COORDINATES
/CRITERIA=CUTOFF(INCLUDE) TESTPOS(LARGE) DISTRIBUTION(FREE) CI(95)
/MISSING=EXCLUDE.
```

Curva COR

Notas

Salida creada		26-SEP-2019 21:13:16
Comentarios		
Entrada	Datos	/Users/rodolforoman/Dr opbox/DOCUMENTOS TESIS/BASE DE DATOS TESIS RODOLFO ROMAN_01.sav
	Conjunto de datos activo	ConjuntoDatos1
	Filtro	<ninguno>
	Ponderación	<ninguno>
	Segmentar archivo	<ninguno>
	N de filas en el archivo de datos de trabajo	150
Gestión de valores perdidos	Definición de perdidos	Los valores perdidos definidos por el usuario se tratan como perdidos.
	Casos utilizados	Las estadísticas se basan en todos los casos con datos válidos para todas las variables del análisis.
Sintaxis		ROC MedidaRelTpQTpost BY MuerteIntrahospitalaria (1) /PLOT=CURVE (REFERENCE) /PRINT=SE COORDINATES /CRITERIA=CUTOFF (INCLUDE) TESTPOS (LARGE) DISTRIBUTION (FREE) CI(95) /MISSING=EXCLUDE.
Recursos	Tiempo de procesador	00:00:00.24
	Tiempo transcurrido	00:00:00.00

Figura 4. Curva ROC de la relación Tp-f/QTc posangioplastia para predicción de la mortalidad intrahospitalaria. Área bajo la curva = 0.952; $p < 0.028$ (Continúa).

Resumen de procesamiento de casos

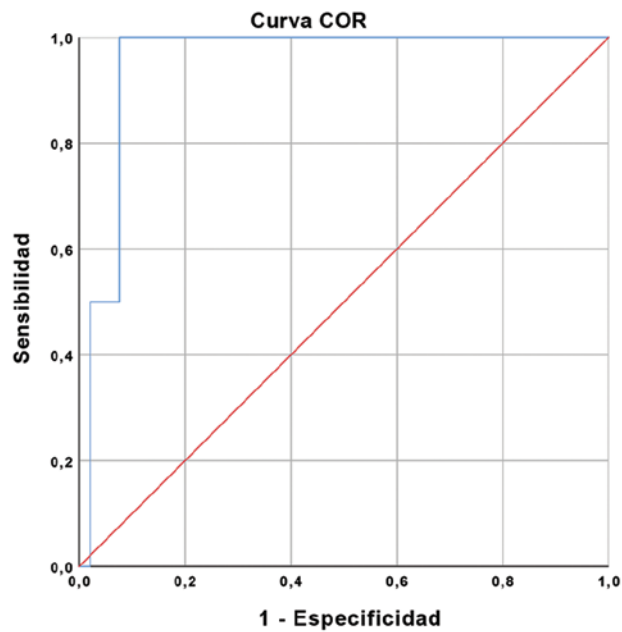
¿Falleció el paciente durante su hospitalización?

N válido (por lista)

Positivo ^a	2
Negativo	145
Perdidos	3

Los valores más grandes de las variables de resultado de prueba indican una prueba mayor para un estado real positivo.

a. El estado real positivo es SI.



Área bajo la curva

Variables de resultado de prueba: ¿Cuál fue la medida de la relación Tp-f/QTc en el ECG post-angioplastia?

Área	Desv. Error ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,952	,025	,028	,902	1,000

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Figura 4. Curva ROC de la relación Tp-f/QTc posangioplastia para predicción de la mortalidad intrahospitalaria. Área bajo la curva = 0.952; $p < 0.028$ (Continúa).

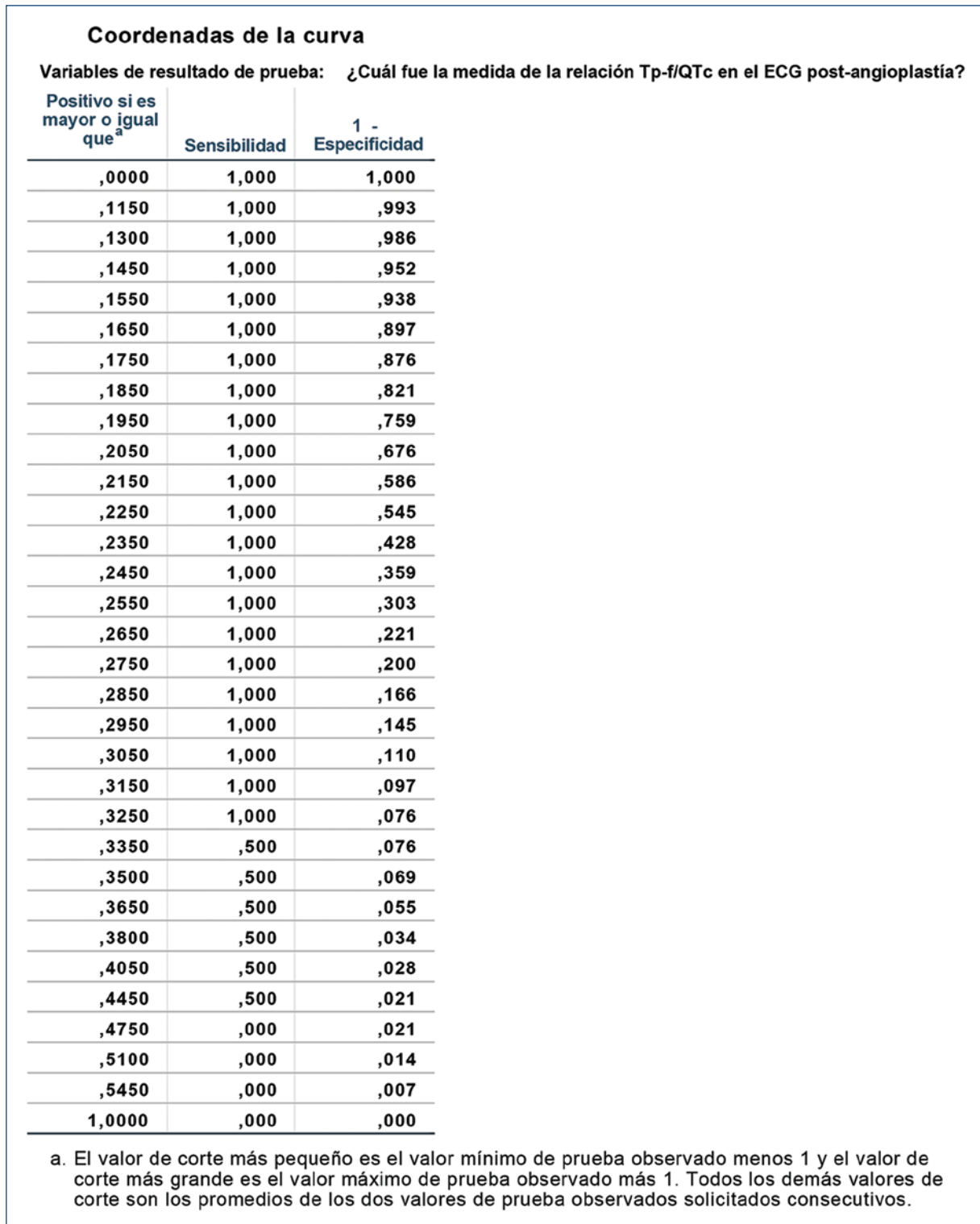


Figura 4. Curva ROC de la relación Tp-f/QTc posangioplastia para predicción de la mortalidad intrahospitalaria. Área bajo la curva = 0.952; $p < 0.028$.

Es importante destacar que el Sistema Tec Salud cuenta con un protocolo bien establecido para la atención de SICA, y este hecho aportó cierta uniformidad respecto al manejo intrahospitalario de los pacientes estudiados. En aquellos pacientes en quienes se realizó angioplastia urgente, la media de los tiempos puerta-aguja y puerta-angioplastia inclusive es menor que la considerada estándar internacionalmente.

Entre sus limitantes se encuentra la naturaleza observacional y retrospectiva del estudio, que confiere la inclusión de estrategias de tratamiento no estandarizadas. Asimismo, el análisis consecutivo de eventos posteriores al SICA inicial se basó en la revisión de registros en expediente electrónico para seguimiento en consulta, sin contar con un protocolo uniforme para la vigilancia de los pacientes ni de su tratamiento posterior al evento primario.

La medición de los intervalos Tp-f y QT se efectuó de forma manual usando ECG convencional de 12 derivaciones a una velocidad de registro de 25 mm/s, y este método podría haber reducido la precisión de las mediciones.

Conclusiones

Tras el análisis de los datos se pudo concluir que existe un acortamiento significativo en la relación Tp-f/QTc tras la angioplastia en los pacientes con SICA. Es importante destacar que solo al establecer un punto de corte ≥ 0.29 la relación Tp-f/QTc preangioplastia parece guardar relación con la presentación de eventos adversos periprocedimiento de forma global. Una relación Tp-f/QTc ≥ 0.25 tras la angioplastia tiene una relación estadísticamente significativa con la presentación de eventos cardiovasculares en el primer año tras el evento y la necesidad de reintervención. Una relación Tp-f/QTc ≥ 0.29 tras la angioplastia tiene una relación estadísticamente significativa con la presentación de muerte posterior a 1 año, la aparición de eventos cardiovasculares en el primer año y la necesidad de reintervención. Esta medida de la DT-MRV puede servir como un predictor de muerte intrahospitalaria, eventos cardiovasculares y reintervención a 1 año en pacientes con SICA tratados con angioplastia.

Financiamiento

Los autores declara no haber recibido ningún tipo de financiamiento para la realización del estudio.

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 declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. INEGI. Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido. (Consultado el 12 de abril de 2018.) Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>.
2. Bayés de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J*. 1989;117:151-9.
3. Antzelevitch C. Cellular basis for the repolarization waves of the ECG. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1080:268-81.
4. Antzelevitch C. Tpeak-Tend interval as an index of transmural dispersion of repolarization. *Eur J Clin Invest*. 2001;31:555-7.
5. Galinier M, Balanescu S, Fourcade J, Dorobantu M, Boveda S, Massabau P, et al. Prognostic value of ventricular arrhythmias in systemic hypertension. *J Hypertens*. 1997;15:1779-83.
6. Schwartz PJ, Wolf S. QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation*. 1978;57:1074-77.
7. Sundqvist K, Sylvén C. Cardiac repolarization properties during standardized exercise test as studied by QT, QT peak and terminal T-wave intervals. *Clin Physiol*. 1989;9:419-25.
8. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. Tp-e/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol*. 2008;41:1114-6.
9. Erikssen G, Liestøl K, Gullestad L, Haugaa KH, Bendz B, Amlie JP. The terminal part of the QT interval (T peak to T end): a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2012;17:85-94.
10. Hetland M, Haugaa KH, Sarvari SI, Erikssen G, Kongsgaard E, Edvardsen T. A novel ECG-index for prediction of ventricular arrhythmias in patients after myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2014;19:330-7.
11. Zhao X, Xie Z, Chu Y, Yang L, Xu W, Yang X, et al. Association between Tp-e/QT ratio and prognosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2012;35:559-64.

Recurrencia clínica en pacientes con puentes secuenciales en cirugía de revascularización coronaria

Clinical recurrence in patients with sequential bridges in coronary artery bypass grafting

Mario Gómez-Sánchez¹, Roberto Perezgrovas-Olaria^{2*}, Gabriel García-Garnica², Eduardo Bucio-Reta¹ y Mario E. Rendón-Macías²

¹Departamento de Investigación de Terapia Intensiva y Cirugía Cardiorrástica, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez; ²Escuela de Medicina Universidad Panamericana. Ciudad de México, México

Resumen

Objetivo: Comparar las tasas de recurrencia de revascularización coronaria (cirugía o intervención coronaria percutánea), nuevo evento isquémico o muerte en pacientes con puentes secuenciales y con puentes simples. **Método:** Cohortes ambispectivas de pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria secuencial ($n = 111$) o simple ($n = 145$) entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2017. Pacientes mayores de 18 años en un primer procedimiento de revascularización, con circulación extracorpórea. Para el seguimiento se realizó revisión del expediente o comunicación telefónica hasta el 9 de febrero de 2019. Se investigaron los siguientes desenlaces: reintervención por isquemia coronaria, nuevo evento isquémico documentado o muerte atribuida a cardiopatía isquémica; también se obtuvieron curvas de supervivencia. **Resultados:** La proporción de recurrencia según la técnica quirúrgica no fue estadísticamente diferente: secuencial 6.5% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 2.6-12.6%) contra simple 4.8% (IC95%: 2-9.7%; $p = 0.60$; análisis bayesiano $BF_{10} = 0.37$; evidencia moderada a no diferencia), todos por nuevo evento isquémico y un fallecimiento por grupo. No hubo diferencias en el tiempo de seguimiento: secuencial 59 meses (IC95%: 56-62) y simple 66 meses (IC95%: 64-68). No encontramos diferencia en las tasas de incidencia de recurrencia: secuencial 1.99 eventos/10³ meses-paciente contra simple 1.47 (hazard ratio: 1.34; IC95%: 0.47-3.8; $p = 0.58$). El tiempo promedio de pinzamiento y de circulación extracorpórea por puente fue menor en el grupo de puentes combinados (41.44 minutos de circulación extracorpórea y 24.69 minutos de pinzamiento/puente) que en el de puentes simples (43 minutos en circulación extracorpórea y 26.4 minutos de pinzamiento/puente) cuando se ajusta al promedio de puentes colocados (simples 2.7 y secuencial 3.25; $p < 0.001$); sin embargo, no se encontró significancia estadística ($p = 0.7$). **Conclusión:** Ambos procedimientos tuvieron una baja incidencia de recurrencia de eventos clínicos, sin diferencias entre las técnicas quirúrgicas.

Palabras clave: Puentes secuenciales. Recurrencia clínica. Revascularización coronaria.

Abstract

Objective: To compare the recurrence rates of revascularization (redo CABG or PCI), new ischemic event or death in patients with simple grafts and patients with sequential grafts. **Method:** Study design is an ambispective cohort of patients that underwent CABG by sequential grafting ($n = 111$) or simple grafting ($n = 145$) between January 1st, 2013 and December 31st, 2017. Patients had to be 18 years old at the time of surgery, undergoing their first on-pump CABG. The clinical record of

Correspondencia:

*Roberto Perezgrovas-Olaria
E-mail: beto.pzgvs@gmail.com

Fecha de recepción: 26-02-2020

Fecha de aceptación: 19-03-2020

DOI: 10.24875/ACM.20000099

Disponible en internet: 23-12-2020

Arch Cardiol Mex. 2020;90(4):467-474

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2020 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/>).

every patient was carefully reviewed and patients who had incomplete follow-up in external consultation were contacted by telephone in order to obtain data about ischemia related reintervention (CABG or PCI), new documented ischemic event or death caused by coronary artery disease, Kaplan-Meier estimators were calculated. **Results:** The proportion of recurrence depending on technique was not statistically different: sequential (6.5% [CI95% 2.6-12.6%] versus simple 4.8% [CI95% 2-9.7%], $p = 0.60$, Bayesian analysis $BF_{10} = 0.37$; moderate evidence to no difference), each one related to new ischemic event and one death per group. There were no differences in follow-up time (sequential 59m [CI95% 56-62] simple 66m [CI95% 64-68]). No difference was found regarding recurrence incidence rates; sequential 1.99 events $\times 10^3$ months-patient, versus simple 1.47 (HR=1.34; CI95% 0.47-3.8, $p = 0.58$). Pump and cross-clamping times were lower for sequential technique (41.44 min; 24.69 min respectively) versus simple technique (43 min; 26.4 min respectively) with a $p = 0.7$ after adjusting to mean grafts per surgery (2.7 simple; 3.25 sequential, $p < 0.001$). **Conclusions:** Both techniques had a low incidence of clinical recurrence, without significant differences between procedures.

Key words: Sequential grafts. Clinical recurrence. Coronary artery bypass graft surgery.

Introducción

La cirugía de revascularización coronaria (CRC) ha representado el tratamiento ideal de la cardiopatía isquémica en pacientes con enfermedad trivascular o afección proximal de la arteria coronaria izquierda y la arteria descendente anterior, por la marcada disminución de la mortalidad y del riesgo de reintervenciones a largo plazo en los pacientes candidatos a la cirugía con respecto al intervencionismo coronario percutáneo¹⁻⁴. Por otra parte, la CRC ofrece otros beneficios adicionales al intervencionismo coronario percutáneo, como son la corrección de la angina de pecho en un porcentaje superior al 90% de los pacientes sometidos al procedimiento⁵, así como una mayor tasa de permeabilidad del injerto a medio y largo plazo, lo cual se relaciona con una menor necesidad de repetir el proceso de revascularización y, con ello, se evitan los riesgos inherentes a este⁶.

Aun cuando es clara la ventaja de la CRC sobre el intervencionismo coronario percutáneo, existen controversias respecto a qué vasos deben utilizarse para revascularizar el sistema de irrigación coronario. La guía de 2011 de la American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA) para la cirugía de revascularización coronaria sugieren como recomendación de clase I que, en aquellos casos en que sea posible, se utilice la arteria mamaria interna izquierda como hemoducto para revascularizar la arteria descendente anterior, con un nivel de evidencia B⁷. Por otra parte, el resto de las recomendaciones de esta guía con respecto a la elección del segundo hemoducto en una CRC completa (todos los vasos epicárdicos ≥ 1.5 mm con una disminución $\geq 50\%$ del diámetro en al menos una vista de angiografía⁸) son de clase II o de clase III en el caso del uso de puentes arteriales para revascularizar la arteria coronaria derecha si esta tiene una estenosis $<90\%$ ⁷.

Para pacientes menores de 70 años, la estrategia óptima de revascularización es usar la arteria radial o la arteria mamaria interna derecha como segundo hemoducto, ya que en este grupo de pacientes la CRC con múltiples hemoductos arteriales es la principal meta. En los pacientes con edad ≥ 70 años, la arteria radial y la arteria mamaria interna derecha deben ser usadas de manera selectiva⁹.

El uso de la vena safena se ha reservado principalmente para realizar puentes en la arteria coronaria derecha cuando la estenosis es $< 90\%$, y se contraindica el uso de hemoductos arteriales. Uno de los motivos por los que no se prefiere el uso de la vena safena es porque el porcentaje de estos injertos que se encuentran permeables al año de la cirugía es del 75-90%, y del 50-60% a los 10 años^{7,10}, aun cuando se realice manejo farmacológico intensivo con hipolipemiantes y antiagregantes plaquetarios⁴. Por otra parte, más del 90% de los puentes arteriales se encuentran permeables a los 10 años de la intervención^{4,7,10}.

Los mecanismos más importantes por los que se produce el fallo del injerto de la vena safena son principalmente tres, y cada uno de ellos predomina en distintos periodos de tiempo: la trombosis aguda es la principal causa de la falla del injerto en los primeros 30 días después de la cirugía, la neointerplasia de la íntima predomina entre el primer mes y los 2 años de la CRC, y finalmente, la aterosclerosis es la principal causa de la falla de los puentes después de los 2 años¹¹. El fallo de los injertos venosos se produce por una disrupción de la irrigación de la vena que lleva a hipoxia y genera acumulación de radicales libres que favorecen el deterioro del injerto⁴. Además, los efectos mecánicos por el cambio de presión y el trauma quirúrgico aceleran la disfunción del injerto¹¹.

En determinados casos, la obtención de injertos arteriales puede derivar en un ligero incremento del riesgo

de desarrollar complicaciones locales o sistémicas. Un ejemplo de lo antes mencionado es la mayor incidencia de infecciones mediastinales por el uso de ambas arterias mamarias internas en algunos pacientes con factores de riesgo descritos en la literatura (diabetes *mellitus*, obesidad y enfermedad pulmonar obstructiva crónica), dado que cuando se utilizan estos hemoductos como injertos pediculados hay una disminución de la irrigación de la pared esternal^{4,6,8,12}. Otro ejemplo se observa en el uso de la arteria radial como injerto, debido a que puede cursar con parestesias en el brazo del que se obtiene la arteria en aproximadamente un tercio de los pacientes, aunque estos síntomas no cobran tanta importancia debido a que generalmente son transitorios y autolimitados cuando la colateralidad es adecuada¹³, por lo que debe realizarse la prueba de Allen y acompañarla de una segunda prueba, como ultrasonido Doppler, oximetría de pulso o toma de la presión digital con obstrucción de la arteria radial antes de utilizarla como injerto en un procedimiento de revascularización⁶.

El uso de la arteria mamaria interna izquierda para irrigar la arteria descendente anterior se fundamenta en dos aspectos principalmente: 1) su distribución anatómica privilegiada, que permite alcanzar la arteria descendente anterior en la mayoría de los pacientes sin tener que colocar puentes directamente desde la aorta⁵, lo cual disminuye el riesgo de embolia por placas de aterosclerosis adheridas a la pared de la aorta ascendente^{8,14}; y 2) el escaso desarrollo de aterosclerosis a largo plazo, ya que se ha documentado que menos del 4% de las arterias mamarias internas desarrollan aterosclerosis y que solo el 1% genera aterosclerosis de significancia hemodinámica⁷.

Los mecanismos intrínsecos por los que la arteria mamaria interna no desarrolla aterosclerosis son bien conocidos y han sido ampliamente estudiados, encontrando que factores estructurales, como una menor cantidad de fenestraciones en el endotelio y una menor permeabilidad de las uniones intercelulares, aunado a una serie de factores bioquímicos, como una mayor síntesis de moléculas antitrombóticas (sulfato de heparina y activador tisular del plasminógeno) y una producción incrementada de óxido nítrico, son aspectos fundamentales en la resistencia de este vaso a la aterosclerosis⁴. Otro punto importante es que, al tener un diámetro similar al de las arterias coronarias, el flujo en los sitios de anastomosis no se vuelve turbulento, con lo que se evita la agregación plaquetaria y la formación de trombos⁴.

Finalmente, se ha descrito que la colocación de injertos arteriales (en particular de arteria mamaria

interna y de arteria radial) tiene un efecto protector sobre las arterias coronarias nativas, ya que se ha observado una disminución en la progresión de la aterosclerosis coronaria en comparación con los puentes realizados con vena safena¹⁰.

Todo lo anterior señala que es mejor realizar una revascularización coronaria más completa empleando tantos injertos arteriales como sea posible, con el fin de mantener su permeabilidad a largo plazo y detener el desarrollo de placas de ateroma en las arterias coronarias¹⁰. Emplear una técnica de colocación de puentes secuenciales, la cual consta de dos o más anastomosis distales realizadas con un mismo hemoducto, podría facilitar el desarrollo de revascularizaciones más completas en un menor tiempo quirúrgico cuando se compara con los puentes simples, en los que solo se realiza una anastomosis distal por cada hemoducto empleado^{15,16}, lo cual disminuiría los tiempos de pinzamiento aórtico y de circulación extracorpórea, que son predictores importantes de morbilidad y mortalidad en cirugía cardíaca^{17,18}.

En un metaanálisis llevado a cabo por Li, et al.¹⁹ se encontró que el riesgo absoluto de oclusión de los injertos venosos secuenciales era del 13.56%, comparado con un riesgo de oclusión del 19.18% en el grupo de puentes simples.

Uno de los principales motivos por los que los puentes secuenciales han sido criticados es porque se piensa que la oclusión proximal del puente principal supone un mayor riesgo para el paciente, debido a que, en caso de comprometerse el flujo sanguíneo durante un infarto, la cantidad de miocardio afectada sería mayor que si solo se obstruyera el flujo de un injerto, como ocurriría con un puente simple¹⁹.

Este estudio pretende ser de utilidad para la toma de decisiones terapéuticas en cuanto a qué tipo de injerto favorece una revascularización completa del sistema de irrigación coronario de los pacientes, tomando como referencia la recurrencia de eventos clínicos con el paso del tiempo. La hipótesis sustentada en este trabajo es que la recurrencia de eventos clínicos con los puentes secuenciales en cirugía de revascularización coronaria es menor que con los puentes simples. El objetivo general de este estudio es determinar si los adultos con cardiopatía isquémica sometidos a cirugía de revascularización coronaria mediante puentes secuenciales tienen una menor recurrencia de eventos clínicos que los revascularizados utilizando puentes simples.

Método

Se revisaron los expedientes de 378 pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2017. Se excluyeron inicialmente los pacientes que hubieran fallecido en el posoperatorio inmediato o tardío por causas distintas a una falla de los injertos colocados. Los pacientes incluidos en el estudio se dividieron en dos grandes grupos para determinar la recurrencia de eventos clínicos: 1) los que tuvieran un seguimiento completo en consulta externa y 2) los que hubieran interrumpido su seguimiento en consulta externa. Al primer grupo se le dio seguimiento a través de las notas clínicas de la consulta externa, mientras que al segundo grupo se le aplicó un cuestionario diseñado específicamente para evaluar la recurrencia de eventos clínicos por vía telefónica, eliminando todos aquellos pacientes a quienes no se les pudiera aplicar el cuestionario. Finalmente, se reportaron los eventos de acuerdo con el tipo de puente colocado en cirugía, y se establecieron dos grupos finales: puentes únicamente simples ($n = 145$) y puentes secuenciales o combinados (al menos uno simple y uno secuencial; $n = 111$) (Tablas 1 y 2).

En todo momento se mantuvo la total confidencialidad de los datos de los pacientes y nunca se divulgó información de ninguno de ellos (Fig. 1).

Resultados

El análisis de los datos demográficos mostró que ambos grupos eran sumamente homogéneos al comparar los porcentajes de pacientes que tenían un factor de riesgo asociado para desarrollar enfermedad coronaria (Tabla 1). La principal diferencia encontrada se relaciona con los tiempos quirúrgicos: en el grupo de puentes simples, el tiempo medio de pinzamiento aórtico fue de 71.37 ± 23 minutos, mientras que en el grupo de combinado/secuencial fue de 80.3 ± 24 minutos ($p = 0.0035$). De igual manera, se encontró que el tiempo promedio de circulación extracorpórea en el grupo simple fue de 116.24 ± 30 minutos, contrastando con el tiempo del grupo combinado, calculado en 134.78 ± 34 minutos ($p < 0.001$). Por otra parte, se encontró que el número promedio de puentes colocados en el grupo de puentes simples fue de 2.7, frente a 3.25 en el grupo combinado ($p < 0.001$). Finalmente, al analizar de forma individualizada lo anterior, encontramos que el tiempo promedio por cada puente tiende a ser menor en el grupo de puentes combinados (41.44

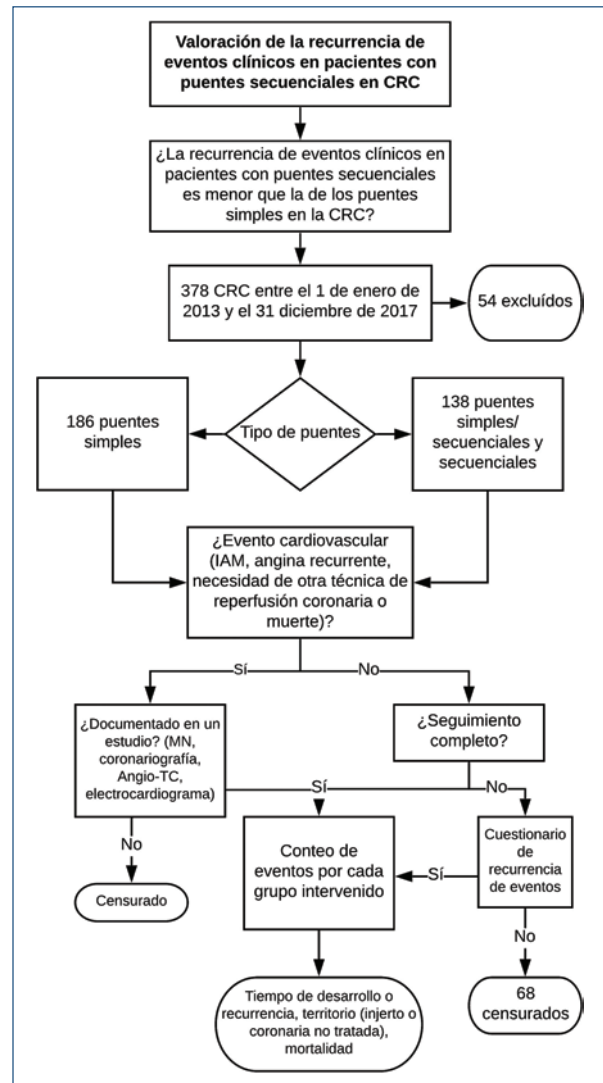


Figura 1. Diagrama de flujo que ilustra la metodología empleada. Angio-TC: angiografía por tomografía computarizada; CRC: cirugía de revascularización coronaria; IAM: infarto agudo de miocardio.

minutos en circulación extracorpórea y 24.69 minutos de pinzamiento por cada puente), comparado con el grupo de puentes simples (43 minutos en circulación extracorpórea y 26.4 minutos de pinzamiento por cada puente); sin embargo, no se encontró significancia estadística entre ambos grupos ($p = 0.7$) (Figs. 2 y 3). La proporción de recurrencia (eventos clínicos, infarto o mortalidad) según la técnica quirúrgica no fue estadísticamente diferente: secuencial 6.5% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 2.6-12.6) y simple 4.8% (IC95%: 2-9.7%; $p = 0.60$; análisis bayesiano $BF_{10} = 0.37$; evidencia moderada a no diferencia); todos por nuevo evento isquémico y un fallecimiento por

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes según el tipo de puente

Variables	Puentes simples y secuenciales (n = 111)	Puentes simples (n = 145)
	n (%)	n (%)
Media de edad (años)	60.9	62.0
Obesidad	23 (20.7)	38 (26.2)
Hipertensión	65 (58.6)	103 (71)
Tabaquismo	62 (55.9)	75 (51.7)
Diabetes <i>mellitus</i>	55 (49.5)	78 (53.8)
Dislipidemia	53 (47.8)	62 (42.8)
Enfermedad renal crónica:		
Estadio 3	6 (5.4)	2 (1.4)
Estadio 4	0	0
Estadio 5	0	1 (0.7)
Clase funcional (NYHA):		
I	52 (46.9)	60 (41.4)
II	49 (44.1)	75 (51.7)
III	9 (8.1)	8 (5.5)
IV	1 (0.9)	2 (1.4)
Clase insuficiencia cardiaca congestiva:		
B	1 (0.9)	3 (2.1)
C	1 (0.9)	0
Enfermedad arterial periférica	0	1 (0.7)
Infarto previo	63 (56.8)	74 (51)
Angioplastia previa	18 (16.2)	27 (18.6)
Enfermedad trivascular	86 (77.4)	123 (84.8)
FEVI media (%)	52.92	52.9
Media EuroSCORE	2.44	2.08
EuroSCORE:		
Bajo (0-2%)	74 (66.7)	96 (66.2)
Intermedio (2-5%)	23 (20.8)	40 (27.6)
Alto (> 5%)	14 (12.7)	9 (6.2)
Tipo de cirugía:		
Electiva	103 (92.7)	140 (96.6)
Urgencia	8 (7.2)	5 (3.4)
Tipo de cardiopatía isquémica:		
Angina estable	43 (38.8)	45 (31)
Angina inestable	18 (16.3)	34 (23.5)
SCASEST	34 (30.6)	44 (30.3)
SCACEST	15 (13.5)	21 (14.5)
Arritmia	1 (0.9)	0
Miocardiopatía dilatada	0	1 (0.69)
Media de sangrado (ml)	609.48	630.77

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NYHA: *New York Heart Association*; SCACEST: Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SCASEST: Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

grupo (Fig. 4). No hubo diferencias en el tiempo de seguimiento: secuencial 59 minutos (IC95%: 56-62) y simple 66 minutos (IC95%: 64-68). No encontramos diferencia en las tasas de incidencia de recurrencia: secuencial 1.99 eventos/ 10^3 meses-paciente y simple 1.47 eventos/ 10^3 meses-paciente (*hazard ratio*: 1.34; IC95%: 0.47-3.8; $p = 0.58$).

Discusión

En un estudio realizado por Mehta, et al.¹⁵, el uso de puentes secuenciales empleando la vena safena como hemoducto en CRC se asoció con una mayor falla del injerto a 1 año (obstrucción > 75% de la luz arterial) y con una mayor incidencia de eventos

Tabla 2. Cuestionario para la evaluación de la recurrencia de eventos clínicos asociados a enfermedad coronaria

Cuestionario para evaluación de recurrencia de eventos clínicos en pacientes revascularizados		
Nombre:	Número de expediente:	Sí/No
Angina de pecho		
1. ¿Ha experimentado después de la cirugía un dolor de pecho opresivo similar a antes de la operación? (Frío, postprandio o esfuerzo físico posibles detonantes)		
Tiempo:	No tengo angina (CCS 0)	
	Angina solo con actividad extenuante o prolongada (CCS 1)	
	Angina con caminata acelerada sin pendiente. En pendientes o subir más de un bloque de escaleras (CCS 2)	
	Angina al caminar a ritmo normal 1-2 cuerdas o un bloque de escaleras (CCS 3)	
	Angina incluso con esfuerzo ligero o en reposo (CCS 4)	
Disnea		
2. Sensación de falta de aire al caminar:		
Tiempo:	No me falta el aire con la actividad habitual (NYHA I)	
	Me falta el aire con la actividad habitual (NYHA II)	
	Me falta el aire al caminar distancias cortas, una cuadra o 20-100 metros (NYHA III)	
	Me falta el aire en reposo (NYHA IV)	
Toma de medicamentos		
3. ¿Está tomando sus medicamentos?		
	3.1 Antiagregantes plaquetarios (aspirina, aspirina + clopidogrel o clopidogrel)	
	3.2 Estatinas	
	3.3 Betabloqueadores	
Desarrollo de ICC		
4. ¿Ha sentido que al dormir le falta el aire súbitamente, lo que le hace despertar?		
5. ¿Es necesario que usted duerma con más de una almohada para que no sienta que se ahoga?		
Estado de ánimo		
6. ¿Cómo le hace sentir anímicamente la salud de su corazón desde que fue operado?		
	Bien, mi estado de ánimo ha mejorado desde el procedimiento	
	No ha habido cambios en mi estado de ánimo	
	Mal, mi estado de ánimo ha empeorado desde el procedimiento	

ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva.

clínicos (infarto agudo de miocardio, necesidad de otra revascularización coronaria o muerte) a 5 años desde el procedimiento, en comparación con el uso de puentes simples del mismo hemoducto, lo cual no se vio reflejado en nuestro estudio, ya que la mayor parte de los hemoductos obstruidos en nuestra experiencia fueron arteriales y no venosos, simples y no secuenciales (Fig. 5). En contraste con lo anterior, en el estudio

publicado por Kim et al.²⁰ se encuentra que la permeabilidad de los puentes secuenciales a mediano plazo es superior a la de los puentes simples, lo cual tampoco se vio de una manera clara en nuestro estudio, ya que los resultados extrapolados al tipo de puente individualizado fueron muy similares y no significativos. Por otra parte, Ouzounian et al.¹⁶ reportaron que el uso de puentes secuenciales no es un factor

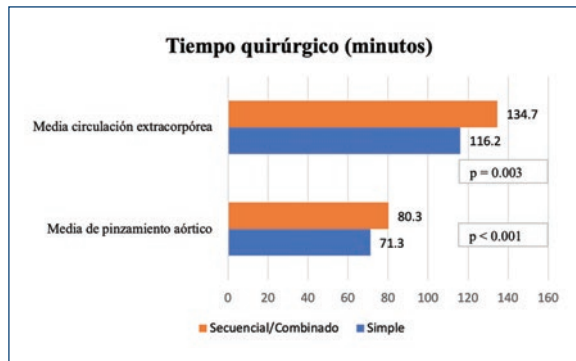


Figura 2. Comparación de los tiempos de circulación extracorpórea y de pinzamiento sin ajuste a injertos.

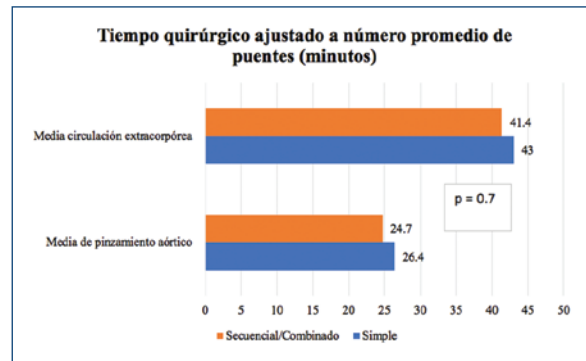


Figura 3. Comparación de los tiempos de circulación extracorpórea y de pinzamiento con ajuste a injertos promedio por grupo.

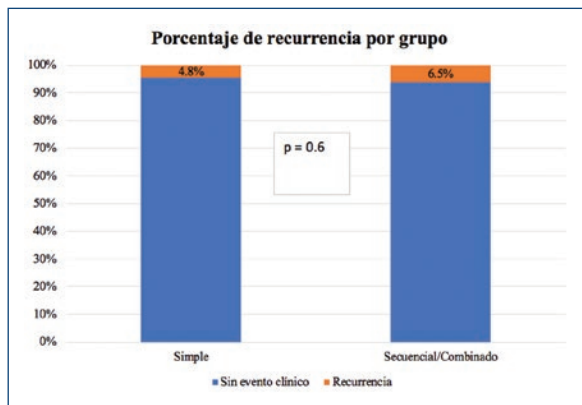


Figura 4. Comparación de las recurrencia entre ambos grupos.

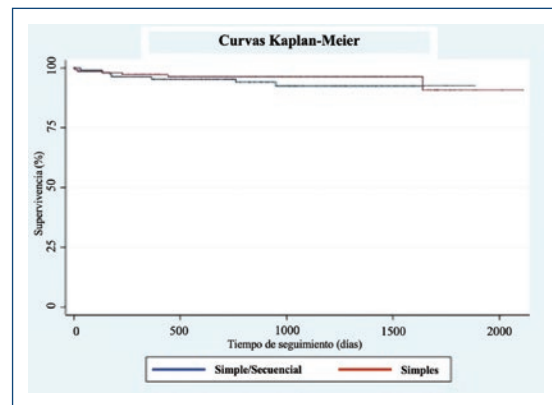


Figura 5. Estimadores de sobrevida en ambos grupos.

predicador de un mayor número de eventos adversos ni de un peor pronóstico a largo plazo al comparar pacientes que recibieron puentes secuenciales o puentes simples, siendo este estudio el que más concuerda con nuestros resultados, por lo que se puede especular que es la calidad de la técnica quirúrgica el principal determinante en el mantenimiento de la permeabilidad de un hemoducto tras la CRC (Tabla 1).

Las limitaciones de este estudio se encuentran en que no consideramos el tiempo en terapia intensiva de cada grupo, y que también se podría haber contabilizado de forma independiente cada puente colocado y reportar eventos crudos, sin categorizar a los pacientes en un grupo combinado que podría ser una variable confusora. No haber valorado la permeabilidad también es una debilidad de este estudio, ya que considerando exclusivamente parámetros clínicos no puede saberse el grado de obstrucción real de las coronarias.

Conclusiones

El uso de puentes simples o de puentes secuenciales en la CRC no presenta diferencias significativas en cuanto a la recurrencia de eventos clínicos en los pacientes. Consideramos que la toma de decisiones terapéuticas con respecto a la técnica de revascularización debe ser individualizada en cada paciente. De igual manera, se demostró que los puentes secuenciales permiten realizar una revascularización más completa, y que esto podría ser de gran utilidad en aquellos pacientes que tengan un número limitado de puentes con las características adecuadas para la colocación de un injerto que se mantenga permeable a lo largo del tiempo.

Financiamiento

La presente 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 que no existen conflictos 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. Habib R, Dimitrova K, Badour S, Yammine M, El-Hage-Sleiman A, Hoffman D. CABG versus PCI. *JACC*. 2015;66:1417-27.
2. Weintraub W, Grau-Sepulveda M, Weiss J, O'Brien S, Peterson E, Kolm P, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med*. 2012;366:1467-76.
3. Sipahi I, Akay H, Dagdelen S, Blitz A, Alhan C. Coronary artery bypass grafting vs percutaneous coronary intervention in multivessel disease — reply. *JAMA Int Med*. 2014;174:1007.
4. Otsuka F, Yahagi K, Sakakura K, Virmani R. Why is the mammary artery so special and what protects it from atherosclerosis? *Ann Cardiothorac Surg*. 2013;2:519-26.
5. Pevni D, Mohr R, Lev-Ran O, Paz Y, Kramer A, Frolkis I, et al. Technical aspects of composite arterial grafting with double skeletonized internal thoracic arteries. *Chest*. 2003;123:1348-54.
6. Aldea G, Bakaeen F, Pal J, Fremes S, Head S, Sabik J, et al. The Society of Thoracic Surgeons clinical practice guidelines on arterial conduits for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2016;101:801-9.
7. Hillis L, Smith P, Anderson J, Bittl J, Bridges C, Byrne J, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124:e652-e735.
8. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet J, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;46:517-92.
9. Tranbaugh R, Schwann T, Swistel D, Dimitrova K, Al-Shaar L, Hoffman D, et al. Coronary artery bypass graft surgery using the radial artery, right internal thoracic artery, or saphenous vein as the second conduit. *Ann Thorac Surg*. 2017;104:553-9.
10. Dimitrova K, Hoffman D, Geller C, Dincheva G, Ko W, Tranbaugh R. Arterial grafts protect the native coronary vessels from atherosclerotic disease progression. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:475-81.
11. Harskamp R, Lopes R, Baisden C, de Winter R, Alexander J. Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery. *Ann Surg*. 2013;257:824-33.
12. Dorman M, Kurlansky P, Traad E, Galbut D, Zucker M, Ebra G. Bilateral internal mammary artery grafting enhances survival in diabetic patients: a 30-year follow-up of propensity score-matched cohorts. *Circulation*. 2012;126:2935-42.
13. Holman W, Davies J, Lin J, Wang Y, Goldman S, Bakaeen F, et al. Consequences of radial artery harvest. *JAMA Surg*. 2013;148:1020-3.
14. Moss E, Puskas J, Thourani V, Kilgo P, Chen E, Leshnower B, et al. Avoiding aortic clamping during coronary artery bypass grafting reduces postoperative stroke. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149:175-80.
15. Mehta R, Ferguson T, Lopes R, Hafley G, Mack M, Kouchoukos N, et al. Saphenous vein grafts with multiple versus single distal targets in patients undergoing coronary artery bypass surgery: one-year graft failure and five-year outcomes from the Project of Ex-Vivo Vein Graft Engineering via Transfection (PREVENT) IV Trial. *Circulation*. 2011;124:280-8.
16. Ouzounian M, Hassan A, Yip AM, Buth KJ, Baskett RJ, Ali IS, et al. The impact of sequential grafting on clinical outcomes following coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;38:579-84.
17. Al-Sarraf N, Thalib L, Hughes A, Houlihan M, Tolan M, Young V, et al. Cross-clamp time is an independent predictor of mortality and morbidity in low- and high-risk cardiac patients. *Int J Surg*. 2011;9:104-9.
18. Salis S, Mazzanti V, Merli G, Salvi L, Tedesco C, Veglia F, et al. Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of morbidity and mortality after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;22:814-22.
19. Li J, Liu Y, Zheng J, Bai T, Liu Y, Wang X, et al. The patency of sequential and individual vein coronary bypass grafts: a systematic review. *Ann Thorac Surg*. 2011;92:1292-8.
20. Kim H, Lee T, Kim J, Cho W, Jung S, Chung C, et al. The impact of sequential versus single anastomoses on flow characteristics and mid-term patency of saphenous vein grafts in coronary bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:750-4.

Influence of right coronary artery shape on TIMI frame count and lesion distribution

Influencia de la forma de la arteria coronaria derecha en el recuento de cuadros TIMI y la distribución de la lesión

Mehmet S. Altintas*, Necip Ermis, Bilal Cuglan, Erdal Alturk, and Ramazan Ozdemir

Department of Cardiology, Inonu University, Faculty of Medicine. Malatya, Turkey

Abstract

Background: The shape of the right coronary artery (RCA) may vary between individuals. **Objective:** The aim of this study was to investigate whether the shape of RCA has any effect on TIMI frame count (TFC), TIMI flow score, and lesion distribution length in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) caused by RCA. **Materials and methods:** The angiograms of 163 patients who applied to our hospital with STEMI caused by the RCA were included in the study. TFC's were calculated. **Results:** The patients were divided into two groups according to the geometric shape of the RCA as C (124 pts, 101 males, mean age 66.1 ± 12.3 years) or S (39 pts, 30 males, mean age 60.0 ± 10.8 years) based on the angiographic view from the left oblique position. Lesion location was significantly higher in the proximal and mid regions compared to the distal region in patients with C-RCA ($p < 0.001$). TFC was significantly higher in the S-RCA group ($p = 0.0014$). There was a statistically significant difference between the groups in terms of mean age of $p = 0.003$. **Conclusion:** Lesion frequency was significantly higher in the proximal and mid regions in patients with C-RCA. TFC's were significantly higher in the S-RCA group. Longer S-RCA length compared to C-RCA and local shear stress characteristics may also explain these findings.

Key words: Right coronary artery. TIMI frame count. Coronary artery shape.

Resumen

Antecedentes: La forma de la arteria coronaria derecha puede variar entre los individuos. **Objetivo:** El objetivo de este estudio fue investigar si la forma de la arteria coronaria derecha (RCA) tiene algún efecto sobre el conteo de cuadros TIMI (TFC), el puntaje de flujo TIMI y la longitud de distribución de la lesión en pacientes con infarto de miocardio con elevación del ST (STEMI) causado por RCA. **Material y métodos:** Se incluyeron en el estudio los angiogramas de 163 pacientes que se aplicaron a nuestro hospital con STEMI causado por la arteria coronaria derecha. Se calcularon los TFC. **Resultados:** Los pacientes se dividieron en dos grupos según la forma geométrica de la arteria coronaria derecha como C (124 puntos, 101 masculino, edad media 66.1 ± 12.3 años) o S (39 puntos, 30 masculino, edad media 60.0 ± 10.8 años) según vista angiográfica desde la posición oblicua izquierda. La ubicación de la lesión fue significativamente mayor en las regiones proximales y medias en comparación con la región distal en pacientes con C-RCA ($p < 0.001$). TFC fue significativamente mayor en el grupo S-RCA ($p = 0.0014$). Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en términos de edad media de ($p = 0.003$).

Correspondence:

*Mehmet S. Altintas

E-mail: piririma21@gmail.com

Date of reception: 23-02-2020

Date of acceptance: 12-06-2020

DOI: [10.24875/ACM.20000083](https://doi.org/10.24875/ACM.20000083)

Available online: 27-10-2020

Arch Cardiol Mex. 2020;90(4):475-479

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2020 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conclusión: La frecuencia de las lesiones fue significativamente mayor en las regiones proximales y medias en pacientes con C-RCA. Los TFC fueron significativamente más altos en el grupo S-RCA. Una mayor longitud de S-RCA en comparación con C-RCA y las características locales de tensión de corte también pueden explicar estos hallazgos.

Palabras clave: Arteria coronaria derecha. Conteo de cuadros TIMI. Forma de arteria coronaria.

Introduction

Besides known risk factors, atherogenesis is associated with hemodynamic factors such as increased and decreased flow velocity and disturbances in vascular system. These factors have been shown to be related with the geometric shape of the vessel¹. Branching regions, bifurcation, and proximal portions of coronary arteries are more frequently affected than other regions². McDaniel et al. showed that target lesions of ST elevation myocardial infarction (STEMI) were generally the proximal region of RCA, the proximal part of large curve, and just distal to the bifurcation, which create a turbulence of blood flow in the angiograms of patients undergoing cardiac catheterization due to STEMI³. The length, curve, and flow pattern of the right coronary artery (RCA) have been shown to be associated with development atherosclerosis in RCA⁴⁻⁷. The previous studies showed that the probability of having STEMI due to RCA was more frequent in patients with C shaped RCA^{3,8}. However, the effect of the RCA shape on TIMI frame count (TFC), TIMI flow score, and lesion distribution length has not been evaluated in this patient group.

Materials and methods

This study was conducted between February 2010 and June 2012. We evaluated the angiograms of 163 patients who applied to the hospital with STEMI caused by the RCA. The patients were divided into two groups according to the geometric shape of the RCA as C or S based on the angiographic view from the left oblique position. In our study group, 124 patients had C-RCA and 39 had S-RCA. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine in Inonu University. The files of all patients were evaluated to obtain data such as age, gender, co-morbidities, risk factors, and laboratory results. The exclusion criteria included heart failure, cardiomyopathy, coronary artery bypass history, any previous intervention to RCA, artery diameter < 2 mm, failing to pass the distal part of lesion, and the absence of an angiographic image to assess TFCs according to the Gibson method.

Coronary angiographic evaluation

The angiographic images of patients with femoral or radial access were examined, and the coronary angiography procedure was done using the “Philips Integris 5000, Netherland” device. The evaluation was done by two-independent observers. The shape of RCA was determined by angiography from the left oblique position. Proximal region is defined as from the RCA ostium to the right ventricle branch; mid region is defined as from the right ventricular branch to the acute margin branch; and distal region is defined as after the acute margin branch. Arterial diameter measurements were done, and lesion region and length were determined from angiographic images. The “TFC” method of Gibson et al. was used to determine TFC after percutaneous intervention. The first frame includes the first opaque material seen in coronary artery ostium, and the last frame is the opaque material seen in the distal point of coronary artery. Distal point is described as the first branch of posterolateral artery for RCA. The difference between the first and the last frames was considered as the number of frames. We did not correct the frames by the length of the arteries. Interobserver variability was acceptable ranges (6.1% for TFC).

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using the SPSS software, version 17.0 (SPSS, Inc. Chicago, IL, USA). Continuous variables are presented as mean $\pm$ standard deviation, and defined categorical variables are given as number and percentage. The Shapiro–Wilk normality test was used to test the normality of distribution of quantitative data. Differences between the variables of two groups were tested with the student’s t-test or Mann–Whitney U-test when appropriate. The Chi-squared test was used to compare categorical variables. P values below 0.05 were accepted as statistical significance.

Results

The study group consisted of a total of 163 patients undergoing primary percutaneous intervention who applied to the hospital with acute myocardial infarction

Table 1. Demographic characteristics of patients

	C shape (n = 124)	S shape (n = 39)	p value
Age (year)	66.1 ± 12.3	60.0 ± 10.8	0.003
DM	31 (25%)	12 (30.8%)	0.476
Hyperlipidemia	29 (23.4%)	8 (20.5%)	0.709
Smoking	34 (27.4%)	12 (30.8%)	0.685
Gender	Men 101 (81.5%)	Men 30 (76.9%)	0.535
	Women 23 (%18.5)	Women 9 (%23.1)	

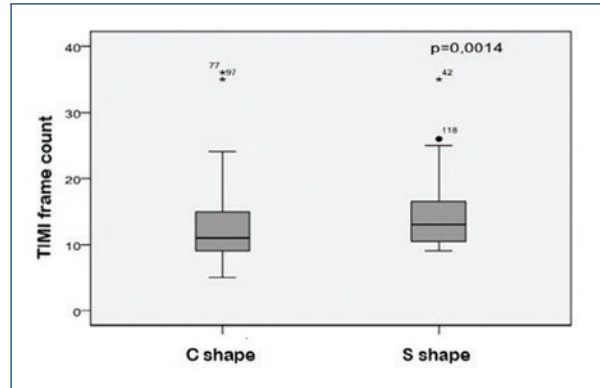
Table 2. TIMI frame count and laboratory findings of patient's group

	C shape (n = 124)	S shape (n = 39)	p value
TIMI frame count (frame)	12.4 ± 5.3	14.5 ± 5.4	0.014
White blood cell	12.5 ± 4.3	11.6 ± 3.7	0.233
Hemoglobin (gr/dL)	14.2 ± 1.8	13.6 ± 1.7	0.063
Hematocrit	42.5 ± 5.4	41.0 ± 5.2	0.137
Mean platelet volume (fL)	8.35 ± 1.00	8.13 ± 0.74	0.475
Mean corpuscular volume (fL)	89.8 ± 5.22	91.75 ± 5.26	0.018

resulting from RCA. 124 of the patients had C-RCA, while 39 had S-RCA. The baseline clinical characteristics of the patients in each group are summarized in [table 1](#).

The mean age was 66.1 ± 12.3 years in the C-shaped group and 60.0 ± 10.8 in the S-shaped group. There was a statistically significant difference between the groups in terms of mean age ($p = 0.003$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of gender, diabetes mellitus, hypertension, smoking, and hyperlipidemia. In addition, there was no statistically significant difference in terms of fasting blood glucose, BUN, creatinine, hemoglobin, hematocrit, white blood cell count, platelet count, and mean platelet volume ([Table 2](#)).

Lesion location was significantly higher in the proximal and mid regions compared to the distal region in patients with C-RCA ($p < 0.001$). There was no statistically significant difference in the S-shaped group in terms of lesion location ($p > 0.05$). TFC was significantly higher in the S-RCA group compared to the C-RCA group ($p = 0.0014$) ([Fig. 1](#)). Considering lesion localizations, there was no difference between the groups in terms of proximal, mid, and distal segments ($p = 0.116$).

**Figure 1.** Comparison of TIMI frame count of patient's group

There was no statistically significant difference between TFCs in terms of having diabetes mellitus, smoking, hypertension, and hyperlipidemia ($[p = 0.799]$; $[p = 0.975]$; $[p = 0.446]$; and $[p = 0.214]$, respectively). Both groups were compared for the presence of other coronary artery lesions accompanying the RCA lesion. There was no statistically significant difference between the groups in terms of the presence of a left anterior descending (LAD), lesion or circumflex artery (Cx) lesion, and three vessel disease ($[p = 0.622]$; $[p = 0.413]$; and $[p = 0.682]$, respectively).

When the groups were compared in terms of lesion length, no statistically significant difference was found ($p = 0.051$; 19.36 ± 8.23 vs. 17.34 ± 8.75). In addition, no statistically significant difference was found in terms of mean arterial diameter ($p > 0.05$).

Discussion

Although atherosclerosis is usually localized, it is associated with systemic risk factors such as hypertension, smoking, and hyperlipidemia^{4,9-12}. Some regions of coronary arteries such as coronary artery bifurcation, proximal portions, and branching regions are more affected than other locations². Some researchers have suggested that these regions are prone to atherogenesis due to the impact of hemodynamic stress associated with anatomic variations in the arterial wall and local geometry in these regions¹³⁻²². Studies have shown the shape, flow pattern, and length of the RCA to be associated with the development of atherosclerosis⁴⁻⁷. In the current study, the frequency of lesions in the proximal and mid regions was significantly higher compared to the distal region. It has been shown that lesions in the

proximal region of C-shaped right coronary arteries are more prone to acute myocardial infarction due to their thin structure. McDaniel et al. suggested that turbulent flow may play an important role in the pathogenesis of acute coronary syndrome and the settlement of the culprit lesions in the proximal regions of the coronary artery³. Sabbah et al. showed that the inner wall of the RCA had lower shear stress rate, while several autopsy studies have found these regions to have plaques with great intensity and severity²³⁻²⁵. In their study, Nwasokwa et al. investigated the relationship between thin coronary arteries and atherogenesis, and similar to our study, they suggested that having a thin coronary artery can be a risk factor for coronary atherosclerosis²⁶. It is unclear how the diameter of coronary artery, which normally affects hemodynamics, influences the presence of atherosclerosis. Hemodynamic patterns such as increased blood flow, blood flow rate, and shear stress can accelerate the development of or suppress atherogenesis²⁷. Endothelium is extremely sensitive to the shear stress, producing anti-atherogenic substances (e.g., nitric oxide). Low shear stress conditions are pro-atherogenic and lead to atherosclerotic plaque formation. Shear stress also influences the activation of endothelial cells through multiple mechanisms that target mitogen-activated protein kinases, nuclear factor-kappa-B, and endothelial nitric oxide synthase. Low shear stress can trigger intracellular cascades and shift phenotypic endothelial cell expression to an atherosclerotic prone state²⁸. In their experimental study, Qiu et al.²⁹ showed higher numbers of intraplaque microvessels in the high shear stress region and abnormal ECs in the microvessels in the plaque with membrane blebs, intracytoplasmic vacuoles, and leukocyte infiltration. In addition, in the present study, the rate of MI in the mid region was statistically higher compared to the distal region of RCA. However, there was no statistically significant difference between S-shaped RCA regions in terms of lesion frequency. A few studies have examined the relationship between RCA and other coronary arteries in terms of frequency and severity of lesions^{8,30}. Demirbağ et al. evaluated the coronary artery severity of patients according to the gensini score and found that C-RCA patients had significantly higher scores compared to S-RCA patients with no difference in terms of risk factors. In multivariate analyses, two or three vessel diseases were more common in patients with C-RCA, while the possibility of normal coronary artery angiogram was higher in patients with S-RCA⁸. In this study, there was no statistically significant difference in terms of accompanying LAD or Cx coronary artery lesions

($p = 0.62$ and $p = 0.41$, respectively). Similarly, there was no significant difference in terms of LAD and Cx lesions existing together ($p = 0.68$). This difference was thought to be due to all the enrolled patients having STEMI. Previously, the relationship between the presence of coronary artery disease and the shape of coronary artery was partially explained by some theories based on factors such as hemodynamics, arterial geometry, blood velocity, and shear stress^{5,28,31-34}. It has been reported that there was a substantial relationship between the short elongation of RCA and atherosclerosis⁴. Another study has shown that longer arterial segments had larger diameters³⁵. As C-RCA has a smaller diameter, it has an increased risk of atherogenesis due to effect of a smaller diameter on inner hemodynamics. In this study, TFCs were significantly higher in the S-RCA group. This may be associated with longer durations of S-RCA compared to C-RCA, as mentioned by previous studies. However, our study had several limitations. Factors that may affect TFCs and cause acute coronary events, such as plaque morphology, length of the arteries, and unknown plaque contents, were undetermined during the study. Corrected TFC did not calculate. Finally, intracoronary thrombus burden was not measured.

Conclusion

In patients with acute myocardial infarction, lesion frequency was significantly higher in the proximal and mid regions in patients with C-RCA, which may be explained by local shear stress characteristics. There was no statistically significant difference in the S-RCA group in terms of lesion localization. TFCs were significantly higher in the S-RCA group compared to the C-RCA group, which is thought to be due to the longer duration of S-RCA.

Funding

This research has not received any private donations from public, commercial, or nonprofit organizations.

Conflict of interests

The authors report no competing interests.

Ethical disclosures

Protection of human animal and subjects: The authors declare that no experiments were performed on humans and 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

- Chien S. Significance of macrorheology and microrheology in atherogenesis. *Ann NY Acad Sci.* 1976;275:10-27.
- Krams R, Wentzel JJ, Oomen JA, Vinke R, Schuurbiers JC, de Feyter PJ, et al. Evaluation of endothelial shear stress and 3D geometry as factors determining the development of atherosclerosis and remodeling in human coronary arteries *in vivo*. Combining 3D reconstruction from angiography and IVUS (ANGUS) with computational fluid dynamics. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:2061-5.
- McDaniel MC, Galbraith EM, Jeroudi AM, Kashlan OR, Eshtehardi P, Suo J, et al. Localization of culprit lesions in coronary arteries of patients with ST-segment elevation myocardial infarctions: relation to bifurcations and curvatures. *Am Heart J.* 2011;161:508-15.
- Dvir D, Kornowski R, Gurevich J, Orlov B, Aravot D. Degrees of severe stenoses in sigma shaped versus C-shaped right coronary arteries. *Am J Cardiol.* 2003;92:294-8.
- Kirpalani A, Park H, Butany J, Johnston KW, Ojha M. Velocity and wall shear stress patterns in the human right coronary artery. *J Biomech Eng.* 1999;121:370-5.
- Myers JG, Moore JA, Ojha M, Johnston KW, Ethier CR. Factors influencing blood flow patterns in the human right coronary artery. *Ann Biomed Eng.* 2001;29:109-20.
- Dvir D, Kornowski R, Ben-Gal T, Berman M, Vidne B, Aravot D. Relation of amounts of narrowing to the length of the right coronary artery. *Am J Cardiol.* 2002;90:46-8.
- Demirbag R, Yilmaz R. Effects of the shape of coronary arteries on the presence, extent, and severity of their disease. *Heart Vessels.* 2005;20:224-9.
- Nerem RM, Cornhill JF. Hemodynamics and atherogenesis. *Atherosclerosis.* 1980;36:151-7.
- Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA.* 1999;282:2035-42.
- Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium: an integrator of pathophysiologic stimuli in atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 1995;75:67B-70B.
- Nerem RM, Alexander RW, Chappell DC, Medford RM, Varner SE, Taylor WR. The study of the influence of flow on vascular endothelial biology. *Am J Med Sci.* 1998;316:69-75.
- Giddens DP, Zarins CK, Glagov S. The role of fluid mechanics in the localization and detection of atherosclerosis. *J Biomech Eng.* 1993;115:588-4.
- Friedman MH. A biologically plausible model of thickening of arterial intima under shear. *Arteriosclerosis.* 1989;9:511-2.
- Nerem RM. Vascular fluid mechanics, the arterial wall, and atherosclerosis. *J Biomech Eng.* 1992;114:274-82.
- Fry DL. Acute vascular endothelial changes associated with increased blood velocity gradients. *Circ Res.* 1968;22:165-97.
- Ross R. Atherosclerosis: a question of endothelial integrity and growth control of smooth muscle. *Harvey Lect.* 1981;77:161-82.
- Nguyen ND, Haque AK. Effect of hemodynamic factors on atherosclerosis in the abdominal aorta. *Atherosclerosis.* 1990;84:33-9.
- Friedman MH, Brinkman AM, Qin JJ, Seed WA. Relation between coronary artery geometry and the distribution of early sudanophilic lesions. *Atherosclerosis.* 1993;98:193-9.
- Friedman MH, Baker PB, Ding Z, Kuban BD. Relationship between the geometry and quantitative morphology of the left anterior descending coronary artery. *Atherosclerosis.* 1996;125:183-92.
- Fisher M, Fieman S. Geometric factors of the bifurcation in carotid atherogenesis. *Stroke.* 1990;21:267-71.
- Kronzon I, Deutsch P, Glassman E. Length of the left main coronary artery: its relation to the pattern of coronary arterial distribution. *Am J Cardiol.* 1974;34:787-9.
- Sabbah HN, Khaja F, Brymer JF, Hawkins ET, Stein PD. Blood velocity in the right coronary artery: relation to the distribution of atherosclerotic lesions. *Am J Cardiol.* 1984;53:1008-12.
- Fox B, James K, Morgan B, Seed A. Distribution of fatty and fibrous plaques in young human coronary arteries. *Atherosclerosis.* 1982;41:337-47.
- Fukumoto Y, Hiro T, Fujii T, Hashimoto G, Fujimura T, Yamada J, et al. Localized elevation of shear stress is related to coronary plaque rupture: a 3-dimensional intravascular ultrasound study with *in vivo* color mapping of shear stress distribution. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:645-50.
- Nwasokwa ON, Weiss M, Gladstone C, Bodenheimer MM. Effect of coronary artery size on the prevalence of atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 1996;78:741-6.
- Zarins CK, Bomberger RA, Glagov S. Local effects of stenoses: increased flow velocity inhibits atherogenesis. *Circulation.* 1981;64:11221-7.
- Jenei C, Balogh E, Szabó GT, Dézsi CA, Kőszegi Z. Wall shear stress in the development of in-stent restenosis revisited. A critical review of clinical data on shear stress after intracoronary stent implantation. *Cardiol J.* 2016;23:365-73.
- Qiu J, Lei D, Hu J, Yin T, Zhang K, Yu D, et al. Effect of intraplaque angiogenesis to atherosclerotic rupture-prone plaque induced by high shear stress in rabbit model. *Regen Biomater.* 2017;4:215-22.
- Glagov S, Zarins C, Giddens DP, Ku DN. Hemodynamics and atherosclerosis. Insights and perspectives gained from studies of human arteries. *Arch Pathol Lab Med.* 1998;112:1018-31.
- Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 1983;51:606.
- Lee BK, Kwon HM, Hong BK, Park BE, Suh SH, Cho MT, et al. Hemodynamic effects on atherosclerosis-prone coronary artery: wall shear stress/rate distribution and impedance phase angle in coronary and aortic circulation. *Yonsei Med J.* 2001;42:375-83.
- Weydahl ES, Moore JE. Dynamic curvature strongly affects wall shear rates in a coronary artery bifurcation model. *J Biomech.* 2001;34:1189-96.
- Friedman MH. Some atherosclerosis may be a consequence of the normal adaptive vascular response to shear. *Atherosclerosis.* 1990;82:193-6.
- Zhou Y, Kassab GS, Molloy S. On the design of the coronary arterial tree: a generalization of murray's law. *Phys Med Biol.* 1999;44:2929-45.

Beneficios y riesgos potenciales de las metas intensivas en el tratamiento de la hipertensión arterial. Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos

Benefits and potential risks of intensive goals in the treatment of arterial hypertension. Systematic review and meta-analysis of clinical trials

Sebastián García-Zamora*, Andrés Rosende, Brunilda Casetta, María F. Grande-Ratti, Natalia Carli, María F. Bertarini, María A. Alcuaz y Verónica Schoj

Dirección Nacional de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades Crónicas No Transmisibles, Ministerio de Salud de la Nación Argentina, Buenos Aires, Argentina

Resumen

Introducción y objetivos: Existe controversia respecto a las metas más adecuadas para el control de la presión arterial. Debido a ello nos propusimos valorar los beneficios y riesgos de adoptar distintos umbrales terapéuticos. **Métodos:** Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos de grandes dimensiones a fin de valorar el impacto de las distintas estrategias terapéuticas en la reducción de eventos cardiovasculares y desarrollo de efectos adversos serios. **Resultados:** Se incluyeron cuatro ensayos con 29,820 participantes, con edad media de 65 ± 7.9 años. El 42.2% eran mujeres y el 22% eran diabéticos. Globalmente las metas intensivas mostraron una tendencia no significativa hacia la reducción de la mortalidad cardiovascular (riesgo relativo [RR]: 0.89; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.68-1.07; $p=0.16$) sin impacto en la mortalidad total ($p=0.45$) y con moderada heterogeneidad entre los ensayos (índice I [I^2]: 44 y 59% respectivamente). En cambio, sí redujeron eventos cardiovasculares no fatales (RR: 0.82; IC 95%: 0.70-0.91; $p = 0.0003$), siendo esto consistente en los ensayos analizados (I^2 : 0%). Respecto a los efectos adversos, las metas intensivas generaron más consultas a guardia o internaciones (RR: 1.98; IC 95%: 1.59-2.46; $p<0.0001$; I^2 : 14%), sin claro incremento en la insuficiencia renal (RR: 1.65; IC95%: 0.94-2.89) y con aumento de las caídas y síncope (RR: 2.39; IC 95%: 1.56-3.67; $p<0.0001$; I^2 : 28%). **Conclusión:** Metas intensivas de presión arterial reducen eventos cardiovasculares no fatales, sin impacto en la mortalidad, y con un incremento en el riesgo de eventos adversos. Parecería razonable individualizar los objetivos terapéuticos de acuerdo con el riesgo de cada paciente. **Registro:** PROSPERO (CRD42020149134).

Palabras clave: Hipertensión arterial. Beneficios. Riesgos. Metas intensivas. Metaanálisis.

Abstract

Introduction and objectives: There is controversy regarding the most appropriate goals for blood pressure control. We assess the benefits and risks of choosing different therapeutic thresholds. **Methods:** We perform a systematic review and meta-analysis of large clinical trials in order to assess the impact of different therapeutic strategies on the reduction of car-

Correspondencia:

*Sebastián García-Zamora
E-mail: sebagz83@gmail.com

Fecha de recepción: 22-03-2020
Fecha de aceptación: 11-05-2020
DOI: 10.24875/ACM.20000132

Disponible en internet: 03-09-2020
Arch Cardiol Mex. 2020;90(4):480-489
www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2020 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/>).

diovascular events and the development of serious adverse effects. **Results:** Four trials with 29,820 participants were included, with mean age of 65 ± 7.9 years; 42.2% were women and 22% were diabetic. Overall, intensive goals showed a non-significant trend towards reducing cardiovascular mortality (relative risk [RR]: 0.89; 95% confidence interval [CI]: 0.68-1.07; $p=0.16$) with non-impact in total mortality ($p=0.45$) and with moderate heterogeneity among the included trials (I index [I^2]: 44 and 59% respectively). Nevertheless, intensive goals reduce non-fatal cardiovascular events (RR: 0.82; 95% CI: 0.70-0.91; $p=0.0003$), being consistent in all the analyzed trials (I^2 : 0%). Regarding adverse effects, intensive goals caused more emergency consultations or hospitalization (RR: 1.98; 95% CI: 1.59-2.46; $p<0.0001$; I^2 : 14%), with no clear increase in renal failure (RR: 1.65; 95% CI: 0.94-2.89) but with increase in falls and syncope (RR: 2.39; 95% CI: 1.56-3.67; $p<0.0001$; I^2 : 28%). **Conclusion:** Intensive blood pressure goals reduce non-fatal cardiovascular events, without reduction in mortality, and with an increase of risk of adverse events. These results suggest that individual goals should be set according to the risk of each patient. **Clinical trial registration:** PROSPERO (CRD42020149134).

Key words: Hypertension. Benefits. Risks. Intensive goals. Meta-analysis.

Introducción

Aunque la relación entre presión arterial (PA) y eventos vasculares es positiva y lineal desde valores relativamente bajos, establecer un claro punto de corte para el diagnóstico y seguimiento de la hipertensión arterial (HTA) tiene sus ventajas, tanto para los médicos como para los pacientes¹. Por estas razones, desde finales de la década de 1970 han surgido los primeros consensos para el manejo de esta entidad^{2,3}. La IV Declaración Conjunta del Comité Nacional para la detección, evaluación y tratamiento de la HTA (conocida como JNC IV por sus siglas en inglés) del año 1988 establecía como puntos de corte para diagnóstico y tratamiento de HTA cifras $\geq 160/90$ mmHg de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), respectivamente⁴. En el año 1993 se publicó la JNC V la cual modificó estos valores por cifras $\geq 140/90$ mmHg⁵, las cuales perduraron sin cuestionamientos hasta años recientes. En noviembre de 2017 se publicó la última guía para el diagnóstico y tratamiento de la HTA elaborada por múltiples sociedades científicas de diferentes especialidades de EE.UU.⁶, la cual estableció un nuevo punto de corte para el diagnóstico de HTA, fijándose dicho valor en 130/80 mmHg. El elemento de mayor peso para impulsar la modificación de las metas fue el ensayo clínico conocido con el acrónimo SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*)⁷. Este estudio recibió numerosos cuestionamientos prácticos⁸ y metodológicos⁹⁻¹¹, al tiempo que se ha criticado la técnica empleada para la toma de PA¹²⁻¹⁵. La discusión respecto a las nuevas metas en HTA llevó a que se multipliquen los metaanálisis intentando responder este interrogante¹⁶⁻¹⁸. Sin embargo, en lugar de saldar el conflicto, las nuevas publicaciones han contribuido a perpetuarlo, ya que los diferentes análisis han mostrado resultados opuestos. Esto se explica fundamentalmente por la heterogeneidad de los criterios de

inclusión empleados a la hora de seleccionar los estudios a metaanalizar. Por otra parte, la mayoría de estas publicaciones se han centrado en los beneficios del tratamiento intensivo de la HTA, pero sin ponderar los riesgos que esta intervención supone. Por ello, en el marco del desarrollo de la Guía Nacional de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la HTA del Ministerio de Salud de la Nación Argentina resolvimos realizar un metaanálisis a fin de ponderar los umbrales terapéuticos más adecuados para el tratamiento de personas con HTA.

Materiales y métodos

Criterios de inclusión

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que se hayan propuesto como objetivo primario comparar metas intensivas y habituales de PA, con al menos 1,000 participantes por grupo, y con seguimiento igual o superior a 12 meses.

Se definieron como metas intensivas de PA valores iguales o menores a 130/80 mmHg y metas habituales valores similares o menores a 140/90 mmHg. Se excluyeron estudios con un diseño no aleatorizado, e informes repetidos de un mismo ECA, si estos no agregaban información a la brindada por la comunicación original del estudio. Asimismo se excluyeron aquellos ECA en los cuales la rama control presentó promedios de cifras tensionales mayores a 145/95 mmHg. Para la comunicación de la metodología¹⁹ y los resultados se siguieron las recomendaciones PRISMA²⁰.

Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda de ECA, sin restricciones temporales y utilizando los idiomas inglés, portugués y

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Características	ACCORD ACCORD Study Group, 2010 ²⁶	SPS3 SPS3 Study Group, 2013 ²⁸	SPRINT SPRINT Research Group, 2015 ⁷	HOPE-3 Lonn, et al., 2016 ²⁷
Año de publicación	2010	2013	2015	2016
Participantes (n)	4,733	3,020	9,361	12,705
Edad (DE)	62.2 ± 6.9	63 ± 10.8	67.9 ± 9.5	65.8 ± 6.4
PA ingreso (mmHg)	139/76	143/79	140/78	138/82
Mujeres (%)	2,258 (47.7)	1,118 (37)	3,332 (35.6)	5,874 (46.2)
Diabéticos (%)	4,733 (100)	1,106 (36.6)	0 (0)	731 (5.8)
Índice de masa corporal (kg/m ²)	32.1 ± 5.6	29.2 ± 6.8	29.9 ± 5.8	27.1 ± 4.8
Enfermedad coronaria (%)	33.7%*	11%	20.1%	0%
Enfermedad cerebrovascular (%)		100%	0%	0%
Metas de PA en el estudio	PAS < 120	PAS < 130	PAS < 120	Dosis fija de fármaco
Diferencia de PA al final del seguimiento (mmHg)	14.2/6.1	11/- [†]	14.8/7.6	6/3
Seguimiento promedio (años)	4.7	3.7	3.26 [‡]	5.6
Tipo de estudio	Abierto	Abierto	Abierto	Doble ciego
Riesgo cardiovascular estimado de los pacientes incluidos	Alto	Alto	Alto	Intermedio

*No se encuentra discriminado enfermedad coronaria y cerebrovascular.

[†]No se encuentra informado el valor de PAD.[‡]Detenido prematuramente por beneficio.

PA: presión arterial; DE: desviación estándar; PAS: presión arterial sistólica; ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; SPS3: Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes; SPRINT: Systolic Blood Pressure Intervention Trial; HOPE-3: Heart Outcomes Prevention Evaluation-3.

español. Dicho proceso fue realizada en simultáneo por dos operadores experimentados (S.G.Z. y A.R.), quienes seleccionaron los estudios a incluir. Las diferencias fueron resueltas por consenso. Se emplearon como motores de búsqueda Medline, LILACS, Google académico y la base de datos de la colaboración Cochrane.

Puntos finales evaluados

De los estudios seleccionados se recabó la ocurrencia de mortalidad total, mortalidad cardiovascular y eventos cardiovasculares: síndromes coronarios agudos (agrupando infarto agudo de miocardio [IAM] con y sin elevación del segmento ST y angina inestable), accidentes cerebrovasculares (ACV) isquémicos y hemorrágicos, y accidente isquémico transitorio. Como efectos adversos se valoraron: caídas, síncope, hipotensión arterial, insuficiencia renal aguda y los efectos adversos «serios», entendidos como tal todos aquellos eventos que ocasionaron una consulta a sala de emergencias o guardia, o que requirieron la internación de los participantes, independientemente de que los ECA hayan utilizado otra definición operativa para estos eventos. Para la identificación de estos puntos finales se utilizaron las definiciones previstas por los investigadores de cada ensayo.

Evaluación del riesgo de sesgo

Se llevó adelante una evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos, de acuerdo con las recomendaciones del *Manual Cochrane*^{21,22}. Los dominios evaluados fueron: generación de secuencia aleatoria, asignación oculta, cegamiento del personal y los participantes, cegamiento de los evaluadores, evaluación incompleta de datos de resultado, reporte selectivo y un último dominio para otros sesgos potenciales. El riesgo de sesgo fue valorado de forma categórica en: bajo riesgo, riesgo incierto y alto riesgo siguiendo las recomendaciones para tal fin²¹⁻²³.

Registro

El presente metaanálisis fue registrado en PROSPERO con el número de identificación: CRD42020149134.

Análisis estadístico

Por tratarse de ensayos clínicos se empleó como medida sumaria riesgos relativos (RR) y sus respectivos intervalos de confianza (IC). Para metaanalizar los datos, y debido a las diferencias de los estudios seleccionados, se optó por un modelo de efectos aleatorios,

Tabla 2. Características adicionales de los estudios incluidos

Estudio	Detalles
ACCORD ACCORD Study Group, 2010 ²⁶	– Hemoglobina glucosilada promedio de los participantes: $8.3 \pm 1.1\%$ (sin diferencias entre grupos)
SPS3 SPS3 Study Group, 2013 ²⁸	– El 98.6% de los participantes fueron enrolados por un accidente cerebrovascular isquémico y el 1.4% por un accidente isquémico transitorio
SPRINT SPRINT Research Group, 2015 ⁷	– Detenido prematuramente por beneficio – Se empleó una estrategia no habitual de toma de PA – En la rama control al 87% de los participantes se les redujo el tratamiento antihipertensivo que realizaban, encontrándose los participantes asintomáticos – Existió significativamente mayor proporción de uso de diuréticos en la rama intensiva
HOPE-3 Lonn, et al., 2016 ²⁷	– Dosis fija de candesartán 16 mg + hidroclorotiazida 12.5 mg – Un análisis de subgrupos preespecificado encontró beneficios con la reducción de PA entre los participantes con mayores valores de PA (tercio superior de la muestra)

PA: presión arterial; ACCORD: *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*; SPS3: *Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes*; SPRINT: *Systolic Blood Pressure Intervention Trial*; HOPE-3: *Heart Outcomes Prevention Evaluation-3*.

como describieron Dersimonian y Laird²⁴. Se evaluó la heterogeneidad de estos mediante el cálculo de la varianza entre los estudios (tau cuadrada) y el índice I cuadrado (I^2)²⁵. El análisis de datos fue realizado empleando Review Manager 5.3.

Resultados

Se identificaron 530 artículos potencialmente relevantes, de los cuales se excluyeron 246 por encontrarse duplicados, cinco por no ser ECA y 275 por no cumplir los criterios de inclusión. Finalmente se analizaron cuatro ensayos clínicos (Fig. supl. 1): SPRINT⁷, ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*)²⁶, HOPE-3 (*Heart Outcomes Prevention Evaluation-3*)²⁷ y SPS3 (*Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes*)²⁸, con un total de 29.820 participantes. La edad media de los participantes de los estudios fue 65 ± 7.9 años; el 42.2% eran mujeres y el 22% eran diabéticos. El resto de las características de los ECA incluidos se resumen en la tabla 1. Algunas características adicionales relevantes de los ensayos clínicos individuales incluidos en la revisión se encuentran puntualizadas en la tabla 2. Se procedió a valorar la calidad de la evidencia de los estudios de acuerdo con los lineamientos antes mencionados (Fig. supl. 2). En el anexo I se detallan los motivos por los cuales se consideró que algún dominio de cada ensayo poseía un riesgo de sesgo incierto o alto.

La figura suplementaria 3 esquematiza la calidad global de la evidencia; se observa que el dominio con mayor riesgo de sesgo es «Cegamiento del personal y los participantes», ya que tres de los cuatro ensayos fueron abiertos.

Analizados globalmente los cuatro estudios (SPRINT, HOPE-3, ACCORD y SPS3) mostraron una tendencia no significativa hacia una reducción de la mortalidad cardiovascular con el empleo de metas intensivas de PA (RR: 0.89; IC95%: 0.68-1.07; $p=0.16$), con moderada heterogeneidad (I^2 : 44%) (Fig. 1).

Las metas intensivas tampoco redujeron la mortalidad total (RR: 0.94; IC95%: 0.8-1.1; $p=0.45$) (Fig. 2).

Al analizar los eventos cardiovasculares en su conjunto, las metas intensivas los redujeron de forma significativa (RR: 0.82; IC95%: 0.70-0.91; $p=0.0003$), sin evidencia de heterogeneidad (I^2 : 0%) (Fig. 3).

A fin de valorar adecuadamente la relación riesgo-beneficio de las diferentes metas de control de PA se analizaron los efectos adversos ocurridos en las diferentes ramas de tratamiento. Un estudio (HOPE-3) no reportó la necesidad de atenciones no programadas por parte de los participantes del ensayo debido al empleo de tratamiento farmacológico, y por tanto no pudo ser incluido para tal fin. En los restantes tres estudios los eventos adversos serios fueron más frecuentes en la rama intensiva, siendo esto más notorio en aquellos ECA que fijaron metas más bajas de PA (ACCORD y SPRINT). Globalmente las metas intensivas se asociaron a un riesgo incrementado de eventos adversos serios (RR: 1.98; IC95%: 1.59-2.46; $p<0.0001$; I^2 : 14%) (Fig. 4).

Debido a que la insuficiencia renal constituye una preocupación mayor a la hora de fijar metas más exigentes de control de PA, se analizó esto como desenlace independiente. Se observó una tendencia no significativa hacia un mayor riesgo en los episodios de deterioro de la función renal con las metas intensivas

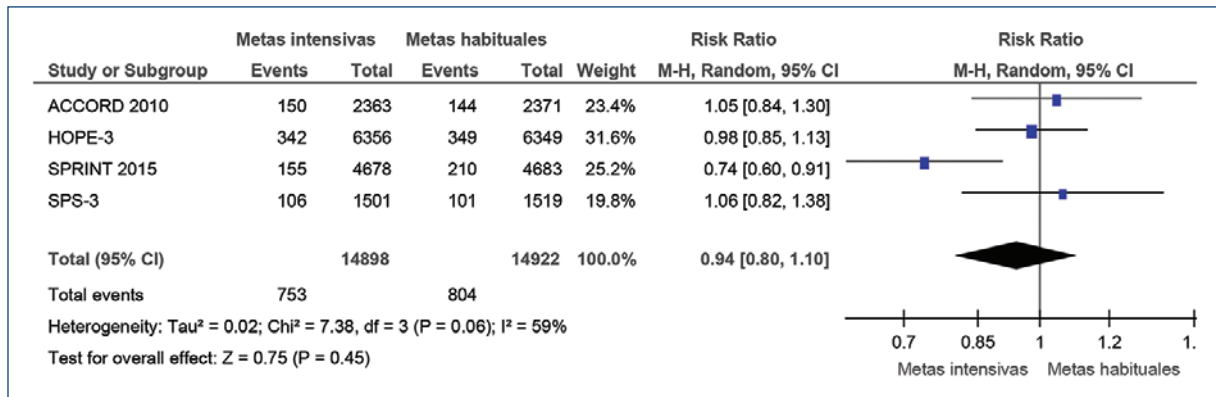


Figura 1. Forest plot 1: mortalidad total.

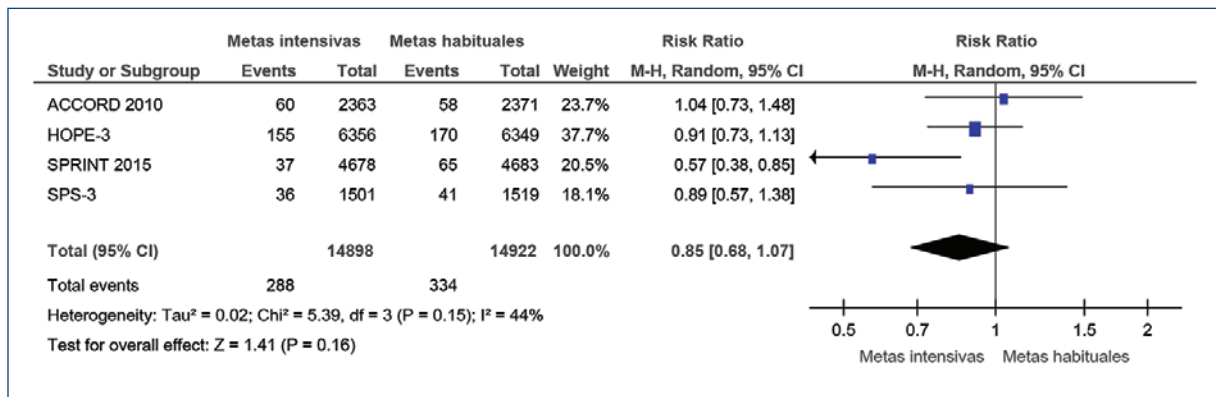


Figura 2. Forest plot 2: mortalidad cardiovascular.

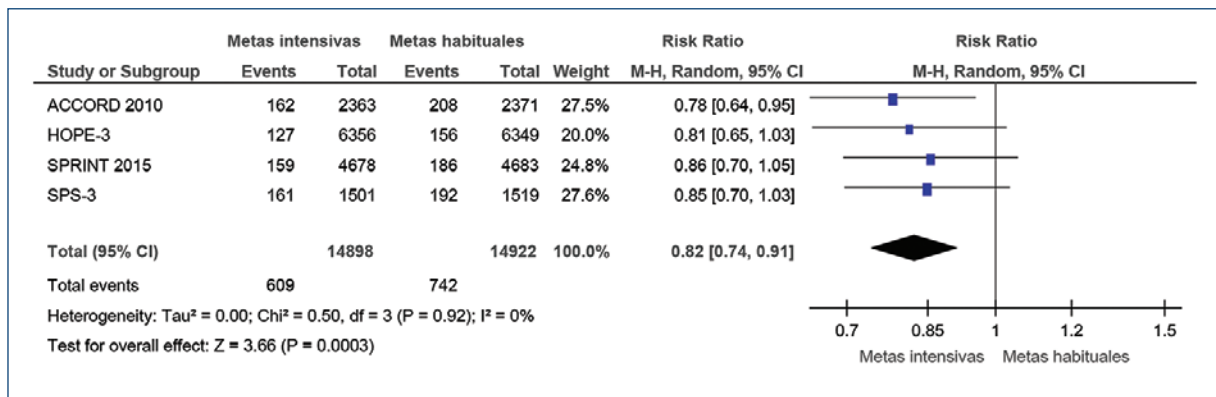


Figura 3. Forest Plot 3: eventos cardiovasculares.

($p=0.08$), pero con marcada heterogeneidad entre los ensayos analizados (Fig. 5).

Debe remarcarse que la heterogeneidad respecto al riesgo de deterioro de la función renal no fue solamente estadística, sino que existieron marcadas diferencias

en las definiciones clínicas. Así, mientras que en el ACCORD esto fue categorizado como valores de creatinina mayores a 3.3 mg/dl o necesidad de diálisis, en el SPRINT fue definido como la codificación dentro de los tres primeros diagnósticos al egreso hospitalario.

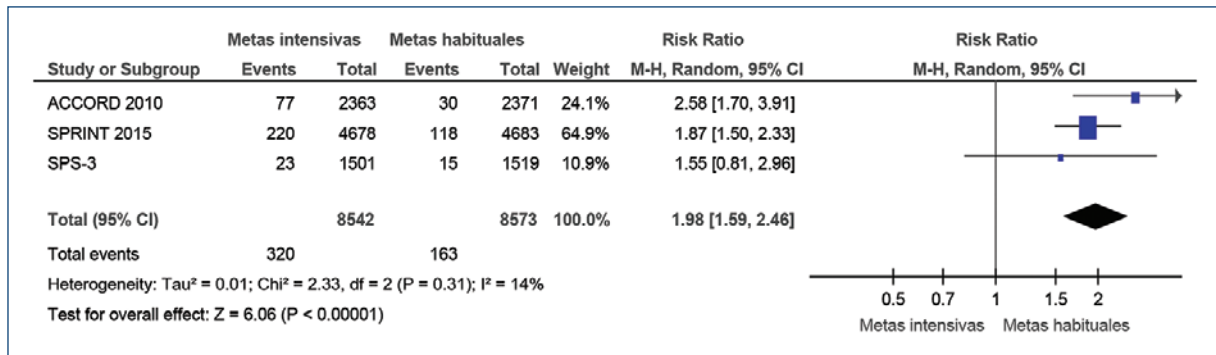


Figura 4. Forest plot 4: eventos adversos serios.

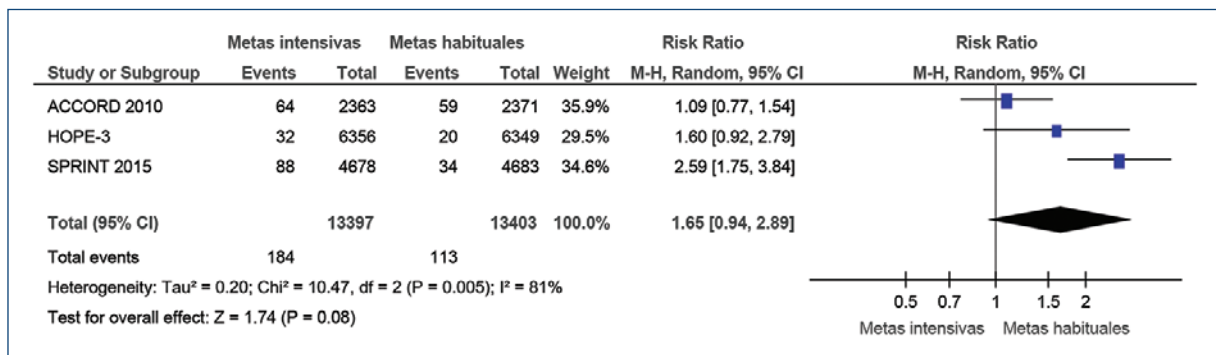


Figura 5. Forest plot 5: insuficiencia renal aguda.

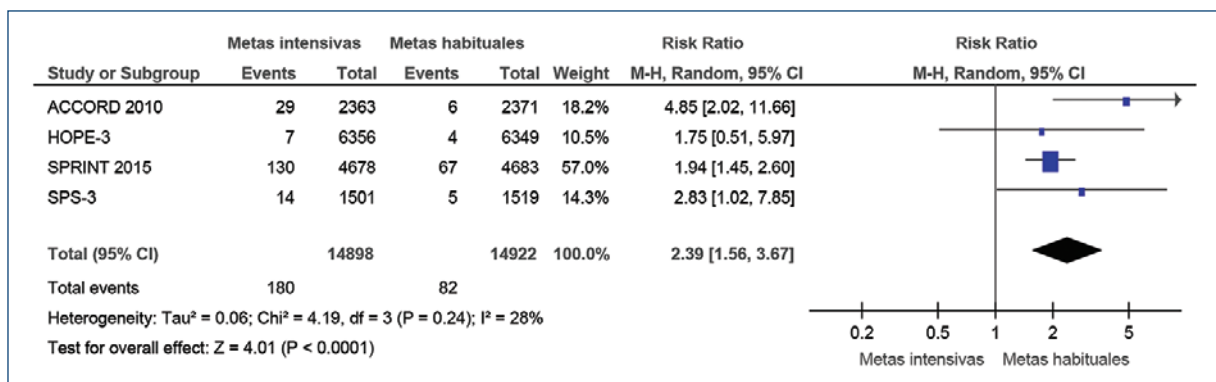


Figura 6. Forest plot 6: caídas y síncope.

Por último se comparó la ocurrencia de síncope y caídas atribuibles al tratamiento farmacológico, observando un incremento del riesgo en el grupo de metas intensivas (RR: 2.39; IC95%: 1.56-3.67; $p < 0.0001$), con baja heterogeneidad ($I^2 = 28\%$) (Fig. 6).

Similar a lo observado en el análisis de los efectos adversos graves, puede apreciarse cómo los estudios con metas más bajas de PA (ACCORD y SPRINT vs. HOPE-3 y SPS3) aportaron la mayor cantidad de eventos para este desenlace.

A fin de valorar el impacto de los pacientes diabéticos en estos resultados se llevó a cabo un análisis de sensibilidad excluyendo el estudio ACCORD, sin encontrar diferencias a excepción del riesgo de insuficiencia renal, lo cual se tornó significativo (datos no mostrados).

Si bien la evaluación del sesgo de publicación tiene limitaciones en contexto de metaanálisis con menos de 10 estudios^{21,22}, esta se realizó, no sugiriendo sesgos importantes para la presente revisión (Fig. supl. 4).

Discusión

Nuestro metaanálisis sugiere que las metas intensivas de control de PA reducen eventos cardiovasculares mayores, con una tendencia no significativa hacia la reducción de mortalidad cardiovascular y total, y un incremento en el riesgo de efectos adversos. Si bien los beneficios del tratamiento antihipertensivo se ha demostrado hace décadas²⁹, en los últimos años los resultados del estudio SPRINT⁷ y el cambio en las cifras tensionales para diagnosticar HTA de la última Guía multisociedades de EE.UU. para el manejo de esta patología⁶ han generado notable controversia respecto a las metas terapéuticas más beneficiosas. Así algunos metaanálisis han respaldado el cambio de objetivos terapéuticos, planteando que cifras tensionales menores a 130 mmHg de PAS tendrían beneficios en eventos cardiovasculares y reducirían la mortalidad de los pacientes tratados³⁰⁻³⁴. Al analizar los resultados de estos metaanálisis se deben tener presentes cuatro aspectos: a) incluyeron estudios con pacientes con un amplio rango de valores de PA (incluso por encima de 180 mmHg) y con objetivos terapéuticos que variaron desde menos de 120 mmHg hasta menos de 160 mmHg de PAS; b) incluyeron estudios de pequeñas dimensiones (inclusive menos de 250 participantes); c) algunos de los estudios incluidos tenían como objetivos primarios puntos finales subrogados (como progresión de la disfunción renal) sin haber evaluado desenlaces fatales, y d) incluyeron estudios que no comunicaron efectos adversos del tratamiento, o que se limitaron a informar del porcentaje de pacientes que abandonaron el tratamiento por estos. El único ECA que encontró reducción en la mortalidad cardiovascular y total con metas intensivas de PA fue SPRINT, pero llamativamente esto ocurrió sin demostrar diferencias en la ocurrencia de IAM y ACV⁹⁻¹⁵.

Debido a que los efectos adversos de los fármacos en ocasiones ocurren tardíamente, y que el cálculo del

tamaño muestral de los ECA se hace para detectar los componentes del punto final primario, pero no los efectos adversos, estos suelen estar subrepresentados en la mayoría de los ensayos. Sumando el no reporte de estos, existe el riesgo de sobrevalorar la intervención, magnificando los beneficios y omitiendo las consecuencias indeseables asociadas a esta.

Dos metaanálisis^{35,36} del año 2014 encontraron que si bien la reducción de la PA producía beneficios similares en todos los grupos de participantes, aquellos con mayor riesgo basal experimentaban también mayor reducción absoluta en los eventos. Otro metaanálisis reciente³⁷ encontró resultados similares: a iguales descensos en la PA, los pacientes de mayor riesgo cardiovascular obtenían mayores beneficios en términos absolutos. Por tanto, incluir estudios donde los participantes presentaban valores muy elevados de PA al ingreso, o en los cuales la rama control tenía objetivos terapéuticos menos estrictos que los actualmente recomendados (<140/90 mmHg) podría ser una fuente potencial de sesgos a la hora de valorar el beneficio de dos metas de PA. Esto motivó que en el presente metaanálisis se hayan incluido únicamente ECA en donde los participantes del grupo control tuvieron valores promedio de PAS con cifras de 140 a 145 mmHg. Por otro lado, en patologías de alta prevalencia los estudios de pequeñas dimensiones conllevan dos riesgos: a) que se traten de subpoblaciones particulares que no representen adecuadamente el universo de individuos con la enfermedad, y b) que exista sesgo de publicación para estudios positivos. A fin de evitar estas fuentes de error se incluyeron solamente estudios de medianas o grandes dimensiones y con seguimiento promedio de al menos 12 meses.

Tres metaanálisis recientes encontraron resultados similares a los nuestros^{16,38,39}. Saiz, et al.¹⁶ incluyeron seis estudios con 9,795 pacientes y comunicaron que las metas intensivas redujeron eventos cardiovasculares, hospitalización y muerte por insuficiencia cardíaca, sin reducir la mortalidad total o cardiovascular. No encontraron un incremento en la tasa de eventos adversos mayores en el grupo asignado a tratamiento intensivo, pero sí más abandono de medicación por efectos adversos en general. Xie, et al.³⁸ incluyeron 19 estudios con 44,989 participantes, encontrando que las metas intensivas de PA reducirían eventos cardiovasculares, albuminuria y la progresión de retinopatía, sin impacto en la mortalidad total, la mortalidad cardiovascular, la insuficiencia cardíaca y la progresión a enfermedad renal terminal. Respecto a los efectos adversos,

no encontraron un aumento significativo en los efectos adversos serios, pero sí en la ocurrencia de hipotensión grave. Brunström y Carlberg³⁹ incluyeron 74 estudios con 306,273 participantes. De acuerdo con sus resultados el impacto en la reducción de eventos variaría según los niveles de PA basales: en los estudios donde los participantes tenían valores de PAS mayores a 160 mmHg el tratamiento antihipertensivo redujo eventos cardiovasculares y muerte, mientras que en los estudios con cifras basales entre 140 y 159 mmHg el tratamiento solo redujo eventos cardiovasculares. En cambio en los estudios donde los participantes presentaban valores basales de PA menores a 140 mmHg, el tratamiento antihipertensivo solo redujo eventos cardiovasculares cuando los sujetos tenían historia de enfermedad coronaria. En el presente estudio se analizaron con mayor profundidad la ocurrencia de distintos eventos adversos, entendiendo que la elección de metas antihipertensivas habituales e intensivas debiera ser una decisión individualizada, sopesando los beneficios y riesgos potenciales, con resultados que avalan las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología⁴⁰.

Algunos de los metaanálisis antes mencionados incluyeron entre los eventos cardiovasculares la ocurrencia de insuficiencia cardíaca con las distintas metas de PA. De hecho en SPRINT la insuficiencia cardíaca fue uno de los componentes del punto final primario donde se observó mayor diferencia entre grupos⁷. Sin embargo, tanto en este estudio como en otros los grupos con tratamiento intensivo recibieron mayor proporción de diuréticos¹². Debido a esto resulta complejo determinar si las metas intensivas de PA reducen *per se* la ocurrencia de insuficiencia cardíaca o si esta observación se encuentra confundida por el tratamiento farmacológico.

En nuestro metaanálisis el 22% de los pacientes incluidos (n=6,570) eran diabéticos. De estos, la mayor proporción provienen del estudio ACCORD, el cual fue realizado exclusivamente entre individuos con esta afección. Si bien ACCORD no mostró beneficios en el punto final primario analizado, tampoco aportó indicios de un peor pronóstico con metas intensivas. Al excluir a los participantes de este estudio de nuestro análisis, no encontramos diferencias sustanciales en los resultados. Esto hace suponer que los resultados generales de nuestro análisis muy probablemente puedan aplicarse a los pacientes con esta enfermedad.

Finalmente otro aspecto debatible es incluir en el presente metaanálisis estudios con pacientes de riesgo cardiovascular alto e intermedio. Si aceptamos que la

PA es una variable continua y que, por tanto, su relación con el riesgo cardiovascular es lineal, uno esperaría que el impacto en su reducción sea similar pero de menor magnitud en individuos con menor riesgo. Esto se observa en nuestro metaanálisis con los resultados de HOPE-3. Si bien esto podría haber disminuido el estimador global de los efectos analizados, aumenta la validez externa de estos, ya que en la práctica cotidiana no siempre resulta tan sencillo estimar con precisión el riesgo futuro de cada persona individual.

Limitaciones

La primer gran limitación del presente trabajo es no disponer de las bases de datos de los estudios incluidos. No realizar un metaanálisis de datos individuales impide llevar adelante algunos análisis de sensibilidad, como una valoración más pormenorizada de los pacientes diabéticos o delinear mejor las características de los sujetos más susceptibles a desarrollar efectos adversos con las metas intensivas de control de PA. En segundo lugar, si bien utilizar criterios de inclusión rigurosos limitan algunos sesgos ya mencionados, conllevan riesgo de incurrir en otros, como sesgo de selección. De hecho, nuestro metaanálisis es el que posee menor número de estudios incluidos entre los recientemente realizados. Sin embargo, al incluir estudios de grandes dimensiones posee un número de participantes superior al de otras publicaciones. Además de lo antes mencionado, debe tenerse presente que estos datos no son aplicables a pacientes octogenarios, por ser una población francamente subrepresentada en la mayoría de los ensayos clínicos. De hecho, el único estudio disponible hasta la fecha en estos pacientes fijó metas de PAS de 150 mmHg. Debido a que el horizonte temporal de los ensayos clínicos es limitado, no es posible determinar el impacto a mediano o largo plazo que podría tener optar por metas intensivas o conservadoras de PA. Si bien es dable suponer que la reducción de eventos no fatales podría tener un impacto beneficioso en la disminución de eventos fatales a largo plazo, no es posible respaldar esta inferencia con los datos disponibles actualmente. Por otro lado, esta limitación es aplicable tanto a los beneficios como al riesgo de desarrollo de eventos indeseables en el seguimiento.

Conclusión

Nuestros datos sugieren que las metas intensivas de PA con valores de presión sistólica próximos a 130

mmHg reducen los eventos cardiovasculares, sin impacto en la mortalidad a corto plazo, y con un incremento en el riesgo de eventos adversos. Asimismo, no encontramos evidencia que sugiera la necesidad de fijar metas de control de presión diferentes en individuos diabéticos y no diabéticos.

Debido a ello se debe reforzar el control de la PA para todos los sujetos hipertensos, considerando emplear metas intensivas en aquellos individuos que pertenezcan a subgrupos de mayor riesgo cardiovascular, con bajo riesgo de efectos adversos.

Nuevos estudios son necesarios para evaluar el impacto a mediano y largo plazo de las distintas metas antihipertensivas.

Financiamiento

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

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener 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.

Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en Archivos de Cardiología de México (<http://www.archivosccardiologia.com/>). Este material es provisto por el autor correspondiente y publicado online para beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad de los autores.

Bibliografía

1. Kotchen TA. Developing hypertension guidelines: an evolving process. *Am J Hypertens*.2014;27:765-72.
2. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. A cooperative study. *JAMA*.1977; 237:255-61.

3. The 1980 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*.1980; 140:1280-5.
4. The 1988 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*.1988; 148:1023-38.
5. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med*.1993; 153:154-83.
6. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/apha/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*.2018;71:1269-324.
7. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A Randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*.2015;373:2103-16.
8. Pierard LA. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*.2016;23:2293.
9. Barrios V, Escobar C. New targets in arterial hypertension, are they justified? *Rev Esp Cardiol*. 2018;71(8):608-11.
10. Vipler B. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*.2016;23:2290-1.
11. García-Zamora S, Botto F. Is the evidence provided by the SPRINT trial solid enough to support a systolic blood pressure threshold of 120 mmHg? *Rev Esp Cardiol*.2019;72:520-1.
12. McCormick BB. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*.2016;23:2291-2.
13. Esler M. SPRINT, or false start, toward a lower universal treated blood pressure target in hypertension. *Hypertension*.2016;67:266-7.
14. Touyz RM, Dominiczak AF. Successes of SPRINT, but still some hurdles to cross. *Hypertension*.2016;67:268-9.
15. Schiffrin EL, Calhoun DA, Flack JM. SPRINT proves that lower is better for nondiabetic high-risk patients, but at a price. *Am J Hypertens*.2016;29:2-4.
16. Saiz LC, Gorricho J, Garjón J, Celaya MC, Muruzábal L, Malón MDM, et al. Blood pressure targets for the treatment of people with hypertension and cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 10:CD010315.
17. Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O, Mete M, Howard BV, Mant J, et al. Association between more intensive vs less intensive blood pressure lowering and risk of mortality in chronic kidney disease stages 3 to 5: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177:1498-505.
18. Yusuf S, Lonn E. The SPRINT and the HOPE-3 trial in the context of other blood pressure-lowering trials. *JAMA Cardiol*.2016;1:857-8.
19. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. Manual GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación (1ª ed. en español). Bogotá, Colombia: Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Medicina, Departamento de Epidemiología y Bioestadística; 2017.
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PloS Med*.2009;6:e1000097.
21. Higgins JPT, Green S, editores. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.0.2. The Cochrane Collaboration®; 2008.
22. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
23. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. Rob 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
24. Dersimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*.1986;7:177-88.
25. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*.2003;327:557-60.
26. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*.2010;362:1575-85.
27. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*.2016;374:2009-20.
28. SPS3 Study Group, Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, McClure LA, Pearce LA, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet*. 2013;382:507-15.
29. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*.2002;360:1903-13.

30. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957-67.
31. Bangalore S, Toklu B, Gianos E, Schwartzbard A, Weintraub H, Ogedegbe G, et al. Optimal systolic blood pressure target after SPRINT: Insights from a network meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2017;130:707-19.
32. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34:613-22.
33. Sundström J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J, et al. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162:184-91.
34. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, Bu X, Kelly TN, Mills KT, et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: A systematic review and network meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2017;2:775-81.
35. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2014;384:591-8.
36. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 3. Effects in patients at different levels of cardiovascular risk--overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2305-14.
37. Karmali KN, Lloyd-Jones DM, van der Leeuw J, Goff DC Jr, Yusuf S, Zanchetti A, et al. Blood pressure-lowering treatment strategies based on cardiovascular risk versus blood pressure: A meta-analysis of individual participant data. *PLoS Med*. 2018;15:e1002538.
38. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:435-43.
39. Brunström M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178:28-36.
40. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104.

Body mass index is associated with low postoperative cardiac output in patients undergoing aortic valve replacement

El índice de masa corporal se asocia a bajo gasto cardíaco postoperatorio de pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico

Nydia Ávila-Vanzzini^{1*}, Enrique Berrios-Barcenas¹, Jorge Cossio-Aranda¹, Hector Herrera-Bello², Laura L. Rodríguez-Chavez¹, Nidia M. Briseño-Díaz³, and Jorge Gaspar-Hernández⁴

¹Department of Out-Patient Care, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Mexico City; ²Fundación Clínica Médica Sur, Mexico City; ³Autonomous University of Nayarit, Nayarit; ⁴Department of General Direction, National Institute of Cardiology Ignacio Chávez, Mexico City, Mexico

Abstract

Background: Overweight and obesity (O/O) generate lipotoxicity of the cardiac fiber and increase the incidence and progression of aortic valve stenosis. The low cardiac output syndrome (LCOS) is a timing complication after aortic valve replacement (AVR) surgery. **Objective:** The objective of the study was to investigate if body mass index (BMI) kg/m² is a risk factor associated with LCOS and mortality in the post-operative period of AVR. **Methods:** A historic cohort study was designed, including patients with severe aortic stenosis (SAS), who were subjected to AVR. **Results:** 152 patients were included, 45 (29.6%), with normal weight (NW), 60 were overweight (39.5%), and 47 obese (30.9%). The prevalence of systemic hypertension (HT) was higher in O/O ($p < 0.0001$). Incidence of LCOS was 44.7%, being more frequent in the O/O groups compared to the NW group, 43.3%, 68.1%, and 22.2%, respectively, ($p < 0.05$ in overweight and $p < 0.0001$ in the obese). Assessing the presence or absence of LCOS associated with BMI as a numerical variable, we found that women, HT, BMI, left ventricular mass, and valve size, were associated with LCOS ($p < 0.02$, $p < 0.02$, $p < 0.001$, $p < 0.032$, and $p < 0.045$, respectively). Mortality was higher in patients who had LCOS ($p < 0.02$). Multivariate model showed that BMI was an independent risk factor for LCOS (odds ratio [OR] 1.21 [95% CI 1.08-1.35], $p < 0.001$). **Conclusion:** BMI is a risk factor associated to LCOS in the post-operative period of AVR in patients with SAS.

Key words: Body mass index. Low cardiac output syndrome. Aortic valve stenosis. Surgery. Risk factors.

Resumen

Antecedentes: El sobrepeso y la obesidad (O/O) generan lipotoxicidad de la fibra cardíaca y aumentan la incidencia y progresión de la estenosis de la válvula aórtica. El síndrome de bajo gasto cardíaco (SBGC) es una complicación postquirúrgica de la cirugía de reemplazo de válvula aórtica (RVA). **Objetivo:** Investigar si el índice de masa corporal kg/m² (IMC) es un factor de riesgo asociado con SBGC y mortalidad en el postoperatorio de RVA. **Métodos:** Se diseñó un estudio de cohorte histórico, que incluyó pacientes con estenosis aórtica importante (EAI), que fueron sometidos a RVA. **Resultados:** Se

Correspondence:

*Nydia Ávila-Vanzzini

E-mail: vazzny74@yahoo.com

Date of reception: 20-03-2020

Date of acceptance: 17-06-2020

DOI: 10.24875/ACM.20000129

Available online: 23-12-2020

Arch Cardiol Mex. 2020;90(4):490-497

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2020 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

incluyeron 152 pacientes, 45 (29.6%), con peso normal (N), 60 tenían sobrepeso (39.5%) y 47 obesos (30.9%). La prevalencia de hipertensión sistémica (HT) fue mayor en O/O ($p < 0.0001$). La incidencia de SBGC fue del 44.7%, siendo más frecuente en los grupos O/O en comparación con el grupo N, 43.3%, 68.1%, 22.2% respectivamente, ($p < 0.05$ en sobrepeso y $p < 0.0001$ en obesos). Al evaluar la presencia o ausencia de SBGC asociado con el IMC como una variable numérica, encontramos que las mujeres, HT, IMC, masa ventricular izquierda y tamaño de la válvula, se asociaron con SBGC ($p < 0.02$, $p < 0.02$, $p < 0.001$, $p < 0.032$, $p < 0.045$, respectivamente). La mortalidad fue mayor en pacientes con SBGC ($p < 0.02$). El modelo multivariado mostró que el IMC fue un factor de riesgo independiente asociado a SBGC [OR 1.21 (IC 95% 1.08-1.35), $p < 0.001$]. **Conclusión:** El IMC es un factor de riesgo asociado a SBGC en el postoperatorio de RVA en pacientes con EAI.

Palabras clave: Índice de masa corporal. Síndrome de bajo gasto cardíaco. Estenosis de la válvula aórtica. Reemplazo valvular aórtico. Morbi-mortalidad.

Introduction

Overweight and obesity (O/O) are defined as excessive accumulation of fat that can lead to hormonal, inflammatory, and metabolic interactions that adversely affect all organs and systems. In the heart, the accumulation of free and intermediate fatty acids causes “cardiac lipotoxicity,” a phenomenon that implies an increase of β -oxidation and excessive reactive oxygen species production. The excess of adipocytes in the body and inside the myocardium generate an inflammatory environment due to exposure to inflammatory cytokines that in the heart is translated by the precipitation of apoptosis and fibrosis of the cardiomyocytes. When this toxic environment is perpetuated it leads to irreversible structural and functional damage of the cardiac fiber^{1,2}. Large epidemiological studies have associated obesity with an increase in the incidence of heart failure, even doubling its risk^{3,4}; additionally, O/O and abdominal obesity increases the incidence of aortic valve stenosis⁵ and is also associated with the progression⁶. In addition, both O/O and aortic valve stenosis coexist, and combined they cause greater damage to the cardiac fiber, since, on the one hand, there is an increase in systolic stress that inevitably leads to hypertrophy and myocardial fibrosis and, on the other hand, cardiac fiber is also exposed to a toxic and inflammatory environment that also leads to apoptosis and fibrosis^{7,8}. In a previous study, our group evaluated the characteristics of ventricular remodeling in myocardial biopsies, in patients with O/O and severe aortic stenosis (SAS); we observed that this association caused greater fibrosis and fat infiltration compared with the group of patients with SAS without O/O⁹. This increased presence of fibrosis in patients with SAS and O/O suggests that aortic valve replacement (AVR) surgery may be more at risk and one of the main complications that increase morbidity and mortality in the post-surgical period is the low cardiac output syndrome

(LCOS)¹⁰. In cardiac surgery, several risk factors have been associated with LCOS¹¹⁻¹⁷. On the other hand, the large study by Mariscalco et al.¹⁸ concluded that in cardiac surgery O/O are even associated as a protective factor, except for obesity Grade 3; we think that given the double aggression in the myocardium produced by SAS and O/O, post-operative behavior could be different and confer greater risk in the development of LCOS, in comparison with the rest of cardiac surgeries; therefore, the objective of this study was to investigate whether O/O is an associated risk factor for developing LCOS in patients with isolated SAS undergoing AVR.

Methods

A retrospective observational study of the analytic cohort was performed, which consecutively included all the patients with SAS who underwent surgery scheduled for AVR in a period from 2015 to 2016; the selection diagram is shown in figure 1. Demographic data of the patients, their comorbidities, as well as their intra and post-operative evolution during the first 30 days or until hospital discharge were collected. Patients with previous cardiac surgery, associated moderate or severe valvular lesions, functional class III/IV of the NYHA, emergency surgery, left ventricular ejection fraction $< 50\%$, need of revascularization, malnutrition (body mass index [BMI] $< 18.5 \text{ kg/m}^2$), pre-operative plasmatic hemoglobin concentration < 12 and $< 14 \text{ g/dL}$ in women and men, respectively¹⁹, lymphocytes $< 2000 \text{ cells}/\mu\text{L}$, serum creatinine $> 1.4 \text{ mg/dL}$ were excluded from the study. Patients in whom a cardioplegia was different from Custodiol® or those with surgical accidents and prosthetic mismatch (effective orifice area with continuous Doppler $\leq 0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$)²⁰ were also excluded from the study. None of our patients had right ventricular failure in this study. Finally, all the patients had cardiopulmonary bypass use.

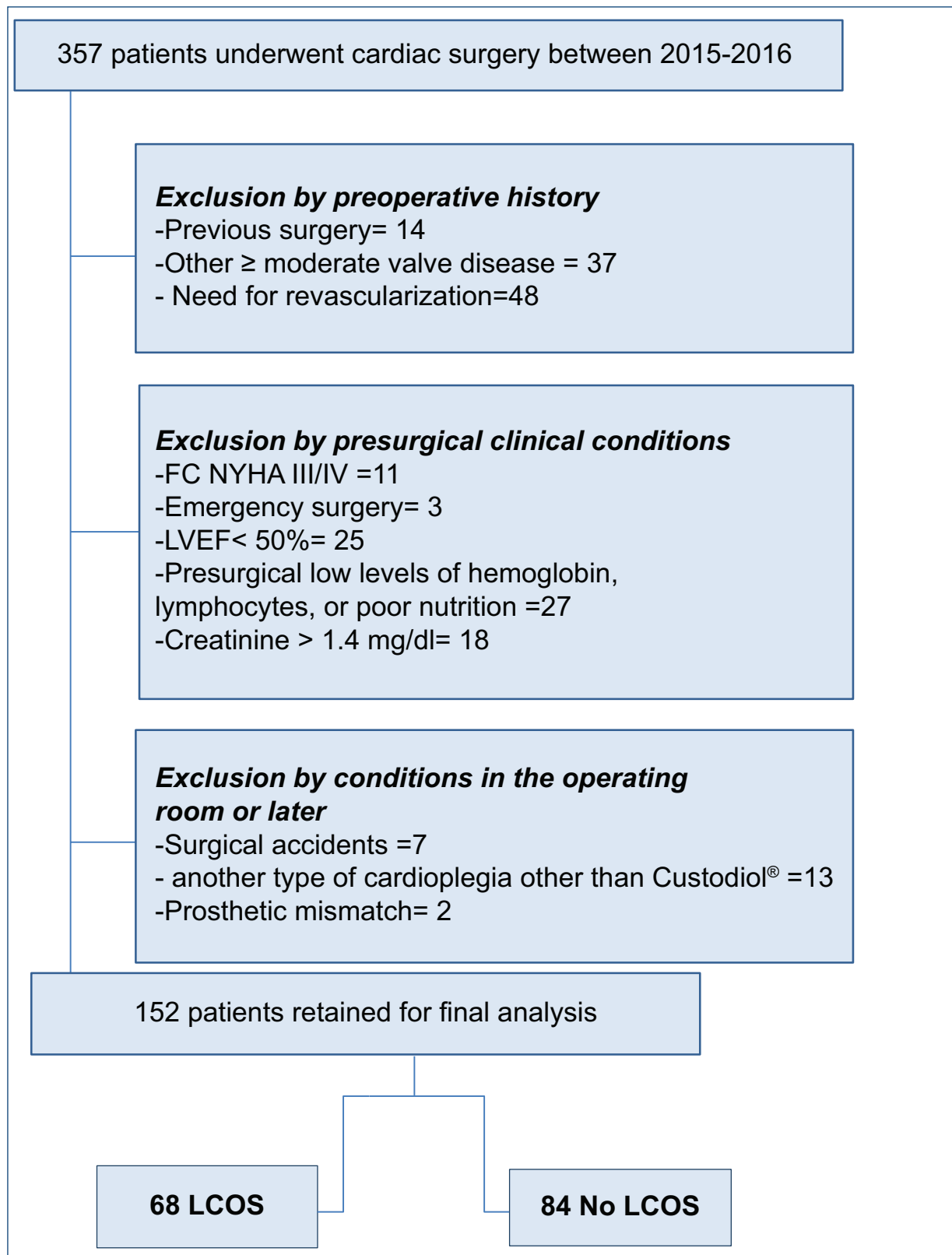


Figure 1. Patient selection. SAS: Severe aortic stenosis; FC NYHA: Functional Class of New York Hear Association; LVEF: left ventricular ejection fraction.

Table 1. Demographic and echocardiography findings divided by groups

	Total, group n = 152	Normal weight (29.6%) n = 45	Overweight (39.5%) n = 60	Obesity (30.9%) n = 47	p
Age (years)	67 ± 10	67 ± 13	67 ± 10	66 ± 8	0.747*
Male sex (%)	82 (53.9)	25 (55.6)	37 (61.7)	20 (42.6)	0.205 [^]
Weight (kg)	71 ± 11	62. ± 9	71 ± 9	80 ± 9	< 0.0001*
Height (mts)	1.60 (1.52-1.68)	1.64 (1.53-1.68)	1.62 (1.53-1.68)	1.56 (1.50-1.64)	0.056 ⁺
BMI (kg/m ²)	27.7 ± 3.7	23.5 ± 1.2	27.7 ± 1.0	32.3 ± 2.1	< 0.0001*
HT (%)	104 (68.4)	25 (55.6)	40 (66.7)	39 (83)	< 0.0001 [^]
HT (Years of diagnosis)	5.5 (1-15)	5 (2-10)	4.5 (2-9)	7 (4-14)	0.07 ⁺
Treatment for SAH					0.91*
ACE-I or ARA2 (%)	59 (57)	15 (60)	23 (58)	21 (54)	
BB (%)	8 (7.6)	0	4 (10)	4 (10.2)	
CC (%)	5 (4.8)	1 (4)	1 (2.5)	3 (7.6)	
Diuretic (%)	1 (0.9)	0	1 (2.5)	0	
ACE-I ARA2+diuretic (%)	12 (12)	2 (8)	4 (10)	6 (15)	
ACE-I o ARA2 + BB (%)	8 (7.6)	2 (8)	3 (5.0)	3 (7.6)	
Triple therapy (%)	5 (4.8)	3 (12)	1 (2.5)	1 (2.5)	
Without treatment (%)	6 (5.7)	2 (8)	3 (7.5)	1 (2.5)	
T2DM (%)	28 (18)	9 (20)	12 (20)	7 (15)	0.525 [^]
Smoking (%)	52 (33)	14 (50)	12 (38)	10 (42)	0.524 [^]
Aortic valve diagnosis:					0.057 [^]
ISAS (%)	100 (66)	26 (58)	38 (64)	36 (77)	
MAVD (%)	52 (34)	19 (42)	22 (37)	11 (23)	
Maximum gradient (mmHg)	92 ± 21	91 ± 21	92 ± 18	94 ± 24	0.903*
Mean gradient (mmHg)	57 (45-71)	58 (44- 65)	55 (47- 70)	57 (41-74)	0.953 ⁺
Aortic area (cm ²)	0.6 (0.5-0.7)	0.6 (0.5-0.7)	0.6 (0.5-0.8)	0.6 (0.5-07)	0.742 ⁺
LVEF (%)	61 (60-65)	64 (60-70)	61 (60-65)	60 (58-65)	0.170 ⁺
Diastolic dysfunction E/A (%)					0.098 [^]
Grade 1	116 (75)	38 (84)	40 (68)	38 (81)	
Grade 2	31 (20)	5 (11)	17 (28)	9 (19)	
Grade 3	5 (3.2)	2 (4.4)	3 (5.0)	0	
Left ventricular mass (gr/m ²)	126 ± 17	117.9 ± 20	128.7 ± 15	130.2 ± 15	< 0.001*
Left atrial volume (ml/m ²)	32.8 ± 5	29 ± 4	32.5 ± 5	36.6 ± 5	< 0.001*
SPP (mmHg)	27 ± 8	26 ± 8	30 ± 8	31 ± 8	< 0.001*

HT: systemic hypertension; BMI: body mass index; ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARA 2: angiotensin 2 receptor antagonist blocker; BB: beta-blocker; CC: calcium receptor antagonist; T2DM: type 2 diabetes mellitus; ISAS: isolated severe aortic stenosis; MAVD: mixed aortic valve disease (stenosis and regurgitation); LVEF: left ventricular ejection fraction; SPP: systolic pulmonary pressure. Comparison with one-way ANOVA test (*), Kruskal-Wallis test (+) and Lineal trend Chi-square ([^]).

LCOS was diagnosed if in intensive care unit, after correction of all abnormalities of electrolytes and blood gases and after adjusting the preload to its optimal value the patient required inotropic medication (dopamine, dobutamine, or epinephrine) to maintain systolic blood pressure by at least 90 mmHg and cardiac output by 2.2 l/min/m² for 30 min or more²¹.

According to the BMI kg/m² (BMI), the patients were divided into three groups: normal weight (NW) group

(NW, BMI between 18.5 and < 25 kg/m²), overweight with BMI 25 and < 30 kg/m², and obese group with BMI of 30 kg/m² or more.

Evaluation of echocardiograms

The reports of two-dimensional transthoracic echocardiography performed on patients before AVR surgery were reviewed (all were performed at least 6

Table 2. Surgical and post-surgical variables

	Total group n = 152	Normal weight (29.6%) n = 45	Overweight (39.5%) n = 60	Obesity (30.9%) n = 47	p
ECT (min)	93 (75-124)	94 (78-105)	92 (73-110)	94 (80-117)	0.929 ⁺
ACT (min)	68 (52-87)	69 (55-84)	67 (55-79)	68 (55-80)	0.805 ⁺
Prostheses size, (Diameter in mm)	21.5 ± 1.6	21.4 ± 1.5	21.5 ± 1.7	21.4 ± 1.7	0.944 [*]
BSA (m ²)	1.77 (1.67-1.88)	1.77 (1.65-1.91)	1.79 (1.70-1.87)	1.78 (1.67-1.85)	0.872 ⁺
Valve type (%)					< 0.001 [^]
Mechanical	67 (44.1)	17 (37.8)	28 (46.7)	22 (46.8)	
Bio-prostheses	85 (55.9)	28 (62.2)	32 (53.3)	25 (53.2)	
Annular enlargement (%)	8 (5.2)	4 (8.8)	2 (3.4)	2 (4.2)	0.453 [^]
CVP (cmH ₂ O)	11 (9-14)	10 (9-12)	11 (9-14)	12 (11-15)	0.019 ⁺
PCP (mmHg)	13 ± 4	10 ± 5	14.5 ± 7	16 ± 5	< 0.0001 [*]
Low cardiac output syndrome (%)	68 (44.7)	10 (22.2)	26 (43.3)	32 (68.1)	< 0.0001 [^]

ECT: extracorporeal circulation time; ACT: aortic clamping time; BSA: body surface area; CVP: central venous pressure; PCP: pulmonary capillary pressure. Comparison with One-Way ANOVA test (*), Kruskal-Wallis test (+) and Lineal trend Chi-square ([^]).

months before the surgical event). SAS was considered when an aortic transvalvular velocity ≥ 4 m/s and mean gradient ≥ 40 mmHg were detected by continuous Doppler. We also collected: left ventricular mass and ejection fraction, left atrium volume, systolic pulmonary pressure, diastolic function and gradients, velocities, and valve area. If in addition to SAS, there was regurgitation greater or equal to moderate, with vena contracta method of 4 mm, and descending aortic reverse velocity > 15 cm/s, it was defined as mixed aortic valve disease. After surgery, prosthetic valve function was evaluated by transthoracic echocardiography in those cases with LCOS.

Statistical analysis

The categorical variables were summarized in frequency and proportions. The numerical variables are summarized as mean and standard deviation or median and 25th and 75th percentiles, according to their distribution. We performed a bivariate analysis with Student's T or ANOVA for the quantitative variables with normal distribution; Mann-Whitney U- or Kruskal-Wallis test was used for quantitative variables with non-parametric distribution, and Pearson's Chi-square test or linear trend for categorical variables. Univariate and multivariate analyses were performed with logistic regression to determine the predictors of LCOS. A value of two-tailed $p < 0.05$ was considered as significant. All

the analysis was performed with the statistical package SPSS version 21.

Results

152 patients were included in the study, 45 (29.6%) had NW, 60 were overweight (39.5%), and 47 obese (30.9%); demographic and echocardiography findings are shown in Table 1. There were no differences in sex, age, history of type 2 diabetes mellitus, smoking, maximum and medium gradients, aortic valve area, left ventricular ejection fraction, or diastolic dysfunction. The prevalence of hypertension (HT) was higher in the O/O groups compared to the NW group: 66.7%, 83%, and 55.6%, respectively $p < 0.0001$. On the other hand, left ventricular mass, left atrium volume, and systolic pulmonary pressure were higher in the O/O compared to NW group, in all $p < 0.001$.

Operative and post-surgical characteristics of the patients are shown in table 2; there were no differences in extracorporeal circulation time, aortic clamping time, or prosthetic valve size. Central venous pressure and pulmonary capillary pressure were higher in the O/O groups compared to NW patients, with $p < 0.019$ and < 0.0001 , respectively. Global incidence of LCOS was 44.7%, being more frequent in the O/O groups compared to NW group: 43.3%, 68.1%, and 22.2%, respectively, $p < 0.05$ in overweight and $p < 0.0001$ in obesity.

Table 3. Factors associated with LCOS

	No LCOS n = 84	LCOS n = 68	p
Labeled valve size	21.7 ± 1.5	21.1 ± 1.7	< 0.045
Age (years)	65.8 ± 10.4	67.5 ± 9.9	0.290
BMI (kg/m ²)	26.5 ± 3.2	29.2 ± 3.8	< 0.001
Left atrial volume (ml/m ²)	32.2 ± 5.4	33.7 ± 5.4	0.087
Left ventricular mass(g/m ²)	123 ± 18	129 ± 16	< 0.032
SPP (mmHg)	29 ± 9	30 ± 8	0.673
Maximum gradient (mmHg)	93.1 ± 20	91.4 ± 22	0.712
Mean gradient (mmHg)	59 ± 18	53 ± 21	0.205
Aortic valve area cm ²	0.64 ± 0.1	0.63 ± 0.1	0.700
LVEF (%)	63 ± 7	62 ± 5	0.281
ECT (min)	68 ± 17	72 ± 25	0.518
ACT (min)	93 ± 25	102 ± 34	0.124
Women (%)	30 (36)	40 (59)	< 0.02
HT (%)	49 (58)	55 (81)	< 0.02
T2DM (%)	14 (17)	14 (21)	0.137
Smoking (%)	34 (41)	18 (26)	0.056
Diastolic dysfunction			0.097
Grade 1 (%)	62 (74)	54 (79)	
Grade 2 (%)	19 (23)	12 (18)	
Grade 3 (%)	3 (4)	2 (3)	
Aortic valve diagnosis			0.102
ISAS (%)	53 (63.1)	47 (69.1)	
MAVD (%)	31 (36.9)	21 (30.9)	
Mortality %	2 (2.4)	11 (16.2)	< 0.02

BMI: body mass index; SPP: systolic pulmonary pressure; LVEF: left ventricular ejection fraction; ECT: extracorporeal circulation time; ACT: aortic clamping time; HT: systemic hypertension; T2DM: type 2 diabetes mellitus; ISAS: isolated severe aortic stenosis; MAVD: mixed aortic valve disease (stenosis and regurgitation). Comparison with t-test and Chi-square test.

We also assessed the effect of BMI and the presence or absence of LCOS with the former analyzed as continuous numerical variable; in this setting, we found that the female sex, HT, BMI Kg/m², left ventricular mass, and the labeled valve size were associated with LCOS, $p < 0.02$, $p < 0.02$, $p < 0.001$, $p < 0.032$, and $p < 0.045$, respectively. Mortality was higher in patients who developed LCOS, $p < 0.02$ (Table 3). The identified causes of death were cardiogenic shock (six patients, 46.1%); septic shock (six patients, 46.1%), and one patient had mixed shock (septic and cardiogenic, 7.69%).

About 84.6% of the deaths occurred in patients with O/O, and 15.3% were in NW.

Bivariate analysis by logistic regression showed that female sex (odds ratio [OR] 2.57 [95% confidence interval (CI) 1.33-4.96], $p < 0.005$), HT (OR 3.02 [95% CI 1.43-6.35], $p < 0.004$), BMI (OR 1.23 [95% CI 1.12-1.36], $p < 0.001$), left ventricular mass (OR: 1.02 [95% CI 1.00-1.04], $p < 0.03$), and the labeled valve size of the prosthesis (OR 0.81 [95% CI 0.66-0.99], $p < 0.04$) were factors associated with LCOS (Table 4). The multivariate model showed that only BMI was an independent risk factor to develop LCOS (OR 1.21 [95% CI 1.08-1.35], $p < 0.001$) (Table 4).

Discussion

This study shows that in patients with SAS, a high BMI, are a risk factor associated with LCOS in the post-operative period of AVR, increasing the risk by 21% for each BMI unit above 25 kg/m². LCOS is a serious complication following cardiac surgery²². In our study, LCOS was associated with a 16.2% death rate, compared to 2.4% in patients who did not develop this syndrome, $p < 0.02$. Several predictive factors for LCOS have been studied^{10,23,24} but little attention has been given to O/O as predictors. To answer this question, we eliminated from the analysis patients with confounding variables (those already recognized as risk factor for LCOS), except for diabetes and HT, the latter, due to its frequent association with aortic stenosis. In the present study, all the patients had normal baseline left ventricular ejection fraction; however, with this apparently favorable scenario, the overall incidence of LCOS was 44.7%. We then analyzed the pre-existing and the intermediate variables that could correlate with this high incidence, such as aortic clamping time, extracorporeal circulation time or left ventricular mass (due to the probability of differences for myocardial preservation during the time of ischemia), and without identifying statistic differences. In a previous report in which our group studied similar groups of patients with SAS; we found an incidence LCOS of 41%²⁵. In the literature, there are reports of other investigations that show a wide range of incidence of LCOS being between 3 and 45%¹⁰⁻²⁶; we think that this wide incidence is consequence of different criteria used to diagnose it.

Regarding HT, Lund et al.²⁷ reported that the prevalence in patients with aortic stenosis increased with increasing BMI, being of 63% in their obesity group. We found a global prevalence of 68.4%, and 83% in the obesity group. The difference with Lund's study is that

Table 4. Bivariate and multivariate analysis to evaluate the association with LCOS

Variable	Bivariate OR (CI95%)	p	Multivariate OR (CI95%)	p
Female sex	2.57 (1.33-4.96)	0.005	2.07 (0.96-4.45)	0.06
HT	3.02 (1.43-6.35)	0.004	2.08 (0.93-4.66)	0.07
BMI (Kg/m ²)	1.23 (1.12-1.36)	< 0.001	1.21 (1.08-1.35)	< 0.001
Left ventricular mass (grs/m ²)	1.02 (1.00-1.04)	0.03	1.01 (0.99-1.03)	0.31
Labeled valve size	0.81 (0.66-0.99)	0.04	0.84 (0.66-1.07)	0.16

OR: odds ratio; CI: confidence interval; HT: systemic hypertension; BMI: body mass index.

they only included patients with mild-to-moderate aortic stenosis, while in our study all the patients had SAS. However, our study agrees with the Lund's study²⁷ in associating BMI with a higher prevalence of HT in the context of aortic stenosis.

Myocardial hypertrophy is a known risk factor for LCOS²⁸, as HT and SAS have been causes associated with greater hypertrophy, this could predispose to inadequate myocardial preservation. We analyzed whether left ventricular hypertrophy alone was associated with LCOS; however, the multivariate model did not show statistical significance. In another similar study, the authors also did not find that HT was associated with the syndrome¹⁰.

Regarding the size of the implanted prosthesis, the mean in this study was 21.5 ± 1.6 mm, without statistical difference between groups ($p = 0.94$). A method to calculate the prosthesis to be placed, is to use the body surface area m² (BSA m²)²⁹, with this value, investigators³⁰ showed that their group of SAS, had BSA higher than that observed in our population (2.06 vs. 1.77 m², respectively), which can explain the smaller valve size in our population. Finally, we also analyzed the relationship between prosthetic valve size, BMI, and the presence of LCOS using multivariate analysis, and we did not find that valve size was an independent risk factor associated with LCOS. Maganti et al.¹⁰ found that a small size of the prosthesis emerges as a predictor of mortality with OR 1.3; however, it is not a predictor of LCOS as such.

We observed that the patients who developed LCOS had higher mortality at 30-days, which was 16.2% versus 2.4% in the group that did not develop LCOS ($p < 0.02$). The previous studies have associated LCOS with morbidity and mortality¹⁰. Interestingly the Mariscalco's study¹⁸ found that obesity is associated with a low risk of mortality after cardiac surgery. Although this is a large study, which included 13 countries, it has several differences that make it not comparable with our

population: first of all, that study includes patients one decade younger: 59 (18-67) years versus 67 ± 10 (60-74) years, respectively, second, 27% were women, while in our group women comprised 47.1% of the population; in third place, Mariscalco's study included all cardiac surgeries, the vast majority of which were coronary artery bypass surgery, but even lower risk procedures were included, such as right mini-thoracotomy for the mitral valve and trans-AVR, in their logistic regression analysis only Grade 3 obesity was associated as an independent risk factor for mortality following isolated valvular surgery, [OR 1.26 (CI 95% 1.01-1.58) $p < 0.041$], but not only were patients with SAS and AVR as in our group, in fact, valve surgery in general formed a low percentage of the total of their patients. For all the above, the result of supporting the paradox of obesity should be taken with reserve, this may apply to certain groups and ages, as our study which focused on patients with SAS and AVR, the results were different.

Clinical implications

LCOS is a dreaded complication of cardiac surgery, which increases morbidity and mortality. Other factors have been associated to its presentation, but the O/O has been little studied, in fact, there has been controversy between whether or not it is a risk factor. In our SAS group, it turned out to be a predictor for the development of LCOS and we consider that it is of vital importance to recognize them, as a risk factor to be able to use strategies that decrease their incidence, prospective studies will be necessary to confirm these observations.

Conclusion

BMI is a risk factor associated with LCOS in the post-operative period of AVR in patients with SAS,

increasing the risk by 21% for each unit of BMI above 25 kg/m². LCOS is a serious complication that increases the risk of death.

Conflicts of interest

None.

Financing

This research has not received any specific grant from public, commercial, or non-profit agencies.

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

- Nishida K, Otsu K. Inflammation and metabolic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res.* 2017;113:389-98.
- Zlobine I, Gopal K, Ussher JR. Lipotoxicity in obesity and diabetes-related cardiac dysfunction. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1860:1555-68.
- Kenchiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:305-13.
- Loehr LR, Rosamond WD, Poole C, McNeill AM, Chang PP, Folsom AR, et al. Association of multiple anthropometrics of overweight and obesity with incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities study. *Circ Heart Fail.* 2009;2:18-24.
- Larsson SC, Wolk A, Håkansson N, Bäck M. Overall and abdominal obesity and incident aortic valve stenosis: two prospective cohort studies. *Eur Heart J.* 2017;38:2192-7.
- Sengelov M, Cheng S, Biering-Sørensen T, Matsushita K, Konety S, Solomon SD, et al. Ideal cardiovascular health and the prevalence and severity of aortic stenosis in elderly patients. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e007234.
- Mahmod M, Bull S, Suttie JJ, Pal N, Holloway C, Dass S, et al. Myocardial steatosis and left ventricular contractile dysfunction in patients with severe aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6:808-16.
- Kupari M, Turto H, Lommi J. Left ventricular hypertrophy in aortic valve stenosis: preventive or promotive of systolic dysfunction and heart failure? *Eur Heart J.* 2005;26:1790-6.
- Ávila-Vanzzini N, Fritche-Salazar JF, Vázquez-Castro NM, Rivera-Lara P, Pérez-Méndez O, Martínez-Herrera H, et al. Echocardiographic and histologic correlations in patients with severe aortic stenosis: influence of overweight and obesity. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2016;24:303-11.
- Maganti MD, Vivek R, Borger MA, Ivanov J, David TE. Predictor of low cardiac output after isolated aortic valve surgery. *Circulation.* 2005;112:1448-52.
- Ding W, Ji Q, Shi Y, Ma R. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery bypass grafting. *Int Heart J.* 2015;56:144-9.
- Sá MP, Nogueira JR, Ferraz PE, Figueiredo OJ, Cavalcante WC, Cavalcante TC, et al. Risk factors for low cardiac output syndrome after coronary artery bypass grafting surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2012;27:217-23.
- Pan W, Hindler K, Lee VV, Vaughn WK, Collard CD. Obesity in diabetic patients undergoing coronary artery bypass graft surgery is associated with increased postoperative morbidity. *Anesthesiology.* 2006;104:441-7.
- Tolpin DA, Collard CD, Lee VV, Elayda MA, Pan W. Obesity is associated with increased morbidity after coronary artery bypass graft surgery in patients with renal insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138:873-9.
- Lomivorotov VV, Efremov SM, Boboshko VA, Nikolaev DA, Vedernikov PE, Deryagin MN, et al. Prognostic value of nutritional screening tools for patients scheduled for cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;16:612-8.
- Hernández-Leiva E, Dennis R, Isaza D, Umaña JP. Hemoglobin and B-type natriuretic peptide preoperative values but not inflammatory markers, are associated with postoperative morbidity in cardiac surgery: a prospective cohort analytic study. *J Cardiothorac Surg.* 2013;8:170.
- Lomivorotov VV, Efremov SM, Boboshko VA, Leyderman IN, Lomivorotov VN, Cheung AT, et al. Preoperative total lymphocyte count in peripheral blood as a predictor of poor outcome in adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25:975-80.
- Mariscalco G, Wozniak MJ, Dawson AG, Serraino GF, Porter R, Nath M, et al. Body mass index and mortality among adults undergoing cardiac surgery: a nationwide study with a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2017;135:850-63.
- Díaz PP, Olay FG, Hernández RH, Cervantes-Villagrana RD, Presno-Bernal JM, Alcántara GL. Determinación de los intervalos de referencia de biometría hemática en población mexicana. *Rev Mex Patol Clin Med Lab.* 2012;59:243-50.
- Domoto S, Niinami H, Uwabe K, Koike H, Tabata M, Morita K, et al. Comparison of early haemodynamics of 19-mm aortic valve bioprostheses in patients with a small aortic annulus. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;22:19-25.
- Weisel RD, Burns RJ, Baird RJ, Hilton JD, Ivanov J, Mickle DA, et al. Optimal postoperative volume loading. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;85:552-63.
- Lomivorotov VV, Efremov SM, Kirov MY, Fominskiy EV, Karasov AM. Low-cardiac-output syndrome after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31:291-308.
- Hamad MA, van Straten AH, Schönberger JP, ter Woort JF, de Wolf AM, Martens EJ, et al. Preoperative ejection fraction as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: comparison with a matched general population. *J Cardiothorac Surg.* 2010;5:29.
- Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, Gibson PH, McNeilly JD, Jeffrey RR, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide level and early outcome after cardiac surgery: a prospective cohort study. *Br J Anaesth.* 2009;103:647-53.
- Balderas-Muñoz K, Rodríguez-Zanella H, Fritche-Salazar JF, Ávila-Vanzzini N, Juárez Orozco LE, Arias-Godínez JA, et al. Improving risk assessment for post-surgical low cardiac output syndrome in patients without severely reduced ejection fraction undergoing open aortic valve replacement. The role of global longitudinal strain and right ventricular free wall strain. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017;33:1483-9.
- Vela JL, Benítez JC, González M, De la Cal López MA, Pérez RH, Meneses VS, et al. Clinical practice guide for the management of low cardiac output syndrome in the postoperative period of heart surgery. *Med Intensiva.* 2012;36:e1-44.
- Lund BP, Gohlke-Bärwolf C, Cramariuc D, Rossebø AB, Rieck AE, Gerdts E. Effect of obesity on left ventricular mass and systolic function in patients with asymptomatic aortic stenosis (a simvastatin ezetimibe in aortic stenosis [SEAS] substudy). *Am J Cardiol.* 2010;105:1456-60.
- Christenson JT, Simonet F, Schmuzinger M. The impact of arterial hypertension on the results of coronary bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;44:126-31.
- Huntley GD, Thaden JJ, Alsaidi S, Michelena HI, Maleszewski JJ, Edwards WD, et al. Comparative study of bicuspid vs. Tricuspid aortic valve stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19:3-8.
- Bleiziffer S, Eichinger WB, Hettich I, Guenzinger R, Ruzicka D, Bauernschmitt R, et al. Prediction of valve prosthesis-patient mismatch prior to aortic valve replacement: which is the best method? *Heart.* 2007;93:615-20.

The role of left atrial enlargement and age in the prediction of recurrence in embolic strokes of undetermined source

El papel del crecimiento auricular izquierdo y la edad como predictores de recurrencia en infarto cerebral embólicos de origen indeterminado

Beatriz Mendez^{1,2}, Cristina Ramos-Ventura², Carlos Zapata², Carmen Arteaga², Eduardo Soriano-Navarro², Fernando Espinosa-Lira², Rodrigo González-Oscoy², Miguel Barboza^{2,3}, Francisco-Javier Roldán⁴, and Antonio Arauz^{2*}

¹Endovascular Stroke Therapy, National Institute of Neurology and Neurosurgery Manuel Velasco Suárez, Mexico City, Mexico; ²Stroke Clinic, National Institute of Neurology and Neurosurgery Manuel Velasco Suárez, Mexico City, Mexico; ³Department of Neurology, School of Medicine, University of Costa Rica, San José, Costa Rica; ⁴Ecocardiography Unit, National Institute of Cardiology Ignacio Chavez, Mexico City, Mexico

Abstract

Objectives: Left atrial disease is an independent risk factor for ischemic stroke and can be used to predict atrial fibrillation (AF). We examine whether left atrial enlargement (LAE) could predict stroke recurrence in patients with embolic stroke of undetermined source (ESUS). **Materials and methods:** Sixty-four patients with a confirmed diagnosis of ESUS were followed for a median of 22 months. Clinical data and echocardiogram findings were recorded. The echocardiogram interpretation was performed centrally and blindly. The Brown ESUS – AF score was used to categorize patients into high (human resource planning [HRP]: score > 2) and low-risk patients (non-HRP: score 0-1). Stroke recurrence was the primary outcome. **Results:** The median age was 62 years (range: 22-85 years); and 33 (51.6%) were men. The median initial NIHSS score was three points (range: 0-27). Twelve (18.8%) patients were categorized as HRP. We found a significant tendency toward recurrence among HRP versus non-HRP patients. Three (25%) HRP versus 2 (3.8%) non-HRP experienced recurrence (OR: 8.3 95% CI 1.2-57; $p=0.042$); this association was related to severe atrial dilatation (OR: 14.5 95% CI 0.78-277, $p = 0.02$) and age > 75 years (OR: 12.7 95% CI 1.7-92.2, $p = 0.03$). We found no differences in recurrence in a univariate analysis. **Conclusions:** Patients with severe LAE who are 75 years old or older have a significant tendency to experience stroke recurrence.

Key words: Left atrial enlargement. Stroke recurrence. Embolic stroke of undetermined source. Ischemic stroke.

Resumen

Objetivos: La patología atrial izquierda es factor de riesgo independiente para infarto cerebral y puede utilizarse para predecir fibrilación auricular. Examinamos si el crecimiento auricular izquierdo puede predecir recurrencia en pacientes con infarto embólico de origen indeterminado (ESUS). **Materiales y métodos:** Sesenta y cuatro pacientes con diagnóstico confirmado de ESUS fueron seguidos por una mediana de seguimiento de 22 meses. Registramos los datos clínicos y ecocardiográficos.

Correspondence:

*Antonio Arauz
E-mail: antonio.arauz@prodigy.net.mx
1405-9940 / © 2020 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Date of reception: 04-05-2020

Date of acceptance: 30-06-2020

DOI: 10.24875/ACM.20000202

Available online: 23-12-2020

Arch Cardiol Mex. 2020;90(4):498-502

www.archivoscardiologia.com

La interpretación ecocardiográfica fue centralizada y cegada. La escala de Brown ESUS – AF fue utilizada para categorizar a los pacientes en riesgo alto (HRP puntaje > 2) y bajo riesgo (no-HRP: puntaje 0-1). El desenlace primario fue recurrencia de infarto cerebral. **Resultados:** Mediana de edad fue de 62 años (rango: 22-85 años); 33 (51.6%) fueron hombres. La mediana inicial de la escala de NIHSS fue de 3 puntos (rango de 0 a 27). 12 (18.8%) pacientes fueron de alto riesgo (HRP) y 52 (81.3%) de bajo riesgo (non-HRP). El grupo HRP mostró tendencia significativa hacia mayor recurrencia. Tres (25%) HRP versus 2 (3.8%) no-HRP experimentaron recurrencia (OR: 8.3 IC 95% 1.2-57; $p = 0.042$); esta asociación se relacionó con dilatación auricular severa (OR: 14.5 IC 95% 0.78-277, $p = 0.02$) y edad > 75 años (OR: 12.7 IC 95% 1.7-92.2, $p = 0.03$). En el análisis multivariado, no encontramos significativas. **Conclusiones:** El crecimiento auricular izquierdo severo y la edad mayor de 75 años mostraron tendencia significativa a recurrencia de infarto cerebral.

Palabras clave: Crecimiento auricular izquierdo. Recurrencia. Embolic stroke of undetermined source. Infarto cerebral.

Introduction

Cryptogenic stroke accounts for approximately 30% of all ischemic strokes¹. Recently, atrial cardiopathy has been shown to be associated with ischemic stroke, particularly those of embolic subtypes^{2,3}.

Several studies suggest that not only atrial fibrillation (AF) but also left atrial diameter and other markers of atrial cardiopathy may be implicated in the pathogenesis of cryptogenic stroke⁴. Left atrial enlargement (LAE) has been shown to be associated with incident AF and incident ischemic stroke risk after adjusting for several confounders, including AF. An analysis of NOMASS⁵ showed that moderate to severe LAE is an independent predictor of recurrent stroke risk and is particularly related to embolism (adjusted HR 2.38 95% CI 1.03-7.81). Some studies suggest a mechanistic relationship between LAE and ischemic stroke.

Recently, several scores have been proposed to easily and cost-effectively predict paroxysmal AF on outpatient cardiac monitoring after an Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS)^{6,7}. For instance, the Brown ESUS – AF score incorporates moderate – severe LAE and age to assign a score from 0 to 4 with an area under the curve of 0.725 to predict paroxysmal AF⁷. This score still needs to be externally validated.

We sought to examine LAE and age and its relationship with recurrence and AF development in patients with ESUS using the Brown ESUS – AF score.

Materials and methods

ESUS cohort

We analyzed data from 64 patients with confirmed diagnoses of ESUS treated in our hospital from November 2015 to March 2018. We used patient data prospectively included in our stroke database. Our registry includes consecutive outpatients with an acute first-ever

confirmed ischemic stroke admitted to the stroke clinic in Mexico City. Every patient in our clinic undergoes a thorough evaluation in search of stroke etiology that comprises brain magnetic resonance imaging (MRI), duplex ultrasound of the neck, transcranial Doppler, and/or computed tomography (CT) angiography of the head and neck arteries, 24-h Holter monitoring, and transthoracic echocardiogram (TE). This study was approved by the local Research and Ethics Committee.

We included patients 18 years old or older with confirmed ischemic stroke by CT or MRI who fulfilled the ESUS criteria⁸. Patients with any identifiable cause of stroke or in whom initial assessments had not been completed were excluded from the study. The diagnosis of ESUS was made according to the ESUS criteria proposed by Hart et al. (1). Ischemic stroke detected by CT or MRI that is not lacunar; (2) absence of extracranial or intracranial atherosclerosis causing $\geq 50\%$ luminal stenosis in arteries supplying the area of ischemia; (3) no major risk cardioembolic source of embolism and; (4) no other specific cause of stroke identified⁸. Every patient underwent a comprehensive clinical investigation in search of stroke etiology, including neuroimaging, either CT or MRI, intracranial and extracranial vessel imaging, TE, and 24-h Holter monitoring.

Echocardiogram

In all cases, the TE conducted during the index event was evaluated and interpreted by the same certified cardiologist. The left atrial diameter was determined by the auricular area. All measurements were interpreted and recorded on the printed report by the cardiologist using the classification of mild, moderate, or severe LAE according to established parameters⁹.

Patients were categorized into a high (human resource planning [HRP]) or low-risk (non-HRP) group based on their Brown ESUS – AF score (Table 1). Patients were given a score from 0 to 4 according to their

Table 1. The Brown embolic stroke of undetermined source – atrial fibrillation score

Variable	Score
Age	
– 18-64 years	0 points
– 65-74 years	+1 points
– ≥ 75 years	+2 points
Left atrial enlargement	
– Mild	0
– Moderate - severe	+2

age and LAE. The score is composed of two items. The first is age: patients under 64 years of age score 0 points, patients aged 65-74 years score 1 point, and patients over 75 years old score 2 points. The second variable is LAE: patients with mild LAE score 0 points, and patients with moderate-severe LAE score 2 points. [Table 1](#) shows how the score is composed.

Patients who scored > 2 were considered HRP. The HRP group was re-evaluated with a new 24-h Holter monitoring in a period of time of 6 months between the first scanning and the second to identify incident AF.

During follow-up, we evaluated stroke recurrence or death. Recurrence was defined as any recurrent stroke occurring during follow-up in any vascular territory, including TIA. Functional outcome was evaluated with the modified ranking scale (mRs); good functional outcome was defined as mRs > 2.

Statistical analysis

The statistical analysis was conducted using SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 23.0, IBM Inc., Armonk, NY). Demographic variables and risk factors for stroke were included in the study. Values for continuous variables were expressed according to their pattern of normality, as evaluated by the Shapiro–Wilk test. Variables that were normally distributed were expressed as the mean and SD, while variables that were not normally distributed were expressed as the median and IQ ranges. Categorical nominal variables were expressed as whole numbers and percentages. Association analysis was performed using Student's t-test or Mann–Whitney Wilcoxon.

A univariate analysis of the independent variables (LAE and age over 65 years) was conducted, with the addition of covariates (sex, hypertension, diabetes, and dyslipidemia), to examine the relationship to appearance

of AF and recurrence using a Chi-Square or Fisher's statistic accordingly, respectively. A multivariate regression analysis was performed in search of further associations with respect to the variables of interest.

Results

We identified 228 consecutive stroke patients in our clinic's database from November 2015 to March 2018. Sixty-four (28%) were diagnosed with ESUS. Thirty-three (51.6%) were men. The median age was 62 years (range: 22-85 years). Nineteen patients (29.7%) were under 50 years of age. The median initial NIHSS score was 3 points (range: 0-27). Forty patients (77%) had good clinical outcomes (mRs ≤ 2). There was a significant difference in the number of female patients in the HRP group versus non-HRP group. These patients were followed up for a period of time with a median of 20 months (Range of 4-39 months). [Table 2](#) describes the baseline characteristics.

Twelve patients (18.8%) were categorized as HRP, while 52 (81.3%) were non-HRP. In the non-HRP group, 34 patients (53%) had a Brown ESUS – AF score of 0, and 18 (28%) had a score of 1. For the HRP group, seven patients (10.9%) scored 3 points, 2 (3.1%) scored 2 points, and 3 patients (4.6%) scored the maximum score of 4 points. [Table 3](#) shows the complete distribution of the scores.

There were two deaths during follow-up in the HRP group versus 0 in the non-HRP (16.6% vs. 0%, $p \leq 0.001$); one of these deaths was recurrence related, while the other was due to systemic complications of sepsis 18 months after the index event. The remaining ten patients were re-evaluated with a new 24-h Holter monitoring, but we did not document AF in any of these cases.

We found a significant tendency toward recurrence among HRP vs. non-HRP, 3 (25%) versus 2 (3.8%) (OR: 8.3 95% CI 1.2-57, $p = 0.042$). A univariate analysis was performed on the variables that could have been associated with recurrence. No significant difference was found for history of arterial hypertension ($p = 0.341$), diabetes mellitus ($p = 0.629$), tobacco use ($p = 0.709$), ischemic heart disease ($p = 0.769$), or hypercholesterolemia ($p = 0.454$). Looking at the variables of interest, age and LAE, only severe atrial enlargement (OR: 14.5; 95% CI 0.78-277, $p = 0.02$) and age 75 years (OR: 12.7; 95% CI 1.7-92.2, $p = 0.03$) showed an association with recurrence. A multivariate regression was performed, but no association was found.

Table 2. Baseline characteristics

Variable	High-risk n = 12 (18.8%)	Low-risk n = 52 (81.3%)	Total n = 64 (100%)	p value
Demographics				
Age				
65	1 (8.3%)	35 (65.4%)	36 (54.7%)	0.001
65-74	2 (16.7%)	18 (34.6%)	20 (31.3%)	0.312
75	9 (75%)	0 (0.0%)	0 (14.5%)	0.000
Female	10 (83.3%)	21 (40.4%)	31 (48%)	0.007
Clinical				
HTN	9 (75%)	32 (61.5%)	41 (64.1%)	0.357
Diabetes Mellitus	2 (16.7%)	17 (33.3%)	19 (30.2%)	0.258
Tobacco	2 (16.7%)	18 (34.6%)	20 (31.3%)	0.427
Dyslipidemia	1 (8.3%)	5 (9.6%)	6 (9.4%)	0.891
Cardiopathy	1 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	0.628
Clinical course				
NIHSS (range)	2.5 (0-18)	3.5 (0-27)		0.464
mRs 2 discharge	11 (91.4%)	41 (78.4%)	52 (82.5%)	0.355
mRs 2-3 months	11 (91.4%)	41 (78.4%)	52 (82.5%)	0.355
mRs 2-6 months	11 (91.4%)	43 (79.6%)	54 (85.7%)	0.513

HTN: hypertension; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; mRs: modified rankin scale.

Table 3. Left atrial enlargement, age, and corresponding brown embolic stroke of undetermined source – atrial fibrillation score

Variable	n (%)	Brown score
Left atrial enlargement		
Absent	46 (72)	+0
Mild	12 (19)	+0
Moderate	4 (6)	+2
Severe	2 (3)	+2
Age (years)		
65	35 (54)	+0
65-74	20 (31)	+1
75	9 (14)	+2

Discussion

Patients with ESUS represent a heterogeneous group with a high probability of their stroke having a cardiac embolic source and a higher risk of stroke recurrence^{3,10}. In a recent population-based study, LAE has been shown to be associated with incident AF and incident ischemic stroke^{5,11}. Our findings reinforce the argument that LAE should be considered a risk factor for recurrent ischemic stroke and suggest that left atrial thromboembolism can occur independently of documentation of AF¹².

The baseline characteristics of our cohort are compatible with those reported in the literature; ESUS patients tend to be younger and have less severe

strokes^{3,13,14}. Nevertheless, we observed that women are at higher risk (OR: 7.3 95% CI 1.4-37.1, $p = 0.007$), a finding that correlates with other prognostic scales such as CHA₂ DS₂ -VASC, in which female sex confers risk of recurrence¹⁵.

A significant tendency was found between HRP and stroke recurrence compared with non-HRP (OR: 8.3 95% CI 1.2-57, $p=0.042$); this relationship was conditioned by age > 75 years and severe atrial dilation as demonstrated in the univariate analysis. Although our patients may have presented subclinical AF, the important aspect of our findings is that the risk of recurrence can be predicted with documentation of LAE on a conventional echo. Therefore, we did not find a relation between LAE, age, and AF development, which can be readily explained by our AF monitoring strategy, which was only a 24-h Holter monitor, known to have a low diagnostic yield for paroxysmal AF². Subclinical AF is suggested to play an important role in ESUS pathogenesis, and proper screening for AF in these patients is mandatory¹⁶. Unfortunately, the reality for most countries in Latin America is that prolonged monitoring, external, or implantable, is very scarce, so searching for better strategies to further select patients who would benefit the most from more strict follow-up protocols is essential. Patients with LAE have been shown to have reduced left atrial contractility, leading to reductions in left atrial volume and kinetic energy. The resultant dysfunctional left atrium leads to atrial thromboembolism.

Furthermore, LAE can promote stasis, endothelial dysfunction, and thrombus formation¹⁷. In addition, patients with LAE are more likely to have well-known stroke risk factors, which possibly increased their risk of developing stroke.

Our findings suggest that the detection of LAE in patients with ESUS allows the identification of patients at high risk of recurrence in which some pharmacological therapies could be beneficial. In a subanalysis of ESUS NAVIGATE patients with ESUS and enlarged left atrium, there was a lower recurrence rate in the rivaroxaban group, though these results must be taken with caution since they are a positive subgroup in an overall negative trial; however, they show some promising evidence that better-selected ESUS patients may indeed benefit from anticoagulants¹⁸.

This study was not intended to function as an external validation for the Brown Score since we do not have the option at our center to place our patients on prolonged cardiac monitoring. The score is simple to apply, and it does not require any additional evaluation beyond the standard etiology screening. Better strategies for AF detection that is both feasible and cost effective need to be structured for this group of patients. LAE could be a valuable biomarker to select patients with high risk of stroke recurrence, and further studies need to be performed to fully assess this suggestion. Some limitations of our study must be recognized. First, the small number of patients included is a limitation, considering that this is a selected group of patients with specific ESUS criteria in which no other probable cause of IC was demonstrated. A second limitation is that our sample came from a single neurological center.

Conclusion

Our findings suggest that patients with severe LAE who are 75 years old or older have a significant tendency to experience stroke recurrence.

Conflicts of interest

The investigators of this study confirm that there are no conflicts of interest to disclose.

Funding

All the expenses generated in this study were financed by the research fund of the Stroke Clinic of the National Institute of Neurology and Neurosurgery Manuel Velasco

Suaárez which is a fund private, independent, and governed by the regulations of the same institute.

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

1. Saver JL. Cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2016;374:2065-74.
2. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014;370:2478-86.
3. Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ. Embolic stroke of undetermined source: a systematic review and clinical update. *Stroke*. 2017;48:867-72.
4. Sebasigari D, Merkler A, Guo Y, Gialdini G, Kummer B, Hemendinger M, et al. Biomarkers of atrial cardiopathy and atrial fibrillation detection on mobile outpatient continuous telemetry after embolic stroke of undetermined source. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26:1249-53.
5. Yaghi S, Moon YP, Mora-McLaughlin C, Willey JZ, Cheung K, Di Tullio R, et al. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 2015. p. 1488-93.
6. Grond M, Toenges G. Development and validation of a score to detect paroxysmal atrial fibrillation after stroke. *Neurology*. 2019;92:e115-24.
7. Ricci B, Chang AD, Hemendinger M, Dakay K, Cutting S, Burton T, et al. A simple score that predicts paroxysmal atrial fibrillation on outpatient cardiac monitoring after embolic stroke of unknown source. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27:1692-6.
8. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014;13:429-38.
9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzal 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.e14.
10. Ntaios G, Vemmos K, Lip GY, Koroboki E, Manios E, Vemmou A, et al. Risk stratification for recurrence and mortality in embolic stroke of undetermined source. *Stroke*. 2016;47:2278-85.
11. Woz B. Changes in left atrial size in patients with persistent atrial fibrillation: a prospective echocardiographic study with a 5-year follow-up period. *Int J Cardiol*. 2005;101:47-52.
12. Yaghi S, Kamel H, Elkind MS. Atrial cardiopathy: a mechanism of cryptogenic stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017;15:591-9.
13. Diener HC, Bernstein R, Hart R. Secondary stroke prevention in cryptogenic stroke and embolic stroke of undetermined source (ESUS). *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17:17-21.
14. Arauz A, Morelos E, Colín J, Roldán J, Barboza MA. Comparison of functional outcome and stroke recurrence in patients with embolic stroke of undetermined source (ESUS) vs. Cardioembolic stroke patients. *PLoS One*. 2016;11:1-9.
15. Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137:263-72.
16. Tomita H, Sasaki S, Hagii J, Metoki N. Covert atrial fibrillation and atrial high-rate episodes as a potential cause of embolic strokes of undetermined source: their detection and possible management strategy. *J Cardiol*. 2018;72:1-9.
17. Goyal SB, Spodick DH, Worcester F. Electromechanical dysfunction of the left atrium associated with interatrial block. *Am Heart J*. 2001;142:823-7.
18. Healey JS, Gladstone DJ, Swaminathan B, Eckstein J, Mundt H, Epstein AE, et al. Recurrent stroke with rivaroxaban compared with aspirin according to predictors of atrial fibrillation secondary analysis of the NAVIGATE ESUS randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2019;76:764-73.

Síndrome cardiorrenal: aspectos clínicos y ecocardiográficos

Cardiorenal syndrome: Clinical and echocardiographic aspects

Paola Alprecht-Quiroz¹, Byron Zúñiga-Pineda^{2,3,4}, Joffre J. Lara-Terán³, Silvia V. Cáceres-Vinueza⁴ y Yan C. Duarte-Vera^{4,5,6*}

¹Departamento de Medicina Interna, Hospital Luis Vernaza, Guayaquil; ²Servicio de Nefrología, Hospital Luis Vernaza, Guayaquil; ³Servicio de Cardiología, Hospital Juan Tanca Marengo, Guayaquil; ⁴Facultad de Ciencia Médicas, Universidad de Guayaquil, Guayaquil; ⁵Servicio de Cardiología, Hospital General Luis Vernaza, Guayaquil; ⁶Departamento de Investigación y Docencia, Sociedad Ecuatoriana de Cardiología, Núcleo Guayas, Ecuador

Resumen

El síndrome cardiorrenal (SCR) es un trastorno en el que intervienen el corazón y los riñones, interactuando y produciendo una disfunción entre ellos en forma aguda o crónica. Existen diferentes fenotipos clínicos bien identificados como «desórdenes del corazón y riñón en los que la disfunción aguda o crónica en un órgano induce la disfunción aguda o crónica del otro». La alta incidencia de morbimortalidad cardiovascular presente en los pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT), en especial la insuficiencia cardíaca (IC), origina inicialmente una lesión miocárdica que conlleva remodelamiento ventricular, lo cual induce a la activación de mecanismos compensadores, entre los cuales el riñón es pieza fundamental, ya que regula la homeostasis hidroelectrolítica y así el volumen circulante, siendo esto en la etapa dialítica más evidente. Los cambios funcionales y anatómicos cardiovasculares que se producen en estos pacientes son muy prevalentes e incluyen las interacciones hemodinámicas del corazón y los riñones en la insuficiencia cardíaca, y el impacto de la enfermedad aterosclerótica en ambos sistemas de órganos. También describimos estrategias diagnósticas y terapéuticas aplicables al síndrome cardiorrenal, que determinan la importancia de la ecocardiografía como modelo de diagnóstico útil. Finalmente, se analizan las posibilidades de tratamiento y la remisión de las alteraciones funcionales cardíacas con el trasplante renal en los pacientes con ERCT.

Palabras clave: Síndrome cardiorrenal. Trasplante renal. Aspectos ecocardiográficos. Función sistólica. Función diastólica. Hipertrofia ventricular izquierda.

Abstract

Cardiorenal syndrome (CRS) is a disorder in which the heart and kidneys are involved, interacting and producing a dysfunction between them in an acute or chronic way. There are different clinical phenotypes well identified as "heart and kidney disorders in which acute or chronic dysfunction in one organ induces acute or chronic dysfunction in the other". The high incidence of cardiovascular morbimortality in patients with chronic terminal kidney disease (CKD), especially heart failure (HF), initially causes a myocardial lesion that leads to ventricular remodeling, which induces the activation of compensatory mechanisms, among which the kidney is a fundamental part since it regulates the hydroelectrolytic homeostasis and thus the

Correspondencia:

*Yan C. Duarte-Vera

E-mail: yancarlos_duartevera@yahoo.es

Fecha de recepción: 24-02-2020

Fecha de aceptación: 21-08-2020

DOI: 10.24875/ACM.20000087

Disponible en internet: 23-12-2020

Arch Cardiol Mex. 2020;90(4):503-510

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2020 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/>).

circulating volume, being this in the dialytic stage more evident. The functional and anatomical changes at cardiovascular level that occur in these patients are very prevalent, and include hemodynamic interactions of the heart and kidneys in heart failure and the impact of atherosclerotic disease in both organ systems. We also describe diagnostic and therapeutic strategies applicable to cardiorenal syndrome, which determine the importance of echocardiography as a useful diagnostic model. Finally, we analyze the possibilities of treatment and remission of cardiac functional alterations with renal transplantation in patients with T-CKD.

Key words: Cardiorenal syndrome. Kidney transplant. Echocardiographic aspects. Systolic function. Diastolic function. Left ventricular hypertrophy.

Introducción

La enfermedad cardíaca en toda su evolución es una complicación frecuente de la enfermedad renal crónica avanzada o terminal (ERCT), especialmente cuando interacciona con la insuficiencia cardíaca (IC), siendo la principal causa de muerte en pacientes con terapia de reemplazo renal¹. Las alteraciones en la morfología y función cardíaca son muy comunes en los individuos con insuficiencia renal crónica, principalmente en aquellos que se encuentran en diálisis^{2,3}. Hay suficiente evidencia que demuestra una regresión de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y mejoría de la función ventricular después de un trasplante renal (TR) exitoso, constituyéndose en la mejor alternativa terapéutica en el tratamiento de la ERCT, mejorando significativamente la calidad y expectativa de vida del enfermo renal en comparación con la terapia sustitutiva⁴. La evaluación ecocardiográfica es una herramienta fundamental en la valoración, diagnóstico y pronóstico de los pacientes con insuficiencia renal crónica, ya que es un estudio no invasivo, utilizado para evaluar la estructura y función del corazón⁵.

Síndrome cardiorrenal

El síndrome cardiorrenal (SCR) se caracteriza por un alto grado de interacciones entre el corazón y el riñón^{6,7}. Es un estado de desregulación avanzada entre el corazón y el riñón⁸, que involucra la afectación de ambos órganos sistémicos⁹ debido a una disfunción aguda o crónica de uno de los órganos que induce la disfunción del otro¹⁰, para lo cual se verán alteradas sus funciones fisiológicas en la relación corazón-riñón, donde cualquiera de los dos órganos utilizará un mecanismo de compensación que tendrá una repercusión importante en el otro órgano¹¹.

La definición de este síndrome tiene tres características propias que nos hacen entenderlo:

- Relevancia igualitaria entre ambos órganos, ya que muchas veces no queda claro dónde inició el daño.

- La disfunción puede ser aguda o crónica, funcional o estructural.

- El SCR tiene una interacción bidireccional¹².

Estas características conducen a un círculo vicioso que se traduce en la descompensación de todo el sistema circulatorio¹³. Existe una estrecha comunicación entre el corazón y los riñones a través de varias vías que incluyen la presión de perfusión renal, la presión de llenado cardíaco y la actividad neurohormonal, en particular del sistema nervioso simpático, del sistema renina-angiotensina-aldosterona y de los péptidos natriuréticos¹⁴.

Basándonos en este concepto, la ERC produce cambios estructurales y funcionales del corazón como: la dilatación del ventrículo izquierdo (VI), la disfunción sistólica y diastólica del VI, y la HVI, siendo este última el cambio más comúnmente observado en los pacientes con ERC¹⁵. La HVI es el resultado de múltiples factores: la hipertensión arterial, la sobrecarga de volumen, el medio urémico crónico y los cambios inflamatorios, metabólicos y hormonales.

Esto se agrupó en cinco subtipos según la agudeza de la enfermedad y la afectación secuencial de los órganos, que se describen en la figura 17-16. Los objetivos de esta definición consensuada de SCR fueron facilitar la caracterización confiable de la presentación clínica de la desregulación cardiorrenal con fines diagnósticos y terapéuticos, y racionalizar los criterios de inclusión en los estudios epidemiológicos, para identificar poblaciones objetivo de tratamiento y desarrollar nuevas herramientas de diagnóstico para el diagnóstico y manejo del SRC¹⁶.

Eventos cardiovasculares en la enfermedad renal crónica

Los principales eventos cardiovasculares representan casi el 50% de las causas de muerte en los pacientes con ERC. Se estima que la mortalidad cardiovascular es dos veces superior en sujetos con ERC etapa 3 (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] entre 30 y 60 ml/min) y tres veces superior en etapa 4 (TFGe entre

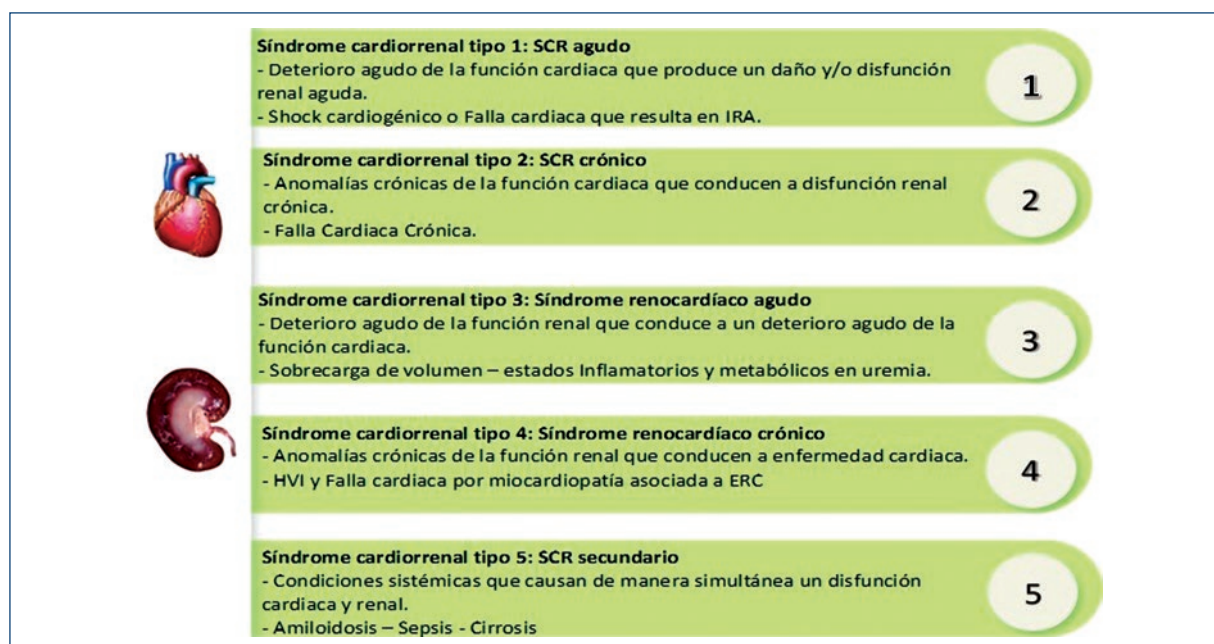


Figura 1. Clasificación del síndrome cardiorrenal (*adaptada de Pereira-Rodríguez, et al., 2017⁷ y Rangaswami, et al., 2019¹⁶*). SCR: síndrome cardiorrenal; IRA: insuficiencia renal aguda; ERC: enfermedad renal crónica; HVI: hipertrofia ventricular izquierda.

15 y 30 ml/min), en comparación con la población con función renal normal. Sin embargo, los pacientes en cualquier estadio del 1 al 4 presentan menor grado de compromiso cardiovascular comparado con los pacientes en diálisis. Los pacientes en estadio 5 que no se encuentran en terapia sustitutiva renal presentaron una tasa de mortalidad similar a aquellos en diálisis¹⁷.

La prevalencia de HVI se estima en entre el 16 y el 31% en individuos con TFGe > 30 ml/min; aumenta al 60-75% antes de comenzar la terapia de reemplazo renal y se eleva al 90% después del inicio de la diálisis¹⁸. La prevalencia de la disfunción sistólica del VI varía entre el 15% en pacientes que inician el tratamiento de hemodiálisis y el 18% para los que llevan tratamiento dialítico regular, y puede llegar al 28% en los evaluados para trasplante¹⁹. En la [figura 2](#) se muestra la relación entre IC e insuficiencia renal crónica.

Cardiomiopatía urémica

La remodelación miocárdica que ocurre en la enfermedad cardiovascular del paciente renal crónico, también llamada cardiomiopatía urémica, es predominantemente secundaria a la sobrecarga de volumen y presión ([Fig. 3](#)). Existe una gran diferencia entre la supervivencia de la población general y la supervivencia de los pacientes

con insuficiencia renal terminal (IRT), debido a la acumulación de patología cardíaca y vascular. En el estudio epidemiológico de Foley, del 5 al 12% de los individuos de la población general tenían cardiopatía coronaria y el 20% tenían HVI ecográfica; en cambio, de los pacientes con IRT que están comenzando la diálisis, el 40% tenían cardiopatía coronaria y el 75%, o incluso más, tenían HVI²⁰. El hecho de que estas cifras se hayan obtenido al inicio del programa de diálisis da cuenta de la importancia de lo que sucede antes de que el paciente logre acceder a este procedimiento.

Dentro de los cambios estructurales se ha observado HVI de predominio concéntrica y alteraciones valvulares como calcificación de la válvula aortica y mitral. Con respecto a los cambios en la función ventricular, la ecocardiografía sugiere mayor disfunción diastólica (50%) que sistólica (20%) en los pacientes en diálisis²¹. La disfunción diastólica se debe a una relajación ventricular alterada y una distensibilidad reducida secundaria a la fibrosis intersticial del miocardio.

La HVI es la alteración miocárdica predominantemente específica de la cardiopatía urémica³ y se debe a la sobrecarga de presión del VI secundaria al aumento de la resistencia arterial sistémica, a la elevación de la presión arterial y reducción de la distensibilidad de los grandes vasos debido a la calcificación aórtica, que

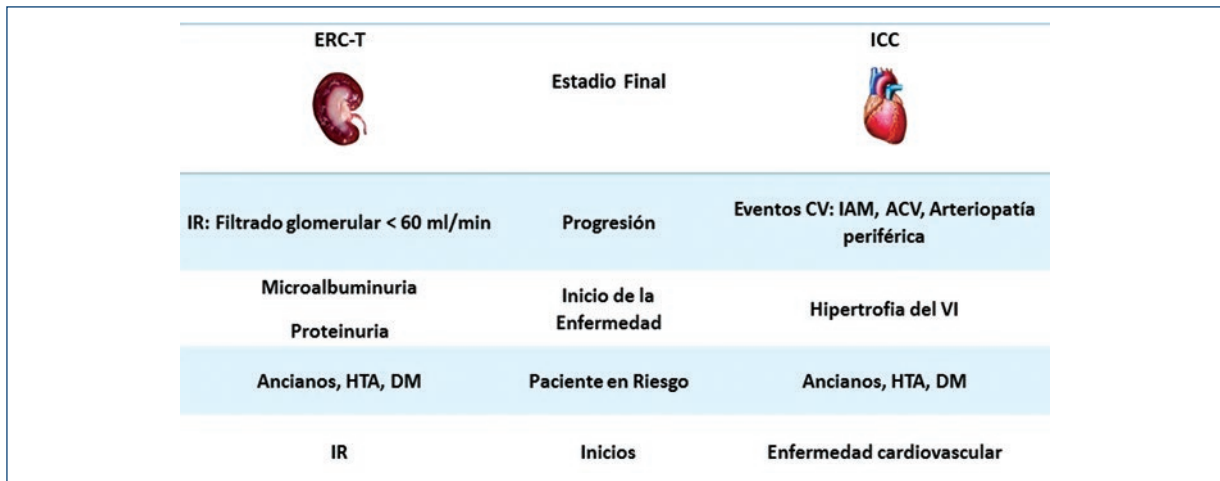


Figura 2. Relación entre insuficiencia cardíaca e *insuficiencia renal crónica* (adaptada de Pereira-Rodríguez, et al., 2017⁷). IR: insuficiencia renal; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes *mellitus*; ERC-T: enfermedad renal crónica terminal; VI: ventrículo izquierdo; CV: cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; ACV: ataque cerebrovascular; ICC: insuficiencia cardíaca crónica.

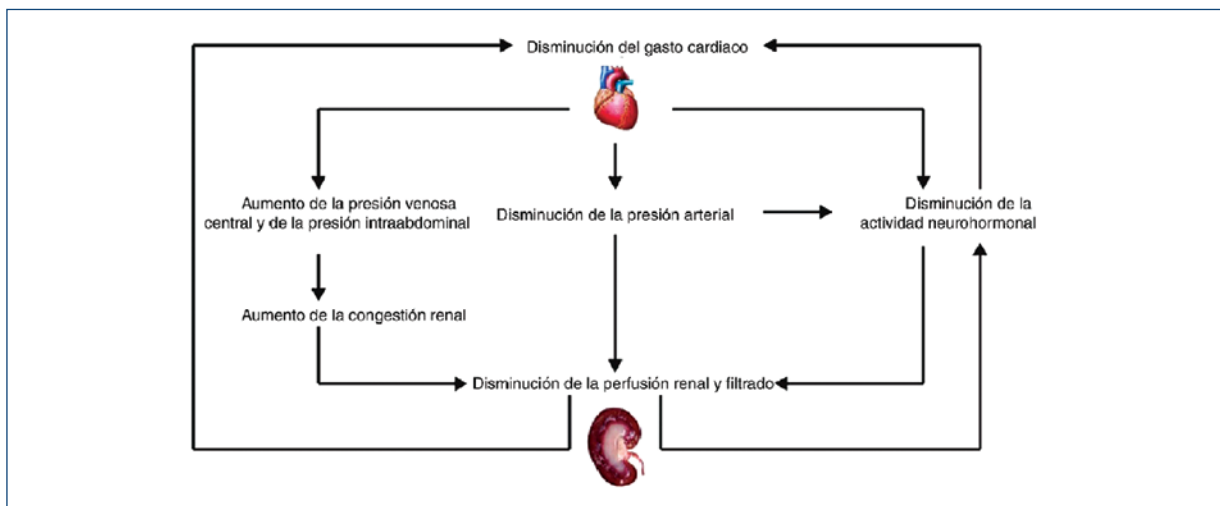


Figura 3. Efecto de la insuficiencia cardíaca en la función renal.

es típica en los pacientes con ERC; todos estos factores dan como resultado el engrosamiento de las células miocárdicas y la remodelación concéntrica del VI junto con la activación del sistema renina-angiotensina intracardiaco, este induce a la hiperaldosteronemia, la cual promueve la fibrosis cardíaca por medio de señales que inducen la producción de factores de crecimiento profibróticos, el círculo vicioso de la remodelación miocárdica³⁻²².

La hipertrofia miocárdica induce a la apoptosis celular y activa vías metabólicas capaces de incrementar

la producción de matriz extracelular hasta llegar a la fibrosis. La fibrosis conduce a un deterioro progresivo de la contractilidad de la pared miocárdica, disfunción sistólica y diastólica, miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Estos cambios de la estructura del corazón conducen a alteraciones de la electrofisiología cardíaca y por lo tanto al desarrollo de arritmias¹⁷.

La HVI es altamente predictiva de morbilidad y mortalidad cardiovascular, además de ser muy frecuente entre los pacientes con ERC, siendo en esta población

secundaria a múltiples factores como la hipertensión arterial, el exceso de volumen, el ambiente urémico y los distintos cambios inflamatorios, metabólicos y hormonales.

La afectación cardiovascular está presente en alrededor del 80% de los pacientes en hemodiálisis¹⁶ y el 75% de los pacientes que inician diálisis tienen HVI. El presente estudio observó que el 84.7% de los pacientes desarrollaron HVI severa con tres o más años de diálisis²⁰.

En lo que respecta a la disfunción diastólica, esta es frecuente en los enfermos renales crónicos como resultado de la HVI y de la fibrosis cardíaca. Del mismo modo, la función diastólica también se ha demostrado que mejora después del trasplante^{23,24}.

La sobrecarga de volumen secundaria al *shunt* arteriovenoso de la diálisis, la sobrecarga de sal y agua, la anemia, la enfermedad isquémica coronaria, la hipertensión y la hipoalbuminemia resultan en el alargamiento de células miocárdicas y remodelación excéntrica o asimétrica del VI o la dilatación de este³.

Trasplante renal, la alternativa terapéutica

En la actualidad los tratamientos disponibles para el manejo de la ERCT incluyen la diálisis y el trasplante renal (TR). Las modalidades de diálisis incluyen la hemodiálisis y la diálisis peritoneal, que incluyen diálisis peritoneal ambulatoria crónica y diálisis peritoneal automatizada. La selección de la modalidad de diálisis estará influenciada por un sinnúmero de consideraciones a tomar en cuenta, como: disponibilidad y conveniencia, comorbilidades, estado socioeconómico, situación del hogar del paciente y la capacidad para tolerar cambios de volumen²⁵.

El TR es el tratamiento de elección para pacientes con ERCT, resultando en una mejor cantidad y calidad de vida, y en menor costo para el sistema de salud que la diálisis a largo plazo^{26,27}. La IC es una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con ERCT, con una prevalencia reportada entre pacientes en diálisis de 12 a 36 veces la de población general²⁸⁻³⁰. En un estudio de cohorte histórico con más de 1,900 pacientes inscritos en el Sistema de Datos Renales de EE.UU. (Estudio de morbilidad y mortalidad de diálisis WAVE 2) la incidencia de IC fue de 71 por 1,000 personas-año, y la mortalidad asociada a tres años después de la IC fue del 83%³¹. De Mattos, et al.³² demostraron una fuerte correlación entre la fracción de eyección (FE) reducida y la mortalidad en una población seleccionada para TR lista de espera tal que cada

aumento de 1 punto en la FEVI se asoció con una disminución del 2.5% en la mortalidad ajustada por riesgo. Varios estudios han demostrado que el TR es el mejor tratamiento para los pacientes con ERCT en términos de aumento de la tasa de supervivencia, reducción de complicaciones y mejora de la calidad de vida.

El TR debe ser discutido con todos los pacientes con enfermedad crónica progresiva e irreversible. Los pacientes que estén interesados y que no tengan contraindicaciones deben ser referidos a un programa de trasplante cuando la TFGe está por debajo de 30 ml/min/1.73 m². Debido a que los pacientes con ERCT tienen muchas comorbilidades es importante que sean evaluados cuidadosamente con el fin de detectar enfermedades coexistentes que pondrían en riesgo el manejo perioperatorio y la supervivencia posterior al trasplante.

Una revisión sistemática de 110 estudios que incluyeron 1,961,904 pacientes con insuficiencia renal, el TR se asoció con menor riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares, así como mejor calidad de vida comparado con el tratamiento de diálisis crónica. Los resultados fueron consistentes para las diferentes modalidades de diálisis, para el trasplante tanto de donante vivo como cadavérico y entre países con diferentes sistemas de atención de salud³³.

En el 2016 un trabajo realizado en Corea en un periodo de cuatro años demostró que aquellos pacientes en diálisis que se sometieron a TR mostraron una mejoría significativa de la supervivencia global y resultados cardiovasculares en comparación con los que permanecieron en diálisis³⁴.

Incluso un estudio realizado por Santos, et al. reporta que los pacientes con ERC de causas no comunes, como síndrome urémico hemolítico o glomerulonefritis, tuvieron una mejor supervivencia a los cinco años que los pacientes diabéticos en diálisis, y además tasas más altas de trasplante que los pacientes diabéticos e hipertensos³⁵.

Estos resultados confirman que el TR es tratamiento ideal para la insuficiencia renal crónica y justifica los intentos actuales de aumentar el número de pacientes en todo el mundo que se benefician del TR.

Papel del ecocardiograma en la valoración cardiovascular

La ecocardiografía Doppler es una técnica no invasiva, económica y altamente disponible para evaluar la estructura y función cardíaca mediante la reunión de varias

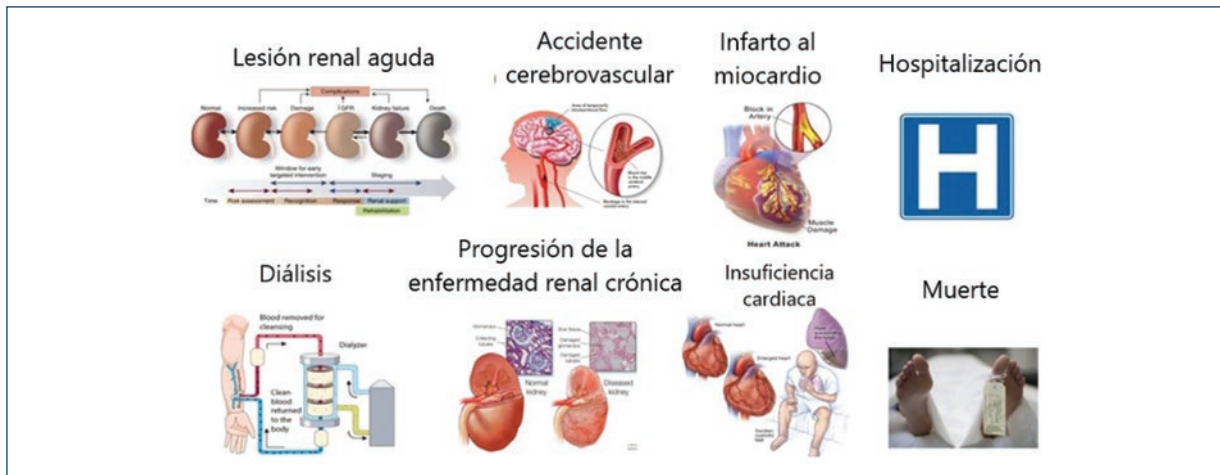


Figura 4. Resumen de los principales eventos adversos renales y cardiovasculares como un objetivo clínico novedoso en los ensayos cardiorrenales (*reimpreso bajo autorización de Ronco, et al. 2017³⁹. Copyright© 2017, S. Karger AG, Basilea*).

técnicas de ultrasonido en un solo examen, aunque es propensa a la variabilidad interobservador³⁶.

La enfermedad cardiovascular es una entidad amplia y heterogénea, siendo la HVI frecuente en los candidatos a TR junto con la disfunción sistólica y diastólica del VI, las valvulopatías y la enfermedad arterial coronaria. La ecocardiografía transtorácica suele ser suficiente para detectar HVI significativa y el agrandamiento del VI, la función ventricular, las anomalías en otras cámaras cardíacas, anomalías valvulares incluyendo estenosis mitral y aórtica, e hipertensión pulmonar. Es importante recordar que la ecocardiografía se debe realizar solo después de haber alcanzado un peso seco y sin evidencia clínica de ICC.

La presencia de hipertensión pulmonar se asocia con resultados adversos postrasplante con respecto tanto a la función del injerto como a la supervivencia del paciente. El hallazgo de la hipertensión pulmonar por ecocardiografía puede, a su vez, conducir a más investigaciones como estudios del sueño y cateterismo del corazón derecho.

En el caso de cribado de enfermedad arterial coronaria en pacientes renales crónicos con antecedentes de hipertensión arterial o diabetes, detectar disminución del flujo del seno coronario por ecocardiografía en reposo tiene una alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de cardiopatía isquémica³⁷.

Trasplante renal y remodelación cardíaca

El TR ha experimentado en los últimos años grandes avances, convirtiéndose en el tratamiento de elección para los pacientes con ERCT, mejorando de manera

significativa la calidad y la expectativa de vida de estos enfermos, en comparación con la terapia sustitutiva renal permanente³⁸.

Mediante el TR se consigue una TFG adecuada, lo cual corrige la volemia y disminuye las toxinas urémicas. Se ha demostrado que un TR exitoso está asociado con mejoras significativas en el índice de masa del VI, en la función ventricular y la regurgitación valvular posterior al TR.

Esta remodelación inversa tanto estructural como funcional del corazón desempeña un papel crítico en la mortalidad cardiovascular. Es así que una disminución del 10% de la masa ventricular izquierda se traduce en una reducción del 28% del riesgo de mortalidad cardiovascular¹⁷.

En un estudio realizado en 767 pacientes a quienes se les realizó un ecocardiograma transtorácico antes del trasplante, a la semana, al año y cinco años después, demostró que la HVI (definida como índice de masa > 115 g/m² para los hombres y 95 g/m² para las mujeres) ocurre en el 71% de los pacientes con ERC antes del trasplante. La prevalencia de la HVI disminuye del 71 al 66% al año y al 57% a los cinco años después del trasplante²⁸. Además, se demostró que la disminución del índice de masa ventricular fue 9.2 g/m² al año y 19.1 g/m² a los cinco años postrasplante.

Consideramos respaldar la necesidad de un equipo interdisciplinario cardiorrenal dedicado que encabece la identificación temprana de pacientes con SCR descompensado y gestione conjuntamente las intervenciones clínicas apropiadas en los entornos de pacientes internos y externos³⁹.

Confiamos en una propuesta educativa para entender al SCR, en la cual los cardiólogos cuando enfrentemos los eventos cardiovasculares mayores como la IC, el infarto del miocardio o un accidente cerebrovascular, cuidemos la integridad y función renal; y por otro lado los nefrólogos tengan percepción y comprensión de la insuficiencia renal aguda (IRA) y la ERCT como multiplicadores del riesgo cardiovascular. Necesitamos una nueva generación de médicos cardiorrenales con un enfoque de vanguardia para la detección, diagnóstico, pronóstico y manejo del SRC (Fig. 4)³⁹.

Conclusiones

El SCR se caracteriza por un alto grado de interacciones entre el corazón y el riñón. Esta estrecha relación se da mediante factores ateroscleróticos y hemodinámicos, uremia, anemia, desequilibrio proteico y factores genéticos. Su diagnóstico se basa tanto en los datos de laboratorio como en los métodos diagnósticos de imagen como la ecocardiografía.

Existe una necesidad crítica de directrices y mejores modelos de práctica clínica de las principales sociedades profesionales de cardiología y nefrología orientadas específicamente a los resultados de la medicina cardiorrenal y para la financiación de la investigación en ambas especialidades para centrarse en las necesidades de futuras terapias.

El TR sería una alternativa terapéutica válida para disminuir la morbilidad cardiovascular alta en esta población.

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a la Unidad de Trasplantes de Órganos y Tejidos del Hospital Luis Vernaza, las autoridades de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Guayaquil, la Directiva de la Sociedad Ecuatoriana de Cardiología (Núcleo Guayas, Ecuador) y al Dr. Alfonso Tafur Briones, el Dr. Daniel Tettamanti Miranda, Yan C. Duarte Cáceres y Alejandro A. Flor Márquez por su colaboración en este manuscrito.

Financiamiento

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

Conflictos de Intereses

Los autores declaran no tener 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. Ali A, Macphee I, Kaski JC, Banerjee D. Cardiac and vascular changes with kidney transplantation. *Indian J Nephron*. 2016;26(1):1-9.
2. An JN, Kim YH, Park JB, Hwang JH, Yoo KD, Park JY, et al. The reciprocal interaction between LV remodelling and allograft outcomes in kidney transplant recipients. *Heart*. 2015;101(22):1826-33.
3. Ardhani S, Alpert MA, Aggarwal K. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: Risk factors, pathogenesis, and prevention. *Adv Perit Dial*. 2014;30:40-53.
4. Hawwa N, Shrestha K, Hammadah M, Yeo PSD, Fatica R, Tang WHW. Reverse remodeling and prognosis following kidney transplantation in contemporary patients with cardiac dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(16):1779-87.
5. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afkalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantifications by echocardiography and The European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14.
6. Barros A. Síndrome cardiorrenal. *Ciencia actual*. 2012;2:44-52.
7. Pereira-Rodríguez JE, Boada-Morales L, Niño-Serrato DR, Caballero-Chavarro M, Rincón-Gonzales G, Jaimes-Martín T, et al. Síndrome cardiorrenal. *Rev Colomb Cardiol*. 2017;24(6):602-13.
8. Lobo L, de la Serna F. Síndrome cardiorrenal. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2013;2:88-95.
9. J. Pérez, B. Cuevas. Síndrome cardiorrenal. *Guías S.E.N. Nefrología*. 2008;3:29-32.
10. Dizeo C, Chirino A, Franchi V, Álvarez S, Forcinito D, Trejo G, et al. Síndrome cardiorrenal como predictor de mala evolución intrahospitalaria en pacientes añosos internados con insuficiencia cardíaca. *Insuficiencia cardíaca*. 2012;7:102-8.
11. Barrio L, Fernández G. Trastornos del agua en el síndrome cardiorrenal. *Nefrología*. 2011;2:29-34.
12. Echazarreta D. Insuficiencia cardíaca y síndrome cardiorrenal. *Rev Insuf Card*. 2010;5:92-6.
13. Suris B, Herrera I, Monteagudo A, Tan I. Síndrome cardiorrenal. *AMC*. 2014;18.
14. Valle J, Bolaños C. Síndrome cardiorrenal. *Rev Med Costa Rica Centroam*. 2016;LXXIII:151-6.
15. Hewing B, Dehn AM, Staack O, Knebel F, Spethmann S, Stangl K, et al. Improved left ventricular structure and function after successful kidney transplantation. *Kidney Blood Press Res*. 2016;41(5):701-9.
16. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al. Cardiorrenal syndrome: Classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e840-e878.
17. Di Lullo L, Gorini A, Russo D, Santoboni A, Ronco C. Left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease patients: From pathophysiology to treatment. *Cardiorrenal Med*. 2015;5:254-66.
18. Orozco R. Enfermedad cardiovascular en la enfermedad renal crónica. *Rev Med Clin Condes*. 2015;26(2):142-55.
19. Dounousi E, Mitsis M, Naka KK, Pappas C, Lakkas L, Harisis C, et al. Differences in cardiac structure assessed by echocardiography between renal transplant recipients and chronic kidney disease patients. *Transplant Proc*. 2014;46:3194-8.

20. Foley RN, Curtis BM, Randell EW, Parfrey PS. Left ventricular hypertrophy in new hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(5):805-13.
21. Singh S. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Clinical Questions: Nephrology*. 2014;1-10. doi: 10.1016/j.cqn.2014.03.006.
22. Flores Cubías MC, Ramos González HL, Cairo Sáez CG. Cambios ecocardiográficos en los pacientes trasplantados renales. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc*. 2014;20(1).
23. Souza FL, Bezerra KB, Sousa AR, Ferreira TC, Oliveira MI, Martins GP, et al. Study of echocardiographic alterations in the first six months after kidney transplantation. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98:505-13.
24. Souza FL, Monteiro Junior Fd, Salgado Filho N. Effects of kidney transplantation on cardiac morphology and function. *J Bras Nefrol*. 2012;34(1):94-100.
25. Devoe DJ, Wong B, James MT, Ravani P, Oliver MJ, Barnieh L, et al. Patient education and peritoneal dialysis modality selection: A Systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2016;68:422.
26. Axelrod DA, Schnitzler MA, Xiao H, Irish W, Tuttle-Newhall E, Chang SH, et al. An economic assessment of contemporary kidney transplant practice. *Am J Transplant*. 2018;18:1168-76.
27. Schnitzler MA, Skeans MA, Axelrod DA, Lentine KL, Randall HB, Snyder JJ, et al. OPTN/SRTR 2016 annual data report: economics. *Am J Transplant*. 2018;18(suppl 1):464-503.
28. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int*. 1995;47:884-90.
29. Stack AG, Bloembergen WE. A cross-sectional study of the prevalence and clinical correlates of congestive heart failure among incident US dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2001;38:992-1000.
30. US Renal Data System. 2017 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2017.
31. Trespalacios FC, Taylor AJ, Agodoa LY, Bakris GL, Abbott KC. Heart failure as a cause for hospitalization in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:1267-77.
32. de Mattos AM, Siedlecki A, Gaston RS, Perry GJ, Julian BA, Kew CE, et al. Systolic dysfunction portends increased mortality among those waiting for renal transplant. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1191-6.
33. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic review: Kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant*. 2011;11(10):2093-109.
34. Yoo KD, Kim CT, Kim MH, Noh J, Kim G, Kim H, et al. Superior outcomes of kidney transplantation compared with dialysis: An optimal matched analysis of a national population-based cohort study between 2005 and 2008 in Korea. *Medicine*. 2016;95(33):e4352.
35. Santos AH Jr, Casey MJ, Wen X, Zendejas I, Rehman S, Womer KL, et al. Survival with dialysis versus kidney transplantation in adult hemolytic uremic syndrome patients: A fifteen-year study of the waiting list. *Transplantation*. 2015;99(12):2608-16.
36. Hung MJ. LV remodelling after renal transplantation: future directions. *Heart*. 2015;101:1776-7.
37. Palepu S, Prasad GVR. Screening for cardiovascular disease before kidney transplantation. *World J Transplant*. 2015;5(4):276-86.
38. Katz SD, Parikh CR. Reverse left ventricular remodeling after kidney transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(16):1788-90.
39. Ronco C, Ronco F, McCullough PA. A call to action to develop integrated curricula in cardiorenal medicine. *Blood Purif*. 2017;44:251-9.

Estudio y seguimiento cardiovascular de niños y adolescentes sometidos a tratamientos oncohematológicos. ¿Por qué, cómo y cuándo?

Study and cardiovascular follow-up of children and adolescents undergoing oncohematological treatments. Why, how and when?

María G. Jiménez-Carbajal*

Cardiología Intervencionista Pediátrica/Ecocardiografía Pediátrica, Centro Médico ABC, Ciudad de México, México

Resumen

Estudio de revisión de diversas publicaciones internacionales en la literatura médica relacionados con la evaluación cardiovascular en pacientes en edad pediátrica sometidos a algún tipo de tratamiento oncohematológico, previendo factores de riesgo que en conjunto con la quimioterapia y/o radioterapia merman el adecuado funcionamiento cardiovascular de forma particular.

Palabras clave: Cardiotoxicidad. Tratamientos oncohematológicos. Niños y adolescentes.

Abstract

Review of several international publications in the medical literature related to cardiovascular evaluation in pediatric patients undergoing some type of onco-hematological treatment, providing risk factors that together with chemo and/or radiotherapy, impair adequate cardiovascular function in a particular way.

Key words: Cardiotoxicity. Onco-hematological treatments. Children and adolescents.

Introducción

Debido al importante incremento del diagnóstico y tratamiento, a base de quimioterapia y radioterapia, de padecimientos oncohematológicos en pacientes en edad pediátrica y bajo el conocimiento de que las complicaciones cardiovasculares son la segunda causa de morbilidad y mortalidad en pacientes supervivientes, es necesario conocer y difundir los fundamentos teóricos de los efectos de las terapéuticas empleadas para

tal fin, así como las bases para la detección y manejo precoces de eventos adversos que se relacionen con ellas.

Método

Este es un estudio de revisión internacional de datos publicados motivado por la observación de las complicaciones ocurridas en pacientes con padecimientos

Correspondencia:

*María G. Jiménez-Carbajal

E-mail: mgjcmed@yahoo.com.mx,
unicardin@gmail.com

Fecha de recepción: 18-07-2019

Fecha de aceptación: 04-05-2020

DOI: 10.24875/ACM.20000297

Disponible en internet: 03-08-2020

Arch Cardiol Mex. 2020;90(4):511-519

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2020 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/>).

oncohematológicos, tanto durante la administración de los medicamentos como en aquellos que ya se encuentran en etapa de supervivencia, con el incremento del riesgo cardiovascular inherente a los factores poblacionales modificables y no modificables por todos conocidos.

Resultados

Epidemiología

Actualmente se estima que existe una tasa de curación superior al 80% de niños con padecimientos oncohematológicos, lo que aumenta la expectativa de vida libre de enfermedad, pero incrementa la toxicidad multiorgánica, incluyendo la cardíaca, lo que genera la necesidad de detección y manejo temprano de las complicaciones, con la finalidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes¹⁻³. Cerca del 60% de los pacientes en edad pediátrica con enfermedades oncohematológicas reciben antracíclicos³. Se estima que hasta el 65% de los sobrevivientes de cáncer infantil tratados con antraciclina podrían cursar con disfunción miocárdica subclínica⁴; en este grupo de pacientes la enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad por cardiotoxicidad, después de la recurrencia del cáncer y malignidades secundarias^{1,5-7}. La incidencia de insuficiencia cardíaca clínica se ha reportado hasta del 16%, 0.9 a 4.8 años después de la quimioterapia^{1,5}.

Cardiotoxicidad

Son las alteraciones cardiovasculares derivadas de los tratamientos oncohematológicos⁸. Se puede definir con base en el deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) como grado I: reducción de la FEVI del 10 al 20% con respecto a la basal; grado II: reducción > 20% o caída por debajo de lo normal, y grado III: aparición de síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva^{9,10}. La Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular utilizan el 53% como límite normal de FEVI^{8,11}.

Factores de riesgo

MODIFICABLES

- Factores relacionados con la terapia como la dosis acumulada de antraciclina, dosis totales administradas en un día o ciclo y la administración concomitante con otros cardiotoxícos. Existen reportes de

disfunción de ventrículo izquierdo (VI) a dosis tan bajas como 240 mg/m², por lo que algunos autores consideran que no hay «dosis segura» del fármaco^{1,12,13}. La radiación mediastínica con o sin tratamiento con antraciclina es otro factor de riesgo de cardiotoxicidad, presentándose en los casos de radiación cardíaca aún con bajas dosis¹⁴⁻¹⁶. La radiación craneal es también un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares y anomalías probablemente mediada por la deficiencia de la hormona del crecimiento y relacionadas con menor masa del VI¹⁷⁻¹⁹.

- Los factores individuales incluyen sedentarismo, trastornos electrolíticos (principalmente hipopotasemia e hipomagnesemia), hipertensión, dislipidemia, endocrinopatías, obesidad, diabetes, consumo de drogas o de alcohol y tabaquismo^{1,12}.

NO MODIFICABLES

Los tumores en la edad pediátrica pueden tener periodos de latencia más bajos, crecer más rápidamente y volverse muy invasivos, la mayoría presentan tipos histológicos que se asemejan a los tejidos fetales en diferentes etapas de desarrollo, considerándose embrionarios, lo que genera una gran diversidad morfológica con grados variados de diferenciación celular¹². La edad < 5 años en el momento del inicio del tratamiento representa un importante factor de riesgo para cardiotoxicidad con incremento de la poscarga y disminución de la masa y grosor de las paredes del VI^{1,12,20,21}. Los pacientes de sexo femenino tienen un mayor porcentaje de grasa corporal y la doxorubicina es poco soluble en grasas, por lo que el mayor riesgo entre las niñas puede relacionarse con concentraciones de doxorubicina más bajas^{22,23}. Los niños con enfermedades cardiovasculares preexistentes, los niños con cáncer y concentraciones elevadas de troponina pretratamiento, algunos tipos genéticos tumorales (mutación HFE C282Y), así como pacientes con cromosomopatías como la trisomía 21 tienen un mayor riesgo de cardiotoxicidad relacionada con las antraciclina^{13,24-26}.

Clasificación

La cardiotoxicidad se puede presentar durante el tratamiento y hasta 40 años después de finalizada la terapia, clasificándose en aguda o subaguda cuando se desarrolla desde el inicio del tratamiento, hasta dos semanas después de terminado^{27,28} y crónica cuando

Tabla 1. Fármacos usados en oncohematología pediátrica, potencialmente cardiotóxicos

Fármaco	Usos en oncohematología pediátrica	Efectos cardiovasculares
Antracíclicos (doxorubicina, daunorubicina, idarubicina y/o epirubicina)	LLA, diversos tumores sólidos como osteosarcoma	CMD, CMR, arritmias, prolongación del intervalo QT, disfunción del nodo sinusal, IC
Bleomicina	LH, tumores de células germinales, carcinomas	Isquemia, pericarditis, fibrosis pulmonar
Ciclofosfamida, ifosfamida (en combinación)	LNH, leucemias, LH, linfoma de Burkitt	Cardiotoxicidad aguda, desde arritmias sutiles hasta CMD fatal. Miocarditis, IC
5-Fluoruracilo	Hepatoblastoma, carcinoma rinofaríngeo, tumores de células germinales	Arritmias, isquemia, IC y muerte súbita
Inhibidores multikinasa, sunitinib y sorafenib	LMC	<i>Angor pectoris</i> , IC, alteraciones electrocardiográficas
Vincristina, vinblastina	LLA, linfomas, tumor de Wilms, sarcoma de Ewing, neuroblastoma y rhabdomyosarcoma	HTA, isquemia miocárdica, complicaciones venooclusivas
Citarabina	Algunos tipos de leucemia	Pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento cardíaco
Cisplatino, carboplatino	Tumores cerebrales, osteosarcoma	FA, TSV, bloqueo de rama izquierda e infarto del miocardio
Bevacizumab	Cáncer de pulmón, de ovario, de trompas de Falopio, peritoneal primario	HTA, TEA, IC, isquemia, TSV
Irinotecán	Meduloblastoma, tumores neuroectodérmicos primitivos, rhabdomyosarcoma y neuroblastoma	Bradycardia, hipotensión
Esteroides	LLA	HTA, prolongación de intervalo QT

LLA: leucemia linfoblástica aguda; CMD: cardiomiopatía dilatada; CMR: cardiomiopatía restrictiva; IC: insuficiencia cardíaca; LLR: leucemia linfoblástica refractaria; VI: ventrículo izquierdo; LNH: linfoma no Hodgkin; LH: linfoma de Hodgkin; LMC: leucemia mieloide crónica; HTA: hipertensión arterial; TEA: tromboembolia arterial; FA: fibrilación auricular; TSV: taquicardia supraventricular.

la toxicidad aparece posterior a un año de completar la terapia. Esta última, a su vez, se divide en temprana cuando ocurre en el primer año posterior a la terapia y tardía si ocurre años después de finalizarla^{10,29-31}.

Mecanismo de cardiotoxicidad

El objetivo de la quimioterapia es la inhibición de la división celular, sin embargo, su efecto clínico no es selectivo, afecta a las células no cancerígenas propias del organismo y genera toxicidad^{27,32}. Los antineoplásicos que tienen el riesgo de producir cardiotoxicidad se clasifican en dos tipos²⁷:

– Tipo I: cardiotoxicidad por antraciclinas. Su toxicidad cardíaca es dependiente de la dosis y produce daño cardíaco irreversible²⁷. Ningún paciente que recibe antraciclinas está exento de daño cardíaco, aunque sea mínimo³. Su presentación puede ser aguda

(independiente de la dosis y transitoria relacionada con la hipersensibilidad tipo 1) o crónica (dependiente de la dosis acumulativa, asociada a un aumento en la apoptosis)^{27,33-35}. La cardiomiopatía dilatada podría progresar hasta una cardiomiopatía restrictiva, por disminución del número de cardiomiocitos funcionales y de células madre capaces de regenerar el tejido cardíaco^{4,20,36-38}.

– Tipo II: cardiotoxicidad por trastuzumab. Causa daño cardíaco reversible que permite una recuperación de la funcionalidad y un reinicio del régimen si está indicado^{12,27,39}.

La terapia combinada con agentes tipo I y II se asocia con mayor incidencia de cardiotoxicidad (27%)^{27,33,40}.

Existen otros fármacos cardiotóxicos. En la [tabla 1](#) se describen algunos de los fármacos más utilizados en oncología y hematología pediátrica, citando sus efectos cardiovasculares^{4,8,9,12,20,36-38,40}.

Mecanismo de daño de la radiación

La radioterapia puede causar efectos secundarios cardiotóxicos como fibrosis miocárdica, cardiomiopatía, enfermedad coronaria precoz, disfunción valvular y electrofisiológica. Esta cardiotoxicidad es dependiente de la dosis y se correlaciona con el área del corazón expuesta, la técnica radiológica y la edad del paciente, con mayor incidencia en los pacientes más jóvenes. Está causada por daño agudo y por inflamación. Los pacientes que reciben más de 1,500-3,500 cGy muestran un riesgo de dos a seis veces mayor de enfermedad cardíaca; relacionándose las altas dosis con isquemia miocárdica desde los 12 años posteriores al tratamiento^{34,41-43}.

Diagnóstico

Todos los pacientes que serán tratados con fármacos oncológicos potencialmente cardiotóxicos deben tener un examen clínico minucioso en el que se evalúe la presencia de antecedentes cardiovasculares como cardiopatías congénitas, valvulopatías, miocardiopatías, antecedente de disfunción de VI aún asintomática, antecedente de tratamiento previo con antineoplásicos o la irradiación torácica previa. Se recomienda la monitorización frecuente de los signos vitales durante la infusión de los agentes quimioterapéuticos⁹.

ELECTROCARDIOGRAMA

Se recomienda en todos los pacientes antes y durante el tratamiento. Se debe detectar cualquier signo electrocardiográfico de toxicidad cardíaca como taquicardia en reposo, cambios del intervalo ST, trastornos de la conducción, prolongación del intervalo QT o arritmias. Estas alteraciones no son específicas, pueden ser transitorias y pueden no relacionarse con el desarrollo de cardiomiopatía crónica⁴⁴.

ECOCARDIOGRAMA

Se debe obtener una evaluación basal de la FEVI al inicio del tratamiento para la comparación con estudios posteriores. Una FEVI < 53% es un factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca, si esta es ≤ 50% no se recomienda iniciar un esquema de tratamiento con fármacos de alto potencial cardiotóxico, debiendo evaluarse en conjunto con el oncólogo la posibilidad de un esquema alternativo. Si bien la FEVI

es el parámetro universalmente utilizado para la toma de decisiones, no es sensible para la detección precoz del compromiso cardíaco subclínico y depende de los cambios de precarga y poscarga que conducen a cambios transitorios en ella. Se ha observado que la determinación de las velocidades miocárdicas con Doppler tisular a nivel del anillo mitral puede ser más sensible para la detección de disfunción ventricular incipiente^{9,45}. El Doppler pulsado del tracto de entrada del VI permite evaluar la presencia de un patrón restrictivo, la relación E/E' aumentada (> 15) es un parámetro específico de aumento de la presión telediastólica y se asocia con el desarrollo de insuficiencia cardíaca^{9,46}. La determinación de la deformación y de la velocidad de deformación (*strain* y *strain rate*) actualmente juegan un papel preponderante en la detección precoz de disfunción ventricular^{9,47-49}. En situación basal, el *strain* longitudinal global (SLG) mejora la estratificación del riesgo de disfunción ventricular por cardiotoxicidad frente a la FEVI-2D. Durante el tratamiento antitumoral, el SLG detecta daño miocárdico precozmente y con menos variabilidad que la FEVI. El uso combinado de SLG y troponina I mejora el valor predictivo negativo para disfunción ventricular⁸. El método actualmente preferido para la estimación de la FEVI es mediante ecocardiografía tridimensional, la cual tiene menos variabilidad con respecto al método bidimensional⁸. Deberá realizarse siempre que se cuente con dicho recurso.

RESONANCIA NUCLEAR MAGNÉTICA

Método de elección para la evaluación de la masa cardíaca, los volúmenes y la fracción de eyección. Se usa principalmente cuando las imágenes de ecocardiografía son subóptimas o cuando hay discrepancia en la medición de la FEVI²⁷.

MEDICINA NUCLEAR

Tiene alta reproducibilidad en el cálculo de la FEVI con baja variabilidad interobservador. Como desventajas están la exposición a radiación ionizante y la imposibilidad de valorar las válvulas y el pericardio²⁷.

BIOMARCADORES

Los biomarcadores plasmáticos específicos de lesión miocárdica son una herramienta útil para la detección y la evaluación precoz de la cardiotoxicidad⁵⁰.

Troponinas

Son marcadores de lesión miocárdica por excelencia⁵¹. En pacientes que han recibido diversos quimioterápicos se han detectado niveles elevados tanto de troponina T como de troponina I al ser determinados precozmente en relación con el momento de recibir el tratamiento antineoplásico. Esto se correlaciona con mayor incidencia y gravedad de disfunción del VI en el seguimiento⁵²⁻⁵⁴. En pacientes que reciben trastuzumab y muestran elevaciones de la troponina I existe una posibilidad mayor de que presenten disfunción ventricular y que tengan una probabilidad menor de recuperación con respecto a aquellos pacientes con niveles normales de troponina⁵⁵.

Péptidos natriuréticos

El péptido natriurético cerebral (BNP) y la fracción amino terminal de propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) son biomarcadores de valor pronóstico y posible guía del tratamiento de los pacientes en este contexto^{53,56}. En el ámbito de la disfunción ventricular izquierda y la insuficiencia cardíaca asociadas con cardiotoxicidad por quimioterápicos hay suficiente evidencia de que elevaciones persistentes de estos marcadores se asocian con mayor riesgo de desarrollo de disfunción ventricular (tanto sistólica como diastólica)⁵⁷⁻⁵⁹.

BIOPSIA ENDOMIOCÁRDICA

Es el método más fidedigno para evaluar la lesión miocárdica, no obstante, al ser invasiva, obtener pequeñas muestras del miocardio y no aportar información funcional se ha limitado su uso en el monitoreo y el diagnóstico de la cardiotoxicidad²⁷.

Prevención de la cardiotoxicidad

Es obligado promover un estilo de vida cardiosaludable con programas de ejercicio físico regular, para todos los pacientes, independientemente del tratamiento planeado⁸. Se recomienda no exceder la dosis equivalente a 375 mg/m² de doxorubicina en niños, umbral que se deberá reducir a 300 mg/m² en el caso de radiación asociada en área cardíaca⁶⁰. Se han propuesto las infusiones prolongadas de antraciclinas (> 6 y hasta 48 h), en lugar de bolos; sin embargo, algunos autores proponen que la exposición prolongada de los cardiomiocitos al antracíclico pudiera ocasionar mayor daño cardíaco. Este abordaje tiene la desventaja de comprometer las posibilidades de curación y se ha observado que las

dosis inferiores al tope propuesto han demostrado producir daño cardíaco subclínico³. Se ha propuesto también la administración de análogos antracíclicos, como la epirubicina, aunque se ha visto cardiotoxicidad grado 1 y 2^{3,31}, o la administración de doxorubicina liposomal, que se asocia con bajas concentraciones de doxorubicina libre, con distribución limitada en el miocardio³. Se debe considerar el uso de dexrazoxano, agente quelante de hierro que inhibe la peroxidación de las membranas lipídicas con disminución de la cardiotoxicidad secundaria a antraciclinas²⁷. La limitación de la dosis de radiación en el área cardíaca es también esencial para reducir las secuelas y complicaciones de la irradiación torácica a largo plazo. La dosis actualmente recomendada en niños y adolescentes tratados para la enfermedad de Hodgkin después de dos ciclos de quimioterapia es de 20 Gy (frente a 30 Gy de protocolos previos)⁶⁰.

Tratamiento

Los fármacos frecuentemente estudiados y utilizados para tratar la cardiotoxicidad son los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), sin embargo los efectos beneficiosos de estos fármacos y su capacidad para reducir la morbimortalidad asociada a la antraciclina en los supervivientes de cáncer infantil parece ser transitoria³⁶. El carvedilol proporciona cardioprotección mediante la inhibición de especies reactivas de oxígeno, la eliminación de radicales libres, la prevención de la peroxidación lipídica y el aumento de las concentraciones de vitamina E⁴². La insuficiencia cardíaca aguda y crónica deben ser tratadas de acuerdo con el momento de su presentación.

Recomendaciones de evaluación y seguimiento cardiovascular

No existe un consenso internacional actual de seguimiento de los pacientes pediátricos sometidos a tratamientos oncohematológicos. Algunas guías realizadas por grupos de expertos recomiendan la evaluación de pacientes pediátricos previa a la quimioterapia mediante la valoración de la función sistólica y diastólica del VI (FEVI inicial permisible > 50%). Se recomienda otra evaluación después de la mitad de la dosis acumulativa total prescrita en el protocolo de tratamiento o al alcanzar 200 mg/m² de doxorubicina, luego cada 100 mg/m² en adelante. En el caso de pacientes con una FEVI inicial < 30%, se debe estudiar la relación entre riesgo y beneficio respecto al tratamiento antitumoral, desaconsejándose el uso de fármacos cardiotóxicos,

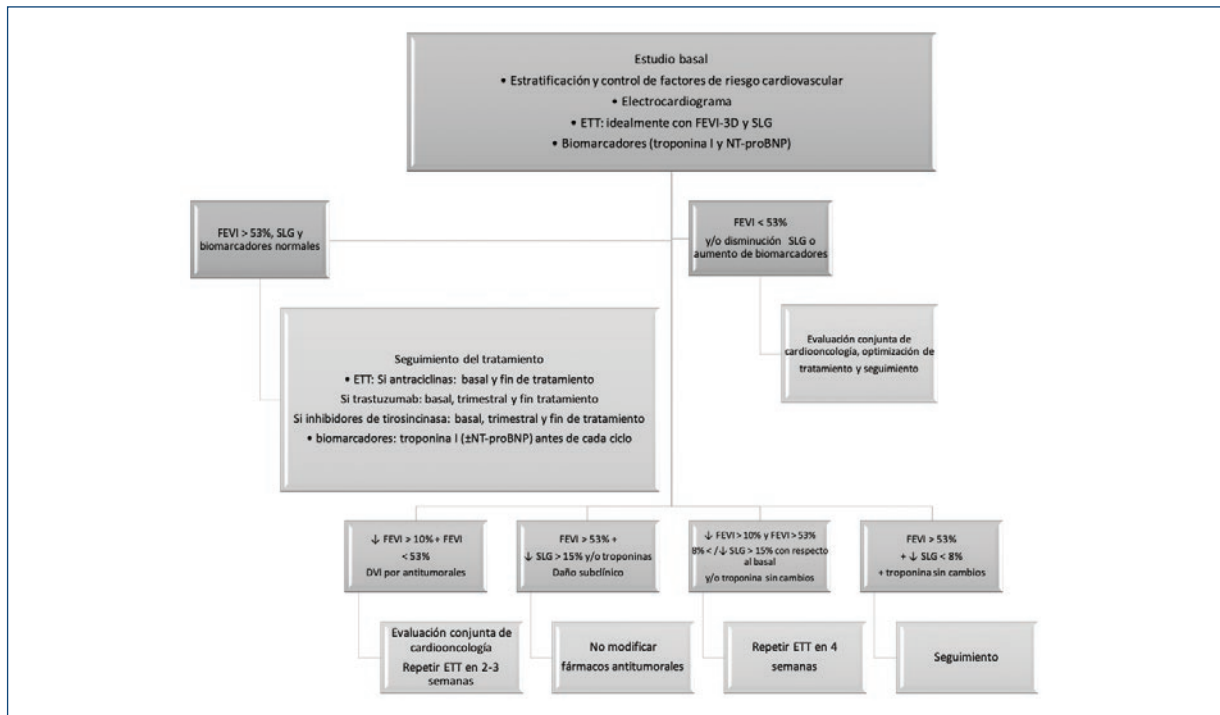


Figura 1. Algoritmo de evaluación del tratamiento de pacientes sometidos a fármacos antitumorales. ETT: ecocardiograma transtorácico; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; SLG: *strain* longitudinal global; NT-proBNP: fracción amino terminal del propéptido natriurético cerebral; DVI: disfunción ventricular izquierda.

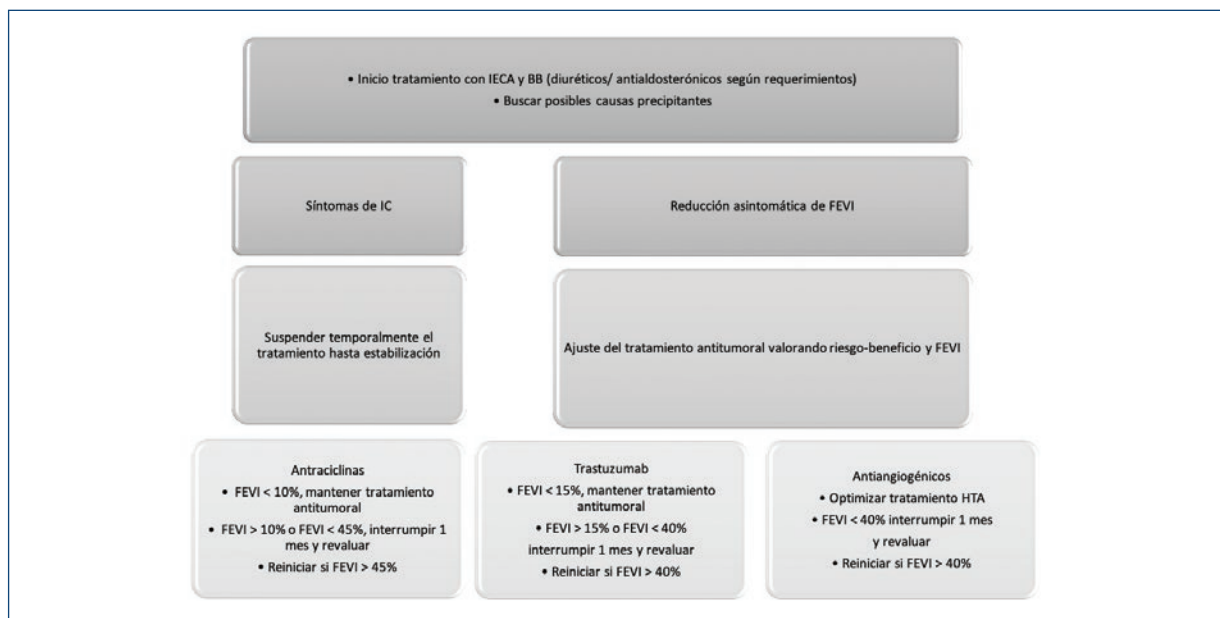


Figura 2. Algoritmo de evaluación y tratamiento de pacientes sometidos a fármacos antitumorales con FEVI disminuida. FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; BB: betabloqueadores; IC: insuficiencia cardiaca; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

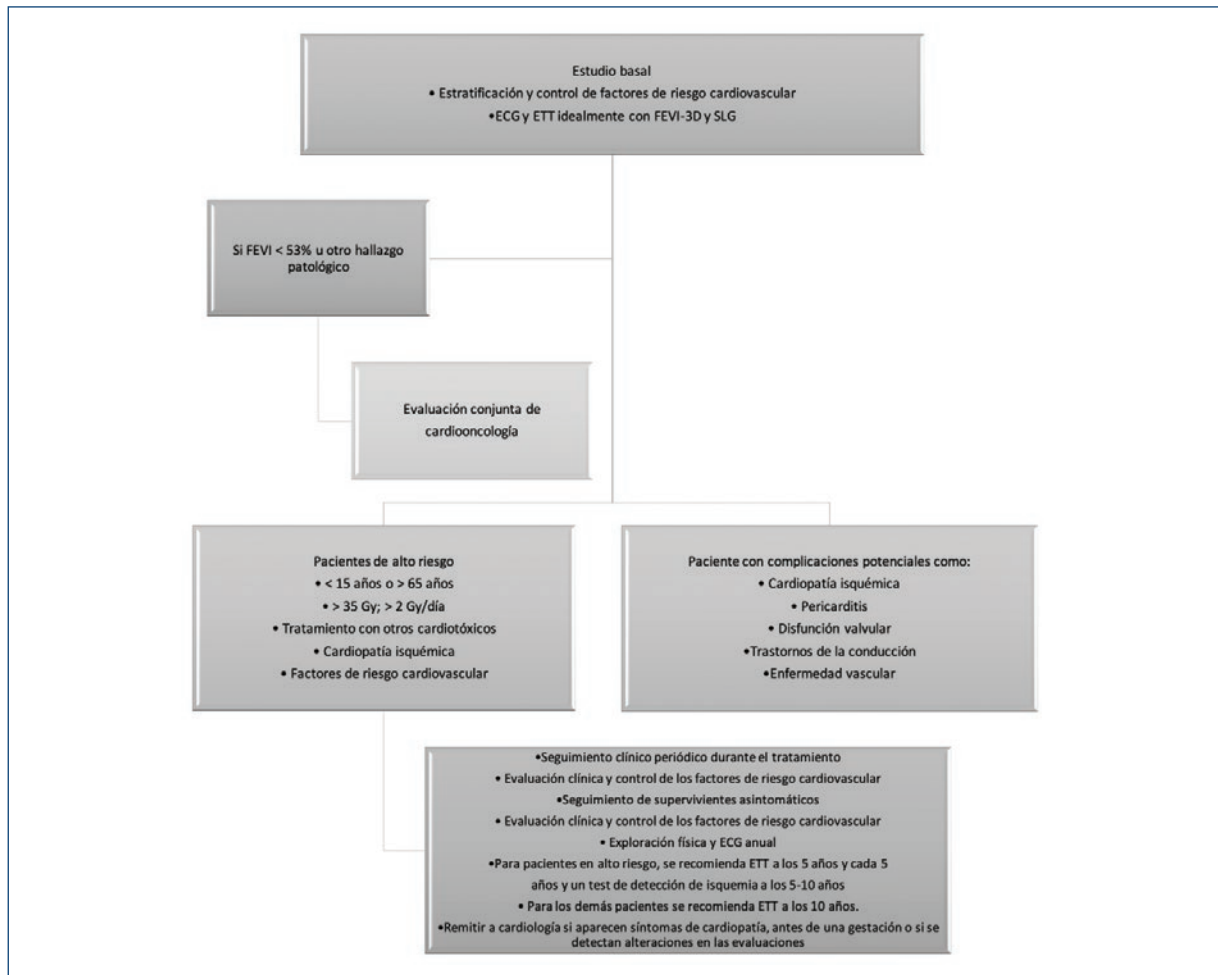


Figura 3. Algoritmo de seguimiento de pacientes sometidos a tratamiento con radioterapia que incluya total o parcialmente el corazón.

ETT: ecocardiograma transtorácico; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; SLG: strain longitudinal global.

especialmente antraciclina. En pacientes con una FEVI basal entre el 30 y el 50%, la evaluación ecocardiográfica debe realizarse antes de cada ciclo de quimioterapia¹². Los pacientes que reciben dosis más altas de antraciclina y los que reciben terapias combinadas deben contar con evaluaciones más frecuentes de la función sistólica. En los pacientes con evidencia ecocardiográfica de enfermedad valvular y ante el antecedente de catéteres centrales, se debe realizar evaluación y profilaxis para la endocarditis bacteriana⁶¹. Se deben descartar la estenosis de la arteria carótida y subclavia (a los 10 años de recibida la radioterapia) en pacientes tratados con campos de radiación, incluyendo estos vasos a dosis de 40 Gy⁶¹.

En el documento de consenso y recomendaciones publicado por López Fernández, et al. en España en el año 2017 se marcan algunos lineamientos para el

seguimiento inicial y a largo plazo de los pacientes sometidos a terapias antitumorales durante el tratamiento, en casos de disminución de la FEVI y en aquellos sometidos a radioterapia⁸ (Figs. 1-3). Si bien no son específicamente dirigidas a pacientes en edad pediátrica, se pueden considerar como referencia en la práctica, siempre considerando para las evaluaciones el estado clínico del paciente de forma individualizada.

Equipos multidisciplinarios en cardio-onco-hematología

Los equipos de cardio-onco-hematología reúnen a los profesionales implicados en la atención de pacientes con cáncer, con el objetivo de facilitar el tratamiento y minimizar la toxicidad cardiovascular. El desarrollo de

protocolos de prevención y tratamiento precoz de la cardiotoxicidad evitará la suspensión precoz de los antitumorales, y permitirá optimizar los resultados en salud y reducir los costos⁸.

Discusión

El diagnóstico temprano del cáncer y la eficacia en su tratamiento ha llevado actualmente a una disminución de la mortalidad, sin embargo, también a complicaciones cardiovasculares reversibles e irreversibles; incluso, en algunos casos, el riesgo de muerte supera al ocasionado por recaídas tumorales⁶², motivos por los que es importante la identificación de factores de riesgo y un estrecho seguimiento por el cardiólogo, el oncólogo o el hematólogo mediante la interacción entre cada uno de ellos, para realizar una monitorización adecuada de cada paciente. Aunque existen algunas recomendaciones de grupos de expertos para niños y varias más en forma para adultos, es posible basarse en las que mejor se adapten a las características del enfermo y del equipo multidisciplinario. Así, se puede citar, además de los esquemas de seguimiento mencionados previamente, el publicado por Plana, et al. en 2014, en el que para el caso del tratamiento con antraciclinas, se recomienda una evaluación ecocardiográfica basal, con nueva evaluación al finalizar el tratamiento y después de seis meses. Si la dosis usada es $> 240 \text{ mg/m}^2$, se recomienda una evaluación en cada ciclo adicional de tratamiento¹¹. Es preciso recordar que la principal estrategia para minimizar la cardiotoxicidad es su detección precoz, para implementar tempranamente un tratamiento preventivo de la disfunción ventricular⁵⁰.

Conclusiones

Existe un número importante de padecimientos oncohematológicos en niños con diversas terapias antitumorales, que por su naturaleza afectan al sistema cardiovascular en su totalidad, por lo cual es necesario que cardiólogos pediatras, oncólogos y hematólogos tengan conocimiento de los potenciales efectos de los fármacos y de los factores de riesgo, así como sobre la prevención primaria y secundaria de cardiotoxicidad. Se recomienda la formación de equipos de trabajo multidisciplinario con los recursos humanos y materiales necesarios (clínicas de cardio-onco-hematología), acciones que a largo plazo se reflejarán en los costos hospitalarios y en un impacto positivo físico y emocional del paciente y su familia, así como en la mejora de la calidad integral de la atención.

Financiamiento

La presente 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 conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. El autor declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. El autor declara que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. El autor declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Lipshultz SE, Diamond MB, Franco VI, Aggarwal S, Leger K, Santos MV, et al. Managing chemotherapy-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancers. *Paediatr Drugs*. 2014;16(5):373-89.
2. Vargas-Neri JL, Castelán-Martínez OD, de Jesús Estrada-Loza M, Betanzos-Cabrera Y, Rivas-Ruiz R. Anthracycline-induced cardiotoxicity: report of fatal cases. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016;54(3):404-8.
3. Gallegos CS. Estrategias de cardioprotección en oncohematología pediátrica. *GAMO*. 2009;8(3):35-9.
4. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med*. 1991;324(12):808-15.
5. Kremer LCM, van Dalen EC, Offringa M, Voute PA. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: A systematic review. *Ann Oncol*. 2002;13(4):503-12.
6. Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, Wasilewski K, Leisenring W, Armstrong GT, et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(19):1368-79.
7. Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, Doyon F, Mousannif A, Haddy N, et al. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(8):1308-15.
8. López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis Á, García Sanz R, Mazón Ramos P, et al. Cardio-onco-hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(6):474-86.
9. Zylberman M, Agüero R. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. *Rev Argent Cardiol*. 2013;81(5):1-64.
10. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(1):14-25.
11. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the ASE and the EACVI. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(9):911-39.
12. Santos MV, Paiva MG, Macedo CR, Petrilli AS, Azeka E, Jatene IB, et al.; Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz brasileira de cardi-oncologia pediátrica da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(5 Supl.1):1-68.
13. Trachtenberg BH, Landy DC, Franco VI, Henkel JM, Pearson EJ, Miller TL, et al. Anthracycline-associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Pediatr Cardiol*. 2011;32(3):342-53.
14. Adams MJ, Lipshultz SE. Pathophysiology of anthracycline and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44(7):600-6.

15. Gilladoga AC, Manuel C, Tan CT, Wollner N, Sternberg SS, Murphy ML. The cardiotoxicity of adriamycin and daunomycin in children. *Cancer*. 1976;37(2 Suppl):1070-8.
16. Little MP, Azizova TV, Bazyka D, Bouffler SD, Cardis E, Chekin S, et al. Systematic review and meta-analysis of circulatory disease from exposure to low-level ionizing radiation and estimates of potential population mortality risks. *Environ Health Perspect*. 2012;120(11):1503-11.
17. Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD, Tarbell NJ, Treves ST, Diller L, et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22(15):3139-48.
18. Landy DC, Miller TL, Lipsitz SR, Lopez-Mitnik G, Hinkle AS, Constine LS, et al. Cranial irradiation as an additional risk factor for anthracycline cardiotoxicity in childhood cancer survivors: an analysis from the cardiac risk factors in childhood cancer survivors study. *Pediatr Cardiol*. 2013;34(4):826-34.
19. Lipshultz SE, Landy DC, Lopez-Mitnik G, Lipsitz SR, Hinkle AS, Constine LS, et al. Cardiovascular status of childhood cancer survivors exposed and unexposed to cardiotoxic therapy. *J Clin Oncol*. 2012;30(10):1050-7.
20. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2629-36.
21. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97(11):2869-79.
22. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, et al. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med*. 1995;332(26):1738-43.
23. Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, Sallan SE, Silverman LB, Miller TL, et al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):950-61.
24. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2004;351(2):145-53.
25. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Kutok JL, Miller TL, Colan SD, Neuberg DS, et al. Impact of hemochromatosis gene mutations on cardiac status in doxorubicin-treated survivors of childhood high-risk leukemia. *Cancer*. 2013;119(19):3555-62.
26. Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, Goorin AM, Epstein ML, Lipshultz SE. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience. *J Clin Oncol*. 1997;15(4):1544-52.
27. Velásquez CA, González M, Berrouet MC, Jaramillo N. Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. *Rev Colomb Cardiol*. 2016;23(2):104-11.
28. Florescu M, Cinteza M, Vinereanu D. Chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Mædica*. 2013;8(1):59-67.
29. Dolci A, Dominici R, Cardinale D, Sandri MT, Panteghini M. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use. *Am J Clin Pathol*. 2008;130(5):688-95.
30. Frishman WH, Sung HM, Yee HC, Liu LL, Keefe D, Einzig AI, et al. Cardiovascular toxicity with cancer chemotherapy. *Curr Probl Cancer*. 1997;21(6):301-60.
31. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf*. 2000;22(4):263-302.
32. Rang HP. Rang et Dale's pharmacology. Edinburgh: Elsevier, Churchill Livingstone; 2016.
33. Hurtado S, Mejía AM, Sanabria A. Cardiotoxicidad por quimioterapia. Un enfoque práctico para el clínico. *Insufic Card*. 2011;6(3):131-43.
34. Adão R, de Keulenaer G, Leite-Moreira A, Brás-Silva C. Cardiotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção. *Rev Port Cardiol*. 2013;32(5):395-409.
35. Slørdal L, Spigset O. Heart failure induced by non-cardiac drugs. *Drug Saf*. 2006;29(7):567-86.
36. Lipshultz SE, Cochran TR, Franco VI, Miller TL. Treatment-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10(12):697-710.
37. Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, Ottenkamp J, Voûte PA. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J Clin Oncol*. 2001;19(1):191-6.
38. Bagnes C, Panchuk PN, Recondo G. Antineoplastic chemotherapy induced QTc prolongation. *Curr Drug Saf*. 2010;5(1):93-6.
39. Serrano C, Cortés J, De Mattos-Arúda L, Bellet M, Gómez P, Saura C, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. *Ann Oncol*. 2012;23(4):897-902.
40. Chavez-MacGregor M, Zhang N, Buchholz TA, Zhang Y, Niu J, Elting L, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity among older patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(33):4222-8.
41. Lipshultz SE, Sambatakos P, Maguire M, Karnik R, Ross SW, et al. Cardiotoxicity and cardioprotection in childhood cancer. *Acta Haematol*. 2014;132(3-4):391-9.
42. Diamond M, Franco V. Preventing and treating anthracycline-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Curr Cancer Ther Rev*. 2012;8:141-51.
43. Dillenburg RF, Nathan P, Mertens L. Educational paper: decreasing the burden of cardiovascular disease in childhood cancer survivors: an update for the pediatrician. *Eur J Pediatr*. 2013;172(9):1149-60.
44. Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, Aboyans V, Asteggiano R, et al. Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart J*. 2016;37(36):2768-801.
45. Di Lisi D, Bonura F, Macaione F, Peritore A, Meschisi M, Cutilti F, et al. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: role of the tissue Doppler in the early diagnosis of left ventricular dysfunction. *Anticancer Drugs*. 2011;22(5):468-72.
46. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(6):1527-33.
47. Sawaya H, Plana JC, Scherrer-Crosbie M. Newest echocardiographic techniques for the detection of cardiotoxicity and heart failure during chemotherapy. *Heart Fail Clin*. 2011;7(3):313-21.
48. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol*. 2011;107(9):1375-80.
49. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(9):911-39.
50. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(3):213-20.
51. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined: a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3):959-69.
52. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004;109(22):2749-54.
53. Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, Puustinen J, Remes J, Rantala A, et al. Natriuretic peptides during the development of doxorubicin-induced left ventricular diastolic dysfunction. *J Intern Med*. 2002;251(3):228-34.
54. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol*. 2010;28(25):3910-6.
55. Januzzi JL Jr, Rehman SU, Mohammed AA, Bhardwaj A, Barajas L, Barajas J, et al. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(18):1881-9.
56. Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T, et al. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2008;12(52):997-1003.
57. Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D, Zorzino L, Passerini R, Lentati P, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin Chem*. 2005;51(8):1405-10.
58. Cil T, Kaplan AM, Altintas A, Akin AM, Alan S, Isikdogan A. Use of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to assess left ventricular function after adjuvant doxorubicin therapy in early breast cancer patients: a prospective series. *Clin Drug Investig*. 2009;29(2):131-7.
59. Fresneau B, Fayeh C, Butel T, Haddy N, Valteau-Couanet D, Ou P. Facteurs de risque et surveillance à long terme des complications cardiaques après traitement pour un cancer pendant l'enfance. *Rev Med Interne*. 2017;38(2):125-32.
60. Shankar SM, Marina N, Hudson MM, Hodgson DC, Adams MJ, Landier W, et al. Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: Report from the Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group. *Pediatrics*. 2008;121(2):e387-96.
61. Witteles RM, Bosch X. Myocardial protection during cardiotoxic chemotherapy. *Circulation*. 2015;132(19):1835-45.
62. Nhola LF, Villarraga HR. Rationale for Cardio-Oncology Units. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(7):583-89.

Válvula aórtica bicúspide: ¿qué debo conocer? Revisión actualizada de sus aspectos clínicos y fisiopatológicos

Bicuspid aortic valve: what should I know? Updated review of its clinical and pathophysiological aspects

Alejandro Junco-Vicente^{1*}, Isabel Rodríguez^{2,3}, Guillermo Solache-Berroca^{2,3}, Helena Cigarrán⁴ y María Martín^{1,2}

¹Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo; ²Grupo de Investigación en Patología Cardíaca, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, Oviedo; ³Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud (REDinREN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid; ⁴Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. España

Resumen

La válvula aórtica bicúspide es la cardiopatía congénita más frecuente en la población general. Lejos de ser solo una malformación valvular inocua, supone una enfermedad compleja y heterogénea. A menudo es identificada como un hallazgo incidental en personas sanas, cursando de manera asintomática. Sin embargo, en un alto porcentaje de pacientes conduce a lo largo de su vida a complicaciones valvulares (estenosis, insuficiencia, endocarditis) o aórticas (dilatación o disección). Con frecuencia estas manifestaciones suceden a una edad temprana y causan una elevada morbimortalidad. A pesar de que en los últimos años se ha producido una intensa investigación en este campo, la fisiopatogenia de la enfermedad no es del todo conocida y muchas preguntas siguen abiertas. En este artículo se revisan de forma actualizada los aspectos clínicos y fisiopatológicos más novedosos y relevantes sobre esta cardiopatía congénita.

Palabras clave: Válvula aórtica bicúspide. Aortopatía bicúspide. Cardiopatía congénita.

Abstract

The most common congenital heart disease in the general population is the bicuspid aortic valve. Far from being just a harmless valve malformation, it is a complex and heterogeneous disease. It is often identified as an incidental finding in healthy people. However, in a high percentage of patients it leads throughout their life towards valvular (stenosis, insufficiency, endocarditis) or aortic (dilatation or dissection) complications. Frequently, manifestations occur at an early age, being responsible for high morbidity and mortality. Even though in recent years intense research has been carried out in this field, the pathophysiology of the disease is not fully known and many questions remain open. In this article, we review the most innovative and relevant clinical and pathophysiological aspects of this congenital heart disease.

Key words: Bicuspid aortic valve. Bicuspid aortopathy. Congenital heart disease.

Correspondencia:

*Alejandro Junco-Vicente

E-mail: ajuncovicente@gmail.com

Fecha de recepción: 02-05-2020

Fecha de aceptación: 02-06-2020

DOI: 10.24875/ACM.20000198

Disponible en internet: 23-12-2020

Arch Cardiol Mex. 2020;90(4):520-528

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2020 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 válvula aórtica bicúspide (VAB) es la cardiopatía congénita más frecuente en la población general. Lejos de ser solo una malformación valvular inocente, supone una enfermedad compleja y heterogénea¹. Su espectro puede consistir, en su extremo más benigno, en un hallazgo incidental, permaneciendo como anomalía subclínica a lo largo de la vida, o bien, en un extremo más grave, llegar a ser origen de una disfunción valvular que pueda condicionar el pronóstico a corto plazo del paciente¹. En el seno de esta dispersión clínica interindividual, las complicaciones en la edad media adulta se saben comunes, otorgando una carga de morbilidad mucho mayor que la de cualquier otra cardiopatía congénita². Derivado de todo ello, se ha producido un progresivo interés científico en los últimos años acerca de la VAB, con avances importantes en el campo de la embriología y la genética que buscan explicar la etiología de esta malformación. Se ha arrojado luz sobre su patogenia y sobre su alta asociación con la dilatación de aorta, con la que actualmente llega a englobarse dentro de un mismo síndrome. Fruto de este conocimiento creciente surge la razón de este artículo, con el que pretendemos revisar los aspectos más relevantes de esta cardiopatía congénita.

Anatomía y subtipos morfológicos

Clásicamente se atribuyen a Leonardo da Vinci, en el siglo xv, las primeras descripciones anatómicas sobre esta anomalía valvular. Hoy en día, se define como VAB la existencia de dos velos valvulares, si bien hay una gran variabilidad individual respecto a las características pormenorizadas de la válvula: simetría, presencia de rafe, carácter de las comisuras, etc.¹⁻³. Uno de los velos se genera mayoritariamente por la fusión o ausencia de separación de dos de los primitivos velos durante el desarrollo valvular. Así, los dos velos suelen ser de tamaño desigual, siendo de mayor superficie el fusionado. Por otro lado, en la mayoría de las válvulas bicúspides hay un rafe, es decir, una cresta fibrosa dirigida desde el borde libre valvular hasta la pared arterial, que representa la «zona de unión» de los componentes del velo de mayor tamaño. La forma de apertura valvular y la posición del rafe (cuando se halla) van a definir los diferentes subtipos de VAB. Existen varias clasificaciones descritas por diferentes autores⁴⁻⁶, pero una de las más extendidas es la de Sievers y Schmidtke⁴. Estos autores diferencian tres subtipos según la ausencia de rafe o la presencia de uno o dos rafe

(tipos 0, 1 y 2, respectivamente), y luego realizan una subdivisión según la posición espacial del rafe y los velos. De este modo, en el tipo 0, en el que no hay rafe (VAB «pura»), existen dos subcategorías: a) posición lateral, estando los velos a derecha e izquierda, y b) posición anteroposterior de los velos. En el tipo 1 existen tres velos anatómicos, pero dos velos funcionales por la presencia del rafe; es el tipo más frecuente. El rafe puede situarse entre los velos izquierdo y derecho (L-R, por sus siglas en inglés), que es el subtipo más común; entre el derecho y el no coronario (R-N); o bien, por último, entre el no coronario y el izquierdo (N-L), el subtipo menos común de los tres. Por último, e infrecuente, el tipo 2 tiene dos rafe, presentes prácticamente en todos los casos entre los velos izquierdo y derecho (L-R) y entre los velos derecho y no coronario (R-N) (Fig. 1).

Epidemiología

La prevalencia estimada de la VAB en la literatura oscila entre el 0.5% y el 2% de la población^{1,2,7}, si bien la prevalencia real no es del todo conocida por no existir un cribado poblacional extenso y tener un curso en muchas ocasiones asintomático. La mayoría de los estudios clásicos se realizaron en cohortes de pacientes caucásicos, pero ya existen en la literatura estudios en otras poblaciones y se observan variaciones geográficas en cuanto a su prevalencia. Así, en población asiática se ha descrito una prevalencia similar⁸. En población originaria de África subsahariana hay discordancia en la prevalencia, pero parece ser menor⁹. En un estudio centroamericano con 2750 pacientes no seleccionados que acudían a realizarse un ecocardiograma se observó VAB en un 4.9% de ellos¹⁰. Se ha descrito una baja prevalencia entre la población afroamericana y caribeña, que oscila entre el 0.11% y el 0.28%¹¹. Tiene predominancia en el sexo masculino (alrededor de 3:1)³. Un interesante estudio de cribado realizado por Tutar, et al.¹² en recién nacidos describe una prevalencia mayor en los niños (7.1 por 1000 niños) que en las niñas (1.9 por 1000 niñas). Estas diferencias según el sexo sugieren que el cromosoma X puede desempeñar un papel importante en su origen, apoyado también por la alta incidencia de VAB en el síndrome de Turner¹³.

Diagnóstico

El diagnóstico suele realizarse tras la auscultación de un soplo de estenosis o insuficiencia aórtica, la

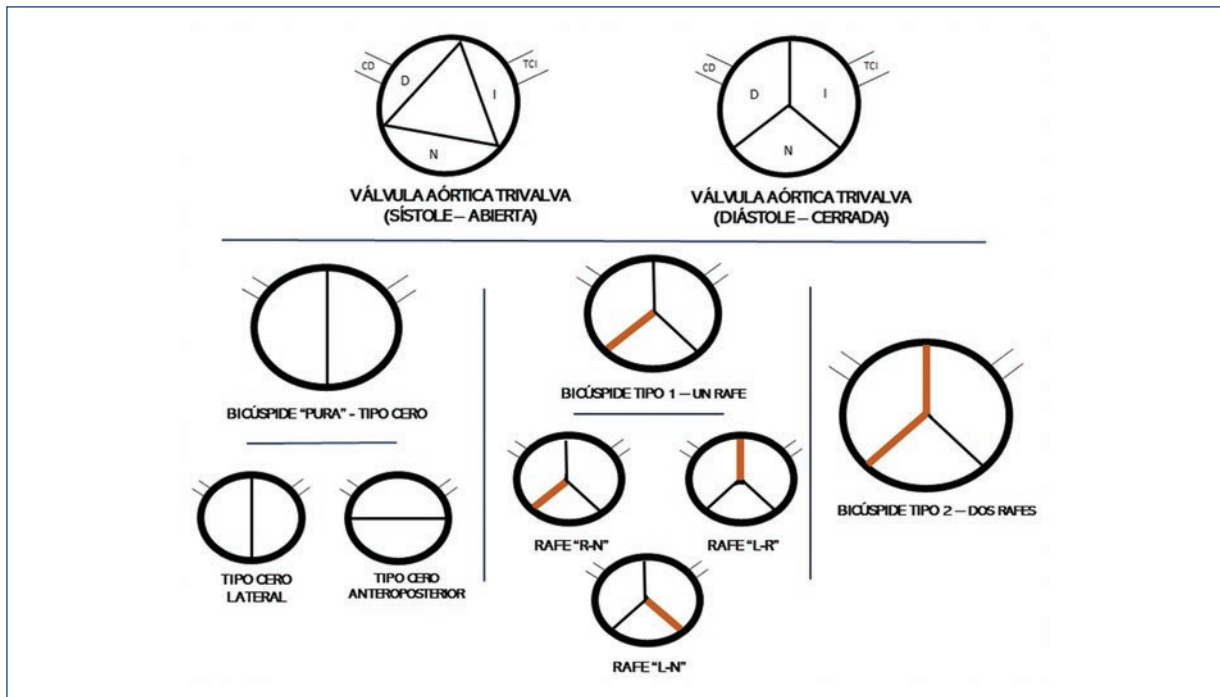


Figura 1. Esquema de la clasificación de los tipos de válvula bicúspide según Sievers y Schmidtke⁴. CD: coronaria derecha; D: seno coronario derecho; I: seno coronario izquierdo; L: *left* (izquierdo); N: seno no coronario; R: *right* (derecho); TCI: tronco coronario izquierdo.

aparición de síntomas o de modo casual durante un estudio ecocardiográfico. El diagnóstico se basa en la imagen bidimensional con ecocardiografía transtorácica, y así lo recogen las actuales guías de práctica clínica: «la ecocardiografía transtorácica es la modalidad de imagen recomendada para la evaluación inicial de la válvula aórtica y la aorta torácica, incluida la evaluación de la función de la válvula hemodinámica de la válvula; con una evidencia científica de clase I»¹⁴. Este tipo de diagnóstico no invasivo y aplicable a grandes grupos de población ha posibilitado la realización de estudios más amplios sobre la VAB. Para establecer el diagnóstico, la válvula debe visualizarse en sístole (válvula abierta) en una vista paraesternal en el eje corto. No debe realizarse en diástole (válvula cerrada), ya que el rafe puede hacer que la válvula aparezca como trivalva, generando confusión^{3,14,15}. Cuando la válvula se encuentra muy calcificada, como sucede en las estenosis avanzadas, diferenciar las cúspides valvulares es más difícil y el diagnóstico es menos preciso. La ecografía transesofágica ofrece una visión más detallada y de mejor calidad, por lo que puede utilizarse cuando existan dudas. En algunas ocasiones, otras pruebas de imagen diagnósticas, como la resonancia magnética (RM) cardíaca o la tomografía computarizada (TC),

ayudan a confirmar el diagnóstico de la malformación congénita, aunque estas técnicas suelen ser más utilizadas para el estudio de la aorta^{3,15,16}.

Aspectos etiopatogénicos

El desarrollo anómalo de la válvula bicúspide se integra, hoy en día, en las llamadas anomalías del tracto de salida del ventrículo izquierdo, incluida en este espectro junto con la coartación de aorta, el síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, etc. Por ejemplo, aproximadamente el 50% de los pacientes con coartación asocian VAB^{3,13,15} (Fig. 2). Además, se observa una marcada heterogeneidad genética subyacente a la VAB, apareciendo ligada a distintas cromosopatías y enfermedades genéticas¹³. Se ha descrito una mayor prevalencia de VAB en el síndrome de Down (trisomía 21) o en el síndrome de DiGeorge (monosomía 22q11), así como en el síndrome de Turner, con una prevalencia del 15-30% en pacientes con esta enfermedad; también en el síndrome de Marfan, en el de Loeys-Dietz y el de William-Beuren¹³. A pesar de que ha habido un gran interés durante las últimas décadas por descubrir los mecanismos que dan lugar a la formación de la valvulopatía bicúspide, los genes y las

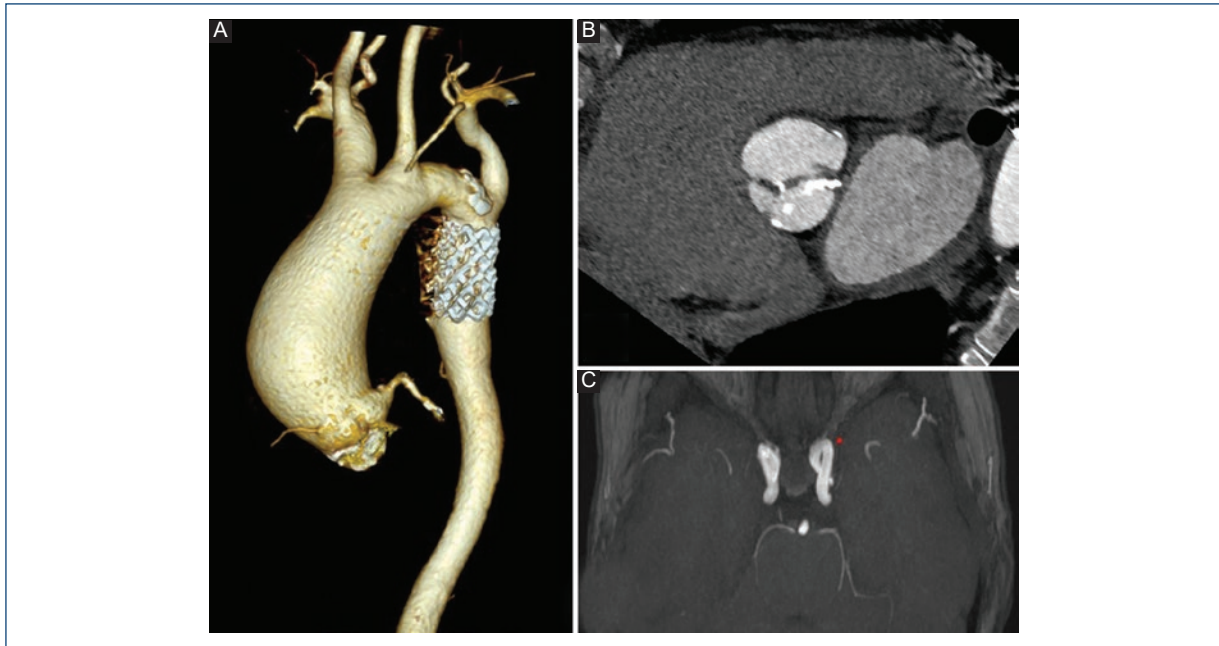


Figura 2. Paciente con aortopatía bicúspide y coartación de aorta intervenida en la edad adulta mediante implante de *stent*. **A:** reconstrucción tridimensional de tomografía computarizada (TC) que muestra un aneurisma de aorta ascendente y el *stent* en la zona de coartación. **B:** TC que muestra la válvula aórtica bicúspide con zonas de calcificación en sus velos. **C:** los pacientes con coartación de aorta pueden presentar aneurismas del polígono de Willis, por lo que se recomienda su cribado.

interrelaciones de las moléculas implicadas en el desarrollo normal del tracto de salida del ventrículo izquierdo no se conocen aún de forma adecuada. Se han relacionado con VAB varias vías de señalización que son clave en el desarrollo morfológico normal del corazón: superfamilia del factor de crecimiento tumoral beta (TGF- β), familia GATA, Tbx20, sintetasa 3 del óxido nítrico (eNOS3), NOTCH1 o Wnt/ β -catenina, entre otros^{1,15,17,18}. Se sabe que el desarrollo de la VAB no se debe a un solo gen, y actualmente, para una mejor clasificación de las mutaciones relacionadas, se distinguen dos grupos. Por un lado, existen alteraciones genéticas descritas en pacientes con VAB que se relacionan con síndromes clínicos, como por ejemplo las mutaciones en FBN1 (síndrome de Marfan) o en TGFBR1/2 (síndrome de Loeys-Dietz)¹⁸. Por otro lado, existen las alteraciones no sindrómicas, por ejemplo las mutaciones en GATA5, PITX2 o CLIP2^{1,18}. Entre las formas esporádicas o no sindrómicas, las mutaciones en el gen NOTCH1 son las más estudiadas. Se han descrito familias con mutaciones en este gen que se comporta con un patrón de herencia autosómica dominante. Las rutas de señalización de NOTCH1 están altamente conservadas entre especies, ya que tienen

un papel fundamental en procesos de diferenciación celular, desarrollo celular y comunicación intercelular, y desempeñan una función crucial en la organogénesis embrionaria y en particular en el desarrollo del sistema cardiovascular¹⁸. Además, la inhibición de NOTCH1 conduce, a su vez, a una señalización defectuosa en la vía del TGF- β , existiendo una relación entre estas dos vías que afecta al correcto remodelado de la matriz vascular y al desarrollo correcto de la válvula aórtica. La familia GATA de factores de transcripción ha sido involucrada en los procesos de diferenciación celular¹⁸. Varios genes, GATA4, GATA5 y más recientemente GATA6, han sido relacionados con el desarrollo de VAB¹⁸⁻²⁰. También la proteína óxido nítrico sintetasa (NOS) ha sido relacionada con la morfogénesis valvular. Concretamente, NOS-3, constitutiva del tejido vascular, presenta mutaciones relacionadas con el desarrollo de VAB¹⁸. No solo surgen con fuerza estudios genéticos, sino también epigenéticos (cambios heredables en la expresión génica sin cambios en la secuencia de ADN) en el ámbito de la VAB. Se han estudiado mecanismos relacionados con la metilación del ADN, modificaciones de histonas, etc. Un estudio demostró una hipermetilación de la región correspondiente a

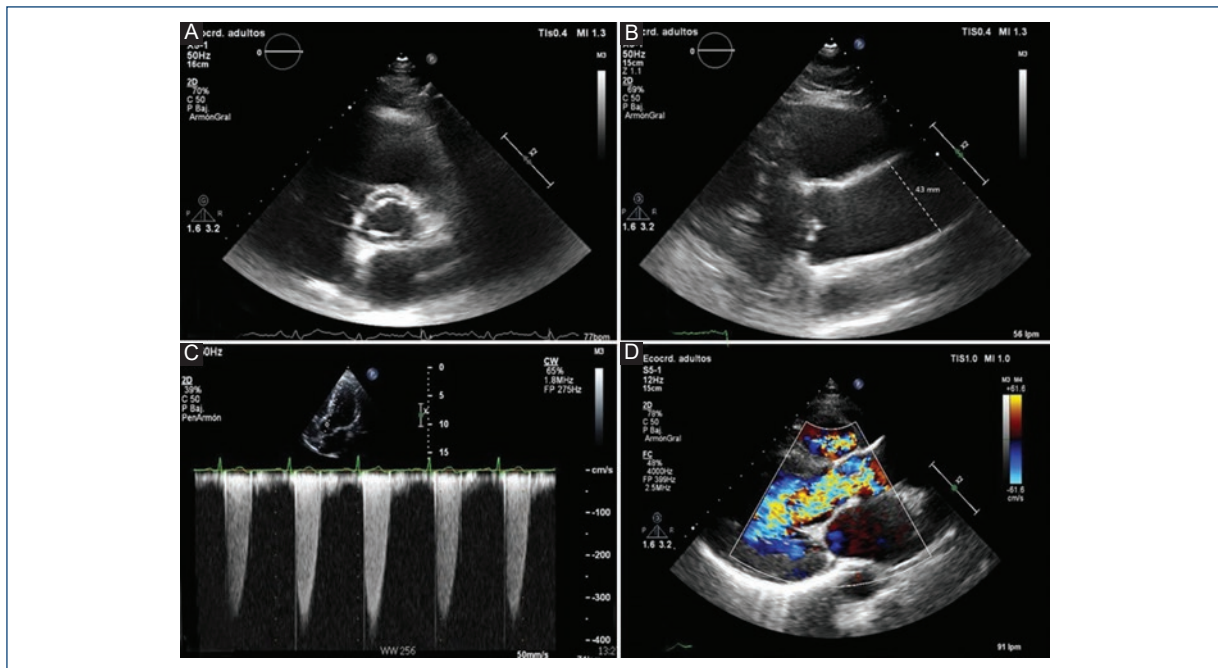


Figura 3. Imágenes de ecocardiograma transtorácico. **A:** visión en paraesternal en el eje corto en la que se observa una válvula aórtica bicúspide de tipo 1 (fusión de los velos coronarios derecho e izquierdo) abierta en sístole. **B:** plano a nivel de la raíz de la aorta y la aorta ascendente que evidencia una importante dilatación aórtica (43 mm). **C:** gradiente transvalvular aórtico mediante Doppler continuo que muestra velocidades y gradientes elevados propios de una estenosis aórtica significativa. **D:** mediante Doppler color se ve un chorro de regurgitación diastólico que ocupa todo el tracto de salida del ventrículo izquierdo, propio de una insuficiencia aórtica grave, en un paciente con valvulopatía bicúspide.

GATA4 y una hipometilación en ACTA2 en individuos con VAB, en comparación con sujetos controles²¹. También se han estudiado microARN y lncARN (ARN largos no codificantes) relacionados con la VAB. En un amplio estudio con *microarrays*, Yanagawa, et al.²² demostraron una expresión diferencial de 34 microARN comparando pacientes con VAB y válvula aórtica tricúspide (VAT), e identificaron el miR-141 como regulador de la calcificación acelerada valvular. A pesar de los grandes esfuerzos en los últimos años, con multitud de investigaciones en este campo del saber científico, aún se desconoce cuál es la base ontogenética del desarrollo de la VAB.

Cribado familiar, ¿es necesario?

Los determinantes genéticos y epigenéticos, como hemos visto, son complejos, de modo que la VAB se asocia a distintos patrones de herencia. En muchos casos se describe una herencia familiar autosómica dominante con baja penetrancia y expresividad variable¹⁷. Los estudios de cribado en familiares de primer

grado de pacientes con VAB muestran prevalencias variables entre el 4% y el 22%, aunque clásicamente se ha establecido una prevalencia en familiares de primer grado en torno al 10%^{17,21}. También hay constancia de una mayor prevalencia de VAB entre familiares de primer grado de pacientes con algunas cardiopatías congénitas, como coartación de aorta, defectos de tabicación, dilatación de aorta, etc. Basándose en estos datos, las guías de práctica clínica recomiendan realizar un cribado con ecocardiograma transtorácico a los familiares de primer grado de los pacientes con VAB^{14,17}.

Curso clínico y complicaciones

Dado que solo los pacientes sintomáticos, con o sin enfermedad valvular, buscan atención médica, existe una laguna de conocimiento sobre las consecuencias reales de tener VAB. De este modo, es posible que el conocimiento actual de la enfermedad no se ajuste a la realidad, al observar en la práctica médica únicamente aquellos individuos con complicaciones. La evolución natural de la cardiopatía congénita se ha

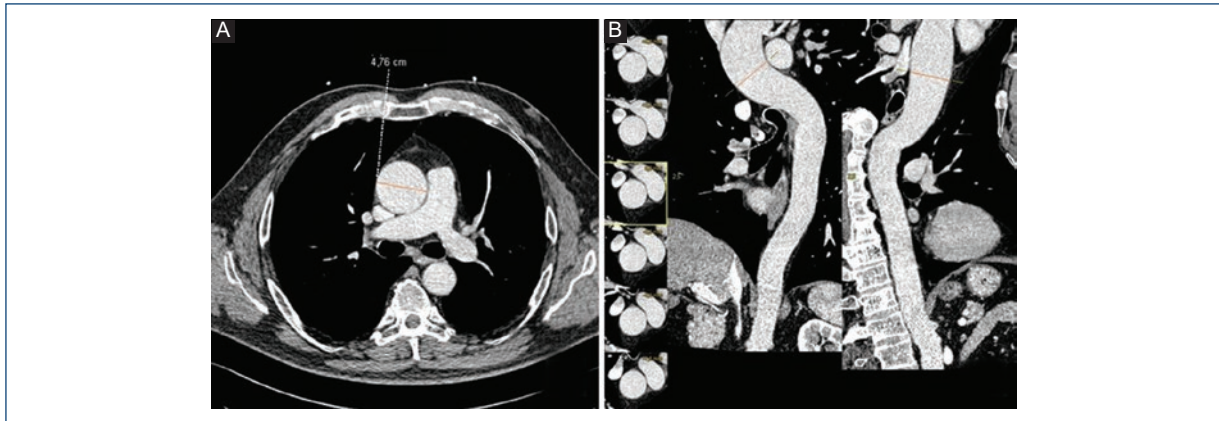


Figura 4. Tomografía computarizada de aorta. **A:** plano axial a nivel de los grandes vasos que muestra una dilatación importante de la aorta ascendente torácica (4.76 mm). **B:** reconstrucciones oblicuas de la aorta en las que se observa la dilatación de la aorta ascendente.

intentado evaluar en distintos estudios prospectivos, en los que se ha demostrado una amplia variabilidad de presentación y comportamiento, que puede ir desde el desarrollo de una estenosis grave en la infancia hasta tener un curso asintomático durante prácticamente toda la edad adulta^{1,3,15,23}.

La complicación más frecuente en los pacientes con VAB es la disfunción valvular por estenosis o insuficiencia^{1,3} (Fig. 3). En la infancia, el curso típico es asintomático. En la juventud y la primera edad adulta, la mayor parte de las consultas y de las intervenciones quirúrgicas son por insuficiencia aórtica grave^{23,24}. El mecanismo etiológico puede ser funcional, por dilatación de la raíz de la aorta, o primario valvular por prolapso, degeneración mixomatosa o endocarditis. Posteriormente, los individuos suelen desarrollar estenosis aórtica por un proceso de calcificación valvular acelerada, precisando intervención a una edad 20-30 años menor que los pacientes con VAT estenóticas²³⁻²⁶. Desde el punto de vista morfológico, la calcificación parece suceder de manera similar a lo que ocurre en la VAT. Las investigaciones actuales tratan de dilucidar si la variabilidad en la edad de presentación de la calcificación en la VAB respecto a la VAT se debe predominantemente a factores mecánicos o genéticos^{1,15}. El manejo de la estenosis aórtica y de la insuficiencia aórtica debe ser el mismo en los pacientes con VAB que en aquellos con VAT, siguiendo las guías de práctica clínica actuales^{14,27,28}.

La asociación más frecuente es con dilatación y aneurismas en la aorta torácica, por lo que en algunas publicaciones actuales las engloban dentro del mismo síndrome (Fig. 4). Está demostrado que los pacientes con VAB, en comparación con los que presentan VAT,

tienen mayor riesgo de desarrollar dilatación de aorta ascendente y disección aórtica^{5,15}. Sin embargo, los datos sobre la prevalencia de la asociación son variables (33-80% de los casos de VAB), quizá debido, aparte de a la propia heterogeneidad de la enfermedad, a la falta de consenso en los estudios sobre las medidas para definir dilatación, las técnicas de imagen usadas, la región de la aorta considerada, etc. Existe discordancia acerca de si el distinto morfotipo valvular bicúspide es o no un predictor de mayor riesgo de dilatación aórtica^{23,29}. La etiología y la patogénesis de la dilatación aórtica en los pacientes con VAB es incierta hasta la fecha, pero se plantean dos teorías. Hay autores que abogan por la hipótesis hemodinámica-mecánica. El estrés mecánico sobre la pared aórtica ha sido estudiado mediante el análisis de los flujos por RM cuatridimensional. Debido a la apertura anómala de la VAB se forma un flujo excéntrico dirigido contra la pared aórtica, y sería esta fuerza tangencial constante la que termina por generar la dilatación^{29,30}. Otros autores apoyan la hipótesis genética, que postula que existen unas alteraciones genéticas comunes al riesgo de desarrollo de aneurismas aórticos y a la aparición de VAB. El hecho de que la aortopatía se haya demostrado más frecuente en familiares de primer grado de individuos con VAB apoya esta teoría²¹. También es conocida la estrecha relación en el desarrollo embrionario entre las válvulas semilunares y el remodelado de la raíz de la aorta y la aorta ascendente; y a su vez, está demostrada la participación de las células de la cresta neural tanto en el desarrollo valvular como en el desarrollo de la pared aórtica³¹. Como resultado de ello, las alteraciones en las señales intracelulares e

intercelulares podrían justificar la coexistencia de ambas patologías.

Una complicación no valvular, pero muy temida, es la disección aórtica. Los pacientes con VAB tienen mayor prevalencia de dilatación aórtica y, por ende, mayor riesgo en estos casos de disección aórtica, una patología aguda que condiciona una alta mortalidad cuando aparece. Suele tener lugar en la aorta ascendente²³. Si bien la incidencia descrita es variable, en las grandes series poblacionales de seguimiento es baja (< 0.5%)²³⁻²⁵. En la infancia, las disecciones aórticas son muy raras. Sin embargo, en casos de síndrome de Marfan con dilatación de la pared aórtica sí existe mayor riesgo de disección aórtica en la infancia o en la adolescencia, hecho que asocia una alta morbilidad y mortalidad en estos pacientes³².

Otra complicación no valvular que clásicamente se relacionó con la VAB es la endocarditis infecciosa. El riesgo de endocarditis descrito en las primeras series era muy alto (10-30%)², por lo que las guías de práctica clínica recomendaban realizar profilaxis antibiótica a todos los pacientes con VAB. Sin embargo, series más recientes y de mayor envergadura estiman que la incidencia de endocarditis en este subgrupo poblacional es mucho menor, del 0.3-2%^{23,24}. Por este motivo, las actuales guías europeas y americanas de práctica clínica no recomiendan realizar profilaxis antibiótica en estos pacientes, excepto en aquellos con antecedente de endocarditis³³.

A pesar de todas estas posibles complicaciones, las series de seguimiento de cohortes confirman un hecho importante: en la era actual, los individuos con VAB no tienen menor esperanza de vida que el resto de la población. En adultos asintomáticos con VAB y diferentes grados de disfunción valvular, la supervivencia a 10 años fue del $96 \pm 1\%$ ²⁴, y en adultos asintomáticos con VAB sin disfunción valvular significativa la supervivencia a 20 años fue del $90 \pm 3\%$ ²³.

En cuanto al seguimiento de los pacientes, va a depender de los síntomas y de la aparición de complicaciones. Se suelen realizar ecocardiogramas transtorácicos periódicos durante el seguimiento de un paciente asintomático con el fin de descartar la aparición de complicaciones silentes, como disfunción valvular o dilatación de aorta. Cuando existe disfunción valvular se siguen las recomendaciones de las guías de práctica clínica^{14,27,28} para valvulopatías: en caso de insuficiencia leve-moderada se realizará ecocardiograma cada 2 años, y si es grave, al año; en caso de estenosis, si la calcificación es importante en rango de leve-moderada, se realizará ecocardiograma cada año,

y si es grave, cada 6 meses. Si existe dilatación de aorta ascendente o de raíz de aorta se recomienda la realización de un control mediante una técnica de imagen una vez al año. Es cierto que, si existe una adecuada ventana acústica, la ecocardiografía transtorácica es útil para realizar las medidas aórticas en el seguimiento del paciente, pero muchas veces esta ventana no resulta óptima y puede generar errores de medición. La RM y la TC usan una técnica de medición «doble oblicua» que proporciona una medida más exacta del segmento aórtico¹⁵. Cualquier aumento en el diámetro aórtico se recomienda confirmarlo con TC o RM. De ello se deriva que haya autores que defiendan que el seguimiento del paciente con dilatación aórtica se realice con estas pruebas de imagen.

Tratamiento quirúrgico, ¿cuándo está indicado?

Las indicaciones para actuar sobre la disfunción valvular en los pacientes con VAB son las mismas que en aquellos con VAT. Según las guías, a los pacientes sintomáticos con disfunción valvular grave, tanto insuficiencia como estenosis, se les debe ofrecer la intervención sobre la válvula^{14,27,28}. Además, también debe recomendarse a pacientes que estén asintomáticos, pero con una insuficiencia grave con fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 50%, diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo > 70 mm o diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo > 50 mm^{27,28}. En los pacientes asintomáticos que se vayan a someter a otra cirugía cardíaca debe considerarse la actuación sobre la válvula aórtica en caso de disfunción valvular grave²⁸. El recambio valvular por una prótesis mecánica o biológica es el tratamiento de elección, con una tasa de supervivencia a 15 años de alrededor del 80%¹⁵. La tasa de complicaciones al año es del 3-5%³⁴. Hay que tener en cuenta que, en el caso de la VAB, al ser pacientes más jóvenes, con una mayor esperanza de vida, son más susceptibles de tener complicaciones derivadas del recambio protésico, ya sean secundarias a la necesidad de anticoagulación, riesgo de trombosis o tromboembolia en las prótesis mecánicas, degeneración protésica en las biológicas, o padecer una endocarditis en ambas³⁴. Aunque el reemplazo valvular es el procedimiento estándar, debe considerarse la reparación de la válvula aórtica en centros con alta experiencia, ya que se ha comprobado su durabilidad a largo plazo y con menor tasa de complicaciones que la sustitución valvular. En los pacientes con comorbilidad, no susceptibles de cirugía cardíaca, se debe considerar la

realización de un recambio valvular percutáneo^{34,35}. La realización de TAVI (*transcatheter aortic valve implantation*) en pacientes con VAB presenta un mayor grado de complejidad, y precisa un estudio pormenorizado del anillo aórtico y la elección de la prótesis más adecuada de manera individual; y continúa teniendo peores resultados que en pacientes con VAT³⁵. Si bien en un metaanálisis se describen similares mortalidad, necesidad de implante de marcapasos y tasa de ictus en comparación con la estenosis aórtica tricúspide, sigue demostrándose que los sujetos con VAB tienen una tasa de éxito significativamente menor con el implante, mayores complicaciones periprocedimiento, más insuficiencia paraprotésica residual moderada/grave y una tasa más alta de reconversión quirúrgica³⁵.

Otros aspectos

Tratamiento médico

Se recomienda un control exquisito de las cifras de presión arterial en estos pacientes¹⁴. Además, con un nivel de evidencia bajo y extrapolado de estudios realizados en población con enfermedades del tejido conectivo, fundamentalmente síndrome de Marfan, se recomienda el uso de betabloqueantes y de inhibidores del sistema renina-angiotensina como fármacos preferentes¹⁴.

Embarazo

El embarazo no va a suponer un problema para una mujer sin disfunción valvular significativa y sin dilatación de la raíz de aorta^{1,15}. La insuficiencia valvular aórtica suele ser bien tolerada por las mujeres sanas durante el embarazo. No sucede esto con la estenosis aórtica moderada o grave, que genera mayores problemas de salud cardiovascular con frecuentes descompensaciones y necesidad de hospitalización por insuficiencia cardíaca^{36,37}. Por ello, se recomienda evitar el embarazo si se conoce una estenosis significativa. En caso de ser desconocida, cabe la posibilidad de realizar una valvuloplastia aórtica de rescate si llega a ser necesario. El embarazo con dilatación aórtica suele ser seguro, siendo las disecciones un evento infrecuente³⁷. En las guías de práctica clínica no se recomienda el embarazo en las pacientes con dilatación aórtica grave (enfermedades hereditarias de la aorta torácica, como síndrome de Marfan > 45 mm, VAB > 50 mm, dimensión aórtica > 27 mm/m² de superficie corporal), si bien no hay suficiente evidencia científica detrás de esta recomendación de expertos³⁷. Se recomienda realizar

ecografías seriadas durante el embarazo si existe diagnóstico de dilatación aórtica³⁸.

Ejercicio físico

Dado que la VAB afecta a pacientes jóvenes, son importantes las recomendaciones respecto al ejercicio físico. No obstante, hay pocos datos científicos acerca de este tema. Demostrado el beneficio del ejercicio físico para la salud, todo médico debe realizar recomendaciones sobre este a sus pacientes con VAB⁷. Para los pacientes sintomáticos se recomienda evitar el ejercicio; para los asintomáticos con insuficiencia grave que asocie dilatación del ventrículo izquierdo o estenosis grave se recomienda no participar en competiciones deportivas y no realizar sobreesfuerzos^{14,39}. En aquellos con o sin disfunción valvular significativa que tengan dilatación de la raíz de la aorta (> 40 mm) se recomienda solo ejercicio moderado y no participar en competiciones deportivas de alta intensidad, ni realizar ejercicios isométricos³⁹. Hay muchos pacientes asintomáticos con VAB y disfunción valvular leve-moderada que desean realizar ejercicio físico por placer o por sus beneficios para la salud; aunque no existe evidencia científica al respecto, la recomendación es que pueden realizar ejercicio físico moderado. Se les debe aconsejar que, ante cualquier síntoma tipo angina, palpitaciones o disnea, deben detener el ejercicio. Por último, es importante tener presente que a los pacientes con VAB sin disfunción valvular ni dilatación de la raíz de la aorta (< 40 mm) no se les deben recomendar restricciones respecto al ejercicio físico^{7,39}.

Conflicto de intereses

Declaramos que no existen conflictos de interés.

Financiamiento

Los autores declaran que no existen conflictos de interés ni financiación.

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

- Pedersen MW, Groth KA, Mortensen KH, Brodersen J, Gravholt CH, Andersen NH. Clinical and pathophysiological aspects of bicuspid aortic valve disease. *Cardiol Young*. 2019;29:1-10.
- Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart*. 2000;83:81-5.
- Siu SC, Silversides CK. Bicuspid aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2789-90.
- Sievers HH, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133:1226-33.
- Russo CF, Cannata A, Lanfranconi M, Vitali E, Garatti A, Bonacina E. Is aortic wall degeneration related to bicuspid aortic valve anatomy in patients with valvular disease? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;136:937-42.
- Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, Gill E, Prueitt A, Byers PH, et al. The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. *Heart*. 2008;94:1634-8.
- Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosen JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colan JM, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139:e698-800.
- Li Y, Wei X, Zhao Z, Liao Y, He J, Xiong T, et al. Prevalence and complications of bicuspid aortic valve in Chinese according to echocardiographic database. *Am J Cardiol*. 2017;120:287-91.
- Mucumbitsi J, Bulwer B, Mutesa L, Ndahindwa V, Rusingiza E, Puneeta A, et al. Prevalence of rheumatic valvular heart disease in Rwandan school children: echocardiographic evaluation using the World Heart Federation criteria. *Cardiovasc J Afr*. 2017;28:1-8.
- Dominguez-Díaz AE, Cerrud-Sánchez CE, Alva-Espinosa C, David-Gómez F, Yáñez-Gutiérrez L, López-Gallegos D. Aorta bivalva: frecuencia y lesiones asociadas. Estudio prospectivo en 2,750 ecocardiogramas consecutivos. *Rev Mex Cardiol*. 2013;24:184-8.
- Khan W, Milsevic M, Saliciccoli L, Lazar J. Low prevalence of bicuspid aortic valve in African Americans. *Am Heart J*. 2008;156:e25.
- Tutar E, Ekici F, Atalay S, Nacar N. The prevalence of bicuspid aortic valve in newborns by echocardiographic screening. *Am Heart J*. 2005;150:513-5.
- Niaz T, Poterucha JT, Olson TM, Johnson JN, Craviari C, Nienaber T, et al. Characteristic morphologies of the bicuspid aortic valve in patients with genetic syndromes. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31:194-200.
- Borger MA, Fedak PWM, Stephens EH, Gleason TG, Girdauskas E, Ikonomidis JS, et al. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines on bicuspid aortic valve-related aortopathy: executive summary. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;156:473-80.
- Martín M, Lorca R, Rozado J, Álvarez-Cabo R, Calvo J, Pascual I, et al. Bicuspid aortic valve syndrome: a multidisciplinary approach for a complex entity. *J Thorac Dis*. 2017;9:454-64.
- Tanaka R, Yoshioka K, Niinuma H, Ohsawa S, Okabayashi H, Ehara S. Diagnostic value of cardiac CT in the evaluation of bicuspid aortic stenosis: comparison with echocardiography and operative findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195:895-9.
- Freeze SL, Landis BJ, Ware SM, Helm BM. Bicuspid aortic valve: a review with recommendations for genetic counseling. *J Genet Couns*. 2016;25:1171-8.
- Balistreri CR, Forte M, Greco E, Paneni F, Cavarretta E, Frati G, et al. An overview of the molecular mechanisms underlying development and progression of bicuspid aortic valve disease. *J Mol Cell Cardiol*. 2019;132:146-53.
- Alonso-Montes C, Martín M, Martínez-Arias L, Coto E, Naves-Díaz M, Moris C, et al. Variants in cardiac GATA genes associated with bicuspid aortic valve. *Eur J Clin Invest*. 2018;48:e13027.
- Gharibeh L, Komati H, Bossé Y, Boodhwani M, Heydarpour M, Fortier M, et al. GATA6 regulates aortic valve remodeling and its haploinsufficiency leads to right-left type bicuspid aortic valve. *Circulation*. 2018;138:1025-38.
- Hales AR, Mahle WT. Echocardiography screening of siblings of children with bicuspid aortic valve. *Pediatrics*. 2014;133:e1212-7.
- Yanagawa B, Lovren F, Pan Y, Garg V, Quan A, Tang G, et al. miR-NA-141 is a novel regulator of BMP-2-mediated calcification in aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144:256-62.
- Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos JF, Russo A, Nkomo VT, Sundt TM, et al. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community. *Circulation*. 2008;117:2776-84.
- Tzemos N, Therrien J, Thanassoulis G, Tremblay S, Jamorski MT, Webb GD, et al. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *JAMA*. 2008;300:1317-25.
- Rodrigues I, Agapito AF, de Sousa L, Oliveira JA, Branco LM, Galrinho A, et al. Bicuspid aortic valve outcomes. *Cardiol Young*. 2017;27:518-29.
- Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation*. 2005;111:920-5.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin III JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135:e1159-95.
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38:2739-91.
- Mahadevia R, Barker AJ, Schnell S, Entezari P, Kansal P, Fedak PW, et al. Bicuspid aortic cusp fusion morphology alters aortic three-dimensional outflow patterns, wall shear stress, and expression of aortopathy. *Circulation*. 2014;129:673-82.
- Rodríguez-Palomares JF, Dux-Santoy L, Guala A, Kale R, Maldonado G, Teixido-Turà G, et al. Aortic flow patterns and wall shear stress maps by 4D-flow cardiovascular magnetic resonance in the assessment of aortic dilatation in bicuspid aortic valve disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20:28.
- Phillips HM, Mahendran P, Singh E, Anderson RH, Chaudhry B, Henderson DJ. Neural crest cells are required for correct positioning of the developing outflow cushions and pattern the arterial valve leaflets. *Cardiovasc Res*. 2013;99:452-60.
- Groth KA, Stochholm K, Hove H, Kyhl K, Gregersen PA, Vejlsstrup N, et al. Aortic events in a nationwide Marfan syndrome cohort. *Clin Res Cardiol*. 2017;106:105-12.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015;36:3075-123.
- Aicher D, Fries R, Rodioncheva S, Schmidt K, Langer F, Schäfers HJ. Aortic valve repair leads to a low incidence of valve-related complications. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37:127-32.
- Ueshima D, Fovino LN, Brenner SJ, Fabris T, Scotti A, Barioli A, et al. Transcatheter aortic valve replacement for bicuspid aortic valve stenosis with first and new generation bioprostheses: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2020;298:76-82.
- Orwat S, Diller G-P, van Hagen IM, Schmidt R, Tobler D, Greutmann M, et al. Risk of pregnancy in moderate and severe aortic stenosis: from the multinational ROPAC registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1727-37.
- Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, et al. ESC 2018 guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39:3165-241.
- McKellar SH, MacDonald RJ, Michelena HI, Connolly HM, Sundt TM 3rd. Frequency of cardiovascular events in women with a congenitally bicuspid aortic valve in a single community and effect of pregnancy on events. *Am J Cardiol*. 2011;107:96-9.
- Gati S, Malhotra A, Sharma S. Exercise recommendations in patients with valvular heart disease. *Heart*. 2019;105:106-10.

Aortitis sífilítica: a propósito de un caso del sur colombiano

Syphilitic aortitis: about a case in South Colombia

Diego J. Alvis-Peña^{1*}, Carlos H. Calderón-Franco², Julieth Gonzales-Cerón³, María P. Alvis-Peña⁴ y Yexica A. Rodríguez-Rodríguez⁵

¹Servicio de Medicina Interna e Investigación, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, Huila; ²Servicio de Medicina Interna e Investigación, Clínica Mediláser, Florencia, Caquetá; ³Servicio de Medicina Interna e Investigación, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, Huila; ⁴Unidad Académica, Universidad Surcolombiana, Neiva, Huila; ⁵Unidad Académica, Fundación Universitaria Navarra, Neiva, Huila, Colombia

Resumen

Se expone el caso de una paciente de 73 años procedente y residente de Florencia, Caquetá (Colombia), con antecedentes de hipertensión arterial, que ingresa a un hospital de alta complejidad por un cuadro clínico de 3 meses de evolución consistente en dolor torácico tipo opresivo en la región anterior izquierda del tórax, no irradiado, de intensidad 8/10. En el ecocardiograma se evidencia enfermedad calcificada de la válvula aórtica con estenosis aórtica grave, insuficiencia aórtica, hipertrofia del ventrículo izquierdo e insuficiencia mitral leve. Dentro de los estudios prequirúrgicos presentó VDRL con 1:4 diluciones, se confirmó el diagnóstico con el resultado de la prueba treponémica y se descartaron otras enfermedades infecciosas. Se realizó remplazo valvular con bioprótesis y tubo valvular supracoronario. En la biopsia se confirmó la valvulitis crónica cicatricial con extensas calcificaciones. Posterior a la intervención quirúrgica se dio egreso por adecuada evolución clínica.

Palabras clave: Aortitis. Diagnóstico serológico de la sífilis. Cardiovascular syphilis.

Abstract

The case of a 73-year-old female patient obtained and resident of Florencia, Caquetá (Colombia), with a history of hypertension who is admitted to a highly complex hospital due to a 3-month clinical picture of constant evolution in pain is presented. Thoracic oppressive type in the anterior region of the left thorax, non-irradiated, of intensity 8/10. The echocardiogram shows calcified aortic valve disease with severe aortic stenosis, aortic regurgitation, left ventricular hypertrophy, and mild grade mitral regurgitation. Within the pre-surgical studies, she presented VDRL with 1:4 dilutions and the diagnosis was confirmed with the result of the treponemal test and other infectious diseases were ruled out. Valvular replacement was performed with a bioprosthesis plus a supra-coronary valvular tube. In the biopsy, chronic scar valvulitis with extensive calcifications was confirmed. After the surgical intervention, discharge was performed due to adequate clinical evolution.

Key words: Aortitis. Syphilis serodiagnosis. Syphilis cardiovascular.

Correspondencia:

*Diego J. Alvis-Peña

E-mail: diego-927@hotmail.com

Fecha de recepción: 27-12-2019

Fecha de aceptación: 19-05-2020

DOI: 10.24875/ACM.20000404

Disponible en internet: 13-10-2020

Arch Cardiol Mex. 2020;90(4):529-534

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2020 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

Siendo la sífilis una enfermedad producida por *Treponema pallidum*, que se transmite por vía sexual, sanguínea o transplacentaria, caracterizada por sucesivas etapas de evolución, y que hasta el momento su tratamiento con penicilina es bien conocido y eficaz, no debería ser un problema de salud pública, pero actualmente la cifras demuestran lo contrario, pues en Colombia, en el año 2010, fueron diagnosticadas 6754 personas con sífilis, de ellas 836 con diagnóstico de sífilis tardía, y en el año 2011 hubo 992 casos con diagnóstico de sífilis tardía¹. La alta proporción en la consulta pone de manifiesto la existencia de barreras para su adecuada clasificación según su estadio, al igual que la falta de oportunidad y de calidad de la atención brindada a los pacientes que consultan por una infección de transmisión sexual².

La sífilis cardiovascular es el sello distintivo de la aortitis, siendo una consecuencia de la sífilis terciaria causada por la infección de la espiroqueta que afecta los medios aórticos con inflamación y posterior cicatrización, produciendo necrosis de la capa media y de igual forma proliferación fibrosa de la túnica íntima³. Las manifestaciones clínicas se pueden presentar como aortitis, aneurisma aórtico, insuficiencia aórtica o estenosis de los ostia de las arterias coronarias, siendo la insuficiencia aórtica la complicación más frecuente⁴. Los periodos de latencia son prolongados, entre 10 y 30 años tras la infección primaria, en pacientes que no recibieron tratamiento o con tratamientos incompletos⁵. Aunque la prevalencia de la sífilis cardiovascular posterior a la era de la penicilina ha disminuido relativamente, en los países en vías de desarrollo se siguen reportando casos⁶.

Se han descrito varios casos de complicaciones cardiovasculares tipo aortitis sífilítica, los cuales fueron manejados quirúrgicamente debido a dilatación aneurismática aórtica asociada a insuficiencia aórtica grave, obteniendo resultados favorables^{4,5}.

Presentación del caso

Mujer de 73 años, de etnia mestiza, procedente y residente de Florencia, Caquetá (Colombia), ama de casa. Ingresa al servicio de urgencias de un hospital de alta complejidad de Neiva (Colombia) debido a un cuadro clínico de 3 meses de evolución consistente en dolor torácico tipo opresivo en la región anterior izquierda del tórax, no irradiado, de intensidad 8/10, el cual aumenta con las actividades cotidianas de mediano esfuerzo, que

se asocia a disnea progresiva en los últimos 15 días y que mejora con el reposo. Dentro de sus antecedentes de importancia presenta hipertensión arterial, histerectomía hace 15 años y colecistectomía hace 20 años. Niega antecedentes familiares de interés. En tratamiento con metoprolol, amlodipino, ácido acetilsalicílico, losartán, atorvastatina, bisacodilo y alprazolam.

En la exploración física inicial presenta presión arterial de 140/80 mmHg, frecuencia cardíaca de 72 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 18 respiraciones por minuto, pulsioximetría del 92% al aire ambiente, afebril, peso de 59 kg, hidratada sin ingurgitación venosa yugular, tórax expandible con normalidad, ruidos cardíacos rítmicos con soplo sistólico de grado III audible en todos los focos con predominio en el aórtico, sin presencia de edemas y sistema neurológico sin alteraciones.

El ecocardiograma mostró estenosis aórtica grave con apertura de 0,84 cm y velocidad máxima de 4.52 m/s, con insuficiencia aórtica moderada lateralizada hacia la valva anterior de la mitral, hipertrofia concéntrica de las paredes del ventrículo izquierdo por sobrecarga sistólica crónica y dilatación de la aorta ascendente.

La arteriografía coronaria mostró las arterias coronarias sin lesiones y la válvula aórtica con calcificaciones de grado moderado. Se solicitó una angiografía por tomografía computarizada de tórax que confirmó la dilatación aneurismática de la aorta ascendente, de 48 mm de diámetro (Fig. 1 A y B).

Las pruebas de laboratorio al ingreso no presentaban alteraciones (hemoglobina 12.6 g/dl, hematocrito 38.4%; plaquetas 188,100/mm³; tiempo de protombina 17.3 s; tiempo de tromboplastina parcial 39.9 s), los electrolitos estaban en rangos normales (sodio 145.6 mmol/l; potasio 4.15 mmol/l) y las troponinas eran negativas. Al no presentar alteraciones de laboratorio y por los hallazgos descritos, se programa cirugía cardiovascular para cambio valvular aórtico más tubo supracoronario vs. Bentall. Se solicita el perfil de infección, que reporta baciloscopia sin hallazgo de bacilos acidorresistentes en los 100 campos observados, antígeno de superficie de la hepatitis B 27,18 (positivo), antígeno de superficie de la hepatitis C 27,86 (positivo), anti-HCV IgG 2,32 (positivo), virus de la inmunodeficiencia humana negativo y VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) reactiva en 1:4 diluciones. Ante estos hallazgos se suspende cirugía y se determina la carga viral para hepatitis C, IgM anti-core hepatitis B, antígeno de la hepatitis B, anticuerpos para hepatitis B, carga viral para hepatitis B y prueba treponémica; con los resultados del perfil infeccioso se podrán tomar decisiones en cuanto al procedimiento quirúrgico de la paciente. El reporte de la prueba

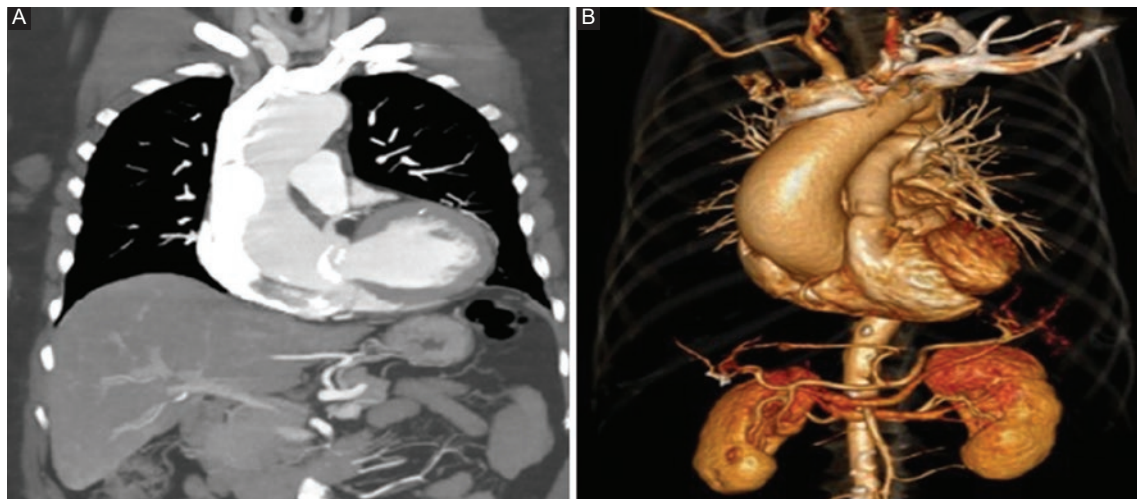


Figura 1. Vista tomográfica **A:** y reconstrucción tridimensional **B:** Se evidencia ectasia importante del segmento ascendente de la aorta, con un diámetro de 48 mm, y el diámetro transversal del segmento descendente es de 23 mm, con presencia de placas ateromatosas parietales sin disección de la íntima.

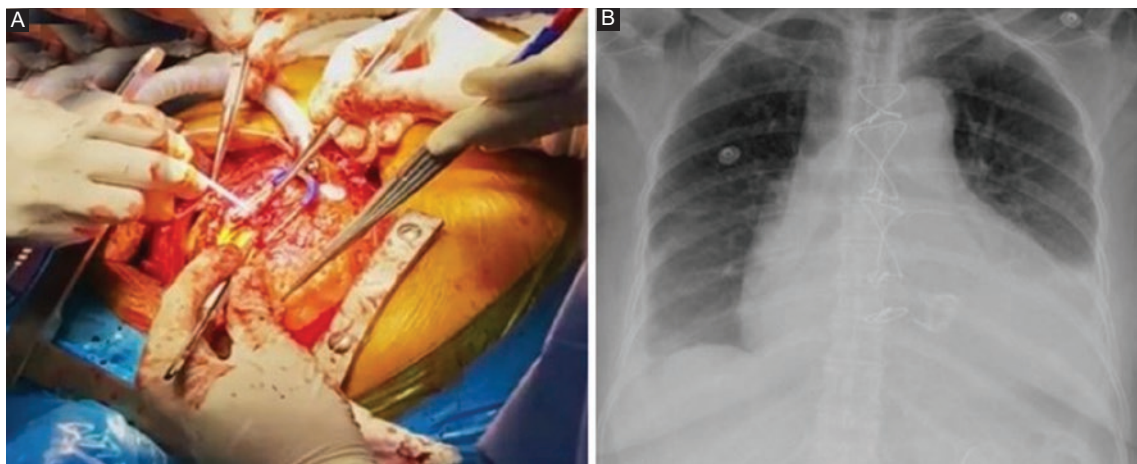


Figura 2. A: Intervención quirúrgica por esternotomía en la que se realiza corrección quirúrgica de sustitución valvular aórtica por bioprótesis Perimount 21 más tuvo supracoronario de 30 mm. **B:** Radiografía de tórax posquirúrgica.

treponémica fue positivo, por lo que se inició tratamiento con penicilina benzatínica a dosis de 2,400,000 UI por vía intravenosa semanales, por 3 semanas.

Se descartaron las hepatitis B y C, ya que los resultados de carga viral reportaron ausencia de infección (menos de 10 copias/ ml para ambas y anticore IgM 0.050, no reactivo).

Por tratarse de sífilis cardiovascular se realizó tratamiento con penicilina benzatínica y al terminar la última

dosis se procedió a la cirugía. La estrategia quirúrgica se discutió teniendo en cuenta los reportes de la tomografía computarizada, el ecocardiograma transtorácico y la angiografía coronaria. Se determinó enviar a la paciente para una sustitución valvular aórtica por bioprótesis Perimount 21 más tubo supracoronario de 30 mm (Fig. 2 A y B). La biopsia del material resecado en la cirugía reportó valvulitis crónica cicatricial con extensas calcificaciones.

El curso posoperatorio de la paciente fue sin ninguna complicación. Luego de su procedimiento quirúrgico se solicitó interconsulta por trabajo social y psicología clínica para evaluar su red de apoyo familiar, la cual fue adecuada, y después de 10 días de posoperatorio con una excelente recuperación se le da de alta con tratamiento de carvedilol (12.5 mg/12 h), amiodarona (20 mg/24 h), losartán (50 mg/12 h) y ácido acetilsalicílico (1 mg/24 h).

Discusión

Presentamos el caso de una mujer de 73 años con sífilis cardiovascular y aortitis con compromiso de la válvula aórtica.

La sífilis es una infección sistémica bacteriana crónica que puede durar décadas, causada por la espiroqueta *T. pallidum* subespecie *pallidum*. El único anfitrión y huésped es el ser humano. La presentación de la enfermedad puede variar e imitar diferentes manifestaciones clínicas, por lo que se la conoce como «la gran imitadora». El diagnóstico se basa en la detección serológica lipoidal no específica (RPR [reagina plasmática rápida] y VDRL) seguida de pruebas serológicas específicas treponémicas^{7,8}. En todo el mundo se ha observado un reciente aumento de esta enfermedad y su causa es multifactorial, en la que se incluyen una mayor actividad sexual de alto riesgo y sin protección, la migración y los cambios sociales, que disminuyen la oportunidad y la accesibilidad a los servicios de salud para un tratamiento precoz y oportuno. Sin embargo, los regímenes terapéuticos actualmente están bien definidos y son exitosos⁹; como primera línea de tratamiento está la penicilina, que se usó en la paciente antes de la intervención quirúrgica a dosis de 2,400,000 UI por vía intramuscular semanal, por 3 semanas.

La sífilis terciaria puede ocurrir en aproximadamente un tercio de los pacientes no tratados y causar lesiones granulomatosas, llamadas gomas; entre otras manifestaciones se encuentran las cardiovasculares y las neurológicas. Hoy día es raro encontrar este tipo manifestaciones por el éxito de los antibióticos, pero esta infección puede desarrollarse a largo plazo (años y tal vez décadas) después de la infección inicial sin el apropiado manejo, llegando a observarse hasta en el 70% de los pacientes no tratados^{4,5,9,10}.

La aortitis sífilítica es la manifestación cardinal de la sífilis terciaria cardiovascular. Es secundaria a una vasculitis de los *vasa vasorum*, que genera una endarteritis obliterante con lesión isquémica de la túnica media de la aorta, así como pérdida del músculo liso y de la matriz extracelular. Con mayor frecuencia se ha

encontrado compromiso de la aorta torácica ascendente, debido a la significativa cantidad de *vasa vasorum* y la extensa red linfática de esta región, la cual es invadida por *T. pallidum* durante la infección primaria. El compromiso excepcional de la aorta torácica se debe a la ausencia de *vasa vasorum* de la aorta abdominal. Desde otra perspectiva, el debilitamiento de la pared aórtica lleva a una dilatación de la raíz aórtica y a potenciales complicaciones derivadas de ello; las principales son la insuficiencia valvular aórtica (como en nuestra paciente), el aneurisma aórtico sífilítico y la estenosis del *ostium* de las coronarias¹⁰⁻¹³. Los aneurismas aórticos torácicos crecen hacia arriba a una tasa de 0.10 cm por año¹⁴. Las pautas de consenso aconsejan la evaluación quirúrgica independientemente del tamaño para todos los pacientes con síntomas sugestivos de expansión de aneurisma, así como para individuos asintomáticos con un diámetro ascendente del seno aórtico de 5.5 cm o más¹⁵. Los aneurismas son complicados debido a la invasión y la erosión de la pared torácica, hecho que complica más el caso en el momento de la intervención quirúrgica.

Como ya se mencionó, la complicación más frecuente es la insuficiencia aórtica, que ocurre en el 20-30% de los pacientes y es secundaria a una dilatación de la raíz aórtica. Así mismo, hay síntomas de falla cardíaca y es habitual auscultar un soplo en el borde esternal derecho¹⁶; en nuestra paciente se evidenció un soplo sistólico de grado III audible en todos los focos y de gran predominio en el foco aórtico. En segunda instancia está el aneurisma sífilítico, el cual es tres veces menos frecuente que la insuficiencia aórtica, detectándose en el 5-10% de los pacientes; en nuestra paciente se encontró regurgitación aórtica de grado II, calcificación valvular aórtica de grado moderado y aneurisma de la raíz de la aorta y la aorta ascendente, consistente con la literatura sobre la ubicación más habitual de los aneurismas (50% en la aorta ascendente, 35% en el arco aórtico y 15% en la aorta descendente)¹⁷⁻²⁰.

El diagnóstico de la sífilis cardiovascular se fundamenta en criterios serológicos, histológicos y de imagen, y en nuestra paciente se realizó bajo estas tres premisas. La primera prueba inicial no treponémica se confirmó con las pruebas serológicas treponémicas específicas. Así mismo, se confirmó con el ecocardiograma, la angiografía percutánea y la angiotomografía con reconstrucción tridimensional. En el estudio histológico, la pared arterial de la aorta ascendente se observó con una degeneración de la túnica media caracterizada por la acumulación de pequeños depósitos

basaloides sin inflamación y con áreas irregulares y transmurales de desorganización y separación de las fibras. En la pared de la válvula aórtica se observó engrosamiento y esclerosis de la capa esponjosa, con extensas áreas de calcificación. En la superficie ventricular se observó infiltrado inflamatorio crónico subepitelial leve, con erosión focal y agregados de fibrina. No se hallaron granulomas ni microorganismos en el material evaluado. Estos hallazgos son sugestivos de lo encontrado en la literatura por el engrosamiento fibroso de la adventicia con pérdida de los vasa vasorum, rodeado de células linfoplasmocitarias y pérdida de las fibras de elastina en la media, con engrosamiento aterosclerótico de la íntima y generalmente sin evidencia de espiroquetas dentro de la aorta^{7,8,10}. En cuanto al tratamiento antibiótico, fue con penicilina por su adecuada sensibilidad y por ser la primera línea terapéutica; se realizó el esquema farmacológico según el régimen establecido por las guías.

El caso presentado ofrece una de las mejores soluciones a pacientes con esta patología y que son de alto riesgo, y puede ser la mejor evidencia de que es una opción de tratamiento disponible para el manejo de esta infección y sus complicaciones potencialmente mortales.

Conclusión

La sífilis es una infección que continúa siendo prevalente en nuestra población, y por esta razón es muy importante que el personal de salud se familiarice con sus amplias y diferentes manifestaciones clínicas, entre las que se incluyen las presentaciones cardiovasculares, siendo más frecuentes la insuficiencia valvular aórtica, el aneurisma de aorta ascendente y la obstrucción del *ostium* de las coronarias, que se manifiestan según la evolución natural de la enfermedad en el estadio de sífilis terciaria.

Las enfermedades de transmisión sexual, incluyendo la sífilis, continúan siendo un problema de salud pública en nuestra región y en los países en vías de desarrollo. Si bien la sífilis cardiovascular es una complicación poco frecuente y de larga evolución, el personal de talento humano en salud debe reconocer sus estadios tempranos, sus amplias manifestaciones clínicas y sus factores de riesgo para poder realizar un diagnóstico precoz, teniendo en cuenta las pruebas tanto no treponémicas como treponémicas, un tratamiento oportuno e integral, y así poder llegar a disminuir las posibles complicaciones.

Financiamiento

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

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Responsabilidades éticas

Para la realización de la investigación se tuvieron en cuenta los aspectos éticos de la Declaración de Helsinki y la resolución 8430 del Ministerio de Salud de Colombia^{21,22}, clasificando esta investigación en un nivel de riesgo mínimo.

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

- Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para el abordaje sindrómico del diagnóstico y tratamiento de los pacientes con infecciones de transmisión sexual y otras infecciones del tracto genital. Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias de Colombia; 2013. 642 p. Available from: <http://gpc.minsalud.gov.co/guias/Pages/Guía-de-infecciones-en-el-tracto-genital.aspx>.
- Turnes AL. La sífilis en la medicina. Una aproximación a su historia. Montevideo, Uruguay: Ediciones Granada; 2007. Disponible en: https://www.smu.org.uy/publicaciones/libros/textocompleto/la_sifilis_medicina.pdf
- Xu S, Bendek M, Gottlieb AL. Vascular pathobiology: atherosclerosis and large vessel disease. En: Buja LM, Butany J, editores. Cardiovascular pathology. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 85-124. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/3-s2.0-B9780124202191000033>
- Uribe-Arango LM, Mejía-Zuluaga M, Bedoya-Jaramillo TM, Arroyave-Carvajal A, Duque-Ramírez M. Aortitis sífilítica: manifestación olvidada de la sífilis. Rev Colomb Cardiol. 2019;26. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/1-s2.0-S0120563319301093>
- Figueroa Agudelo FN, Calle Ramírez JA, Gándara Ricardo J, Velásquez O, Muñoz Ortiz E. Aortitis sífilítica: "una vieja olvidada." Rev Colomb Cardiol. 2018;25:236.e1-5. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/1-s2.0-S0120563317301316>
- Vaideswar P. Syphilitic aortitis: rearing of the ugly head. Indian J Pathol Microbiol. 2010;53:624-7.
- Stamm LV. Syphilis: re-emergence of an old foe. Microbial Cell. 2016;3:363-70.
- Carrada-Bravo T. Sífilis cardiovascular: diagnóstico y tratamiento. Arch Cardiol Mex. 2006;76(S4):189-96.
- Byard RW. Syphilis — cardiovascular manifestations of the great imitator. J Forensic Sci. 2018;63:1312-5.
- Blome A, Isenberg D. Aortic thrombus in a case of tertiary syphilis. J Emerg Med. 2019;56:564-5.
- Roberts WC, Ko JM, Vowels TJ. Natural history of syphilitic aortitis. Am J Cardiol. 2009;104:1578-87. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.07.031>

12. De Almeida Feitosa IN, Dantas Leite Figueiredo M, de Sousa Belem L, Evelin Soares Filho AW. Rare presentation of ruptured syphilitic aortic aneurysm with pseudoaneurysm. *Rev Port Cardiol (English ed)*. 2015;34:691.e1-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.repce.2015.10.002>
13. Roberts WC, Barbin CM, Weissenborn MR, Ko JM, Henry AC. Syphilis as a cause of thoracic aortic aneurysm. *Am J Cardiol*. 2015;116:1298-303. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.07.030>
14. Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL, Kopf GS, Elefteriades JA. Surgical intervention criteria for thoracic aortic aneurysms: a study of growth rates and complications. *Ann Thorac Surg*. 1999;67:1922-6.
15. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: Executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association. *Circulation*. 2010;121:266-369.
16. Roberts WC, Moore AJ, Roberts CS. Syphilitic aortitis: still a current common cause of aneurysm of the tubular portion of ascending aorta. *Cardiovasc Pathol*. 2019;107175. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2019.107175>
17. Yuan S-M. Syphilitic aortic aneurysm. *Z Für Rheumatol*. 2018;77:741-8.12.
18. Girardi LN. Syphilitic aortitis: the bigger picture. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154:e27-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.04.052>
19. Pivatto Júnior F, Finkler BS, Torres FS, Schaefer PG, Sprinz E. Aneurysm and dissection in a patient with syphilitic aortitis. *Brazilian J Infect Dis*. 2017;21:349-52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2017.01.003>
20. Tennant E, Post JJ, Overton K, Gulholm T, McKenzie P. A case of syphilitic aortitis. *Intern Med J*. 2018;48:1549-50.
21. Di Ruggiero M. Declaración de Helsinki, principios y valores bioéticos en juego en la investigación médica con seres humanos. *Revista Colombiana de Bioética*. 2011;6:125-44.
22. Ministerio de Salud. Resolución N.º 008430 de 1993, Octubre 4, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. 1993.

Canary Islands cardiologists' attitudes toward alcohol and cardiovascular health

Actitudes de los cardiólogos de Islas Canarias sobre el alcohol y la salud cardiovascular

Sohaib Haseeb¹, Juan Lacalzada-Almeida², Antonio Barragan², Ricardo López-Santí³, Alejandro Cuesta⁴, and Adrian Baranchuk⁵

¹College of Medicine and Dentistry, James Cook University, Townsville, Queensland, Australia; ²Department of Cardiology, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, Spain; ³Cardiology Service, Hospital Italiano de La Plata, Buenos Aires, Argentina; ⁴Cardiology Service, Centro Cardiovascular Universitario, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay; ⁵Division of Cardiology, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada

Alcohol consumption constitutes a major part of Western culture¹. The World Health Organization estimated that alcohol is consumed by more than half of the population in the Americas, Europe, and the West Pacific². Although the adverse effects of alcohol abuse related to physical, mental, and specifically cardiovascular health are well-established, the cardiovascular nature of controlled, light-to-moderate intake remains a topic of debate in the literature. At present, there are limited data on the knowledge of health-care practitioners as it relates to alcohol and its effects on cardiovascular health, and it is limited to the region of Latin America^{3,4}. Given that cardiologists are in a position to counsel patients regarding alcohol intake, we sought to evaluate self-reported attitudes and recommendations of cardiologists residing in the Canary Islands toward the effects of alcohol on cardiovascular health and to establish their sources of knowledge.

We conducted a web-based cross-sectional survey of attending cardiologists and advanced cardiology trainees through a Google Forms (Mountain View, California) link that was distributed through the Canary Society of Cardiology, which endorsed this study. Respondents were anonymously surveyed about their demographics, perceptions on alcohol and cardiovascular

health, and their knowledge and understanding of drinking guidelines. Questions were derived from our previously conducted surveys in Argentina³ and Uruguay⁴, and the responses of these Latin American countries are compared with the Canary Islands in the present analysis. Data were analyzed using the Pearson Chi-squared test or Fisher's exact and Mann-Whitney U-tests as appropriate, with two-tailed $p < 0.05$ considered to be statistically significant.

The survey was conducted between January 6, 2019, and February 16, 2019, with 79 of 115 (69%) cardiologists in the Canary Islands responding. Among these, 69 were attending cardiologists and 10 were advanced cardiology trainees. The majority of respondents were male (67%; 53/79), and 87% (69/79) worked in an academic setting. The characteristics of the study population are described in Table 1 with comparison to Latin American cardiologists (response rate 54%) from Argentina ($n = 745$) and Uruguay ($n = 298$). Overall, respondents from the Canary Islands showed a mixed view regarding the appropriateness of drinking alcohol as it relates to cardiovascular health benefits: 38% (30/79) viewed alcohol to be beneficial in moderation, 37% (29/79) viewed any intake of alcohol to be harmful, 20% (16/79) viewed only wine to be beneficial, and 5% (4/79)

Correspondence:

*Adrian Baranchuk

E-mail: adrian.baranchuk@kingstonhsc.ca

1405-9940 / © 2020 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Permányer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Date of reception: 12-04-2020

Date of acceptance: 20-06-2020

DOI: 10.24875/ACM.20000154

Available online: 15-10-2020

Arch Cardiol Mex. 2020;90(4):535-538

www.archivoscardiologia.com

Table 1. Population characteristics with region-specific comparison between the Canary Islands and Latin America

Variable	All respondents* (n = 1122)	Respondent group		p-value
		Canary Islands (n = 79)	Latin America** (n = 1043)	
Age, n (%)				<0.001
< 35 years	197 (18)	33 (42)	164 (16)	
35-44 years	294 (27)	26 (33)	268 (26)	
45-54 years	279 (25)	8 (10)	271 (26)	
55-64 years	237 (21)	8 (10)	229 (22)	
> 65 years	102 (9)	4 (5)	98 (10)	
Gender, n (%)				0.665
Male	725 (65)	53 (67)	672 (65)	
Female	393 (35)	26 (33)	367 (35)	
Clinical practice setting, n (%)				0.234
Urban or rural				
Urban	1083 (96)	79 (100)	1004 (96)	
Rural	5 (1)	0 (0)	5 (1)	
Both	32 (3)	0 (0)	32 (3)	< 0.001
Academic or non-academic				
University hospital (A)	301 (27)	69 (87)	232 (22)	
Private academic (A)	13 (1)	0 (0)	13 (1)	
Private hospital (NA)	431 (38)	3 (4)	428 (41)	
Private clinic (NA)	245 (22)	2 (3)	243 (24)	
Community hospital (NA)	118 (11)	5 (6)	113 (11)	
Other (NA)	10 (1)	0 (0)	10 (1)	0.165
Perceptions on alcohol and cardiovascular health, n (%)				
Alcohol beneficial in moderation	386 (35)	30 (38)	356 (35)	
Alcohol beneficial at any level	1 (0)	0 (0)	1 (0)	
Any intake of alcohol harmful	314 (28)	29 (37)	285 (28)	
Only wine beneficial	361 (33)	16 (20)	345 (33)	
Other opinions	48 (4)	4 (5)	44 (4)	0.561 0.164 0.804
Knowledge of drinking guidelines				
Satisfaction with own knowledge, mean $\pm$ SD [†]	2.83 $\pm$ 2.69	2.66 $\pm$ 2.39	2.84 $\pm$ 2.71	
Satisfaction in counseling patients, mean $\pm$ SD [†]	5.97 $\pm$ 3.15	5.56 $\pm$ 2.70	6.01 $\pm$ 3.18	
Are drinking guidelines well known to health-care practitioners, n (%)				
Yes	22 (2)	1 (1)	21 (2)	
No	676 (60)	51 (65)	625 (60)	
Other	422 (38)	27 (34)	395 (38)	0.257
Should drinking guidelines be standardized across countries, n (%)				
Yes	948 (87)	73 (93)	875 (86)	
No	111 (10)	5 (6)	106 (10)	
Other	37 (3)	1 (1)	36 (4)	0.002
Knowledge of drinking metric units				
Awareness of metric "standard drink", n (%)				
Yes	473 (42)	48 (61)	425 (41)	
No	509 (46)	22 (28)	487 (47)	0.372
Maybe	134 (12)	9 (11)	125 (12)	
Satisfaction in converting "standard drink" to other metric units, mean $\pm$ SD [†]	1.84 $\pm$ 2.58	2.09 $\pm$ 2.48	1.82 $\pm$ 2.59	0.008
Should alcohol consumption be reported in forms other than "standard drink," n (%)				
Yes	937 (84)	76 (96)	861 (83)	
No	65 (6)	1 (1)	64 (6)	
Other	116 (10)	2 (3)	114 (11)	

Bold defines $p < 0.05$.

*The survey was administered in a non-forced manner and respondents were permitted to leave questions blank; therefore, cell counts may not always equal the sample size because of small amounts of missing data for age (n = 13), gender (n = 4), urban or rural practice setting (n = 2), academic or non-academic practice setting (n = 4), perceptions on alcohol and cardiovascular health (n = 12), satisfaction with own knowledge (n = 7), satisfaction in counseling patients (n = 7), drinking guidelines be standardized across countries (n = 26), drinking guidelines well known to health-care practitioners (n = 2), awareness of metric "standard drink" (n = 6), satisfaction in converting "standard drink" to other metric units (n = 20), alcohol consumption be reported in forms other than "standard drink" (n = 4).

**Latin America is a generalized term to encompass responses from Argentina (n = 745) and Uruguay (n = 298).

[†]This survey question was administered on a Likert scale defined as: 0 = not satisfied to 10 = extremely satisfied.

had other opinions. Respondents from both the Canary Islands and Latin America held similarly mixed views (p = 0.165) on this topic (Table 1). Furthermore, our

survey showed that respondents from the Canary Islands were not satisfied with their self-reported knowledge of drinking guidelines (0 = not satisfied,

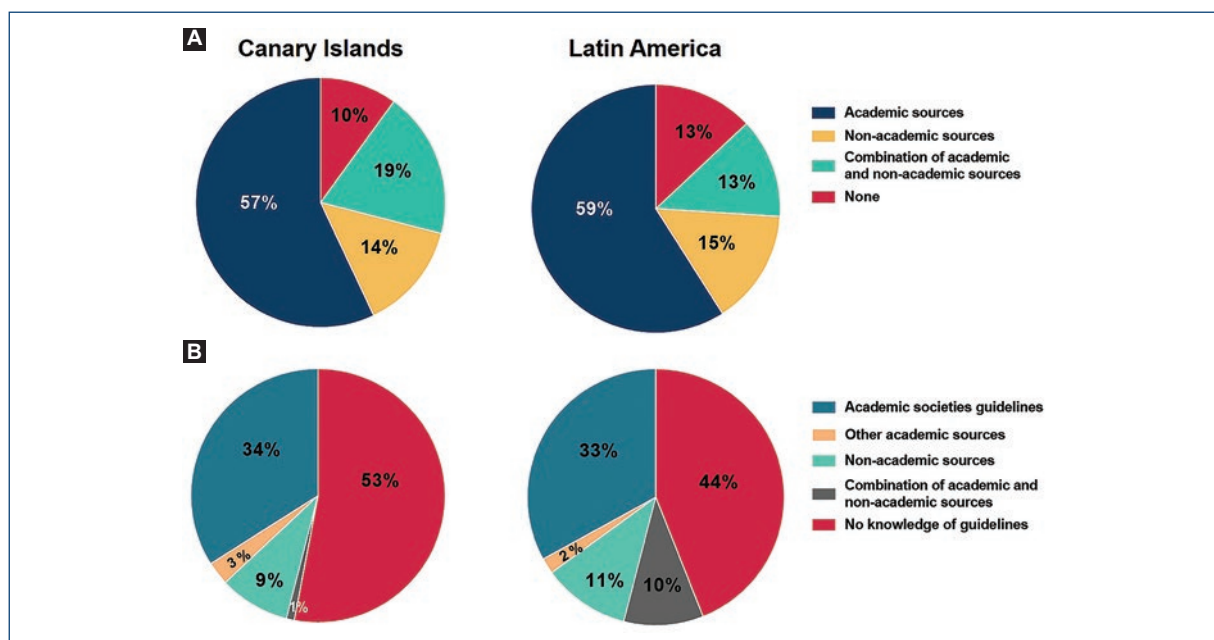


Figure 1. Region-specific comparison of self-reported sources of knowledge on **A:** alcohol and cardiovascular health and **B:** drinking guidelines.

10 = extremely satisfied) (2.66 ± 2.39). There were no significant differences in response between the Canary Islands and Latin American respondents ($p = 0.561$). Despite this, respondents from the Canary Islands reported that they were relatively comfortable in counseling patients regarding the safe limits of alcohol consumption (5.56 ± 2.70), similar to the Latin American (6.01 ± 3.18) respondents ($p = 0.164$). Concerning the knowledge of drinking metrics, particularly “standard drink” (SD), 61% (48/79) of the Canary Islands respondents were aware of the concept, but they were largely not comfortable in converting SD to other metric units (2.09 ± 2.48). More than half (65%; 51/79) believed that drinking guidelines were not well known to healthcare practitioners, and 93% (73/79) preferred drinking guidelines to be standardized across countries. Region-specific comparison of responses regarding knowledge of drinking metrics and guidelines is summarized in [table 1](#). Notably, there were many academic and non-academic sources from which respondents obtained their knowledge on this topic among both regions ([Fig. 1](#)).

Our findings suggest that there are opportunities for targeted promotion and education at both the individual and systems levels of health care on the benefits and detriments of alcohol as it relates to cardiovascular health. The relationship between alcohol and health remains complex, and it is influenced by culture, religion, health context, and societal trends. Evidence from a

subanalysis of an internet-based, longitudinal, cardiovascular cohort study suggested that the vast majority of lay participants who viewed alcohol as “heart” healthy cited the press as their source of knowledge⁵. Given the considerable equipoise on the issue of alcohol and cardiovascular health, it is important to understand the attitudes of our health-care practitioners as they may play a role in medical advice. Our survey found that the knowledge and understanding of drinking guidelines among cardiologists from the Canary Islands and Latin America are low. Drinking guidelines have been defined in at least 37 countries¹, and there are cross-national variations in the consumption limits, SD metrics, and low-risk thresholds. These discrepancies have the potential to inappropriately influence behavior, and therefore, drinking guidelines that define clear thresholds should be discussed in training in a proactive manner.

Our study is limited by its cross-sectional design and reliance on self-reported data. Furthermore, the sample size of the Canary Islands population was limited ($n = 79$). This small sample size reduces the statistical power of the comparisons made between the two geographical areas of interest. Although the two respondent groups had similar perceptions, it is important to highlight the differences between the cardiologists residing in the Canary Islands and in Latin America, mainly in age and academic versus non-academic workplace setting. Another limitation is that responses

from cardiologists from the Canary Islands do not represent (necessarily) the view of the Spaniard cardiologists from continental Spain.

Our survey demonstrates the considerable variability in the perceptions and sources of knowledge of cardiologists concerning alcohol and its effects on cardiovascular health. Future work should address how these patterns in attitudes compare between North American and continental European health-care practitioners.

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge Drs. Pablo Jorge and Antonio García Quintana for their support in the recruitment and distribution of surveys.

Funding

This research has not received any specific grant from public, commercial, or non-profit agencies.

Conflicts of interest

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 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

1. Haseeb S, Alexander B, Baranchuk A. Wine and cardiovascular health: a comprehensive review. *Circulation*. 2017;136:1434-48.
2. World Health Organisation. Global Status Report on Alcohol and Health 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Available from: <https://www.apps.who.int/iris/handle/10665/274603>.
3. Santi RL, Haseeb S, Alexander B, D'Ovidio A, Gimenez S, Secotaro C, et al. Attitudes and recommendations of physicians towards alcohol consumption and cardiovascular health: a perspective from Argentina. *Diseases*. 2018;6:77.
4. Cuesta A, Haseeb S, Aquistapache F, Grosso P, Alexander B, Hopman W, et al. Alcohol consumption and cardiovascular health: a nationwide survey of Uruguayan cardiologists. *Alcohol*. 2019;79:163-9.
5. Whitman IR, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Imburgia KE, Maguire C, Bettencourt L, et al. Perceptions, information sources, and behavior regarding alcohol and heart health. *Am J Cardiol*. 2015;116:642-6.

Percutaneous placement of intra-aortic balloon pump in the left axillary position improving quality of care in severe heart failure

Colocación percutánea de balón de contrapulsación intraaórtico para mejorar la calidad de cuidado en falla cardíaca grave

Jaime A. Guajardo-Lozano¹, José G. Paredes-Vázquez¹, Héctor López-de la Garza¹, Carlos Jerjes-Sánchez^{1,2}, Juan A. Quintanilla¹, and Guillermo Torre-Amione^{1,2*}

¹Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Monterrey, N.L., México; ²Instituto de Cardiología y Medicina Vascular, TecSalud, San Pedro Garza García, N.L., México

Introduction

The most common approach to intra-aortic balloon pumps (IABP) percutaneous placement is the transfemoral artery inducing physical deconditioning in prolonged support conditions¹. We previously described the percutaneous technique of installation of an IABP through the left axillary or subclavian artery as a feasible and relatively well-tolerated approach to bridge patients with end-stage heart failure (HF) to heart transplantation¹. We present – to the best of our knowledge – the first case of axillary IABP percutaneous placement in Mexico. This case reproduces the feasibility and tolerability of the axillary approach in a patient with acute severe HF as a bridge to the left ventricular assist device (LVAD) therapy.

Case report

A 72-year-old male was admitted to ER with a new episode of progressive dyspnea. He had a history of ischemic cardiomyopathy, surgical revascularization, HF with reduced ejection fraction (HFrEF) (35% ejection fraction [EF] with multiple exacerbations, paroxysmal atrial

fibrillation (AF), diabetes, and chronic kidney disease (CKD). The previous treatment including bumetanide, spironolactone, aspirin, ivabradine, amiodarone, apixaban, and rosuvastatin. Physical examination with HR 102 bpm, respiratory rate 24 bpm, blood pressure 98/66 mmHg, oxygen saturation of 89%, and venous distension. The chest auscultation revealed S3, bilateral rales, right pleural effusion, and anasarca. The electrocardiogram and chest X-ray showed ischemic findings and congestive lungs with the right pleural effusion, respectively. Laboratories demonstrate hemoglobin 10.7 g/dL, B-type natriuretic peptide 1672 pg/mL, and creatinine 4.4 mg/dL. Transthoracic echocardiography showed severe global ventricular hypokinesis, moderate mitral regurgitation, left atrium enlargement with a volume of 34 ml/m², diastolic dysfunction, pulmonary artery systolic pressure 59 mmHg, and 21% EF. We established the diagnosis of acute HF and started 40 mg of intravenous furosemide and milrinone 0.25 mcg/kg/min. We performed thoracentesis of 1800 cc, and by medical treatment failure, we increased the milrinone dose to 0.5 mcg/kg/min and start 2 mg of bumetanide every 6 h without success. We started hemodialysis and amiodarone for paroxysmal AF and

Correspondence:

*Guillermo Torre-Amione
E-mail: gtorre@tecsalud.mx

Date of reception: 27-11-2019

Date of acceptance: 02-04-2020

DOI: 10.24875/ACM.20000387

Available online: 23-12-2020

Arch Cardiol Mex. 2020;90(4):539-541

www.archivoscardiologia.com

1405-9940/© 2020 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

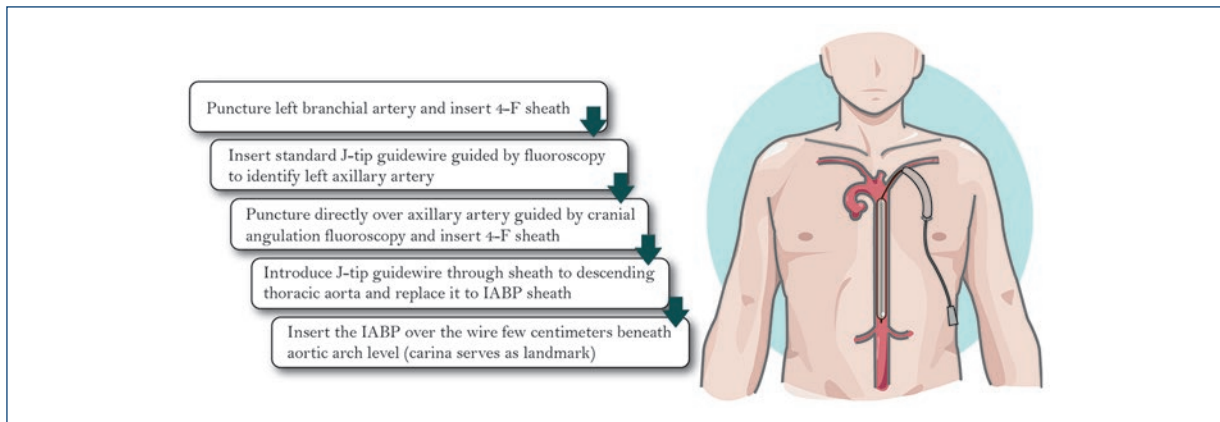


Figure 1. Description of the main steps for the percutaneous placement of an intra-aortic balloon pump in the left axillary/subclavian position.

an episode of self-limiting ventricular monomorphic tachycardia, reverting to sinus rhythm. In the following hours, we started norepinephrine by worsening clinical instability and severe hypotension. Because of persistent amine dependency and poor inotropic response, we perform a right cardiac catheterization as the protocol for LVAD showing pressures of the right atrium (20 mmHg), right ventricle (70/10 mmHg), pulmonary artery (70/30 mmHg), pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) of 29 mmHg, a right atrial pressure/PCWP 0.9 and a pulmonary artery pulsatility index of 4, and a cardiac index of 1.7 L/min, with persistent clinical instability and treatment failure. The patient was classified as a D-stage shock, according to the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions cardiogenic shock consensus². During follow-up, the patient continued with inotropic and chronotropic agents with an impending need for the left ventricular support and hemodialysis with total ultrafiltration of 6 L.

In addition, a femoral Doppler ultrasound showed critical stenosis 90% in the right and left proximal femoral common artery, distal occlusion of the common femoral artery (calcified plaques). Considering these findings, we decided the percutaneous axillary approach. A left brachial and axillary Doppler ultrasound showed adequate blood flow without critical stenosis. The patient was considered as bridge therapy for LVAD or cardiac transplantation, with an expected extended in-hospital stay and under medical treatment waiting to transfer to a specialized HF center.

Technique description

We previously described the most extensive series and the technique of percutaneous placement of IABP in the axillary/subclavian¹ (Fig. 1).

In-hospital outcome

After the placement of the axillary IABP, heart and renal function improved. Physical therapy interventions were focused on preventing weakness, early ambulation, and stand-up position exercises (Fig. 2). Despite the patient, PCWP (24 mmHg), and cardiac index (2.7 L/min) improvement, he was rejected for an LVAD or a heart transplant.

The clinical outcome after IABP removal was that of a terminal HF patient rejected to advanced treatment options. The patient eventually passed away despite optimal medical treatment.

Discussion

This case showed that the axillary approach IABP in patients with advanced HFrEF is safe and improves the quality of life, and reproduces previous evidence in under urgent heart transplant³. The left axillary/subclavian IABP¹ is an option that reaches the benefits of the conventional IABP femoral access reducing complications secondary to immobility and avoids a surgical cut-down and general anesthesia mandatory in intrathoracic surgical approaches^{3,4}. Previously, we described the safety and efficacy of axillar/subclavian IABP in 50 patients with HFrEF under heart or heart-multiorgan transplantation. Cumulative survival on IABP support was 92%; 8% had thromboembolic or bleeding events. Four patients died during the support of secondary multiorgan failure. Our case was complex by multiple comorbidities, severe peripheral arterial disease, hemodynamic instability, vasopressor and inotrope dependence, and high-risk complications with LVAD insertion. We performed the axillary approach successfully⁵, achieving clinical

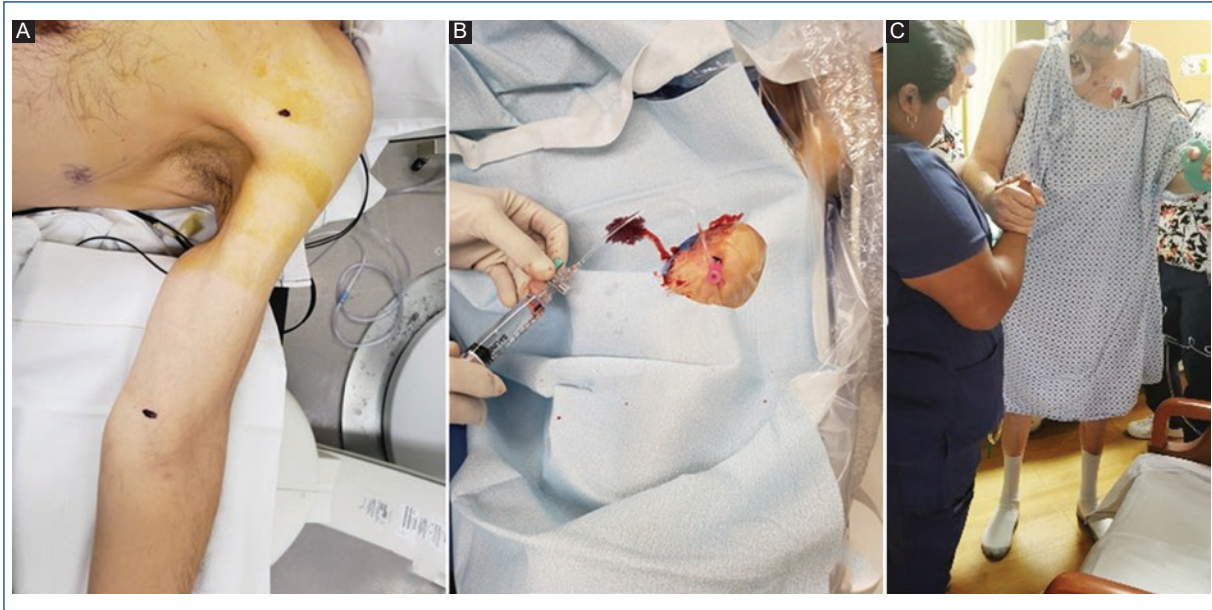


Figure 2. The axillary route improves the patient's quality of life.

stability, renal function, and quality of life improvement without bleeding or procedure-related complications. We recommend the left axillary artery route instead of the right access to avoid the cerebral artery vessels⁶. The axillar percutaneous approach could be an option in patients with extensive and severe PAD or those with expected long time to destination therapy.

Funding

The present investigation is not funded by any specific scholarship from public, commercial, or profit agencies.

Conflicts of interest

The authors declare 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 have obtained the written informed consent of the patients or subjects mentioned in the article. The corresponding author is in possession of this document.

References

1. Estep JD, Cordero-Reyes AM, Bhimaraj A, Trachtenberg B, Khalil N, Loebe M, et al. Percutaneous placement of an intra-aortic balloon pump in the left axillary/subclavian position provides safe, ambulatory long-term support as bridge to heart transplantation. *JACC Heart Fail.* 2013;1:382-8.
2. Baran DA, Grines CL, Bailey S, Burkoff D, Hall SA, Henry TD, et al. SCAT clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: this document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;94:29-37.
3. Barge-Caballero E, González-Vílchez F, Delgado JF, Mirabet-Pérez S, González-Costello J, Pérez-Villa F, et al. Use of intra-aortic balloon pump as a bridge to heart transplant in Spain: results from the ASIS-TC study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2019;72:835-43.
4. Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, van der Ent M, Jewbali LS, van Domburg RT, et al. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J.* 2009;30:2102-8.
5. Umakanthan R, Hoff SJ, Solenkova N, Wigger MA, Keebler ME, Lennehan A, et al. Benefits of ambulatory axillary intra-aortic balloon pump for circulatory support as bridge to heart transplant. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143:1193-7.
6. Russo MJ, Jeevanandam V, Stepney J, Merlo A, Johnson EM, Malyala R, et al. Intra-aortic balloon pump inserted through the subclavian artery: a minimally invasive approach to mechanical support in the ambulatory end-stage heart failure patient. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;144:951-5.

Genotyping single-nucleotide polymorphism CYP2C19*2, pharmacodynamic evaluation of high on-clopidogrel treatment platelet reactivity and the cardiologist

*Genotipificación del polimorfismo de nucleótido simple CYP2C19*2, evaluación farmacodinámica de la alta reactividad plaquetaria en tratamiento con clopidogrel y el cardiólogo*

Carlos F. Barrera-Ramírez^{1*}, Luis R. Pineda-Pompa², Hermes Ilárraza-Lomeli³, and Daniel Lira-Lozano⁴

¹Hospital Medical Teaching, Hospital Universitario de Saltillo; ²Cardiovascular Division, Centro Hospitalario La Concepción. Saltillo, Coahuila;

³Cardiac Rehabilitation and Physical Medicine, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Mexico City; ⁴Internal Medicine Service. Hospital Universitario de Saltillo, Coahuila. México

Sir, we have read with interest Cedillo-Salazar et al. report¹ and we believe pertinent make some comments.

Effectiveness of clopidogrel depends on its conversion to an active metabolite by CYP2C19 enzymes through two different metabolic set-ps. Individuals who carry one or two loss-of-function alleles (LOF) of the CYP2C19*2 – heterozygous or homozygous single-nucleotide polymorphism (SNP) – are associated with an intermediate or poor metabolism for clopidogrel, respectively².

The prevalence of SNP CYP2C19 has an ethnic expression, ~2% of Caucasians, 4% of African-Americans, and 14% of Chinese are CYP2C19*2/*2 carriers², in Mexicans, the prevalence of CYP2C19 is not well established. In Mexico, there are two main populations: native groups (Amerindians) and mestizos the result of post-Columbian admixture³. Mexican Amerindians are geographically located mainly in the center and south-east of the country³. Salazar-Flores et al.³ reported CYP2C19*2/*2 frequency of 10% in Tarahumaras, 1.4% in mestizos and 0% in Purepechas, Tojolabales, Tzotziles y Tzetzales. CYP2C19*1/*2 is absent in Tzetzales

and ranging from 6.6% to 40.5% in the other groups. León-Moreno et al.⁴ reported *2/*2 genotype present only in North Lacandons in 2-2.7% and *1/*2 ranging from 12% to 33%.

We previously reported⁵ 109 patients with acute coronary syndrome (ACS) treated with percutaneous coronary intervention (PCI), from Saltillo and Puebla genotype frequency CYP2C19*2/*2 of 0.92%, and CYP2C19 *1/*2 of 17.4%⁵. In contrast, Viveros et al.⁶ in Morelia in 90 PCI patients reported CYP2C19*2/*2 frequency of 3.9% and CYP2C19 *1/*2 of 17%⁶. Cedillo-Salazar informed CYP2C19*2/*2 frequency of 3.9% and 21.6% for CYP2C19 *1/*2¹. These findings reinforce the concept of intrapopulation variation found in Mexico and the possible real and practical non-theoretical clinical impact.

Respect to the pharmacodynamic evaluation of the clopidogrel response, the authors divided patients arbitrarily into three groups and use the term "clopidogrel resistance"¹. This term should be used if we employ a laboratory technique that detects the activity of the target receptor before and after the administration of the specific

Correspondence:

*Carlos F. Barrera-Ramírez

E-mail: carlosfbarrera@yahoo.com

Date of reception: 31-01-2020

Date of acceptance: 03-04-2020

DOI: 10.24875/ACM.20000028

Available online: 23-12-2020

Arch Cardiol Mex. 2020;90(4):542-543

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2020 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

antiplatelet agent. Therefore, the absolute level of platelet reactivity during treatment, that is, “high on-treatment platelet reactivity” (HTPR) has been proposed as a better measure of thrombotic risk than responsiveness to clopidogrel⁷. The link between HTPR and ischemic or bleed events is well established^{7,8} and is accepted a therapeutic window using VerifyNow, with cutoff point for ischemic events >208 PRU⁷ and <85 PRU for hemorrhages⁷.

The potential benefits of genotyping are remarkable in ACS/PCI patients because LOF allele carriers can be identified, and alternative antiplatelet strategy can be instituted^{9,10}.

Currently, there is conflicting evidence in regard to the use both, platelet function tests and CYP2C19 genotyping, but it is generally accepted that its use should be individualized in those patients at high risk and not routinely.

Funding

The present investigation has not received any specific scholarship from public, commercial, or non-profit agencies.

Conflicts of interest

The authors declare 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 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

1. Cedillo-Salazar F, Martínez-Jacobo L, Pérez-Páramo Y, Cerda-Flores R, Martínez LE, Jaime-Pérez JC. Association of CYP2C19*2 polymorphism with clopidogrel resistance among patients with high cardiovascular risk in Northeastern Mexico. *Arch Cardiol Mex*. 2019;89:324-9.
2. Dean L. Clopidogrel therapy and CYP2C19 genotype. In: *Medical Genetics Summaries*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information; 2012.
3. Salazar-Flores J, Torres-Reyes LA, Martínez-Cortés G, Rubi-Castellanos R, Sosa-Macías M, Muñoz-Valle JF, et al. Distribution of CYP2D6 and CYP2C19 polymorphisms associated with poor metabolizer phenotype in five Amerindian groups and Western Mestizos from Mexico. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012;16:1098-104.
4. León-Moreno LC, Saldaña-Cruz AM, Sánchez-Corona J, Mendoza-Carrera F, García-Zapién AG, Revilla-Monsalve C, et al. Distribution of potential risk alleles and haplotypes of the CYP2C9 and CYP2C19 genes in Mexican native populations: a comparative study among Amerindian populations. *Meta Gene*. 2019;20:100565.
5. Barrera-Ramírez CF, Pérez-Alva JC, Villegas-Torres B, Pineda-Pompa R, Uriel P, Juilo C, et al. Genotificación del polimorfismo de nucleótido simple CYP2C19 en pacientes mexicanos con síndrome isquémico coronario agudo. *Registro GNOMOS. Rev Mex Cardiol*. 2014;25:3-40.
6. Viveros ME, Areán C, Gutiérrez S, Vázquez S, Cardiel MH, Taboada A, et al. Evaluación de la variabilidad en la respuesta a clopidogrel e identificación del polimorfismo CYP2C19 en pacientes mexicanos. *Arch Cardiol Mex*. 2016;86:297-304.
7. Tantry US, Bonello L, Aradi D, Price MJ, Jeong Y, Angiolillo DJ, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2261-73.
8. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blindt R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:919-33.
9. Cavallari LH, Lee CR, Beitelshes AL, Cooper-DeHoff RM, Duarte JD, Voora D, et al. Multisite investigation of outcomes with implementation of cyp2c19 genotype-guided antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:181-91.
10. Claassens DM, Vos GJ, Bergmeijer TO, Hermanides RS, Van't Hof AW, Harst P, et al. A genotype-guided strategy for oral P₂Y₁₂ inhibitors in primary PCI. *N Engl J Med*. 2019;381:1621-31.

CYP2C19*2 polymorphism and clopidogrel resistance

*CYP2C19*2 polimorfismo y resistencia a clopidogrel*

Beuy Joob^{1*} and Viroj Wiwanitkit²

¹Sanitation Medical Academic Center, Bangkok, Thailand; ²Department of Tropical Medicine, Hainan Medical University, Hainan, China

Dear Editor,

We read the publication on the “Association of CYP2C19*2 polymorphism with clopidogrel resistance among patients with high cardiovascular risk in Northeastern Mexico” with a great interest¹. Cedillo-Salazar et al. noted that “*the presence of the CYP2C19*2 allele is related to resistance to the antiplatelet effect of CLO*”¹. Indeed, the CYP2C19*2 polymorphism can result in molecular change, and this can further result in alteration of phenotypic expression. However, there are also other genetic factors that might relate to clopidogrel resistance. The examples of genetic polymorphisms that might relate to clopidogrel resistance are CES1 gene and MDR1 polymorphisms^{2,3}. Further, a study that addresses the effect of other possible confounding genetic polymorphisms is recommended.

Conflicts of interest

None.

Funding

The present investigation has not received any specific scholarship from the public, commercial, or non-profit agencies.

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

1. Cedillo-Salazar FR, Martínez-Jacobo L, Pérez-Páramo YX, Cerda-Flores R, Martínez LE, Jaime-Pérez JC, et al. Association of CYP2C19*2 polymorphism with clopidogrel resistance among patients with high cardiovascular risk in Northeastern Mexico. Arch Cardiol Mex. 2019;89:324-9.
2. Mirzaev KB, Osipova DV, Kitaeva EJ, Shprakh VV, Abdullaev SP, Andreev DA, et al. Effects of the rs2244613 polymorphism of the CES1 gene on the antiplatelet effect of the receptor P2Y12 blocker clopidogrel. Drug Metab Pers Ther. 2019;1-8.
3. Al-Husein BA, Al-Azzam SI, Alzoubi KH, Khabour OF, Nusair MB, Alzayadeen S. Investigating the effect of demographics, clinical characteristics, and polymorphism of MDR-1, CYP1A2, CYP3A4, and CYP3A5 on clopidogrel resistance. J Cardiovasc Pharmacol. 2018;72:296-302.

Correspondence:

*Beuy Joob

E-mail: beuyjoob@hotmail.com

1405-9940 / © 2020 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Permayer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Date of reception: 16-12-2019

Date of acceptance: 01-06-2020

DOI: 10.24875/ACM.20000396

Available online: 23-12-2020

Arch Cardiol Mex. 2020;90(4):544

www.archivoscardiologia.com