

# Cardiocre

[www.elsevier.es/cardiocre](http://www.elsevier.es/cardiocre)



## Editorial

### Cardiología pediátrica: avance continuo

### Paediatric cardiology: continuous advance

Los orígenes de la cardiología pediátrica se remontan a la década de los 40 del siglo pasado. Anteriormente el estudio de las cardiopatías congénitas era meramente académico, y los tratamientos, escasos y sintomáticos a lo sumo, con un pronóstico vital escaso. El avance en la descripción fisiopatológica de las distintas cardiopatías permitió una mejora en el diagnóstico clínico y una aplicación práctica en las primeras cirugías reparadoras (cierre del ductus por Gross en 1939, reparación de la coartación por Crawford y la paliación de Blalock-Taussig para la tetralogía de Fallot en 1945). Desde estos inicios, la especialidad ha ido desarrollándose paralelamente a los avances quirúrgicos, diagnósticos y al desarrollo de nuevas tecnologías tanto diagnósticas como terapéuticas (como la cardiología intervencionista), gracias al esfuerzo de los cirujanos y cardiólogos pioneros<sup>1</sup>. Actualmente, esta fase de desarrollo y expansión de la especialidad está en su culmen, atendiendo a la asistencia integral del niño con cardiopatía congénita o adquirida. Abarca desde el diagnóstico/tratamiento prenatal de las cardiopatías, hasta el seguimiento de los adolescentes supervivientes<sup>2</sup>. La mejora en el pronóstico de muchos de estos enfermos ha originado incluso una nueva subespecialidad dedicada a las cardiopatías congénitas del adulto. Ya en el presente y futuro próximo, la cardiología pediátrica intenta dar un paso más allá, desarrollando grandes series de seguimiento y ensayos clínicos propios de esta población, enfocados en la prevención y el tratamiento de la cardiopatía en el niño de modo específico.

En este número de *Cardiocre* hemos querido agrupar distintos avances en el tratamiento de la cardiología pediátrica, atendiendo a 4 grandes áreas de esta especialidad: las arritmias, la cirugía, el intervencionismo cardiaco y la insuficiencia cardiaca. De este modo, 4 expertos de nuestra comunidad nos hacen una puesta al día en temas concretos en forma de preguntas y respuestas.

Los Drs. Sánchez-Brotons et al. realizan una actualización del tratamiento de las arritmias en el niño<sup>3</sup>. Actualmente la realización de estudios electrofisiológicos y ablación en la edad pediátrica se pueden hacer en centros especializados

de modo seguro y con buenos resultados. Esto es debido al desarrollo y consolidación técnica de la electrofisiología cardiaca y a la creación de programas de colaboración entre centros especializados en cardiología pediátrica y laboratorios de electrofisiología. Nos aportan los datos de su serie de pacientes, teniendo unos resultados extrapolables al de las series generales de adultos, con altas tasas de éxito y con escasas complicaciones. La utilización de herramientas de última generación, como los navegadores, permite abordar casos de cardiopatías complejas de evolución arritmica que serían secuela importante de la evolución natural o la corrección quirúrgica previa. Por último, la miniaturización de los dispositivos implantables permite abarcar tanto el tratamiento de las bradiarritmias como la prevención de muerte súbita, ambas aumentadas en pacientes con cardiopatías complejas intervenidas.

Los Drs. Gómez Guzmán et al. nos hacen una completa puesta al día del tratamiento de la insuficiencia cardiaca<sup>4</sup>. La etiología de la insuficiencia cardiaca en el niño es totalmente diferente a la del adulto y su tratamiento no es extrapolable. En la gran mayoría de los casos es debida a una cardiopatía congénita y en menor medida a miocardiopatías con base genética (primarias, síndromes, enfermedad neuromuscular, cromosómica o metabólica) o adquirida (miocarditis o tóxica). Presentan, por tanto, una fisiología y una historia natural distinta según la patología, y el principal tratamiento etiológico suele ser la cirugía correctora. Esto hace que la población sea muy heterogénea y con una evolución muy distinta, dificultando la estandarización del tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Por ello es importante que estos niños estén tratados en centros especializados desde el momento de su diagnóstico, idealmente prenatal, donde se individualicen los tratamientos, el momento de instaurarlos y las medidas preventivas para evitar el desarrollo de la insuficiencia cardiaca en el adulto futuro. Se nos hace una actualización del tratamiento farmacológico, indicaciones de trasplante y tratamiento con dispositivos implantables (resincronización y desfibrilación).

Los Drs. Coserría et al. tratan el tema de la dilatación con stent de las ramas arteriales pulmonares, describiendo las indicaciones y técnica actual de implante<sup>5</sup>. Las lesiones vasculares pulmonares estenóticas pueden tener un origen congénito o ser secundarias a la cirugía correctora previa. Determinadas lesiones, bien por su localización, bien por su tamaño, no son susceptibles de reparación quirúrgica, siendo los resultados de esta, por lo general, desalentadores. La angioplastia simple tampoco aporta grandes expectativas por la incapacidad para mantener una dilatación consistente y adecuada en el tiempo. Sin embargo, la utilización de stents intravasculares en los últimos años ha permitido mejorar los resultados en la dilatación de los vasos afectados tanto a corto como a largo plazo. Las lesiones más asequibles son las estenosis focales que afectan al tronco o ramas pulmonares o lobares de mayor tamaño. La evolucion técnica ha permitido el tratamiento de niños con un peso incluso menor de 20 kg, aunque siempre hay que prestar especial atención al máximo diámetro conseguido, sobre todo por el natural crecimiento del niño.

Por último, los Drs. Gil-Jaurena y Zabala tratan el tema de la cirugía mínimamente invasiva en el niño<sup>6</sup>. La evolución de la técnica quirúrgica desde las primeras cirugías reparadoras ha sido incesante. En los últimos años, tras haber conseguido unos estándares de calidad muy altos y debido al aumento de procedimientos quirúrgicos percutáneos, se han desarrollado nuevos abordajes menos agresivos que permiten no solo unos mejores resultados estéticos, sino que también disminuyen el trauma quirúrgico y permiten una cicatrización con menor repercusión funcional. Estas intervenciones requieren un aprendizaje protocolizado abordando por lo general lesiones más simples (CIA tipo ostium secundum), aunque con la experiencia se pueden extender a casos más complejos. Nos ofrecen una descripción de los distintos tratamientos y de los excelentes resultados obtenidos en su serie de más de 100 pacientes con este tipo de abordaje alternativo.

Los artículos seleccionados son un claro ejemplo de la evolución de la cardiología pediátrica, aportando soluciones a

problemas complejos, en muchos casos únicos, técnicamente inaccesibles hace solo unos años. El alto grado de especialización y tecnificación de esta disciplina es la base que permite obtener unos resultados óptimos de supervivencia y calidad de vida en esta población.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Engle MH. Growth and development of pediatric cardiology: a personal odyssey. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2005;116:1-12.
2. Santos de Soto J, Fernández Pineda L, Zabala Argüelles JI. Memoria sobre la especialidad de cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas. Protocolo docente. 2005. Disponible en: <http://www.secardioped.org>
3. Sánchez-Brotos JA, Valverde I, Santos de Soto J. Tratamiento actual de las arritmias en el niño. *Cardiocre.* 2013;48.
4. Gómez Guzmán E, Tejero Hernández MÁ, Pérez Navero JL. Tratamiento actual de la insuficiencia cardiaca pediátrica. *Cardiocre.* 2013;48:8-11.
5. Coserría F, Santos J, Descalzo A. Angioplastia con stent de ramas pulmonares en cardiopatías congénitas. ¿Cuándo? ¿Cómo? *Cardiocre.* 2013;48:4-7.
6. Gil-Jaurena JM, Zabala JI. Cirugía cardiaca mínimamente invasiva en el niño. *Cardiocre.* 2013;48:17-20.

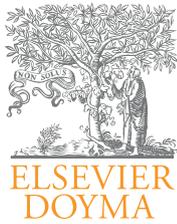
Eduardo Arana-Rueda\*, Fernando Cabrera-Bueno, Antonio Muñoz-García, Nieves Romero-Rodríguez y Manuel F. Jiménez-Navarro  
 Unidad de Arritmias, Área del Corazón, Hospital Virgen del Rocío,  
 Sevilla, España

\* Autor para correspondencia.  
 Correo electrónico: [eduaru@hotmail.com](mailto:eduaru@hotmail.com) (E. Arana-Rueda).

1889-898X/\$ – see front matter

© 2012 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2012.10.009>



Cardiocre

[www.elsevier.es/cardiocre](http://www.elsevier.es/cardiocre)



## Editorial

# Controversia: foramen oval permeable. ¿Está justificado el cierre sistemático?

## Controversy: is the systematic closure of patent foramen ovale justified?

En este número de *Cardiocre* iniciamos con esta controversia un nuevo formato de publicación en la revista. Lejos de pretender crear polémica, o alejar posturas u opiniones en el manejo de afecciones con diferentes abordajes posibles, con el apartado de «Controversia», el Comité Editorial quiere añadir un valor más dentro de los objetivos generales de *Cardiocre*. Este es el de transmitir a los lectores una visión actualizada de entidades cuyo diagnóstico, tratamiento, etc., se encuentren en debate, y mediante la exposición de 2 posturas, en principio contrapuestas, llegar a conclusiones que puedan facilitar su comprensión y poder aplicarlas en la práctica clínica diaria de tales entidades o afecciones.

El foramen oval permeable, comunicación interauricular presente en el desarrollo embrionario y que persiste tras el nacimiento en una cuarta parte de la población, es generalmente un hallazgo incidental. Sin embargo, este hallazgo ha sido relacionado, de forma controvertida, con la aparición de ictus criptogénicos, al permitir ser una ruta posible para embolismos paradójicos.

Por otro lado, la posibilidad de cerrar el foramen mediante procedimientos percutáneos, ha ofrecido un posible tratamiento «definitivo» para pacientes potencialmente relacionados con su existencia. Sin embargo, en la última década, a pesar de la publicación de diversos registros y estudios, como el reciente CLOSURE I<sup>1</sup>, y otros aún en marcha, no han hecho más que generar confusión o más debate en relación con qué hacer ante esta entidad.

En este número, incluimos una controversia en la que «a favor del cierre», Delgado Ortega et al.<sup>2</sup>, del Hospital Reina Sofía de Córdoba, exponen con argumentos y reconocida experiencia la conveniencia del cierre percutáneo en una serie de situaciones como opción terapéutica ventajosa. En la misma controversia, «en contra del cierre», el doctor Jurado Román<sup>3</sup>, del Hospital 12 de Octubre, realizando una revisión de los factores relacionados con embolismos paradójicos en pacientes con foramen oval permeable y sus tratamientos posibles, defiende de forma argumentada una actitud más conservadora. Esta

postura es defendida atendiendo a la insuficiente evidencia y las limitaciones de los estudios publicados.

Creemos que ambos enfoques, lejos de ser contradictorios, permiten una revisión crítica de la literatura existente, llegando a conclusiones que aclaran la situación actual de esta entidad y permiten orientar mejor de forma individualizada el manejo de nuestros pacientes.

### BIBLIOGRAFÍA

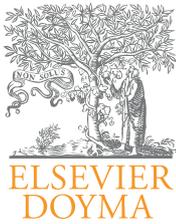
1. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med*. 2012;366:991–9.
2. Delgado-Ortega M, Mesa Rubio D, Morenate Navío M. Cierre del foramen oval permeable en pacientes con ictus criptogénico. ¿La mejor opción terapéutica? *Cardiocre*. 2013;48:21–4.
3. Jurado Román A. Foramen oval permeable. ¿Está justificado el cierre percutáneo? *Cardiocre*. 2013;48:25–30.

Fernando Cabrera-Bueno\*, Manuel F. Jiménez-Navarro y Antonio Muñoz-García  
Área del Corazón, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

Nieves Romero-Rodríguez y Eduardo Arana-Rueda  
Servicio Cardiología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [fjcabrera@secardiologia.es](mailto:fjcabrera@secardiologia.es)  
(F. Cabrera-Bueno).

1889-898X/\$ – see front matter  
© 2012 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2012.10.002>



# Cardiocre

[www.elsevier.es/cardiocre](http://www.elsevier.es/cardiocre)



## Preguntas y respuestas

# Angioplastia con stent de ramas pulmonares en cardiopatías congénitas. ¿Cuándo? ¿Cómo?

## Angioplasty with stent in branch pulmonary stenosis in congenital heart disease. When and how?

Felix Coserria\*, José Santos y Alfonso Descalzo

Sección de Cardiología Pediátrica, Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de septiembre de 2012

Aceptado el 11 de octubre de 2012

On-line el 14 de diciembre de 2012

### Introducción

La implantación de stents intravasculares en el árbol arterial pulmonar supone uno de los mayores retos para el hemodinamista pediátrico en el tratamiento de las diversas cardiopatías congénitas.

Existen muchas lesiones vasculares estenóticas en el contexto de cardiopatías congénitas en las que no es posible una corrección quirúrgica, y en las que la dilatación percutánea con catéter-balón de forma aislada no permite mantener en el tiempo unos resultados adecuados en cuanto al aumento del diámetro de la zona afectada. Esta afirmación es cierta sobre todo en las estenosis a nivel del árbol arterial pulmonar. Tanto si el origen de la estenosis es congénito, como si es debido a una cirugía previa, los intentos realizados por parte de Cirugía en incorrectos; esto es debido a una combinación de una naturaleza anormal de los vasos arteriales, junto a una localización inaccesible de las lesiones y a la cicatriz que ocurre en

los vasos tras la cirugía. Los resultados de la angioplastia percutánea de forma aislada no son mucho más alentadores en cuanto a la persistencia en el tiempo de un diámetro adecuado de la zona estenótica dilatada, así como de la eliminación del gradiente de presión en la zona tratada<sup>1,2</sup>.

Desde 1996, el uso de stents intravasculares para el tratamiento de estas lesiones vasculares congénitas ha sido aceptado como una opción eficaz y válida por numerosos centros, al haberse mejorado progresivamente las técnicas de implante y los dispositivos utilizados, obteniéndose cada vez resultados más alentadores a corto y largo plazo<sup>1,3</sup>.

### ¿En qué situaciones estaría indicada la colocación de un stent intravascular?

Inicialmente no se han hallado diferencias en los distintos estudios en cuanto a la naturaleza de la propia lesión estenótica, siendo válida la utilización de los stents tanto para el tratamiento de las lesiones nativas como para aquellas

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [felixcos@yahoo.es](mailto:felixcos@yahoo.es) (F. Coserria).

1889-898X/\$ – see front matter © 2012 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2012.10.007>

ocurridas tras una intervención quirúrgica<sup>1</sup>. De todas formas, resulta comprensible que la fibrosis en torno a la pared del vaso secundaria a la cirugía podría favorecer el anclaje del dispositivo y una menor probabilidad de aparición de complicaciones en la dilatación de la zona afecta.

De igual manera, estaría indicado su uso en aquellas lesiones circunscritas que afectaran el tronco y ambas ramas pulmonares, así como en las ramas lobares de estas de mayor tamaño, ya que hemos de tener en cuenta el tamaño del stent a colocar y el material (fundamentalmente vainas y catéteres-guía) que hemos de utilizar para su colocación.

Hemos de tener en cuenta también las características propias del paciente, ya que inicialmente esta alternativa terapéutica estaba reservada para aquellos que tuvieran un peso superior a 20 kg, ya que se utilizaban únicamente stents que era preciso montar manualmente en los catéteres-balón y que precisan, para una navegación con mayor seguridad, unas vainas o catéteres-guía de gran grosor (10 French en adelante). La introducción de stents premontados en los catéteres-balón nos ha permitido la utilización de vainas de menor tamaño, así como la implantación en niños de menor edad y peso susceptibles de este tratamiento.

---

### **¿Cuál es el principal factor a tener en cuenta en cuanto a la utilización del stent en el árbol arterial pulmonar en la edad pediátrica?**

Cuando valoramos la colocación de un stent percutáneo en el tratamiento de una estenosis de una cardiopatía congénita, siempre hemos de considerar que se trata de un implante de carácter permanente, y que el diámetro máximo del dispositivo expandido será el máximo diámetro que alcanzará la zona tratada. Esta afirmación tiene vital importancia en la edad pediátrica, ya que debemos tener en cuenta el lógico crecimiento que se va a producir en las distintas estructuras en el niño durante su desarrollo, y que un stent adecuado para una determinada edad y superficie corporal puede resultar estenótico una vez alcanzada la madurez del paciente. Aunque los nuevos modelos de stents (CP™ Stent, Valeo™, Formula™) permiten una sobredilatación posterior del dispositivo ya colocado, hemos de tratar de no crear una estenosis de carácter iatrogénico debido al crecimiento fisiológico de las estructuras cercanas.

---

### **¿Qué consideraciones previas hemos de realizar en la utilización de un stent intravascular?**

El procedimiento de implantación de un stent intravascular en la edad pediátrica se debe realizar bajo anestesia general, dada la duración prolongada de estos cateterismos intervencionistas. Durante el procedimiento se realiza la anticoagulación del paciente mediante la administración de 100 UI/Kg de heparina sódica IV, así como la cobertura antibiótica con cefazolina 50 mg/Kg, repitiendo la dosis del antibiótico cada 8 h en 2 ocasiones más.

De igual forma, es recomendable la utilización de sistemas biplanos de rayos X que permitan establecer diferentes angulaciones en los distintos planos para obtener las

mejores proyecciones de la zona estenótica a tratar. Para establecer la zona a tratar, realizaremos inicialmente una ventriculografía derecha para visualizar las posibles estenosis a distintos niveles en la salida del ventrículo derecho y árbol arterial pulmonar, así como una arteriografía pulmonar selectiva si fuera preciso. De igual forma, registramos las presiones simultáneamente en el ventrículo derecho y en la línea arterial sistémica para conocer el grado de hipertensión que presenta el ventrículo, y calculamos el gradiente de presión que presenta la lesión mediante el registro de presiones de retirada con un catéter de orificio distal.

Por último, y en el caso de optar por la colocación de un stent, deberemos elegir el dispositivo a utilizar teniendo en cuenta el diámetro y longitud de la lesión a tratar. En cuanto al diámetro, optaremos por un stent que se acople a un catéter-balón (o venga ya premontado) cuyo diámetro máximo de inflado sea 2,5 veces el diámetro mínimo de la lesión, valorando también los diámetros de las zonas preestenóticas y postestenóticas. En cuanto a la elección de la longitud del stent, hemos de tener en cuenta el acortamiento que se produce en la expansión del stent al producirse el inflado del balón.

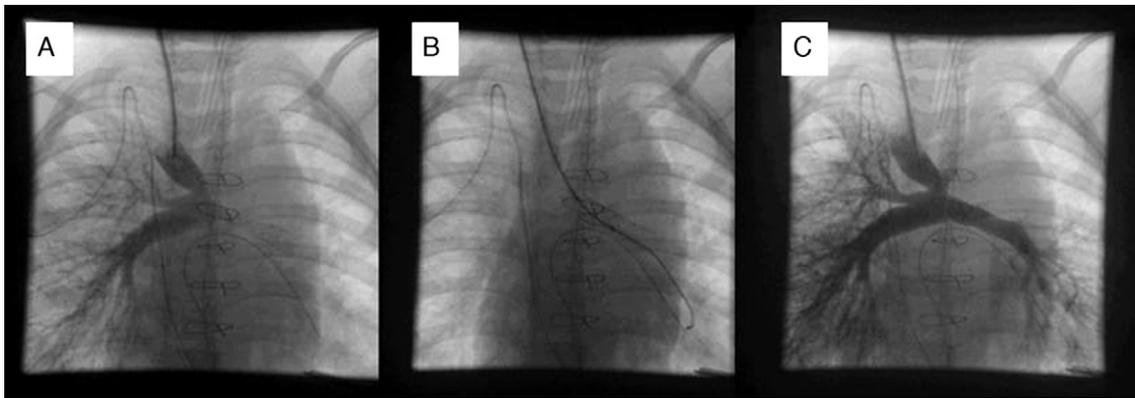
---

### **¿Cuál es la técnica de implantación de los stents intravasculares?**

La técnica más utilizada para la implantación de stents intravasculares de forma percutánea es aquella que utiliza un catéter-balón para su colocación, sobre una guía de gran soporte y a través de una vaina de grandes dimensiones (10 French o mayores) preposicionada en la zona a tratar.

Una vez determinada la zona estenótica a tratar, accederemos a ella a través de un catéter de orificio distal, intentando colocar el extremo del catéter lo más distal posible del segmento vascular afectado. Una vez allí posicionado, introduciremos a través del catéter una guía de intercambio de gran consistencia, similar a guía Super Stiff™. Aunque ocasionalmente se pueden utilizar guías de menor consistencia, estas proporcionan menor control en la colocación de la vaina o el catéter-balón. El posicionamiento adecuado de la guía es uno de los pasos fundamentales en la colocación de stents intravasculares. Una vez la guía está situada lo más distal posible, retiramos el catéter de orificio distal y, a través de la guía, introducimos la vaina con su sistema dilatador hasta sobrepasar la zona estenótica. Llegados a este punto, retiramos el dilatador manteniendo la vaina y la guía en su emplazamiento. El objetivo de la vaina es proteger el desplazamiento del stent montado sobre el catéter-balón, evitando de esa manera que el stent pueda emigrar sobre el balón llegando incluso a embolizar.

En el caso de utilizar un stent que precise un montaje manual, este lo colocaremos sobre el catéter-balón y realizaremos el «crimpado» del dispositivo sobre el balón entre las 2 marcas radioopacas. El desarrollo de stents ya premontados ha contribuido a disminuir la incidencia de migraciones del dispositivo, ya que en aquellos montados manualmente existían grandes dificultades para la introducción del catéter-balón con el stent a través de la válvula hemostática de la vaina. Este inconveniente lo hemos subsanado en ocasiones



**Figura 1 – A. Cavografía superior en proyección posteroanterior. A través de la anastomosis cavopulmonar se rellena de contraste la rama derecha y apenas llega contraste a la izquierda. Destaca la disposición distal de un stent previo en la rama izquierda. B. Stent ya colocado y expandido. C. Cavografía superior en proyección posteroanterior. Se observa la mejoría de la perfusión del pulmón izquierdo.**

con la utilización de un set de introductores para salvar la válvula.

Una vez fijado el stent sobre el catéter-balón, introducimos este sobre la guía de intercambio a través de la vaina hasta ascenderlo y llevarlo hasta la zona estenótica. Centramos el balón con el stent en la localización de la estenosis y con cuidado iremos retirando la vaina hasta una localización proximal a la estenosis, manteniendo la guía y el balón con el stent sobre la zona a tratar. La utilización de vainas nos permite en este momento una pequeña inyección de contraste a través de ellas para asegurarnos del emplazamiento adecuado del dispositivo (fig. 1).

El balón lo inflamos con un sistema de manómetro y una dilución de contraste hasta la presión recomendada de inflado del catéter-balón, manteniendo la máxima presión durante 10-15 seg o hasta la desaparición de la muesa del balón y la correcta expansión del stent. El stent se expandirá inicialmente desde los extremos hacia su centro, permitiendo de esa manera su fijación en la zona de estenosis. El inflado del balón se podrá repetir hasta una correcta apertura del dispositivo. Una vez hemos alcanzado la expansión y colocación deseadas, se realizará a través de la guía el ascenso de un catéter de orificio distal que nos permita un registro de presiones de retirada para conocer si existe algún gradiente residual, así como también realizaremos una angiografía para conocer la disposición final y la ausencia de complicaciones asociadas al implante.

### ¿En qué consisten los procedimientos híbridos y cuándo se indican?

En muchas ocasiones en las que existen lesiones estenóticas en el árbol arterial pulmonar, nos encontramos cámaras cardíacas derechas de mayor tamaño, junto con posibles lesiones a distintos niveles en la salida del ventrículo derecho que pueden dificultar la navegación de los catéteres y el acceso a la zona a tratar. El procedimiento híbrido consiste en la implantación de un stent en el árbol arterial pulmonar bajo visión directa del cirujano. Este tipo de procedimiento se indicaría:

a) en los casos en los que es preciso realizar una cirugía cardíaca concomitante asociada; b) en los pacientes cuyo acceso vascular fuera limitado, y c) en aquellos pacientes en los que no se consiguiera acceder a la zona estenótica en el Laboratorio de Hemodinámica o surgieran complicaciones durante el procedimiento<sup>4</sup>.

Una vez identificada la zona estenótica por parte del cirujano, se alojará una guía en la zona a tratar sobre la que se introducirá el catéter-balón con el stent montado, realizándose el implante siguiendo los pasos antes indicados. En los casos en los que se vaya a colocar el stent en el fling de la rama pulmonar, es recomendable la apertura o «flaring» del extremo proximal del stent una vez ya expandido, así como la sujeción mediante un punto de dicho extremo en el origen de la rama; ambas acciones evitarán la embolización distal del dispositivo y facilitarán la reentrada en el vaso tratado en posteriores cateterismos si fuera necesario<sup>4,5</sup>. Es importante disponer en el quirófano de un control con fluoroscopia para comprobar la correcta disposición y apertura del dispositivo.

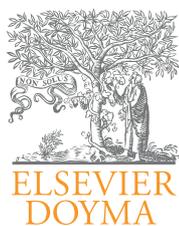
### Conclusión

El tratamiento de las lesiones estenóticas del árbol arterial pulmonar en cardiopatías congénitas mediante la implantación de stents intravasculares supone una alternativa eficaz a la cirugía. La utilización de nuevos dispositivos premontados ha permitido disminuir las complicaciones asociadas al implante.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Mullins CE. Intravascular stent implant-pulmonary branch stenosis. En: Mullins CE, editor. Cardiac catheterization in congenital heart disease. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2006. p. 597-622.
2. Bush DM, Hoffman TM, del Rosario J, et al. Frequency of restenosis after balloon pulmonary arterioplasty and its causes. *Am J Cardiol.* 2000;86:1205-9.

- 
3. Shaffer KM, Mullins CE, Grifka RG, et al. Intravascular stents in congenital heart disease: short- and long-term results from a large single-center experience. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:661-7.
  4. Menon SC, Cetta F, Dearani JA, et al. Hybrid intraoperative pulmonary artery stent placement for congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2008;102:1737-41.
  5. Angtuaco MJ, Sachdeva R, Jaquiss RD, et al. Long-term outcomes of intraoperative pulmonary artery stent placement for congenital heart disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;77:395-9.



# Cardiocre

[www.elsevier.es/cardiocre](http://www.elsevier.es/cardiocre)



## Preguntas y respuestas

# Tratamiento actual de las arritmias en el niño

## Current treatment of arrhythmias in children

Juan A. Sánchez-Brotons<sup>a,\*</sup>, Israel Valverde<sup>b</sup> y José Santos de Soto<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Arritmias, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>b</sup> Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de septiembre de 2012

Aceptado el 27 de septiembre de 2012

On-line el 14 de diciembre de 2012

### Introducción

La gran evolución en el conocimiento y el manejo de las arritmias en adultos en los últimos 20 años se ha visto reflejada en la población pediátrica, para la que actualmente se dispone de un armamentario similar. No obstante, es común el temor a posibles complicaciones de los procedimientos de ablación relacionadas con el tamaño del paciente, con los efectos de la radiación a largo plazo o con la presencia de cardiopatías congénitas, entre otros.

Por otro lado, el uso de dispositivos implantables se ha extendido gracias a la mayor esperanza de vida de los pacientes con cardiopatías congénitas y a los avances técnicos, fundamentalmente los relacionados con la miniaturización de generadores y electrodos.

### ¿Presentan aspectos diferenciales los procedimientos de ablación por catéter y sus indicaciones en la población pediátrica?

La idea de que los niños son simplemente adultos pequeños no es totalmente inexacta en el caso de los procedimientos

de ablación por catéter, sobre todo a partir de los 11 o 12 años de edad. No obstante, lo que parece ser simplemente una diferencia de escala puede tener importantes implicaciones en las indicaciones, el diagnóstico y las posibles complicaciones del procedimiento.

Al margen de los aspectos relacionados con el tamaño, como las menores dimensiones de las cámaras cardíacas, el escaso grosor parietal y la menor distancia entre las distintas estructuras, hemos de considerar otros aspectos diferenciales, tales como la potencial curación espontánea de la arritmia con el desarrollo del miocardio o la posibilidad de crecimiento de la lesión por radiofrecuencia con el tiempo. Del mismo modo, se deben optimizar las medidas de protección radiológica, ya que el riesgo de presentar efectos adversos tardíos es inversamente proporcional a la edad en que se produce la exposición.

Otro aspecto que se debe destacar es la menor colaboración del paciente, lo que hace que cobre un papel fundamental la sedación. En nuestro caso, el programa de ablación pediátrica se sustenta en la estrecha colaboración entre la Unidad de Arritmias y los Servicios de Cardiología Pediátrica y Anestesia, realizándose la mayoría de los procedimientos bajo anestesia general, con objeto de evitar, además de la ausencia del

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jasanchezbrotons@hotmail.com](mailto:jasanchezbrotons@hotmail.com) (J.A. Sánchez-Brotons).

1889-898X/\$ – see front matter © 2012 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2012.09.013>

procedimiento, el desplazamiento indeseado de los catéteres en momentos críticos del mismo.

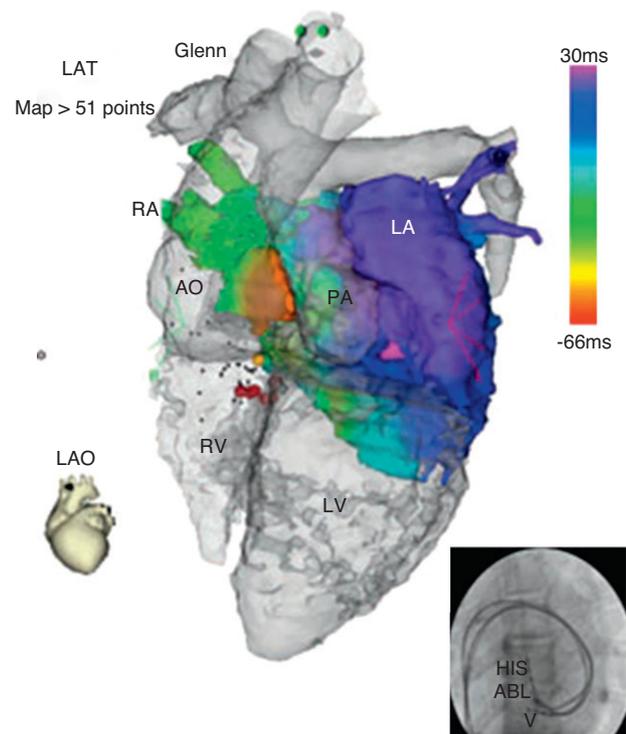
En cuanto a las indicaciones, es fundamental enfatizar en la seguridad sobre la eficacia. El curso relativamente benigno de la mayoría de las arritmias en la infancia y el temor a complicaciones como el bloqueo auriculoventricular (AV), conducen a un diferente algoritmo de decisión para niños y adultos. Por ejemplo, en pacientes menores de 5 años con síndrome de Wolff-Parkinson-White se individualiza la indicación, incluso en pacientes sintomáticos, en función de la localización de la vía, el peso o la frecuencia y tolerancia de las taquicardias, debido al mayor riesgo de complicaciones y al cese espontáneo de la conducción por la vía accesoria hasta en el 40% los casos. A partir de los 5 años de edad, en el caso de arritmias sintomáticas, el balance entre riesgos y beneficios se inclina a favor de la ablación, pero únicamente si esta puede realizarse con seguridad; a partir de los 10 años, incluso en pacientes asintomáticos, estaría justificado un manejo más agresivo que en los adultos, ya que este grupo etario tiene más riesgo de presentar una muerte súbita o primera manifestación clínica en el caso de vías accesorias de alto riesgo.

Mención especial merece el uso de la crioablación como fuente de energía, que ha surgido en los últimos años como alternativa a la radiofrecuencia, y que presenta una serie de ventajas que incluyen la reversibilidad de sus efectos durante la fase de criomapeo antes de provocar una lesión definitiva, la adhesión del catéter al endocardio, el bajo riesgo de lesión de las arterias coronarias cercanas y la baja incidencia de formación de trombos. Estas características la convierten en una fuente de energía atractiva en la ablación pediátrica, sobre todo para sustratos septales<sup>1</sup> (por el menor riesgo de bloqueo AV), niños pequeños y pacientes con una anatomía anormal en los que no conocemos la localización precisa del sistema específico de conducción. En este último grupo de pacientes con anatomía anormal desempeñan un importante papel los mapas electroanatómicos creados mediante sistemas de navegación, habitualmente integrados en imágenes de tomografía computarizada o resonancia magnética (fig. 1), que permiten adaptar el procedimiento a la anatomía del paciente<sup>2</sup>.

### ¿Qué sustratos son los más frecuentemente abordados y qué resultados podemos esperar?

La distribución de frecuencias de las arritmias en niños varía sustancialmente con respecto a los adultos. La taquicardia ventricular es infrecuente, ya que supone el 5% de las taquicardias en niños y el 20% de las taquicardias de QRS ancho.

Las mediadas por vías accesorias suponen alrededor del 70% de las taquicardias supraventriculares en niños, mientras que en adultos son responsables del 30-40%. La tasa de éxito de los procedimientos de ablación para este sustrato se sitúa por encima del 90% en la mayoría de las series<sup>3</sup> (tabla 1) y es superior en las vías accesorias de pared libre izquierda. Entre las potenciales complicaciones del procedimiento se encuentran la lesión coronaria y el bloqueo AV, casi exclusivo de las vías de localización superoparaseptal y medioseptal, con una incidencia del 3%.



**Figura 1 – Mapa de activación de una taquicardia por reentrada intranodal integrado en imagen de resonancia magnética nuclear en un paciente con atresia tricúspidea.**

Al igual que en nuestra experiencia (tabla 1), el segundo sustrato en frecuencia es la taquicardia por reentrada intranodal. El procedimiento y sus resultados no difieren de los de la población adulta, con una tasa de éxito de alrededor del 95%. No obstante, hemos de tener en cuenta que existe un teórico mayor riesgo de bloqueo AV debido a la menor distancia entre la región de la vía lenta (objeto de la ablación) y el nodo AV compacto, por lo que en niños menores de 20 kg es preferible la crioablación, que ha demostrado similares de éxito y de recidiva que la radiofrecuencia<sup>1</sup>, sin que se haya descrito ningún caso de bloqueo AV permanente hasta el momento.

La taquicardia auricular es responsable del 5 al 20% de las taquicardias supraventriculares en niños, mientras que en adultos únicamente supone el 2%. Con frecuencia, tiene un carácter incesante, pudiendo dar lugar a una taquimiocardiopatía. La reversibilidad de la disfunción ventricular tras cesar la arritmia y la escasa eficacia de los fármacos antiarrítmicos dan un papel preponderante a la ablación con catéter, con una tasa de éxito del 90 al 100% según las distintas series. Al margen de las complicaciones comunes a todos los procedimientos de ablación, como las relativas a la zona de punción o el taponamiento cardiaco, en el caso de las taquicardias auriculares es posible la estenosis de venas pulmonares cuando el foco se localiza en las mismas, el daño al nervio frénico en las taquicardias cristalinas o el bloqueo AV en las del vértice del triángulo de Koch.

La taquicardia juncional ectópica es una entidad rara y difícil de manejar con fármacos, habitualmente incesante, aunque en ocasiones se puede resolver espontáneamente. Debido al posible riesgo elevado de bloqueo AV se debe optar

**Tabla 1 – Características basales y resultados obtenidos según los distintos sustratos en pacientes menores de 15 años sometidos a ablación en la Unidad de Arritmias del Hospital Universitario Virgen del Rocío**

Procedimientos	87			
Edad	11,74 ± 2,75 años			
Sexo	51 (57,5%) varones			
Peso	43,95 ± 13,07 kg			
Cardiopatía estructural	6 (6,9%)			
Sustratos abordados	Vía accesoria	54 (62,1%)	Superoparaseptal/medioseptal	7 (12,9%)
			Inferoparaseptal	15 (27,7%)
			Pared libre derecha	9 (16,6%)
			Pared libre izquierda	23 (42,6%)
Tasa de éxito	Taquicardia intranodal	30 (34,5%)		
	Taquicardia ventricular	3 (3,4%)		
	81/87 (93,1%)	Vía accesoria	50/54 (92,6%)	
		Taquicardia intranodal	30/30 (100%)	
Complicaciones		Taquicardia ventricular	1/3 (33,3%)	
	0 (0%)			

inicialmente por un tratamiento conservador. En cualquier caso, el porcentaje de éxito descrito tanto con radiofrecuencia como con crioablación se sitúa alrededor del 85%, con una aceptable tasa de complicaciones.

### ¿Qué peculiaridades presenta el implante de dispositivos en niños y pacientes con cardiopatías congénitas?

Los problemas técnicos inherentes al implante de un dispositivo en la población pediátrica se deben a la complejidad anatómica en el caso de las cardiopatías congénitas, a la desproporción entre el tamaño del generador y el tejido subcutáneo, y al crecimiento del paciente. Por ello, la planificación del acceso y el abordaje previo al procedimiento son de vital importancia. Determinadas situaciones obligan a un implante epicárdico, como en los casos con una anatomía anormal en los que no es posible acceder a las cavidades derechas de forma endovenosa o niños pequeños en los que los vasos no

tienen el diámetro suficiente. Por otro lado, algunos autores aconsejan un abordaje epicárdico en el caso de circuitos intracardiacos, debido al riesgo de embolia paradójica. Desconocemos qué papel desempeñarán en el futuro en las técnicas de implante los electrodos de desfibrilación subcutáneos.

Los trastornos de la conducción se pueden dar en pacientes con un corazón estructuralmente normal, como la mayoría de los bloqueos AV congénitos, o acompañando a una cardiopatía, bien de forma primaria o secundaria a los procedimientos quirúrgicos habituales, como en los casos en que se actúa sobre las aurículas (Senning, Glenn, Fontan), que pueden ocasionar disfunción sinusal. Por su parte, el bloqueo AV puede ser primario (defecto septal AV, transposición congénitamente corregida de las grandes arterias) o secundario a cirugía o intervencionismo. Las indicaciones para el implante de marcapasos quedan recogidas en la [tabla 2](#)<sup>4</sup>.

Por lo que se refiere al desfibrilador automático implantable (DAI), su uso está bien establecido en el caso de la prevención secundaria, es decir, tras una muerte súbita recuperada

**Tabla 2 – Indicaciones para el implante de marcapasos en niños, adolescentes y cardiopatías congénitas**

#### Indicaciones clase I

1. Bloqueo AV de segundo grado avanzado o de tercer grado asociado a bradicardia sintomática, disfunción ventricular o bajo gasto cardiaco
2. Disfunción del nodo sinusal sintomática cuando se ha demostrado la correlación de los síntomas con la bradicardia
3. Bloqueo AV de segundo grado avanzado o de tercer grado postoperatorio cuya resolución no es esperable o si han pasado al menos 7 días desde la cirugía
4. Bloqueo AV de tercer grado congénito con ritmo de escape de QRS ancho, ectopia ventricular compleja o disfunción ventricular
5. Bloqueo AV de tercer grado congénito durante el primer año de vida con frecuencia cardiaca menor a 55 spm o cardiopatía congénita y frecuencia cardiaca menor a 70 spm

#### Indicaciones clase IIa

1. Bradicardia sinusal (intrínseca o secundaria a fármacos) y cardiopatía congénita, para la prevención de taquiarritmias auriculares
2. Bloqueo AV de tercer grado congénito después del primer año de vida con frecuencia cardiaca media menor a 50 spm, pausas ventriculares 2 o 3 veces superiores a la longitud de ciclo de conducción, o asociación de síncope cardiaco incompetencia sinotropa
3. Bradicardia sinusal asociada a cardiopatía congénita compleja con frecuencia cardiaca en reposo menor a 40 spm o pausas mayores a 3 s
4. Cardiopatía congénita y bajo gasto debido a bradicardia sinusal o a pérdida de la sincronía AV
5. Síncope de causa no aclarada en paciente con cirugía cardiaca previa complicada con bloqueo AV paroxístico y bloqueo fascicular

#### Indicaciones clase IIb

1. Bloqueo AV de tercer grado postoperatorio transitorio con bloqueo bifascicular al retornar a ritmo sinusal
2. Bloqueo AV de tercer grado congénito en niños o adolescentes asintomáticos, con frecuencia cardiaca aceptable, QRS estrecho y función ventricular normal
3. Bradicardia sinusal asintomática tras reparación de cardiopatía congénita compleja con frecuencia cardiaca en reposo menor a 40 spm y pausas mayores a 3 s

o un episodio de taquiarritmia ventricular con compromiso hemodinámico<sup>4</sup>, pudiendo considerarse también en pacientes con disfunción ventricular y síncope de causa no aclarada. Más compleja es la decisión con respecto al implante de un DAI en prevención primaria, ya que no existen ensayos clínicos que respalden su uso sistemático y son más frecuentes las complicaciones asociadas al dispositivo, fundamentalmente la disfunción del electrodo, así como el riesgo de descargas inapropiadas, que es significativamente superior al de los adultos<sup>5</sup>. Por tanto, hemos de realizar una estratificación individualizada del riesgo arrítmico, considerando asimismo la probabilidad de potenciales complicaciones asociadas al dispositivo.

La terapia de resincronización (TRC) se ha empleado tanto de forma permanente como transitoriamente tras cirugía cardíaca con buenos resultados en ambos casos. La indicación más frecuente es la disfunción sistólica inducida por estimulación, donde ha mostrado su eficacia. En pacientes con ventrículo único y en aquellos con ventrículo derecho sistémico, la TRC ha demostrado acortar la duración del QRS, aunque solo en estos últimos ha mejorado significativamente la fracción de eyección.

---

## Conclusiones

El tamaño no es el único factor diferencial entre niños y adultos a la hora de considerar un procedimiento de ablación. Existen otros aspectos que se deben tener en cuenta, como una distribución distinta de los sustratos, el desarrollo futuro de un miocardio aún inmaduro y un potencial riesgo superior de complicaciones vasculares y bloqueo AV. En centros con experiencia, la ablación pediátrica ha mostrado una tasa de

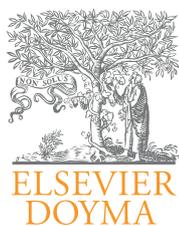
éxito de alrededor del 90% en la mayoría de las series y los sustratos, con una baja tasa de complicaciones asociadas al procedimiento.

En cuanto al implante de dispositivos, la complejidad del sustrato anatómico en el caso de cardiopatías congénitas complejas y las cirugías previas contribuyen a una gran variabilidad en estos pacientes, lo que, unido a la escasez de ensayos clínicos, hace que las guías de práctica clínica sean de limitada evidencia científica. Por ello, las indicaciones y las técnicas de implante deben adaptarse de forma individualizada a cada paciente.

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Das S, Law IH, von Bergen NH, et al. Cryoablation therapy for atrioventricular nodal reentrant tachycardia in Children: a multicenter experience of efficacy. *Pediatr Cardiol.* 2012; 35.
2. Arana-Rueda E, Pedrote A, Sánchez-Brotons JA, et al. Ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia in a patient with tricuspid atresia guided by electroanatomic mapping. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010;33.
3. Hafez MM, Abu-Elkheir MM, Shokier M, et al. Radiofrequency catheter ablation in children with supraventricular tachycardias: Intermediate term follow up results. *Clin Med Insights Cardiol.* 2012;6:7-16.
4. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2008;117:e350-408.
5. Tomaske M, Bauersfeld U. Experience with implantable cardioverter-defibrillator therapy in grown-ups with congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31:S35-7.



# Cardiocre

[www.elsevier.es/cardiocre](http://www.elsevier.es/cardiocre)



## Preguntas y respuestas

# Tratamiento actual de la insuficiencia cardiaca pediátrica

## Current treatment of heart failure in paediatrics

Elena Gómez Guzmán\*, M. Ángeles Tejero Hernández y Juan Luís Pérez Navero

Servicio de Pediatría, Área Pediátrica del Corazón, Hospital Reina Sofía, Córdoba, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de septiembre de 2012

Aceptado el 27 de septiembre de 2012

On-line el 14 de diciembre de 2012

### Introducción

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico que refleja la incapacidad del corazón para satisfacer las necesidades metabólicas del organismo, incluidos el crecimiento y el ejercicio. Actualmente, se considera secundario a la activación neurohormonal producida por un gasto cardiaco disminuido.

Clásicamente, el tratamiento estaba dirigido a mejorar contractilidad y evitar la retención hidrosalina con digital y diuréticos; ahora el tratamiento se centra en el control de los sistemas renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y nervioso simpático<sup>1</sup>.

### ¿Es igual la insuficiencia cardiaca del niño que la del adulto? ¿Podemos tratarla igual?

No, la diferencia radica en su etiología. En el adulto la causa más frecuente es la cardiopatía isquémica y la hipertensión arterial (HTA), siendo la revascularización y el control de la HTA el tratamiento inicial. Una vez tratada la causa, si persiste

la IC existe un amplio arsenal farmacológico, protocolizado en guías clínicas, para tratar grupos de pacientes relativamente homogéneos con disfunción sistólica, diastólica, izquierda o derecha.

En el niño la causa más frecuente son las cardiopatías congénitas (CC), cuyo principal tratamiento es la cirugía. Existe una gran variedad de CC, varias clasificaciones y multitud de cirugías posibles, lo que condiciona un sustrato muy heterogéneo de pacientes; desde aquellos corregidos totalmente sin lesiones residuales que no precisan tratamiento, hasta el paciente con VD sistémico con circulación univentricular. Esta heterogeneidad de la afección y la baja incidencia de la misma dificultan la estandarización del tratamiento de la IC pediátrica.

La segunda causa de IC son las miocardiopatías, fundamentalmente la dilatada (MCD). Estos pacientes constituyen un grupo más homogéneo, con disfunción sistólica del VI, sobre los que se realizan la mayoría de los ensayos clínicos con fármacos que en adultos han demostrado efectividad en ICC.

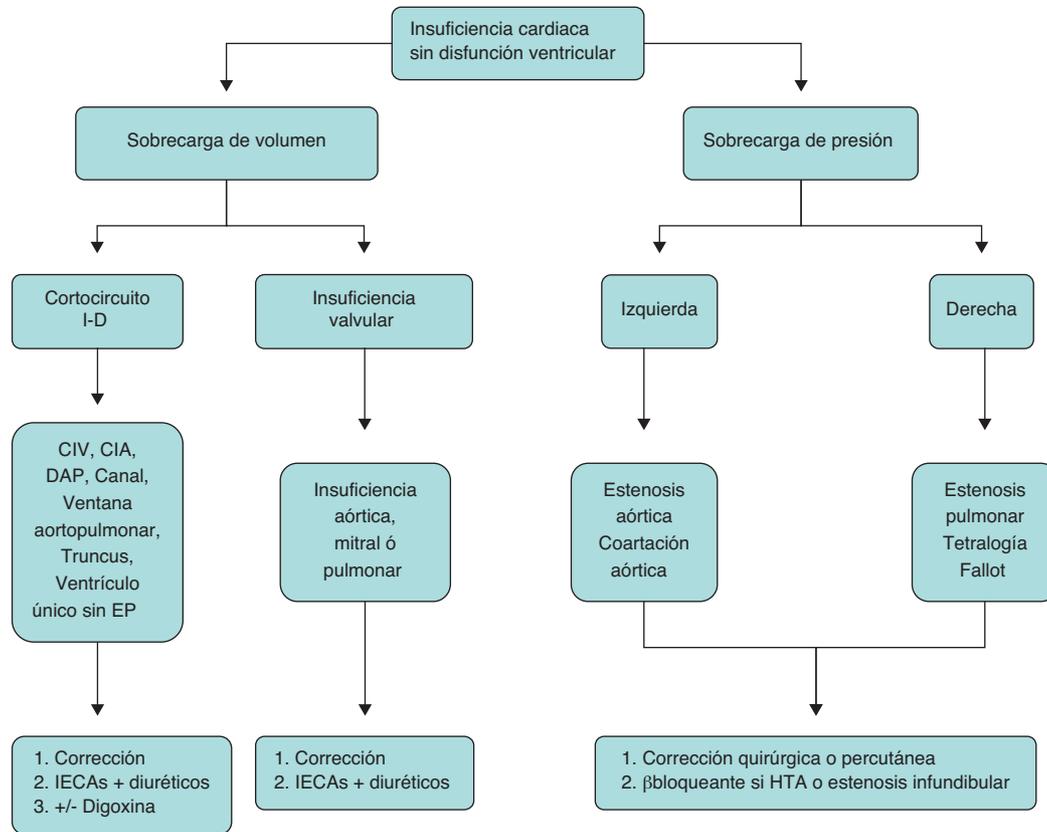
El tratamiento de la IC depende de la causa que la produce, en términos generales resumidos en [figuras 1 y 2](#).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [egomezguz@gmail.com](mailto:egomezguz@gmail.com) (E. Gómez Guzmán).

1889-898X/\$ – see front matter © 2012 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2012.09.011>



**Figura 1 – Etiología y tratamiento de la insuficiencia cardiaca sin disfunción ventricular. CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; DAP: ductus arterioso persistente; EP: estenosis pulmonar; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina.**

### Entonces, ¿qué fármacos se utilizan en niños?

El tratamiento farmacológico de la IC en pediatría no está basado en la evidencia; solo existe una guía práctica de la IC pediátrica, desarrollada por la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón, donde la mayoría de las recomendaciones son nivel C (consenso de expertos)<sup>2</sup>. La farmacocinética y la farmacodinamia varían en niños con la edad, por lo que la dosificación debe ser individualmente ajustada<sup>1,3</sup> (tabla 1).

### Inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina

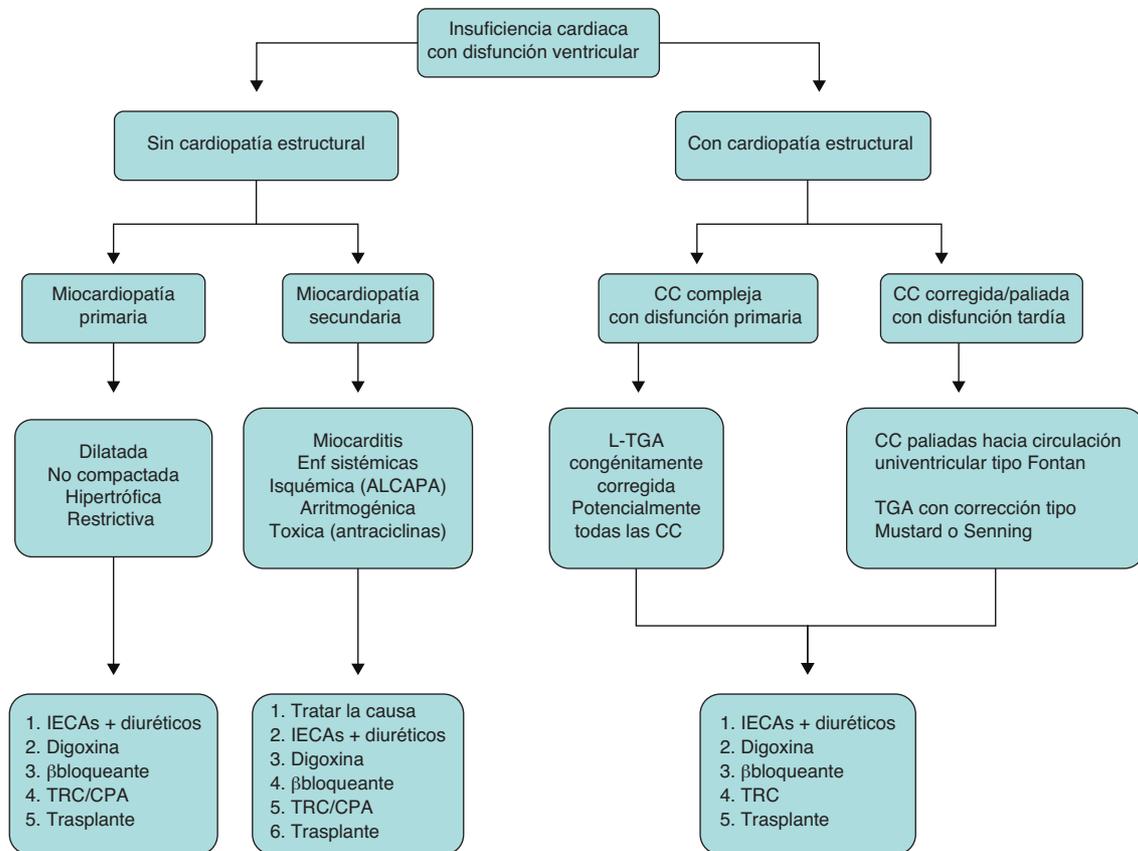
Enalapril y captopril, vasodilatadores sistémicos, incrementan la capacitancia venosa y remodelan el VI, reducen la poscarga y la precarga, y mejoran el gasto cardiaco sin aumentar la frecuencia cardiaca.

Indicados en pacientes sintomáticos y en aquellos con disfunción ventricular moderada aunque estén asintomáticos. Más controvertido es su uso en pacientes con sobrecarga de volumen sin disfunción ventricular, aunque existen estudios

**Tabla 1 – Fármacos y dosificación pediátrica en insuficiencia cardiaca**

Principio activo	mg/kg/día	Periodicidad	Presentación
Enalapril	0,1-0,5	Cada 12 h	FM. Comp. 2,5, 5, 10 y 20 mg
Captopril	0,5-2	Cada 8 h	FM. Comp. 12,5, 25, 50 y 100 mg
Losartán	0,3-0,5	Cada 12 o 24 h	FM Comp. 12,5 y 50 mg
Furosemida	1-2	Cada 6, 8, 12 o 24 h	Comp. 5 y 10 mg
Torsemida	0,2-0,4	Cada 24 h	Comp. 5 y 10 mg
Espironolactona	1-3	Cada 8, 12 o 24 h	FM. Comp. 25 y 100 mg
Digoxina	0,005-0,01	Cada 12 h	Sol 0,25 mg/5 ml. Comp. 0,1 mg y 0,25 mg
Propranolol	0,5-2	Cada 8, 12 o 24 h	FM. Comp. 10 y 40 mg
Carvedilol	0,1-0,3	Cada 8 o 12 h	FM. Comp. 6,25, 12,5 y 25 mg

FM: fórmula magistral.



**Figura 2 – Etiología y tratamiento de la insuficiencia cardiaca con disfunción ventricular. CPA: células progenitoras autólogas; IECA: inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina; TGA: trasposición de grandes arterias; TRC: terapia de resincronización cardiaca.**

que demuestran una reducción de la sobrecarga de presión y volumen.

#### Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II

El losartán se recomienda en niños cuando no toleren los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA) por tos; tiene efectos similares a los IECA, pero sin inhibir la degradación de las bradicininas, mecanismo implicado en la aparición de este efecto adverso.

#### Diuréticos

Están indicados para mantener al paciente en estado euvoléxico en situaciones de sobrecarga de volumen, alivian la congestión venosa y el edema pulmonar. El más utilizado es la furosemida.

Deben asociarse a antagonistas de la aldosterona (espirolactona), que han demostrado mejorar la supervivencia ya que bloquean el SRAA.

La torasemida es un nuevo diurético de asa que mejorara el estado funcional y disminuye los niveles de péptido natriurético cerebral.

#### Digoxina

Es un inótopo que tiene propiedades simpaticolíticas y modela la activación neurohormonal. Está demostrado que

mejora los síntomas pero no disminuye mortalidad; su eficacia es igual a dosis bajas que altas, potencialmente tóxicas, por lo que se recomienda a dosis bajas en niños con disfunción ventricular que persiste a pesar de IECA y diuréticos.

#### Betabloqueantes

Producen disminución de la frecuencia cardiaca, inhiben el remodelado ventricular, tienen efectos antiarrítmicos y son vasodilatadores coronarios. Son mal tolerados en niños, porque su gasto cardiaco es muy dependiente de la frecuencia.

El carvedilol es el más utilizado porque existen varios estudios en niños que demuestran su eficacia. Están indicados en pacientes con disfunción ventricular a pesar de IECA, digoxina y diuréticos.

### ¿Se puede prevenir la insuficiencia cardiaca pediátrica?

#### Nacer y crecer en centros especializados

La causa más frecuente de IC en niños son las CC; la mayoría de ellas pueden diagnosticarse, o al menos sospecharse, durante el embarazo. Un feto con sospecha de CC debe nacer en un hospital con experiencia en su manejo, capacidad de confirmar el diagnóstico y realizar medidas terapéuticas urgentes.

En cardiopatías con flujo pulmonar o sistémico ductus-dependiente se iniciará infusión de prostaglandinas, evitando situaciones de hipoxemia severa o fallo multiorgánico que condicionen el pronóstico a largo plazo, tanto cardíaco como neurológico.

Existen cardiopatías subsidiarias de realizar procedimientos invasivos urgentes como atrioseptostomía, valvuloplastia percutánea aórtica o pulmonar o cirugía extracorpórea correctora.

Por otro lado, ante un paciente con CC compleja, es necesario tener en cuenta múltiples factores para establecer el momento óptimo de la corrección o paliación quirúrgica. Debemos ofrecer la corrección lo más definitiva posible, que minimice el número de reintervenciones extracorpóreas a la vez que mantengamos al paciente el menor tiempo posible hipoxémico o sometido a sobrecargas de presión o volumen. Equilibrar esta balanza no es fácil, pero del manejo en la infancia dependen tanto el desarrollo de ICC en el adulto con CC como la severidad de la misma.

### Identificar las causas tratables de miocardiopatías

La segunda causa de IC son las miocardiopatías; dentro de ellas la más frecuente es la MCD, que puede ser la manifestación inicial de múltiples enfermedades sistémicas (defectos de betaoxidación, lupus, celiaquía, antifosfolípido... ). Tratar la enfermedad puede evitar la disfunción ventricular y la progresión a ICC.

La infusión de inmunoglobulinas inespecíficas en las miocarditis fulminantes en fases iniciales tiene mejores resultados en niños respecto a adultos.

### Hábitos de vida saludables

Debemos potenciar hábitos de vida saludables desde la infancia, ya que con el manejo actual de las CC y la IC son pacientes que alcanzan la edad adulta.

Prevenir la obesidad, la hipertensión y la hiperlipemia, y evitar hábitos tóxicos (alcohol, tabaco) resulta útil para no añadir más factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en el adulto.

## ¿Qué medidas generales se adoptan en niños con insuficiencia cardíaca?

### Nutrición adecuada

Los niños con ICC tienen alto riesgo de malnutrición por incapacidad de ingerir y tolerar la alta demanda metabólica; un paciente con ICC puede precisar hasta 180 Kcal/kg. El cansancio con las tomas o la intolerancia digestiva por la hepatomegalia y la hipomotilidad intestinal secundaria a edema o hipoxemia hacen necesario medidas de soporte nutricional.

Para poder alcanzar este aporte calórico, lo ideal es mantener la alimentación vía oral, aunque puede ser necesaria la alimentación por sonda nasogástrica o por gastrostomía. Se recomienda lactancia materna inicial y, si fuera necesario, leches adaptadas de alto aporte calórico (1 ml/1 Kcal).

### Evitar infecciones

Los procesos infecciosos, sobre todo respiratorios, pueden compensar la IC, por lo que, además del calendario vacunal establecido, está indicada la vacunación frente a neumococo, varicela y gripe. En menores de 2 años debe realizarse profilaxis frente a virus respiratorio sincitial con palivizumab.

## ¿Cómo se trata la insuficiencia cardíaca aguda?

La insuficiencia cardíaca aguda (ICA) se produce durante el postoperatorio de CC o en el debut de la MCD; se trata de una entidad grave que precisa el manejo en unidad de cuidados intensivos. Inicialmente, precisan soporte respiratorio y hemodinámico, fundamentalmente dopamina y milrinona, y en ocasiones, adrenalina.

El levosimendán es un fármaco inotrópico positivo e inodilatador sistémico y pulmonar que aumenta la sensibilidad de los miofilamentos al calcio; aumenta la contractilidad miocárdica sin aumentar el consumo de oxígeno. Existen numerosos estudios que avalan su eficacia y seguridad en niños, pero son necesarios estudios aleatorizados para demostrar su superioridad en términos de supervivencia frente a otros inotrópicos con propiedades vasodilatadoras.

Si se establece el shock cardiogénico que no responde a medidas convencionales, está indicada la oxigenación con membrana extracorpórea para el soporte hemodinámico transitorio en espera de la resolución del cuadro, si es previsible reversible, o como puente a un sistema de asistencia ventricular (Berlin Heart) o al trasplante cardíaco (TC).

## ¿El trasplante cardíaco es la última opción? ¿Es definitivo?

El TC está indicado para pacientes con IC severa (grado funcional III-IV) a los que no se les puede ofrecer ninguna otra opción terapéutica médica ni quirúrgica. En los últimos años, ha mejorado la supervivencia (hasta el 70% a los 5 años) y tienen buena calidad de vida a pesar de la inmunosupresión, pero debe dejarse como última opción de tratamiento de la ICC por sus complicaciones a corto, medio y largo plazo. Las principales complicaciones son la infección, el rechazo a corto y medio plazo y la necesidad de retrasplante a los 10-15 años por vasculopatía del injerto.

## ¿Se puede hacer terapia de resincronización cardíaca? ¿Y desfibriladores automáticos implantables?

La terapia de sincronización cardíaca (TRC) pretende reestablecer la sincronía de la conducción eléctrica entre aurícula y ambos ventrículos colocando un catéter de estimulación auricular y 2 catéteres ventriculares, uno en el seno coronario y otro en la base del VD.

Aunque con limitada experiencia en niños, la TRC y los desfibriladores automáticos implantables (DAI) han demostrado ser eficaces en el tratamiento tanto de la ICC como aguda y como la prevención de muerte súbita, respectivamente.

En un estudio internacional multicéntrico se analizaron la edad, las indicaciones y la efectividad en 103 pacientes con TRC (20 de ellos asociado a DAI); se concluye que es eficaz tanto en pacientes con CC como en pacientes con miocardiopatías<sup>4</sup>.

La TRC se indica en adultos con FE < 35%, clase funcional III/VI y QRS > 120 ms; en niños, no están establecidos tan claramente los criterios y se indica en pacientes con disfunción ventricular y asincronía que no responde a terapia convencional.

### ¿Qué novedades terapéuticas se plantean para la insuficiencia cardiaca pediátrica?

#### *Ivabradina*

Es un inhibidor específico y selectivo de los canales If en el nodo sinoauricular que produce un efecto bradicardizante puro. El estudio SHIFT ha demostrado que asociar ivabradina al tratamiento estándar de la ICC del adulto reduce significativamente los volúmenes del VI, aumenta su FE, mejora la calidad de vida y disminuye morbilidad<sup>5</sup>.

Actualmente, se está realizando un ensayo clínico ivabradina/placebo para determinar la dosis eficaz y segura en pacientes pediátricos.

#### *Neseritide*

Es un péptido natriurético tipo B recombinante humano de uso por vía intravenosa como tratamiento de la ICA. Suprime el SRAA produciendo vasodilatación venosa, arterial y coronaria, reduce la precarga y la poscarga cardiacas, y aumenta el gasto cardiaco sin tener efectos inotrópicos directos. Su uso es aún controvertido en adultos, ya que aunque existen estudios que demuestran beneficios en la ICA descompensada, existen 2 revisiones de ensayos clínicos que concluyen que los pacientes que reciben neseritide tienen más mortalidad y disfunción renal que aquellos que reciben exclusivamente vasodilatadores y diuréticos, por lo que son precisos más ensayos para poder establecer la indicación clínica.

### *Terapia intracoronaria con células progenitoras autólogas*

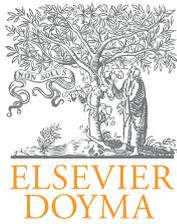
Esta técnica se está empezando a utilizar en pacientes pediátricos con MCD con disfunción ventricular severa con resultados esperanzadores; hay publicadas series de casos clínicos en los que se ha realizado en niños con disfunción severa por MCD idiopática e isquémica, con mejoría de la función ventricular y la clase funcional<sup>6</sup>.

### Conclusión

La IC se produce en niños con cardiopatías congénitas y miocardiopatías. El tratamiento principal consiste en tratar la causa, generalmente corrección quirúrgica de la cardiopatía. En pacientes con miocardiopatías, en aquellos que quedan lesiones residuales o en los que solo ha podido hacerse cirugía paliativa y desarrollan ICC se realiza tratamiento farmacológico destinado a tratar los síntomas y modular los mecanismos de compensación de la IC.

### BIBLIOGRAFÍA

- Galdeano-Miranda JM, Romero-Ibarra C, Artanza Barrios O. Insuficiencia cardiaca en pediatría. En: Protocolos de cardiología pediátrica [consultado Sep 2012]. Disponible en: <http://www.secardioped.org/pyb-protocolos.asp>
- Rosenthal D, Chrisant MR, Edens E, et al. International Society for Heart and Lung transplantation practice guideline for management of heart failure in children. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:1313-33.
- Moffett BS, Chang AC. Future pharmacologic agent for treatment of heart failure. *Pediatr Cardiol.* 2006;27:533-51.
- Dubin AM, Janousek J, Rhee E, et al. Resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disease patients. *JACC.* 2005;46:2277-83.
- Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376:875-85.
- Rivas J, Menendez JJ, Arrieta R, et al. Utilidad de la terapia intracoronaria con células progenitoras en pacientes con miocardiopatía dilatada. *An Pediatr.* 2011;74:218-25.



## Preguntas y respuestas

# Cirugía cardíaca mínimamente invasiva en el niño

## Minimally invasive pediatric cardiac surgery

Juan Miguel Gil-Jaurena<sup>a,\*</sup> y Juan Ignacio Zabala<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Cirugía Cardíaca Infantil, Hospital Carlos Haya, Málaga, España

<sup>b</sup> Cardiología Pediátrica, Hospital Carlos Haya, Málaga, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de agosto de 2012

Aceptado el 13 de septiembre de 2012

On-line el 1 de noviembre de 2012

### Introducción

Hace más de 50 años se cerró quirúrgicamente la primera comunicación interauricular (CIA) con circulación extracorpórea (CEC). Desde entonces, técnicas y resultados han mejorado notablemente. Los avances en la corrección quirúrgica de las cardiopatías congénitas en la última década, unidos al auge de los procedimientos percutáneos, estimulan a los cirujanos a explorar nuevas alternativas en busca de reducir el trauma quirúrgico e introducir mejoras cosméticas. Todo ello sin disminuir los estándares de calidad alcanzados y exigidos a la cirugía convencional.

Presentamos, a modo de preguntas y respuestas, una serie de reflexiones sobre las indicaciones de la cirugía mínimamente invasiva en la actualidad, y en qué medida mantenemos los estándares y estrategias convencionales o incorporamos modificaciones que puedan afectar el resultado final.

### ¿Qué ofrece la cirugía mini-invasiva?

La ventaja principal es cosmética. Durante años, la esternotomía media ha sido el acceso habitual en cirugía cardíaca

infantil. La cicatriz en la línea media no resulta muy estética y puede provocar, sobre todo en niñas jóvenes, complejos y trastornos psicológicos. Buscamos incisiones (y, por tanto, cicatrices) alternativas a la esternotomía media. Se trata, en definitiva, de una «cirugía estética del corazón», combinando los buenos resultados quirúrgicos con una cicatriz menos visible que mejora la satisfacción del paciente. En menor grado, intenta disminuir el trauma quirúrgico así como la estancia en la UCI y hospitalaria.

### ¿Qué indicaciones tiene?

Las técnicas mini-invasivas tienen escasa aplicación<sup>1</sup> en la cirugía cardíaca infantil, debido a la complejidad de las reparaciones (la mayoría son intracardiaca y precisan CEC) y el limitado tamaño del campo quirúrgico.

Todos los grupos comienzan sus protocolos con procedimientos simples y abordables a través de la aurícula derecha, fundamentalmente CIA tipo *ostium secundum*. Una vez completada la curva de aprendizaje se amplían las indicaciones a casos más complejos (CIA *seno venoso*, canal parcial tipo *ostium primum*, cirugía mitral...) e incluso tracto de salida izquierdo

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [giljaurena@gmail.com](mailto:giljaurena@gmail.com) (J.M. Gil-Jaurena).

1889-898X/\$ – see front matter © 2012 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2012.09.007>

(membrana subaórtica) y derecho (tetralogía de Fallot).

Debemos enfatizar la importancia en la selección de casos, así como la paciencia a la hora de progresar hacia procedimientos más complejos. Difícilmente podremos justificar un mal resultado en un caso «simple» por un abordaje más cosmético.

### ¿Modifica la estrategia habitual?

Las reparaciones intracardiacas por vía mini-invasiva siguen los mismos principios que un abordaje convencional por esternotomía media: canulación arterial y venosa, CEC, protección miocárdica, de-aireación de cavidades izquierdas, etc.

Describimos algunas de las variantes introducidas por diversos grupos:

- **Posición:** frente al decúbito supino tradicional de la esternotomía, las toracotomías derechas precisan una posición en decúbito lateral con el brazo extendido. No es imprescindible la intubación selectiva izquierda, pero sí la comprobación de la vía aérea antes y después de la CEC (el pulmón izquierdo no es visible desde este acceso).
- **Canulación:** aorta y ambas cavas son canuladas a través de la misma incisión<sup>2</sup> (canulación central). Alternativamente, puede optarse por una canulación periférica<sup>3</sup> por vía femoral (arteria y vena) y yugular (vena cava superior) para obtener un campo libre de cánulas que permita minimizar el tamaño de la incisión. El uso de drenaje venoso activo en la CEC facilita el acortamiento de longitud en las líneas y la disminución en 1-2 tamaños del calibre de las cánulas venosas. Hay que advertir que la canulación periférica prolonga los tiempos, presenta riesgo de lesiones locales y convierte al procedimiento en una cirugía «pluri-mini-invasiva». Algunos grupos incorporan monitorización con near infrared spectroscopy (NIRS) en extremidades inferiores<sup>3</sup> durante la canulación femoral.
- **Protección miocárdica:** el pinzamiento aórtico y la protección con cardioplejía anterógrada son utilizados rutinariamente en la esternotomía media. Del mismo modo, son aplicados<sup>1,4</sup> en las mini-incisiones. Como alternativa, se propone la fibrilación en hipotermia moderada, obviando la manipulación de aorta ascendente y su pinzamiento<sup>2,3</sup> (se trata de una técnica de protección miocárdica previa a la incorporación de la cardioplejía, rescatada en la actualidad para re-intervenciones y cirugía mini-invasiva).
- **De-aireación:** las maniobras de evacuación de aire en cavidades izquierdas antes y después de desclampar la aorta son obligadas. Rutinariamente se realizan mediante posición de Trendelenburg, llenado de la aurícula izquierda con suero, ventilación manual intermitente y purgado de la aorta ascendente por la cánula de cardioplejía (los mismos pasos que en una esternotomía media). Con ayuda de la ecografía transesofágica se confirma la correcta de-aireación de las cavidades izquierdas.

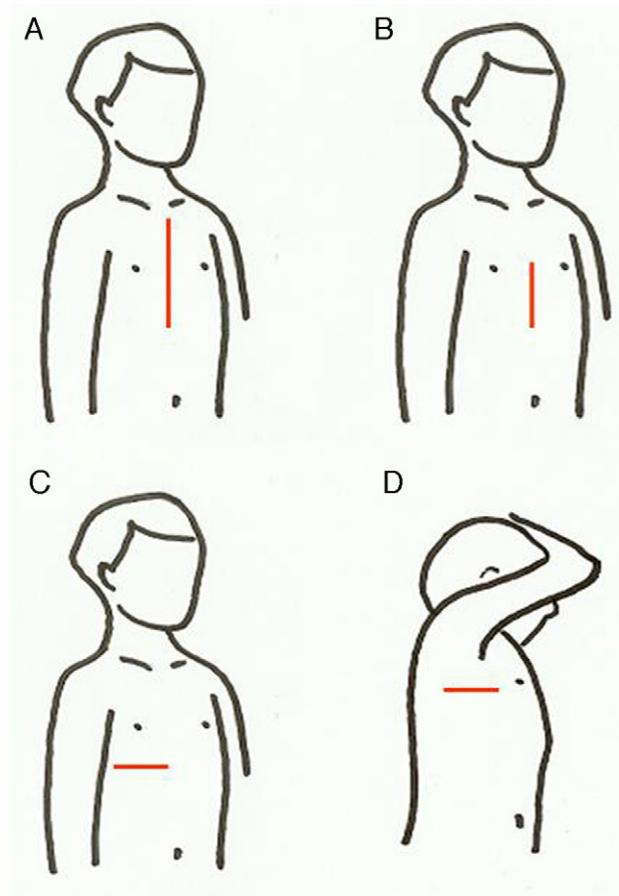


Figura 1 – A) Esternotomía media. B) Mini-esternotomía. C) Incisión submamaria. D) Incisión axilar.

### ¿Cuáles son las incisiones alternativas?

A diferencia de otras especialidades quirúrgicas, la toracoscopia apenas tiene cabida en la corrección intracardiaca pediátrica. Inicialmente utilizada en procedimientos extra-cardíacos, como cierre de ductus y patología pericárdica, se ha visto desplazada por el cateterismo intervencionista. De manera similar, la cirugía robótica (Da Vinci), usada con cierta frecuencia en adultos, no tiene sitio en pediatría debido a la desventaja que supone el tamaño. No obstante, parte del instrumental (endoscopio rígido, separadores, pinzas y clamps específicos) y técnicas accesorias como la canulación periférica o a través de puertos adicionales se han exportado con éxito a los pacientes pediátricos.

Las principales opciones mini-invasivas como alternativa a la esternotomía convencional (fig. 1) son:

- **Mini-esternotomía.** La incisión en la piel es caudal a la línea intermamaria y el esternón es abierto parcialmente. Precisa de un sistema de tracción específico y ofrece un campo quirúrgico central<sup>1,3,5</sup> pero limitado (dificultad en visualizar la aorta). En caso de problemas es fácilmente reconvertible a una esternotomía convencional ampliando la incisión en piel y esternón.
- **Toracotomía anterior (submamaria).** Colocación del paciente en decúbito supino, con una ligera elevación del hombro

derecho (30-45°) y el brazo flexionado sobre la cabeza. El surco submamario muestra la línea de incisión quirúrgica (en adolescentes y adultos). Para los pacientes prepuberales, la incisión se practica en el 5-6.º espacio (alejado de la aréola mamaria). Tras desarrollar un colgajo musculocutáneo<sup>4</sup> con la mama y el pectoral mayor, se accede al tórax a través del 4.º espacio intercostal. La aurícula derecha es fácilmente accesible por este abordaje.

- **Toracotomía lateral posterior.** Posición del paciente en decúbito lateral, con el brazo flexionado sobre la cabeza. La incisión comienza en la línea axilar y se prolonga hacia la columna (similar a la practicada para una fístula o coartación en el lado izquierdo). El tórax se aborda a través del 4.º espacio intercostal. El campo es amplio pero profundo, resultando cómodo el acceso a la vena cava superior y a la aurícula derecha. Algunos grupos utilizan canulación periférica<sup>3</sup> con objeto de minimizar el tamaño de la incisión, además de fibrilación<sup>2,3</sup>, para disponer de un campo sin cánulas.
- **Toracotomía lateral (axilar).** Paciente en decúbito lateral. La incisión se limita entre la línea axilar anterior y posterior (hueco axilar). Tanto el dorsal ancho<sup>2</sup> como el serrato anterior<sup>4</sup> son respetados (*muscle-sparing technique*). Tras acceder por el 4.º espacio, observamos que la aurícula derecha, la cava superior y la aorta quedan centradas en el campo operatorio, aunque profundas. En caso de dificultad, puede ampliarse la incisión hacia la columna y transformarse en una toracotomía lateral-posterior.

Podríamos considerar los *procedimientos híbridos* como una variante de la cirugía mini-invasiva. El cierre con dispositivo de una comunicación interventricular muscular<sup>1</sup> a través de la pared anterior del ventrículo derecho, abordado por una mini-esternotomía o toracotomía, es un ejemplo de ello.

## ¿Cómo valoramos los resultados?

Los estándares de calidad de la cirugía mini-invasiva deben ser idénticos a los de la cirugía convencional. La cosmética es un *valor añadido* a los buenos resultados que registra la cirugía cardíaca infantil en los años recientes. Huelga decir que los accesos laterales a la esternotomía no deben hipotecar la cirugía. La primera crítica surge de nosotros mismos: no podemos justificar un mal resultado<sup>1-5</sup> por una cuestión estética.

- **Morbilidad atribuible a toracotomías laterales.** Algunos trabajos achacan asimetrías mamarias y escoliosis a las toracotomías anteriores y posteriores, respectivamente. Las incisiones caudales a la aréola mamaria<sup>2-4</sup> y creando un colgajo<sup>4</sup> musculocutáneo, además de la preservación de la musculatura espinal, evitan dichas deformidades. Otras complicaciones menores, tales como paresia frénica, seromas, enfisema subcutáneo o derrames pleurales, son evitables mediante cuidadosas maniobras de apertura y cierre.
- **Tasa de reconversión.** Cualquier acceso novedoso o alternativo debe prever la posibilidad de reconversión de manera sencilla a una técnica habitual como vía de escape (mini-esternotomía<sup>1</sup> a esternotomía completa; toracotomía

axilar<sup>4</sup> a posterolateral). Inversamente, la tasa de reconversión debe ser escasa y limitada a la curva de aprendizaje.

- **Tiempos.** Las modificaciones técnicas pueden incrementar la duración total o parcial de un procedimiento quirúrgico. Los tiempos de pinzamiento (isquemia), CEC y total de la intervención pueden prolongarse, aumentando así el riesgo teórico del procedimiento o modificando las agendas de quirófano. Solo 2 trabajos<sup>4,5</sup> demuestran de manera explícita que la cirugía mini-invasiva no prolonga los tiempos de CEC ni el pinzamiento aórtico, sin interferir en la duración total de la intervención ni la programación quirúrgica.
- **Canulación y protección miocárdica.** Las distintas formas de canulación (central o periférica) y protección miocárdica (pinzamiento y cardioplejía, frente a fibrilación) pueden traducir distintos pasos en la evolución de estas técnicas en determinados grupos<sup>3</sup>.
- **Satisfacción.** Aunque la comparación de «cicatrices» entre pacientes y padres que comparten UCI o sala de hospitalización<sup>1,4</sup> es evidente, pueden aplicarse escalas más objetivas de satisfacción (extrapoladas de cirugía plástica).

## ¿Qué experiencia tienen los autores?

Hemos realizado más de 100 procedimientos de cirugía mini-invasiva con CEC. Comenzamos en el año 2000 con CIA tipo *ostium secundum* en mujeres adolescentes. Posteriormente ampliamos las indicaciones a casos más complejos y edades más tempranas. Los cirujanos plásticos nos enseñaron las técnicas de disección submamaria, desarrollando un colgajo musculocutáneo que no interfiriese en el desarrollo posterior de la futura mama. Nuestra casuística por vía submamaria alcanza 82 casos: 56 CIA *ostium secundum*, 12 CIA *seno venoso*, 11 CIA *ostium primum*, 1 *cor triatriatum* y 2 prótesis mitrales.

En el año 2009 incorporamos la vía lateral-posterior (2 Glenn bidireccional) y axilar, habiendo realizado 26 casos (22 CIA *ostium secundum* y 4 CIA *seno venoso*). En el acceso axilar respetamos los músculos dorsal ancho y serrato (*muscle-sparing technique*).

Como parte de nuestra filosofía de trabajo, tanto en los accesos submamario como axilar utilizamos el mismo instrumental y seguimos los mismos pasos (canulación central, pinzamiento y cardioplejía) que en el abordaje habitual de esternotomía media: «*same tools, same steps, same risks, different approach*».

## Conclusión

La técnica mini-invasiva tiene escasa cabida en la cirugía cardíaca infantil al tratarse de procedimientos intracardiacos y en campos de limitado tamaño. Aun así, el auge de los procedimientos percutáneos anima a explorar abordajes distintos a la esternotomía convencional, con objetivos fundamentalmente cosméticos. Seleccionar casos «simples» y abordables a través de la aurícula derecha es básico en la curva de aprendizaje.

Los accesos más habituales son la mini-esternotomía y la toracotomía derecha (submamaria, posterior y axilar). Aunque la filosofía inicial en realizar «lo mismo, con los mismos pasos, por otro sitio», se introducen modificaciones

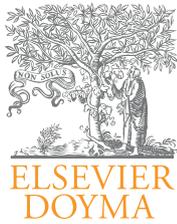


**Figura 2 – Aspecto de la cicatriz axilar 2 meses después de la intervención.**

en instrumental, canulación (central/periférica) y protección miocárdica (pinzamiento/fibrilación). Los diferentes abordajes presentados no son excluyentes entre sí; pueden ofrecerse distintas alternativas en función del tipo de cardiopatía, del sexo o del peso del paciente. Los resultados deben valorarse de manera crítica, sin comprometer la morbimortalidad ni los diferentes tiempos y fases de la cirugía convencional. Con todo, el resultado estético es excelente (fig. 2), así como la satisfacción de los pacientes y familiares.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Del Nido PJ. Minimal incision congenital heart surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;19:319-24.
2. Schreiber C, Bleiziffer S, Kostolny M, et al. Minimally invasive midaxillary muscle sparing thoracotomy for atrial septal defect closure in prepubescent patients. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:673-6.
3. Vida VL, Padalino MA, Motta R, et al. Minimally invasive surgical options in pediatric heart surgery. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9:763-9.
4. Gil-Jaurena JM, Zabala JI, Conejo L, et al. Cirugía mínimamente invasiva en niños. Corrección de la comunicación interauricular por vía axilar y submamaria. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:208-12.
5. Nicholson IA, Bichell DP, Bacha EA, et al. Minimal sternotomy approach for congenital heart operations. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:469-72.



## Preguntas y respuestas

# Cierre percutáneo de foramen oval permeable en pacientes con ictus criptogénico. ¿La mejor opción terapéutica?

## Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. The best therapeutic option?

Mónica Delgado\*, Dolores Mesa y M. Carmen Morenate

Servicio de Cardiología, Hospital Reina Sofía, Córdoba, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de septiembre de 2012

Aceptado el 26 de septiembre de 2012

On-line el 8 de enero de 2013

### Introducción

Desde que fuera descrito el ictus de origen paradójico a través del foramen oval permeable (FOP) el cierre percutáneo de esta anomalía es motivo de continua controversia. La presencia de FOP en autopsias en la población general se estima entre un 20 y un 26%, sin embargo, su prevalencia en pacientes menores de 55 años que han sufrido un ictus de origen criptogénico asciende hasta el 56%. Según nuestra propia experiencia también los mayores de 55 años con ictus criptogénico tienen una prevalencia de FOP similar a los jóvenes<sup>1</sup>.

En la actualidad, las guías neurológicas y cardiológicas no presentan consenso en el manejo de pacientes con ictus de origen criptogénico en los que un protocolo diagnóstico exhaustivo demuestra la existencia de un FOP y estudios controvertidos como el CLOSURE I<sup>2</sup> no aclaran las dudas del beneficio del cierre percutáneo frente al tratamiento médico

con antiagregantes y/o anticoagulantes. Parte de esta controversia se debe a la heterogeneidad de factores que participan e influyen en el ictus criptogénico, como son factores clínicos del paciente (edad, estados protrombóticos, riesgo de trombosis venosa...), y las características anatómico-funcionales del propio FOP, que incrementan las posibilidades de un shunt derecha-izquierda<sup>3</sup>.

También el uso de distintos dispositivos y diferencias en las pautas de tratamiento médico entre series hacen que los resultados de un único estudio como el CLOSURE I<sup>2</sup> no deban ser considerados como definitivos en sus conclusiones.

### Protocolo de estudio

El ictus criptogénico se define como aquel accidente vascular cerebral transitorio o mantenido (ACV o TIA) cuyo

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mdeortega@hotmail.com](mailto:mdeortega@hotmail.com) (M. Delgado).

1889-898X/\$ – see front matter © 2012 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2012.09.014>

**Tabla 1 – Protocolo de estudio**

<i>Estudio básico</i>
Historia clínica completa
Electrocardiograma de 12 derivaciones
Radiografía de tórax
Análisis completa: hematemetría, bioquímica, estudio de coagulación
<i>Estudio hematológico</i>
Estudio de hipercoagulabilidad
Estudio de síndrome antifosfolípido
<i>Estudio neurológico</i>
Técnica de imagen cerebral (TAC/RMN)
Doppler carotídeo y/o arteriografía de troncos supraaórticos
Angio-TAC y/o angio-RMN y/o arteriografía cerebral
<i>Estudio cardiológico</i>
Ecocardiograma transtorácico
Ecocardiograma transesofágico-protocolo FOP

FOP: foramen oval permeable; TAC/RMN: tomografía computarizada/resonancia magnética.

origen etiológico es desconocido o incierto según los datos clínicos y los resultados de las técnicas diagnósticas realizadas.

En nuestra experiencia, para el abordaje diagnóstico-terapéutico de los pacientes que han presentado un ACV o TIA consideramos fundamental seguir un exhaustivo protocolo que nos permita descartar otra causa y filiar de criptogénico el ictus<sup>4</sup> (tabla 1).

### Experiencia de nuestro centro

En nuestro centro, desde el año 2000 hasta la actualidad, un total de 164 pacientes (edad media  $\pm$  desviación estándar de  $46 \pm 12$  años, máximo de 80 años, mínimo de 15 años, 57% varones) fueron diagnosticados de ictus criptogénico y sometidos a cierre del defecto con dispositivo percutáneo, dado que presentaban algún factor de riesgo de recidiva de ictus (pobosis venosa profunda y/o estados de hipercoagulabilidad, paso amplio de contraste en reposo a través del foramen, asociación de FOP y aneurisma del septo interauricular [ASA] con excursión máxima de membrana de  $> 11$  mm o amplia movilidad de membrana del septum primum  $> 6$  mm, recidiva de ictus tras tratamiento antiagregante-anticoagulante o pacientes con intolerancia o contraindicación a anticoagulación permanente)<sup>4</sup>.

En la mayoría de nuestros pacientes se utilizó el dispositivo de Amplatz para el sellado del defecto septal (en 147 enfermos, 90% de los casos). En el restante 10% se utilizó otro dispositivo de cierre (Hexel en 11 enfermos, Intrasept en 2 enfermos, Occluteth en 2 y St Jude en 2). Solo en una ocasión se produjo un hematoma inguinal como complicación menor en relación con la realización del cateterismo, el cual fue resuelto de forma conservadora.

Tras un seguimiento medio de  $56 \pm 36$  meses, el 91% de nuestros pacientes se encuentra libre de eventos (recurrencia de ictus, complicaciones cardiacas o muerte). El 95% de la serie persiste libre de eventos vasculares cerebrales, siendo la tasa de recurrencia de ACV o TIA tras el cierre percutáneo

del FOP del 5%. La tasa de muerte de nuestros pacientes ha sido del 3,7% (6 pacientes). Salvo un caso en el que el fallecimiento fue por infarto agudo de miocardio, las demás causas de muerte fueron de origen no cardiovascular (1 neoplasia vesical, 1 neoplasia de colon, 1 proceso linfoproliferativo, 1 vasculitis complicada con fallo multiorgánico y 1 muerte de causa desconocida).

En la actualidad, un 57% de los pacientes de nuestra serie no toma ningún tipo de tratamiento antiagregante-anticoagulante. Un 33% tienen prescrita una toma diaria de AAS 100 mg y un 1,3% asocia la toma de AAS con clopidogrel por coexistencia con cardiopatía isquémica. El 4,6% toma tratamiento anticoagulante (acenocumarol), dado que asocia fibrilación auricular con algún otro factor de riesgo embólico.

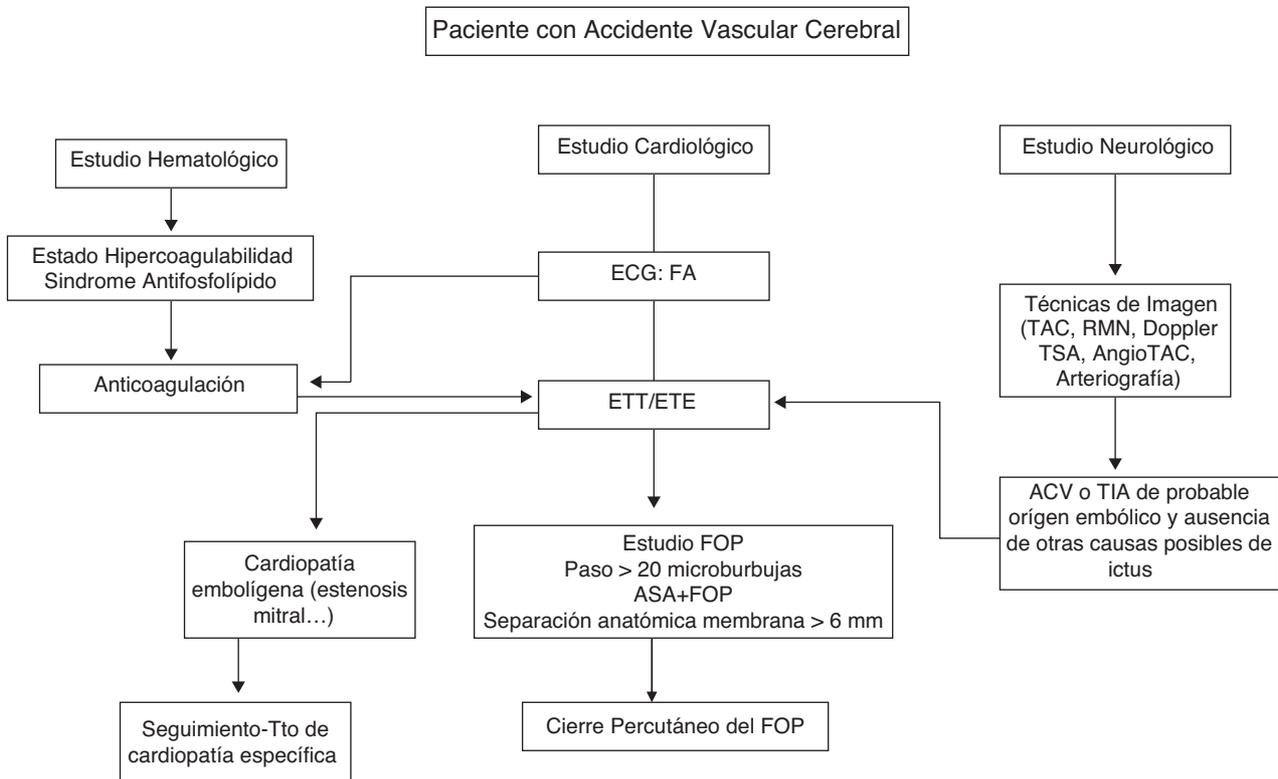
### Discusión

A pesar de los resultados del estudio CLOSURE I<sup>2</sup>, único estudio aleatorizado realizado en pacientes con ictus criptogénico en la actualidad, en el que se concluye que el cierre percutáneo del defecto septal no ofrece beneficio adicional frente al tratamiento médico antiagregante-anticoagulante de por vida, en nuestra opinión consideramos que el diseño y resultados de dicho estudio son subsidiarios de críticas y ofrecen limitaciones, por lo que sus conclusiones deben ser tomadas con cautela.

En principio, el dispositivo utilizado es el STARFlex, que ofrece una tasa de cierre efectivo del 86%, en nuestra opinión reducida. Nuestra experiencia en cierre percutáneo del defecto septal, en la mayoría de los casos con dispositivo de Amplatz, ofrece unas tasas de cierre efectivo del 100%, asociando a esto un ínfimo porcentaje de complicaciones periprocedimiento (solo un hematoma inguinal resuelto de forma conservadora). En nuestros pacientes, tampoco se ha objetivado un aumento en la incidencia de nueva aparición de fibrilación auricular tras el implante del dispositivo Amplatz, en comparación con lo que ocurre en el estudio CLOSURE I tras la suelta del dispositivo STARFlex y que, obviamente, podría estar relacionado con un aumento en la tasa de recidivas.

Otro aspecto que se debe tener en cuenta es que en el estudio CLOSURE I han sido excluidos los pacientes de muy alto riesgo de recurrencia de ictus, como son aquellos con alto riesgo de embolismo paradójico por antecedentes de trombosis venosa profunda o estados procoagulantes. En nuestra opinión, es este tipo de pacientes uno de los que mayor beneficio obtendría del cierre percutáneo del defecto septal. Tampoco han sido incluidos en el estudio los pacientes mayores de 60 años. Nuestra experiencia en este tipo de pacientes nos indica que también en los mayores de 55 años con ictus criptogénico existe una prevalencia incrementada de FOP, similar a los jóvenes, pudiendo ser, igualmente, beneficiados del cierre percutáneo del defecto<sup>1</sup>.

A pesar de incluir en nuestra serie a pacientes de mayor riesgo de recurrencia ictal y tras más del doble de tiempo de seguimiento que el estudio CLOSURE I (4,6 años en nuestra experiencia frente a 2 años en el CLOSURE I), la incidencia de



**Figura 1 – Indicaciones de diagnóstico y tratamiento de los pacientes con accidente vascular cerebral. ASA: aneurisma del septo interauricular; ETE: ecocardiograma transefágico; ETT: ecocardiograma transtorácico; FA: fibrilación auricular, FOP: foramen oval permeable; RMN: resonancia magnética; TAC: tomografía axial computarizada; Tto: tratamiento.**

recidivas de TIA o ACV es la misma (5%). Este hecho, unido a las complicaciones que conlleva una medicación antiagregante-anticoagulante de por vida en pacientes, en muchos casos, jóvenes y a la bajísima tasa de complicaciones de los enfermos sometidos a cierre percutáneo del FOP, demostrado no solo en nuestros pacientes, sino en múltiples de la literatura<sup>5,6</sup>, nos hace considerar el cierre percutáneo del FOP como una ventajosa opción terapéutica en los siguientes casos (fig. 1):

1. Pacientes con alto riesgo de embolismo paradójico por presentar antecedentes de trombosis venosa profunda y/o estados de hipercoagulabilidad.
2. Criterios ecocardiográficos que incrementan el riesgo de recidiva de ACV o TIA (paso amplio de más de 20 microburbujas de contraste en reposo a través del FOP, asociación de FOP y ASA y amplia movilidad de membrana del septum primum > 6 mm).
3. Pacientes que presentan una recidiva estando bajo tratamiento antiagregante-anticoagulante.
4. Pacientes que no toleran dicho tratamiento<sup>4</sup>.

Confiamos en que estudios multicéntricos y aleatorizados en marcha, como el PC-Trial, en el que se compara la eficacia del cierre percutáneo del FOP con el dispositivo Amplatzer versus tratamiento médico óptimo con warfarina y antiagregantes, aporten más información acerca de la mejor decisión

que se debe tomar en cuanto al manejo de nuestros pacientes con ictus criptogénico en un futuro próximo.

## Conclusiones

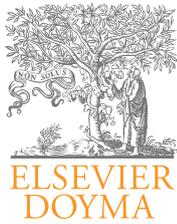
El cierre de FOP parece ser una alternativa al menos similar en eficacia al tratamiento médico en pacientes con ictus criptogénico, liberando a estos pacientes, en su mayoría jóvenes, de un tratamiento anticoagulante de por vida.

Serías limitaciones del único estudio aleatorizado disponible hasta ahora hacen que los resultados del mismo no puedan ser considerados concluyentes. Teniendo en cuenta todo esto, y a la espera de resultados de estudios en marcha con otros dispositivos de cierre y otros criterios de inclusión, sin exclusión de aquellos pacientes con alta probabilidad de embolismo paradójico, consideramos el cierre percutáneo del FOP como un arma terapéutica eficaz en pacientes seleccionados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mesa D, Ruiz M, Delgado M, et al. Prevalencia del foramen oval permeable diagnosticado mediante ecocardiografía transefágica en pacientes de edad igual o mayor de 55 años con ictus criptogénico. ¿Es diferente que en pacientes jóvenes? Rev Esp Cardiol. 2010;63:315-22.

2. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med.* 2012;366:991-9.
3. Palacios IF, Arzamendi D. Intervencionismo en cardiopatía estructural. Más allá de la terapia valvular transcatóter. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:405-13.
4. Mazuelos F, Suárez de Lezo J, Pan M, et al. Cierre percutáneo de foramen oval permeable en pacientes jóvenes con ictus criptogénico: seguimiento a largo plazo. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:640-3.
5. Paciaroni M, Agnelli G, Bertolini A. Risk of recurrent cerebrovascular events in patients with cryptogenic stroke or transient ischemic attack and patent foramen ovale: the FOR (Foramen Ovale Registro Italiano). *Cerebrovasc Dis.* 2011;31:109-16.
6. Zhang C, Huang Y, Huang X. Thanscatheter closure of patent foramen ovale in Chinese patients with paradoxical embolism. *Circulation J.* 2011;75:1867-71.



## Preguntas y respuestas

# Foramen oval permeable: ¿está justificado el cierre percutáneo?

**Alfonso Jurado-Román**

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 5 de septiembre de 2012

Aceptado el 17 de septiembre de 2012

On-line el 2 de diciembre de 2012

*Palabras clave:*

Foramen oval permeable

Ictus criptogénico

Cierre percutáneo

*Keywords:*

Patent foramen ovale

Cryptogenic stroke

Percutaneous closure

### R E S U M E N

El foramen oval es mayoritariamente un hallazgo incidental, aunque se ha asociado a accidentes cerebrovasculares embólicos, migrañas y otras entidades clínicas. La evidencia existente aún no ha establecido el papel preciso que tiene el foramen oval permeable en la patogenia de estas entidades, ni su tratamiento óptimo. En este artículo se abordará este tema, prestando especial atención a la controversia que supone la indicación del cierre percutáneo del mismo.

© 2012 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Patent foramen ovale: is transcatheter closure justified?

#### A B S T R A C T

The foramen ovale usually appears as an incidental finding, however, it has been associated with cerebrovascular accidents, migraines and other clinical conditions. Existing evidence has not yet established the precise role that patent foramen ovale has in the pathogenesis of these diseases, or its optimal treatment. This article will address this issue, with particular attention to the controversy of the indication of percutaneous transcatheter closure.

© 2012 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

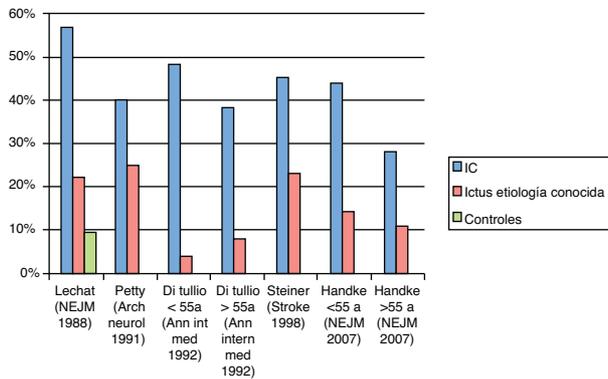
El foramen oval es una comunicación interauricular normal durante la vida fetal, y persiste después del nacimiento en aproximadamente el 25% de los individuos<sup>1</sup>. Mayoritariamente es un hallazgo incidental, aunque por ser una

ruta potencial para embolismos paradójicos, se ha asociado a accidentes cerebrovasculares embólicos, migrañas y otras entidades clínicas. La evidencia existente aún no ha establecido el papel preciso que tiene el foramen oval permeable (FOP) en la patogenia de estas entidades, ni su tratamiento óptimo.

Correo electrónico: [alfonsojuradoroman@gmail.com](mailto:alfonsojuradoroman@gmail.com)

1889-898X/\$ – see front matter © 2012 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2012.09.010>



**Figura 1 – Estudios a favor de asociación de foramen oval permeable (FOP) e ictus. Se muestra la prevalencia de FOP en pacientes con ictus criptogénico (IC), ictus de etiología conocida y controles.**

## Clínica

### Ictus criptogénico

La incidencia de enfermedad cerebrovascular en España oscila entre 120-350 casos/100.000 habitantes año, multiplicándose por 10 en población > 70 años de edad<sup>2</sup>.

Hay múltiples causas posibles para los ictus isquémicos, y en hasta el 40% de ellos no se encuentra una etiología clara, denominándose ictus criptogénicos (IC)<sup>3-5</sup>.

Existen datos contradictorios con relación a la asociación entre FOP e IC<sup>6-9</sup>. Lechat describió por primera vez una prevalencia de FOP de IC<sup>6-9</sup>. Lechat describió por primera vez una prevalencia de FOP de IC<sup>6-9</sup>. Lechat describió por primera vez una prevalencia de FOP de IC<sup>6-9</sup>. Lechat describió por primera vez una prevalencia de FOP de IC<sup>6-9</sup>. Entre aquellos con IC, la prevalencia de FOP fue del 56% y en pacientes con ictus de causa identificada, del 21%<sup>6</sup>. Otros estudios han mostrado resultados similares, sugiriendo la asociación entre FOP e IC, especialmente en pacientes jóvenes<sup>10-12</sup>. Tomándolos en conjunto, sugieren que el FOP es más común en pacientes con un IC que en la población general (50-60% vs. 20-25%) o que en pacientes con ictus con etiología conocida (fig. 1).

A pesar de estas evidencias, la mayoría de los estudios prospectivos no han demostrado una asociación clara<sup>9,13-15</sup> (tabla 1). No es sorprendente, sin embargo, que existiendo un FOP en el 25% de la población general, solo una pequeña proporción de personas con FOP tengan factores adicionales que incrementen el riesgo de que un émbolo atravesase o se forme en el FOP.

### Migrañas

Del Sette et al.<sup>16</sup> reportaron por primera vez una asociación entre la migraña con aura y la presencia de shunts derecha-izquierda detectados con Doppler transcraneal.

Algunas hipótesis sugieren que estas migrañas se producen por el paso de pequeños émbolos venosos a través del FOP<sup>3</sup>.

Se ha descrito una prevalencia de FOP del 48% en pacientes con migraña con aura, del 23% en pacientes sin aura y del 20% en el grupo control<sup>3</sup>.

Además, en los últimos años se ha señalado que la migraña es un factor independiente de accidentes cerebrovasculares isquémicos, fundamentalmente en mujeres < 45 años que presentan migraña con aura<sup>3</sup>.

### Relación del foramen oval permeable con otras patologías

El FOP se ha asociado con muchas otras patologías, incluyendo el síndrome de platipnea-ortodesoxia, síndrome de descompresión, embolias sistémicas y demencia tipo Alzheimer<sup>3</sup>.

## Factores asociados a embolismos paradójicos en pacientes con foramen oval permeable

### Aneurisma del septo interauricular

Se considera que hay aneurisma del septo interauricular (ASI) cuando el septo interauricular protruye en las aurículas durante el ciclo respiratorio teniendo al menos un desplazamiento mediolateral > 15 mm Su prevalencia en la población general varía entre 0,2-4,9%<sup>3</sup>.

El 33% de los pacientes con ASI presentan FOP, siendo además el FOP más grande en estos pacientes<sup>3</sup>.

La asociación del ASI con el riesgo de ictus recurrente es controvertida. La combinación de FOP y ASI emergió como un predictor de riesgo de ictus recurrente en algunos artículos<sup>11,13</sup>, pero en otros, ni el FOP aislado ni en combinación con el ASI se asoció con el aumento de riesgo de ictus<sup>5,14,15</sup>.

### Red de Chiari

La red de Chiari es un remanente embriológico presente en un 2-3% de la población. El 83% de los individuos con red de Chiari también presentan FOP y el 24%, ASI. Además, es más frecuente en los pacientes con IC que en controles, lo que indica que podría facilitar la embolia paradójica<sup>3</sup>.

### Tamaño del foramen

Los diámetros del FOP en autopsia varían entre 1-19 mm, y aumentan con la edad<sup>1</sup>.

La literatura es inconsistente con relación al riesgo de IC que supone el tamaño del foramen. Algunos estudios sugieren que los pacientes con embolismos paradójicos e ictus recurrentes tienen un FOP de mayor tamaño que los controles.

## Tratamiento

### Migrañas

Diversos estudios no aleatorizados han descrito una resolución completa de la migraña en el 60% de los pacientes tras el cierre percutáneo del FOP y una mejoría sintomática en el 40%<sup>3</sup>. Sin embargo, este beneficio no se ha confirmado en ensayos aleatorizados.

El ensayo MIST estudió prospectivamente la efectividad del cierre percutáneo del FOP en el tratamiento de la migraña

**Tabla 1 – Estudios en contra de asociación del foramen oval permeable con ictus criptogénico**

Estudio	Métodos	Conclusiones
Mas <sup>13</sup> (NEJM 2001)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 581 pacientes &lt; 55 años con IC</li> <li>• Seguimiento 4 años</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo de ictus recurrente:</li> <li>Pacientes con FOP: 2,3%</li> <li>Pacientes con FOP + ASI: 15,2%</li> <li>Pacientes sin FOP ni ASI: 4,2%</li> <li>• «FOP aislado no predictor de recurrencias»</li> <li>• El FOP se encontró en el 33,8%.</li> <li>• No fue predictor del endpoint ni aislado ni asociado a ASI.</li> <li>• Tampoco hubo diferencias en función del tamaño del FOP.</li> <li>• FOP en 24,3% de los pacientes.</li> <li>• ASI en 1,9% de los pacientes.</li> <li>• El FOP no fue predictor de episodios recurrentes.</li> <li>• El ASI aislado sí fue predictor (HR=3,72).</li> <li>• FOP en 14,9% de los pacientes.</li> <li>• ASI en 2,5% de los pacientes.</li> <li>• El FOP aislado o asociado a ASI no fue predictor de ictus isquémico.</li> </ul>
Homma <sup>15</sup> (Circ 2002)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 630 pacientes</li> <li>• Endpoints: ictus isquémico recurrente o muerte</li> </ul>	
Meissner <sup>9</sup> (JACC 2006)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 585 pacientes &gt; 45 años.</li> <li>• Seguimiento de 5,1 años</li> </ul>	
Di Tullio <sup>14</sup> (JACC 2007)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.100 pacientes &gt; 39 años sin ictus previo</li> <li>• Seguimiento 79,7 meses</li> </ul>	

ASI: aneurisma del septo interauricular; FOP: foramen oval permeable; IC: ictus criptogénico.

con aura. Aleatorizó a 147 pacientes a someterse a un cierre percutáneo o a un procedimiento simulado. Todos recibieron aspirina y clopidogrel. No hubo diferencias significativas en el cese de la cefalea entre los 2 grupos, aunque el grupo del cierre percutáneo mostró una mayor reducción en los días de migraña. Estos resultados pueden haberse visto afectados por varios sesgos metodológicos<sup>17</sup>.

Están en marcha otros 2 estudios prospectivos, PRIMA y PREMIUM<sup>4</sup>. Hasta que sus resultados estén disponibles, el papel del cierre percutáneo del FOP en el tratamiento de las migrañas es muy discutible, y actualmente no hay evidencia suficiente para recomendarlo.

### Síndrome de platipnea-ortodesoxia

Actualmente el cierre percutáneo podría considerarse el tratamiento de elección<sup>3</sup>, con una tasa inicial de éxito cercana al 100% y consiguiendo una resolución de los síntomas en todos los pacientes y un aumento en la saturación de oxígeno con una baja incidencia de complicaciones<sup>3</sup>.

### Infarto cerebral criptogénico

Las opciones terapéuticas disponibles para la prevención secundaria incluyen el tratamiento médico y el cierre percutáneo o quirúrgico (tabla 2).

En la mayoría de las series, el riesgo anual de IC recurrente sin ninguna forma de tratamiento es del 6-8%. Tanto con tratamiento médico o con cierre percutáneo, el riesgo se reduce al 2-4%. Que las recurrencias no se eliminen completamente con un tratamiento u otro no sorprende, ya que el IC tiene múltiples potenciales etiologías y el FOP solo es una de ellas. La cuestión real es si el tratamiento médico, el cierre del FOP o la combinación de ambos serán superiores en la prevención de episodios en determinados pacientes.

### Tratamiento quirúrgico

Los resultados obtenidos con la cirugía son similares a los de dispositivos percutáneos, incluso con una mayor tasa de

recurrencias en pacientes sometidos a cierre quirúrgico<sup>18</sup> (tabla 2). La frecuencia de complicaciones es mayor que en el percutáneo, con una tasa de ictus postoperatorio de hasta 3,5% y una mortalidad del 1,5%<sup>3</sup>.

Su naturaleza invasiva la hace menos atractiva que el tratamiento médico o transcáteter, quedando limitada a casos seleccionados.

Técnicas quirúrgicas alternativas, como la cirugía mínimamente invasiva o el cierre endoscópico, tampoco superan los resultados del tratamiento percutáneo<sup>3</sup>.

### Tratamiento médico

Numerosos estudios no controlados han mostrado un aparente beneficio del tratamiento médico después de un IC. Se ha descrito una tasa anual de ictus/accidente isquémico transitorio (AIT) de 4,22% con tratamiento médico<sup>18</sup> (tabla 2). Sin embargo, el tratamiento óptimo para la prevención de IC recurrente (antiagregante/anticoagulante) sigue siendo controvertido.

El estudio WARSS fue el primero aleatorizado que comparaba el efecto de la warfarina y la aspirina después de un ictus isquémico no cardioembólico. Reunió 2.206 pacientes, y tras 2 años de seguimiento no encontró diferencias en la tasa de recurrencia o muerte ni en la de hemorragias<sup>19</sup>.

De forma similar, en el estudio de Lausana<sup>20</sup> se siguió a 140 pacientes con FOP e IC tratados con aspirina, warfarina o cierre quirúrgico, a elección del médico. Tras un seguimiento de 3 años, no hubo diferencias en la tasa de infarto recurrente o muerte entre los distintos tratamientos.

El único estudio aleatorizado que comparó aspirina y warfarina en pacientes con FOP e IC es el PICSS, un subanálisis del WARSS. No se encontraron diferencias en la tasa de infartos recurrentes en el seguimiento a 2 años. Sin embargo, los pacientes tratados con warfarina presentaron mayor tasa de hemorragias menores<sup>15</sup>.

Por el contrario, algunos estudios sugieren la superioridad de la warfarina y diversos autores la consideran el tratamiento de elección<sup>3</sup>.

**Tabla 2 - Resumen de resultados de opciones terapéuticas en pacientes con foramen oval permeable e ictus. Resultados expresados con intervalo de confianza del 95%**

	n	Edad media	Seguimiento medio		Episodios por cada 100 pacientes-año				
			Ictus	AIT	Ictus o AIT	Muerte	Ictus o muerte	Combinado	
Tratamiento médico	943	45	33	1,98 (1,48-2,6)	2,24 (1,71-2,89)	4,22 (3,43-5,01)	0,94 (0,53-1,55)	3,12 (2,32-4,11)	4,86 (3,78-5,94)
Cierre percutáneo	1.430	46	18	0,19 (0,05-0,49)	1,52 (1,04-2,15)	1,62 (1,13-2,24)	0,66 (0,18-1,69)	1,15 (0,46-2,37)	2,95 (1,75-4,66)
Cierre quirúrgico	161	43	22	0,34 (0,01-1,89)	3,71 (1,8-6,64)	4,05 (2,09-7,07)	0,85 (0,1-3,07)	0,85 (0,10-3,07)	5,55 (2,96-9,49)

AIT: accidente isquémico transitorio.  
Modificada de Homma et al.<sup>17</sup>.

Sin haber por tanto suficiente evidencia, las mayoría de guías clínicas americanas, así como las de la Sociedad Española de Neurología, recomiendan el tratamiento antiagregante como primera elección y reservan la anticoagulación a los pacientes con trombosis venosa profunda o en estados de hipercoagulabilidad<sup>3,21</sup>.

Hay que destacar que el papel de los nuevos anticoagulantes orales en este contexto aún está por estudiar. La ausencia de necesidad de monitorización y las menores tasas de sangrado podrían decantar la balanza hacia el tratamiento médico al compararlo con el tratamiento percutáneo.

#### Tratamiento transcatéter

Desde que fue descrito por primera vez en 1992, varios grupos han definido su seguridad y eficacia<sup>4</sup>. La tasa de éxito es del 86-100% y la recurrencia anual de ictus/AIT es del 1,62% (tabla 2), lo que en la mayoría de las ocasiones refleja cierres incompletos o formación de trombos en el dispositivo<sup>18</sup>.

Las complicaciones de este procedimiento son infrecuentes: <1,5% de complicaciones mayores (taponamiento, muerte, hemorragia mayor, embolia pulmonar o necesidad de cirugía) y 7,9% de complicaciones menores (arritmia, fractura/embolización del dispositivo, embolia aérea, hematoma femoral o fístula)<sup>3,18</sup>.

Actualmente, ninguno de los múltiples dispositivos disponibles para el cierre del FOP ha sido aprobado por la Food and Drug Administration, y el procedimiento se realiza con dispositivos aprobados para otras indicaciones.

A todos los pacientes se les recomienda 3-6 meses de tratamiento antiagregante (aspirina o clopidogrel) tras el procedimiento, y en algunas instituciones se combina con tratamiento anticoagulante<sup>3</sup>, en especial en pacientes con estados de hipercoagulabilidad.

#### Otras alternativas percutáneas

Recientemente se ha utilizado la radiofrecuencia como método percutáneo de cierre del FOP y otras alternativas terapéuticas basadas en sistemas automáticos de sutura, o en dispositivos bioabsorbibles que están en desarrollo<sup>3</sup>.

#### Tratamiento médico frente a cierre percutáneo

Algunos estudios no aleatorizados han sugerido que el cierre percutáneo es superior al tratamiento médico en la reducción de recurrencia de ictus/AIT (1,62% vs. 4,22%).

Sin embargo, esta hipótesis se basa en datos subóptimos difíciles de interpretar, ya que estos estudios tenían una metodología heterogénea y estaban sujetos a sesgos de selección<sup>18</sup>. Por estos motivos, se pusieron en marcha varios ensayos aleatorizados comparando el cierre del FOP con el tratamiento percutáneo<sup>4</sup>.

CLOSURE I fue el primero con este objetivo y el único cuyos resultados están disponibles<sup>5</sup>. Fue diseñado para analizar si el cierre percutáneo usando un dispositivo STARFlex (NMT Medical, Boston, Massachusetts) asociado a tratamiento médico es superior al tratamiento médico aislado para prevenir ictus o AIT en pacientes con FOP (con o sin ASI). Se reclutaron 909 pacientes  $\leq 60$  años. Los endpoints primarios fueron la

incidencia de ictus/AIT en 2 años, la mortalidad por cualquier causa en los primeros 30 días, y la mortalidad neurológica entre los 31 días y los 2 años.

El estudio no demostró la superioridad del cierre percutáneo asociado a tratamiento médico (6 meses de aspirina y clopidogrel seguidos de 18 meses de aspirina) sobre el tratamiento médico aislado (24 meses de warfarina o aspirina o su combinación). El ASI no resultó ser un factor de riesgo en este estudio, si bien los pacientes con ASI grandes y redundantes, que podrían ser los de mayor riesgo, fueron excluidos. En el grupo de cierre percutáneo se produjeron un 3% de complicaciones vasculares mayores relacionadas con el procedimiento, destacando que muchos pacientes tenían poca experiencia con esta técnica. Hubo una preocupante tasa de fibrilación auricular periprocedimiento (5,7%) con este dispositivo, que no se ha visto en otras series. Se encontró una explicación alternativa no relacionada con el embolismo paradójico en el 80% de los pacientes con ictus recurrente o AIT. Esto realza la necesidad de evaluar mejor a los pacientes para detectar causas alternativas y la necesidad de estudios para examinar la eficacia potencial del cierre percutáneo en poblaciones mejor seleccionadas.

Este estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, fue diseñado para detectar una reducción de riesgo de episodios de 2/3 en el grupo «invasivo». Por ello, no tuvo la potencia necesaria para detectar diferencias menores.

El AIT fue incluido como endpoint, a pesar de ser un objetivo menos preciso, por la imposibilidad de alcanzar un tamaño muestral adecuado si solo se hubiera considerado el ictus. Además, no se realizó RM a ningún paciente y la presencia de ictus/AIT se realizó por criterios clínicos.

La dificultad para seleccionar pacientes en este estudio hace sospechar la posible falta de representatividad de sus resultados en la población, ya que a muchos pacientes se les realizó el cierre percutáneo por decisión propia o del médico responsable, o fueron excluidos por presentar alto riesgo<sup>4</sup>.

Además incluyeron ictus causados por causas distintas al FOP como los ictus lacunares, frecuentemente producidos por daños intrínsecos de las pequeñas arterias cerebrales, y en los que no cabría esperar beneficio al cerrar el FOP.

Por otro lado, el dispositivo STARFlex ya no está disponible, por tener tasas de shunt residual y de trombosis asociadas mayores que otros.

Otros 3 ensayos, PC-Trial, RESPECT y REDUCE, están en marcha. El PC-Trial compara el cierre percutáneo del FOP con tratamiento médico (warfarina durante 6 meses seguida de tratamiento antiagregante). Los endpoints del RESPECT PFO trial fueron muerte o accidente cerebrovascular, y el REDUCE está diseñado específicamente para comparar tratamiento antiagregante aislado contra antiagregación y cierre del FOP y tiene como endpoints duros el ictus recurrente confirmado con RM cerebral o AIT. El reclutamiento en estos ensayos ha sido lento, posiblemente debido a la preferencia del paciente o el médico por un tratamiento u otro por diversas razones, particularmente en pacientes de alto riesgo. Habrá que tener esto en cuenta al interpretarlos pensando a qué población pueden aplicarse<sup>4</sup>.

Con la evidencia existente hasta la fecha, las recientes guías de la Sociedad Española de Neurología no recomiendan

el cierre percutáneo por no considerarlo superior al tratamiento médico<sup>21</sup>. Tampoco las guías de la AHA/American Stroke Association lo recomiendan tras un primer episodio, pero lo consideran en pacientes que, estando en tratamiento médico, presentan un segundo episodio<sup>3</sup>.

## Conclusión

El tratamiento del FOP, especialmente en pacientes con IC, no está definido.

A pesar del entusiasmo inicial para eliminar la causa teórica del IC con el cierre percutáneo, hoy en día no hay evidencia suficiente de que sea superior al tratamiento médico. Así, a la espera de los resultados de estudios aleatorizados, el cierre percutáneo/quirúrgico del FOP podría considerarse el tratamiento de elección, aunque podría ser una alternativa en pacientes con ictus recurrente a pesar del tratamiento médico o contraindicaciones para el mismo.

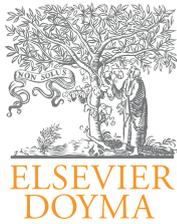
## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *May Clin Proc.* 1984;59:17-20.
- Medrano Albero MJ, Boix Martínez R, Cerrato Crespán E, et al. Incidencia y prevalencia de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular en España. Revisión sistemática de la literatura. *Rev Esp Salud Pública.* 2006;80:5-15.
- Cruz-González I, Solís J, Inglessis-Azuaje I, et al. Foramen oval permeable: situación actual. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:738-51.
- Kutty S, Sengupta P, Khandheria BK. Patent foramen ovale. The known and the to be known. *JACC.* 2012;59:1665-71.
- Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med.* 2012;366:991-9.
- Lechat P, Mas JL, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med.* 1988;318:1148-52.
- Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A, et al. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Intern Med.* 1992;117:461-5.
- Steiner MM, di Tullio MR, Rundek T, et al. Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. *Stroke.* 1998;29:944-8.
- Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:440-5.
- Petty GW, Khandheria BK, Chu CP, et al. Patent foramen ovale in patients with cerebral infarction. A transesophageal echocardiographic study. *Arch Neurol.* 1997;54:819-22.
- Hodacke M, Harloff A, Olschewski M, et al. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med.* 2007;357:2262-8.
- Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology.* 2000;55:1172-9.

13. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *New Engl J Med*. 2001;345:1740-6.
14. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:797-802.
15. Homma S, Sacco RL, di Tullio MR, et al., PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation*. 2002;105:2625-31.
16. Del Sette M, Angeli S, Leandri M, et al. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study. *Cerebrovasc Dis*. 1998;8:327-30.
17. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, et al. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation*. 2008;117:1397-404.
18. Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation*. 2005;112:1063-72.
19. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001;345:1444-51.
20. Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, et al. Lausanne Stroke with Paradoxal Embolism Study Group Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne study. *Neurology*. 1996;46:1301-5.
21. Fuentes B, Gállego J, Gil-Núñez A, et al. Guía para el tratamiento preventivo del ictus isquémico y AIT (II). Recomendaciones según subtipo etiológico. *Neurología* 2011. *Neurología*. 2011 Sep 19. [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2011.06.003>



Cardiocre

[www.elsevier.es/cardiocre](http://www.elsevier.es/cardiocre)



## Original

# Tendencia de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en Andalucía y España entre 1990 y 2010

Juliana Caballero-Güeto<sup>a</sup>, Francisco J. Caballero-Güeto<sup>b</sup>, Miguel A. Ulecia Martínez<sup>c</sup>, Emilio Gonzalez-Cocina<sup>d</sup>, Manuel Lagares Carballo<sup>e</sup> y Miguel Ruiz-Ramos<sup>f,\*</sup>

<sup>a</sup> Hospital Universitario ReinaSofía, Córdoba, España

<sup>b</sup> Hospital de Montilla y Hospital Cruz Roja de Córdoba, España

<sup>c</sup> Hospital Universitario SanCecilio, Granada, España

<sup>d</sup> Hospital de Marbella, España

<sup>e</sup> Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

<sup>f</sup> Servicio de Información y Evaluación, Consejería de Salud de Andalucía, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 13 de septiembre de 2012

Aceptado el 3 de octubre de 2012

On-line el 7 de noviembre de 2012

### Palabras clave:

Enfermedades cardiovasculares

Mortalidad

Andalucía

España

## R E S U M E N

**Objetivo:** Las enfermedades cardiovasculares están entre las principales causas de mortalidad de los países industrializados. El objetivo de este trabajo es conocer las tendencias de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, enfermedades isquémicas del corazón y enfermedades cerebrovasculares en Andalucía y España entre 1990 y 2010.

**Métodos:** Con las defunciones por enfermedades cardiovasculares, isquémicas y cerebrovasculares de Andalucía y España procedentes de las estadísticas oficiales de mortalidad y las correspondientes poblaciones se calcularon las tasas estandarizadas por edad para hombres y mujeres, y las razones de tasas entre Andalucía y España. Para cuantificar las tendencias y sus puntos de cambio se realizó un análisis con regresión joinpoint.

**Resultados:** La mortalidad por enfermedades cardiovasculares fue un 32% mayor en Andalucía que en España y un 21% en los hombres en el 2010, debidas principalmente a las enfermedades cerebrovasculares. Entre 1990 y 2010 las diferencias entre Andalucía y España se duplicaron. Las tendencias en las mujeres de la mortalidad por las 3 causas fueron descendentes en Andalucía y España. En los hombres, las tendencias también fueron descendentes, aunque con descensos ligeramente inferiores al de las mujeres tanto en Andalucía como en España.

**Conclusiones:** Andalucía tiene mayor mortalidad por enfermedades cardiovasculares, isquémicas y cerebrovasculares que España y las diferencias han aumentado en la serie de años estudiada. La tendencia es descendente para las 3 causas analizadas en Andalucía y en España con ritmos de descenso diferentes dependiendo de la causa, el sexo y residir en Andalucía o España.

© 2012 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [miguel.ruiz.ramos@juntadeandalucia.es](mailto:miguel.ruiz.ramos@juntadeandalucia.es) (M. Ruiz-Ramos).

1889-898X/\$ – see front matter © 2012 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2012.10.003>

## Cardiovascular diseases mortality trends in Andalusia and Spain between 1990 and 2010

### A B S T R A C T

**Keywords:**  
Cardiovascular diseases  
Mortality  
Trend  
Andalusia  
Spain

**Background:** Cardiovascular diseases are ranked among the leading causes of death in the industrialised countries. This study is aimed at determining the mortality trends of, ischaemic heart diseases and cerebrovascular diseases in Andalusia and Spain between 1990 and 2010.

**Method:** Based on Andalusia and Spain official death statistics and related populations, the age-adjusted rates by sex were calculated, as well as the reasons for trends between Andalusia and Spain. A joinpoint regression analysis was performed to quantify the trends and their switching points.

**Results:** The cardiovascular diseases mortality in women was 32% higher in Andalusia than Spain, and 21% in men during 2010, due mainly to the cerebrovascular diseases. The differences between Andalusia and Spain doubled between 1990 and 2010. Cardiovascular diseases mortality, ischaemic heart diseases, and cerebrovascular diseases trends in women were descending in Andalusia and Spain. The men's trends were also descending, albeit with slightly lower decreases than women in both Andalusia and Spain.

**Conclusions:** Andalusia has a higher mortality due to cardiovascular diseases, ischaemic heart diseases and cerebrovascular diseases than Spain, and the differences have increased in the years studied. The trend is decreasing for the three causes of death in Andalusia and Spain, with different rates of decreases depending on the cause, sex and residence in Andalusia and Spain.

© 2012 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en Europa, suponiendo un 48% todas las muertes y un coste global estimado de 192 millones de euros al año<sup>1</sup>. La distribución no es homogénea sino que existe un gradiente noreste sudoeste, con las tasas más elevadas en Ucrania, Bulgaria y la Federación Rusa y las más bajas en los países del sur de Europa. La enfermedad isquémica coronaria (EIC) es el principal determinante de la mortalidad por este grupo de causas, con un patrón geográfico parecido al del conjunto de las ECV. Sin embargo, las enfermedades cerebrovasculares (accidente vascular cerebral [AVC]) presentan variaciones respecto al patrón anterior con una zona de baja mortalidad en torno a Francia<sup>1</sup>. En las últimas décadas la prevalencia de los tradicionales factores de riesgo para las ECV se ha incrementado en los países con más población del mundo como son China e India, con el consiguiente aumento de la morbimortalidad por estas patologías. En este sentido, para el 2020 está previsto que las ECV sean la primera causa de morbimortalidad en estos países<sup>2</sup>.

En el panorama internacional, España, tanto en morbilidad como en mortalidad presenta uno de los niveles más bajos, sin embargo la exposición a los factores de riesgo conocidos no es menor en España que en otros países<sup>3</sup>. Este fenómeno, conocido como la paradoja francesa, está presente en otros países del mediterráneo, por lo que se ha propuesto la posible existencia de factores protectores en la dieta mediterránea<sup>4</sup>. Todavía existe poca información del efecto de los factores de riesgo cardiovascular sobre las bajas tasas de incidencia y mortalidad<sup>5</sup>, por lo tanto, se ha pensado que el efecto de los principales factores de riesgo cardiovascular en estas

poblaciones puede ser diferente al de las poblaciones con altos niveles de mortalidad<sup>6</sup>.

En este sentido es conocido que los factores de riesgo cardiovascular clásicos explican entre el 50 y el 60% de las ECV en España y existen marcadas diferencias geográficas en la distribución de su prevalencia, con una mayor presencia en las zonas del sureste de la península y menor en las del norte y centro. Todavía existe un margen de mejora en la prevención y control de los factores de riesgo cardiovascular que reduciría su prevalencia de una manera importante tanto en el conjunto de España como en Andalucía<sup>7</sup>.

Dentro de España, la mortalidad por ECV tampoco es homogénea, con un gradiente norte-sur parecido a la distribución de los factores de riesgo, con una tendencia general decreciente<sup>8</sup>. Sin embargo, los factores de riesgo cardiovascular relacionados con hábitos y estilos de vida como sedentarismo, obesidad y consumo de grasas saturadas, están experimentando un considerable aumento, que junto al incremento de la prevalencia de la diabetes y al envejecimiento de la población hace prever que el impacto demográfico, sanitario y social de estas enfermedades aumentará a lo largo de las próximas décadas.

También se conoce la desigualdad en mortalidad general entre Andalucía y España, y el papel que desempeñan las ECV<sup>9</sup>. Este grupo de enfermedades son en parte las responsables de que las tasas de mortalidad general en Andalucía, tanto en mujeres como en hombres, sean más elevadas que las del conjunto de España. Especial relevancia tienen la mayor mortalidad por AVC en Andalucía, ya que entre los factores de riesgo de estas enfermedades se encuentra la hipertensión arterial, teniendo que ver los programas de prevención y control de la hipertensión con la persistencia de altas tasas de mortalidad por ECV, aunque existen determinantes más

profundos y estructurales relacionados con las desigualdades sociales de Andalucía con respecto a España que estarían condicionando la situación actual de la salud de los andaluces<sup>10</sup>.

Por otro lado, la información disponible en España y en Europa es en general dispersa y poco comparable, por lo cual toman especial relevancia los datos de mortalidad procedentes de las estadísticas oficiales, que aun con sus limitaciones son la principal fuente de información de toda la población, comparables y de fácil acceso, y tienen una utilidad clara para seguir la evolución de la mortalidad por ECV en Andalucía y en España. Por eso, el objetivo de este trabajo es describir la mortalidad por ECV en Andalucía y en España desde 1990 a 2010.

## Material y métodos

Las defunciones de Andalucía y España por ECV por edad y sexo corresponden a las publicadas por el Instituto Nacional de Estadística (INE) para los años 1990 al 2010. En estos años se han producido cambios en las revisiones de la Clasificación Internacional de Enfermedades, entre 1990 y 1998 la novena (CIE-9) y desde 1999 a 2010 la décima (CIE-10).

Se han estudiado todas las ECV que corresponden a los códigos del 390 al 459 de la CIE-9 e I00 a I99 de la CIE-10, y se seleccionaron las enfermedades isquémicas del corazón con los códigos del 410 al 414 de CIE-9 e I20-I25 de la CIE-10, y los ACV con los códigos de 430-438 de la CIE-9 y la I60-I69 de la CIE-10.

Las poblaciones de Andalucía y España necesarias para el cálculo de indicadores proceden de las estimaciones intercensales del INE. La edad se ha agregado en grupos quinquenales desde 0-4 años hasta 85 y más, para mujeres y hombres por separado.

Con las defunciones y las poblaciones de Andalucía y España se calcularon las tasas estandarizadas por edad y sexo (TS) de mortalidad por ECV, EIC y AVC de Andalucía y España por edad es un indicador que sirve para comparar la mortalidad entre distintas poblaciones. Para su cálculo se utilizó la población europea estándar como población de referencia.

Para estimar los cambios de tendencia observada a lo largo del tiempo se han construido modelos segmentados de regresión de Poisson, llamados también análisis con regresión joinpoint. La tendencia de la tasa estandarizada por sexo y edad fue analizada mediante «joinpoint regression». Se utilizó como variable dependiente la tasa estandarizada y como independiente el año de defunción. El resultado de estos modelos es doble: identifican el momento en el que se producen los cambios significativos de la tendencia, y estiman la magnitud del aumento o el descenso observado en cada intervalo a través del porcentaje de cambio anual (PCA). En los modelos utilizados se han establecido hasta un máximo de 2 puntos de cambio (joinpoint) fijándose la significación estadística en el 0,05%.

Las tasas estandarizadas y los resultados de los ajustes a la regresión joinpoint se han representado gráficamente. En cada uno de los 3 gráficos se puede ver para las ECV, EIC y AVC las tasas estandarizadas en forma discontinua y los ajustes a la

regresión joinpoint en forma de línea continua. En un mismo gráfico se representan hombres y mujeres.

## Resultados

La mortalidad por ECV fue de un 32% (razón 1,32) mayor en Andalucía que en España en las mujeres y de un 21% (razón 1,21) mayor en los hombres en el año 2010; estas diferencias fueron debidas más a AVC que a EIC (tabla 1) y prácticamente se han duplicado entre 1990 y 2010.

En las mujeres andaluzas (tabla 1), las ECV en el año 1990 presentaban una Ts de 278,8 defunciones por 100.000 mujeres-año, y las mujeres españolas de 240,9 con una razón de tasas de 1,16, es decir un 16% de más mortalidad en Andalucía. Las Ts descendieron a 145,4 en Andalucía y a 110,4 defunciones por 100.000 mujeres-año en 2010, con una razón de Ts de 1,32, duplicando las diferencias respecto a 1990. Para las EIC, en el 1990, las mujeres andaluzas tuvieron una Ts de 117,9 defunciones por 100.000 mujeres-año, que pasó a 76,4 en el año 2010, mientras en España fue de 105 y de 64,8 respectivamente para 1990 y 2010, con unas razones de tasas estandarizadas de 1,12 y de 1,18. Y las tasas de AVC fueron de 96,4 y 39,8 defunciones por 100.000 mujeres-años en Andalucía en los años 1990 y 2010, y de 81,3 y 30 defunciones por 100.000 mujeres-año en España para los mismos años, con un incremento de la razón de tasas de 1,18 a 1,33 entre 1990 y 2010.

En los hombres, la mortalidad por ECV pasó en Andalucía de una Ts de 368,2 a 204,2 defunciones por 100.000 hombres-año, y en España de 332,6 a 168,7 defunciones por 100.000 hombres-año entre 1990 y 2010, con unas razones de tasas de 1,11 a 1,21 para los mismos años (tabla 2). Las EIC en Andalucía descendieron de 117,9 a 76,4 defunciones por 100.000 hombres-año, y en España de 105 a 64,8 defunciones por 100.000 hombres-año con una razón de tasas de 1,12 y 1,18 en 1990 y 2010 respectivamente. Y los AVC en los hombres también descendieron de 114 a 52 defunciones por 100.000 hombres-año en Andalucía entre 1990 y 2010 y de 96 a 37,9 defunciones por 100.000 hombres-año en España entre los mismos años con unas razones de tasas entre Andalucía y España de 1,17 y 1,30 para 1990 y 2010 respectivamente.

La tendencia de la mortalidad por ECV en mujeres en Andalucía (tabla 3 y fig. 1) descendió a un ritmo del 3% anual, pero no fue constante sino que entre 1990 y 2005 el PCA fue de -2,7%, y entre 2005 y 2010 se incrementó hasta un -5,1% anual. Sin embargo, en las mujeres españolas las ECV descendieron un 3,7% anual constante en todos los años de la serie. Las Ts por EIC para las mujeres andaluzas descendió con PCA de -2,3%, pero entre 1990 y 1999 hubo un aumento del 0,2% anual aunque no estadísticamente significativo, que a partir de 1999 hasta 2010 pasó a ser de un descenso anual de 4,5% estadísticamente significativo. En las mujeres españolas el PCA fue de descenso a un ritmo del 2,6% sin cambio de signo, pero sí con distinta intensidad (tabla 3 y fig. 2). Los AVC de las mujeres en Andalucía descendió un 3,7% anual entre 1990 y 2010, especialmente intenso en el periodo entre 2005 y 2010 con un PCA de -8,1% y en España el descenso fue constante con un PCA de -4,8%.

En los hombres, la tendencia de las Ts por ECV descendió en Andalucía un 2,7% anual en todo el periodo analizado con

**Tabla 1 – Tasas estandarizadas por 10<sup>5</sup> de mortalidad por enfermedades cardiovasculares (ECV), enfermedades isquémicas del corazón (EIC) y enfermedades cerebrovasculares (AVC), y las razones entre Andalucía y España en mujeres de 1990 a 2010**

Año	Andalucía			España			Razón		
	ECV	EIC	AVC	ECV	EIC	AVC	ECV	EIC	AVC
1990	278,8	58,8	96,4	240,9	47,2	81,3	1,16	1,25	1,18
1991	280,0	60,5	98,3	235,1	47,4	80,2	1,19	1,28	1,23
1992	259,6	59,4	91,8	218,9	46,2	74,2	1,19	1,29	1,24
1993	262,4	59,9	88,8	216,0	46,6	71,7	1,21	1,28	1,24
1994	248,1	58,5	84,5	203,7	44,8	68,6	1,22	1,30	1,23
1995	241,5	59,9	80,5	197,7	45,9	63,5	1,22	1,31	1,27
1996	236,9	59,7	77,2	194,6	45,9	60,5	1,22	1,30	1,28
1997	230,1	60,3	74,0	185,2	45,0	57,1	1,24	1,34	1,30
1998	232,7	61,6	72,2	183,6	44,7	55,5	1,27	1,38	1,30
1999	225,4	59,0	75,6	174,3	44,1	54,6	1,29	1,34	1,38
2000	212,4	56,3	68,5	162,3	44,1	50,7	1,31	1,37	1,35
2001	202,0	52,2	69,1	155,9	39,5	49,2	1,30	1,32	1,40
2002	201,4	53,7	67,0	152,9	39,3	46,6	1,32	1,37	1,44
2003	206,6	53,5	69,5	153,2	39,0	46,8	1,35	1,37	1,48
2004	188,3	50,5	61,6	140,9	36,6	41,6	1,34	1,38	1,48
2005	189,1	47,1	61,5	139,7	35,7	40,6	1,35	1,32	1,52
2006	168,8	42,5	53,5	127,6	32,1	37,2	1,32	1,32	1,44
2007	171,3	42,3	53,0	126,9	31,4	35,9	1,35	1,35	1,47
2008	161,5	39,1	46,3	122,4	29,5	33,8	1,32	1,33	1,37
2009	148,5	35,3	43,3	115,1	27,8	31,9	1,29	1,27	1,36
2010	145,4	37,8	39,8	110,4	26,8	30,0	1,32	1,41	1,33

AVC: enfermedades cerebrovasculares (accidente vascular cerebral); ECV: enfermedades cardiovasculares; EIC: enfermedades isquémicas del corazón.

**Tabla 2 – Tasas estandarizadas por 10<sup>5</sup> de mortalidad por enfermedades cerebrovasculares, enfermedades isquémicas del corazón y enfermedades Cardiovasculares, y las razones entre Andalucía y España en hombres de 1990 a 2010**

Año	Andalucía			España			Razón		
	ECV	EIC	AVC	ECV	EIC	AVC	ECV	EIC	AVC
1990	368,2	117,9	114,0	332,6	105,0	96,0	1,11	1,12	1,17
1991	369,1	121,9	114,3	329,5	106,8	95,5	1,12	1,14	1,22
1992	348,8	122,8	103,7	311,5	104,7	88,1	1,12	1,17	1,16
1993	346,4	123,1	102,9	305,5	104,6	85,4	1,13	1,18	1,20
1994	318,7	112,9	92,4	289,1	101,0	81,0	1,10	1,12	1,13
1995	319,4	120,2	93,1	285,4	102,2	78,7	1,12	1,18	1,19
1996	321,6	121,6	92,8	282,4	103,7	73,5	1,14	1,17	1,24
1997	306,8	117,5	83,8	271,4	101,3	69,5	1,13	1,16	1,17
1998	316,7	121,2	85,9	270,4	101,6	68,6	1,17	1,19	1,26
1999	306,8	117,9	92,6	258,1	100,6	68,1	1,19	1,17	1,42
2000	290,0	114,4	80,2	239,7	95,5	61,9	1,21	1,20	1,28
2001	275,7	109,0	79,9	231,2	91,6	60,2	1,19	1,19	1,34
2002	272,4	107,5	79,4	226,8	89,5	58,2	1,20	1,20	1,39
2003	282,0	110,0	82,1	226,6	89,7	57,6	1,24	1,23	1,50
2004	258,0	100,7	72,3	210,8	83,1	51,8	1,22	1,21	1,38
2005	262,3	101,7	74,5	208,7	81,7	51,4	1,26	1,24	1,49
2006	235,7	89,0	64,9	194,7	76,1	47,4	1,21	1,17	1,36
2007	239,0	87,4	64,5	193,3	74,0	46,4	1,24	1,18	1,41
2008	226,0	83,5	60,4	183,7	69,3	43,1	1,23	1,20	1,38
2009	210,6	78,3	54,9	174,8	66,9	40,9	1,20	1,17	1,31
2010	204,2	76,4	52,0	168,7	64,8	37,9	1,21	1,18	1,30

AVC: enfermedades cerebrovasculares (accidente vascular cerebral); ECV: enfermedades cardiovasculares; EIC: enfermedades isquémicas del corazón.

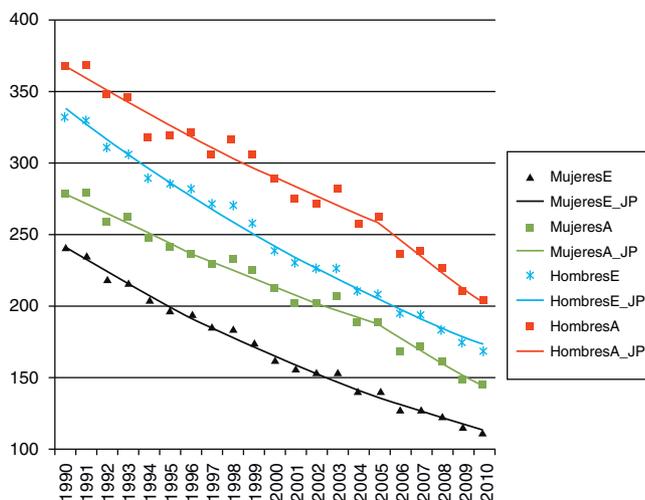
**Tabla 3 – Tendencia de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en Andalucía y España entre 1990 y 2010**

	PCA global	Periodo 1	PCA	Periodo 2	PCA	Periodo 3	PCA
<b>Andalucía</b>							
<i>Enfermedades cardiovasculares</i>							
Mujeres	-3,0 <sup>†</sup>	1990-2005	-2,7 <sup>†</sup>	2005-2010	-5,1 <sup>†</sup>		
Hombres	-2,7 <sup>†</sup>	1990-2005	-2,3 <sup>†</sup>	2005-2010	-4,6 <sup>†</sup>		
<i>Enfermedades isquémicas del corazón</i>							
Mujeres	-2,3 <sup>†</sup>	1990-1999	0,2	1999-2010	-4,5 <sup>†</sup>		
Hombres	-2,1 <sup>†</sup>	1990-2000	-0,2	2000-2010	-4,2 <sup>†</sup>		
<i>Enfermedades cerebrovasculares</i>							
Mujeres	-3,7 <sup>†</sup>	1990-2005	-3,1 <sup>†</sup>	2005-2010	-8,1 <sup>†</sup>		
Hombres	-3,3 <sup>†</sup>	1990-2005	-2,8 <sup>†</sup>	2005-2010	-6,3 <sup>†</sup>		
<b>España</b>							
<i>Enfermedades cardiovasculares</i>							
Mujeres	-3,7 <sup>†</sup>						
Hombres	-3,3 <sup>†</sup>						
<i>Enfermedades isquémicas del corazón</i>							
Mujeres	-2,6 <sup>†</sup>	1990-1998	-0,7 <sup>†</sup>	1998-2004	-3,2 <sup>†</sup>	2004-2010	-5,4 <sup>†</sup>
Hombres	-2,3 <sup>†</sup>	1990-1999	-0,5 <sup>†</sup>	1999-2010	-3,9 <sup>†</sup>		
<i>Enfermedades cerebrovasculares</i>							
Mujeres	-4,8 <sup>**</sup>						
Hombres	-4,4 <sup>†</sup>						

PCA global: porcentaje de cambio anual entre 1990 y 2010.

\* PCA, estadísticamente significativo,  $p < 0,05$ .

cambios de intensidad parecido al de las mujeres, y en los hombres de España el descenso fue constante entre 1990 y 2010 con un PCA del 3,3. Para las EIC en Andalucía, en los hombres, la tendencia fue descendente con un PCA del -2,1%, aunque en el periodo de 1990 al 2000 el descenso no fue estadísticamente significativo, pasando entre el 2000 y 2010 a ser estadísticamente significativo con un PCA del -4,2%. En los hombres de España la tendencia fue descendente, estadísticamente significativa y con puntos de incremento del descenso a medida que pasaron los años. Para los AVC en los hombres de Andalucía la tendencia fue muy similar a la de las mujeres con menor PCA, e igualmente ocurrió con los hombres de España con un PCA descendente de 4,4% (fig. 3).

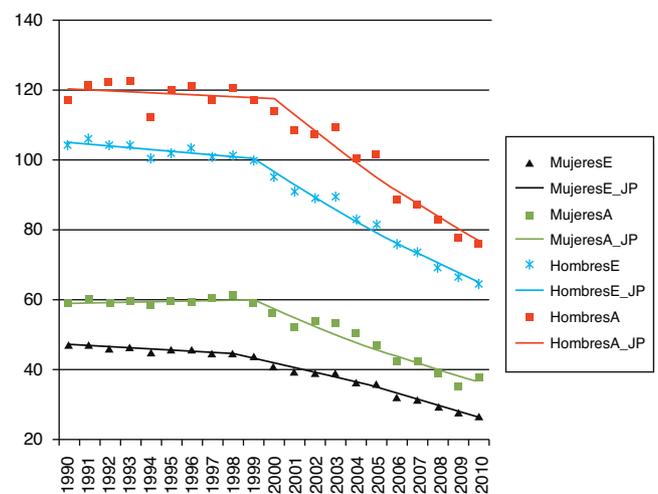


**Figura 1 – Tendencia de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares entre 1990 y 2010 en Andalucía y España.**

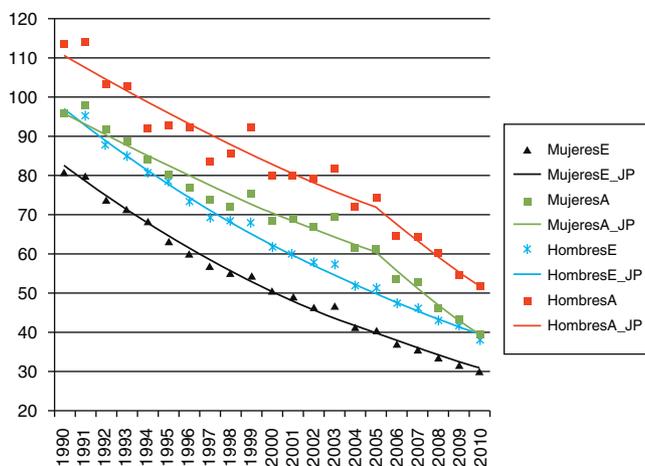
## Discusión

Andalucía tiene una mayor mortalidad por ECV, EIC y AVC que el conjunto de España y las diferencias han aumentado en la serie de años estudiada. La tendencia es descendente para las 3 causas analizadas en Andalucía y en España, con ritmos de descenso diferentes dependiendo de la causa, del sexo y de residir en Andalucía o España. Los AVC son las causas que provocan mayor mortalidad en las mujeres y las EIC en los hombres en Andalucía y España.

Dos resultados son los más llamativos de este trabajo. En primer lugar, la mayor mortalidad de Andalucía con respecto a la media española, y en segundo lugar, su menor descenso a lo



**Figura 2 – Tendencia de la mortalidad por enfermedades isquémicas del corazón entre 1990 y 2010 en Andalucía y España.**



**Figura 3 – Tendencia de la mortalidad por enfermedades cerebrovasculares entre 1990 y 2010 en Andalucía y España.**

largo de los 20 años estudiados, produciendo que las diferencias hayan aumentado con respecto a la media española, aún sabiendo que Andalucía aporta el 20% de todas las muertes de España; es decir, las diferencias serían mayores si a España se le hubiesen restado las defunciones y población de Andalucía. Todo ello en un contexto general de descenso de la mortalidad tanto de las ECV, como las EIC y los AVC, en mujeres y hombres en Andalucía y España, en sintonía con los resultados de otros trabajos<sup>11,12</sup>. Esto puede llevar a pensar que los patrones de mortalidad por ECV en Andalucía y España son similares.

Dentro de las semejanzas entre Andalucía y España se encuentra la importancia relativa que tienen los AVC en el conjunto de la mortalidad por ECV en las mujeres. Son las enfermedades que más mortalidad producen y las que más han descendido. Las diferencias con España son debidas a que se partía de unas tasas mayores en Andalucía y a que el descenso ha sido menor que en España. Pero en ambas zonas las tendencias han sido descendentes de una manera continuada en España y en Andalucía desde el 2005. A partir de este año el descenso se aceleró con una intensidad de cambio del doble al de España, y de continuar esta situación en poco tiempo se podría producir una convergencia con la media española. Posiblemente lo que esté ocurriendo en Andalucía es una alta mortalidad de las generaciones nacidas en el primer tercio del siglo xx, que han ido muriendo por AVC, y en la medida que vayan desapareciendo estas personas mayores la mortalidad de Andalucía se debería acercar a la media española más que continuar alejándose. Este hecho podría quedar aclarado con el análisis por cohorte de nacimiento en vez de por año de defunción que se presenta en este trabajo.

En el descenso de los AVC habría que investigar por qué descienden estas enfermedades y qué ocurre en Andalucía para que el descenso sea menor que en el conjunto de España. En este sentido, buscar en los factores de riesgo establecidos para estas enfermedades podría dar alguna pista de lo que ha sucedido y está sucediendo en la población española. Así, se conoce que una de las principales causas que provoca la mortalidad por AVC es la hipertensión arterial. Está poco cuantificado el papel que ha podido desempeñar la mejora en el control de la hipertensión en la mortalidad<sup>13</sup>, pero sí parece

que contribuye al descenso de la incidencia y la mortalidad de dichas enfermedades. El tabaquismo, la hipercolesterolemia y la diabetes son considerados otros factores de riesgo para las ECV en general y para los AVC<sup>14</sup>. Quizá la mejora poblacional de estos factores de riesgo sea la explicación del descenso de la mortalidad por estas causas<sup>15</sup>. Otro aspecto que quedaría por aclarar es si lo que se ha producido ha sido un descenso de la incidencia, y por tanto de la mortalidad, o solo un descenso de la mortalidad que podría estar indicando un aumento de la supervivencia de las personas que han padecido un AVC. Y, desde una visión más amplia de los determinantes de las enfermedades, como se decía en la introducción, Andalucía tiene peores indicadores de salud debidos a una desigualdad socio-sanitaria con la media española que también tienen su expresión en una mayor mortalidad por ECV<sup>10</sup>.

La EIC es la primera causa de mortalidad por ECV en hombres en Andalucía y en España. Están descendiendo con una intensidad y cambio de signo diferente en Andalucía y España, y en 1990 se partía de unas tasas más altas en Andalucía. Al igual que en los AVC, la posible explicación del descenso habría que buscarla en la disminución poblacional de los factores de riesgo. En estas enfermedades la intervención de los servicios sanitarios una vez instaurada la enfermedad parece que tiene una importancia relativa en el descenso de la mortalidad. Por estudios realizados en otros países<sup>13</sup> se atribuye la mitad del descenso de la mortalidad a la reducción de los factores de riesgo y la otra mitad a las terapias médicas basadas en la evidencias.

Las principales limitaciones de este trabajo están en la falta de fiabilidad de los datos de mortalidad por ECV. En Andalucía y en España no existen estudios que valoren la fiabilidad de las estadísticas de causas de muerte, y el conocimiento sobre este importante tema se refiere a estudios realizados hace años, en una zona determinada de España. Un problema añadido a la calidad de esta información es que la mayoría de las defunciones se producen en personas muy mayores en las que discernir cuál ha sido la causa que ha producido la muerte puede ser difícil por presentar más de una enfermedad, y que la certificación de la causa de muerte con frecuencia no la realiza su médico de cabecera con lo cual la calidad de la certificación médica de la causa de muerte puede ser bastante deficiente. Esto ocurre sobre todo cuando la muerte ocurre fuera del medio hospitalario e intervienen los médicos de las compañías funerarias.

Los modelos de regresión Joinpoint son una técnica estadística que describe los cambios de tendencias de cada uno de los sucesivos periodos y los aumentos o descensos dentro de los mismos después de identificar el mejor ajuste del modelo. También identifica los años (puntos) en los que se ha producido un cambio significativo de las tendencias. Sin embargo tiene algunas limitaciones que hay que conocer para un uso correcto. En el cálculo de los PCA el método asume que los cambios son constantes en el intervalo de tiempo y esto puede no ser cierto. Por lo tanto puede haber problema para comparar con otros trabajos realizados con los mismos datos pero en periodos diferentes.

A pesar de las limitaciones expuestas con anterioridad parece claro que aun con el descenso de las ECV en Andalucía y España, este problema cada vez va a representar una mayor magnitud en morbilidad debido al proceso de

envejecimiento de la población española en los próximos años. Este hecho convendría tenerlo en cuenta para disponer de los recursos adecuados para una correcta atención del problema. Además habrá que seguir estudiando por qué Andalucía tiene mayor mortalidad que la media española y hasta cuándo.

---

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

---

### Financiación

Este trabajo recibió apoyo de una Beca no condicionada de la Fundación Andaluza de Cardiología.

---

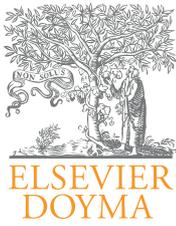
### Agradecimientos

A Manuel Jiménez Navarro por su revisión crítica del trabajo.

---

### BIBLIOGRAFÍA

- Müller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, et al. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. *Eur Heart J*. 2008;29:1316-26.
- Celermajer DS, Chow CK, Marijon E, et al. Cardiovascular disease in the developing world: prevalences, patterns, and the potential of early disease detection. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:207-16.
- Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, et al. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en España: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:606-12.
- Ferrieres J. The French paradox: lessons for other countries. *Heart*. 2004;90:107-11.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003.
- Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to the European Mediterranean area. *J Epidemiol Community Health*. 2003;57:634-8, doi:10.1136.
- Grau M, Elosua R, Cabrera de León A. Factores de riesgo cardiovasculares en España en la primera década del siglo XXI: análisis con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:295-304.
- EUROCISS Working Group. Coronary and cerebrovascular population-based registers in Europe: are morbidity indicators comparable? Results from the EUROCISS project. *Eur J Public Health*. 2003;13:55-60.
- Ruiz-Ramos M, Blanes Llorens A, Bruqueta Fernández C. Nivel de salud en España. Madrid. Madrid: Asociación para la Defensa de la Sanidad Pública; 2011.
- Ruiz Ramos M, Viciana-Fernández F. Inequalities in longevity and quality of life between Andalusia and Spain. *Gac Sanit*. 2004;18:260-7.
- Boix Martínez R, Aragónés Sanz N, Medrano Alberio MJ. Trends in mortality from ischemic heart disease in 50 Spanish provinces. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:848-9.
- Arós F, Heras M, Vila J, et al. Reducción de la mortalidad precoz y a 6 meses en pacientes con IAM en el periodo 1995-2005. Datos de los registros PRIAMHO I, II y MASCARA. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:972-80.
- Tolonen H, Mähönen M, Asplund K, et al., for the WHO MONICA Project. Do trends in population levels of blood pressure and other cardiovascular risk factors explain trends in stroke event rates? Comparisons of 15 populations in 9 countries within the WHO MONICA Stroke Project. *Stroke*. 2002;33:2367-75.
- Jiménez-Navarro M, Gómez-Doblas J, Molero E, et al. Heart failure mortality in Spain: is there an Andalusian paradox? *Rev Clin Esp*. 2006;206:276-7.
- Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*. 2007;356:2388-98.



# Cardiocre

[www.elsevier.es/cardiocre](http://www.elsevier.es/cardiocre)



## Observación clínica

### ¿Sigue siendo útil el signo de McConnell?

Manuel Almendro-Delia\*, Juan Carlos García-Rubira, Alejandro Recio-Mayoral y Rafael Hidalgo-Urbano

Unidad Coronaria, Área del Corazón, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### Historia del artículo:

Recibido el 29 de febrero de 2012

Aceptado el 7 de mayo de 2012

On-line el 1 de septiembre de 2012

##### Palabras clave:

Ecocardiografía

Embolismo pulmonar agudo

Fibrinólisis

##### Keywords:

Echocardiography

Acute pulmonary embolism

Fibrinolytic treatment

#### R E S U M E N

Presentamos el caso de un paciente con tromboembolismo pulmonar masivo e inestabilidad hemodinámica en el que la realización de una ecocardiografía urgente y el uso del signo de McConnell permitieron realizar una fibrinólisis precoz. Enfatizamos el uso del signo de McConnell para el diagnóstico precoz del embolismo pulmonar.

© 2012 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### McConnell sign; still a useful tool?

#### A B S T R A C T

We present the case of a massive pulmonary embolism with haemodynamic instability in which urgent echocardiography using the McConnell sign allowed early fibrinolysis treatment to be started. We emphasise the usefulness of McConnell sign for early diagnosis of pulmonary embolism in critically ill patients

© 2012 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

#### Caso clínico

Paciente varón de 53 años que comienza con cuadro de disnea, fiebre y dolor torácico pleurítico, de inicio súbito. A su llegada a urgencias presentaba hipotensión, taquicardia y saturación arterial del 80% respirando aire ambiente. El electrocardiograma mostró taquicardia sinusal con patrón S1Q3T3 con ondas T negativas de V1-V6. Con una alta sospecha de tromboembolismo pulmonar (TEP), se practicó un ecocardiograma portátil (EP) urgente que mostró dilatación y disfunción del

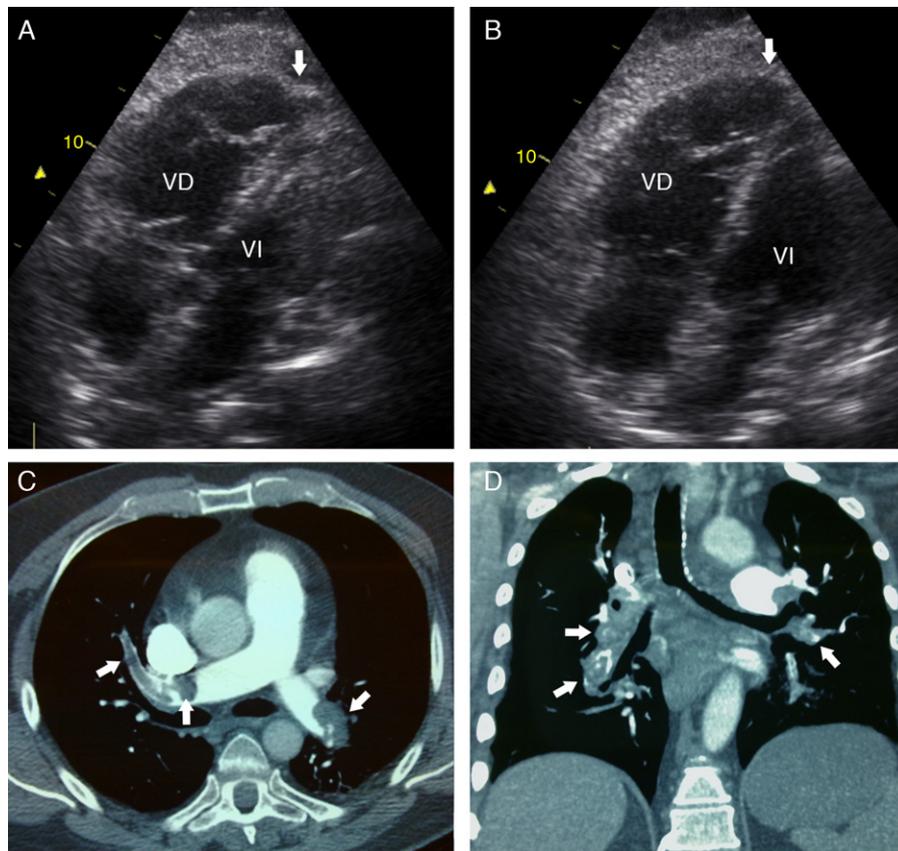
ventrículo derecho (VD), con preservación de la contractilidad del ápex (signo de McConnell [SMC]) (fig. 1A-B) y datos indirectos de hipertensión pulmonar severa. Ante la inestabilidad hemodinámica se optó por realizar fibrinólisis con alteplasa (rtPA), con buena respuesta clínica. Tras su estabilización, se realizó angiotomografía de tórax que confirmó la presencia de un TEP bilateral extenso con signos de recanalización incipientes (fig. 1C-D, flechas). Un eco-doppler demostró la presencia de trombosis venosa profunda femoropoplítea derecha. Fue dado de alta sin complicaciones

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [almendrode@secardiologia.es](mailto:almendrode@secardiologia.es) (M. Almendro-Delia).

1889-898X/\$ – see front matter © 2012 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2012.05.001>



**Figura 1 – A) Ecocardiografía. La imagen de 4 cámaras en sístole muestra acinesia de la pared libre del VD con hipercinesia del ápex (flecha). B) Ecocardiografía. Imagen de 4 cámaras en diástole, dilatación del VD, ápex de VD (flecha). C) Angiotomografía de tórax con contraste, plano axial. Trombos intraluminales en ambas ramas pulmonares con recanalización parcial (flechas). D) Angiotomografía de tórax con contraste, plano coronal. Trombos intraluminales en ambas ramas pulmonares (flechas). VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.**

## Discusión

El diagnóstico y el tratamiento precoces ante la sospecha de TEP resulta fundamental. La presencia de inestabilidad hemodinámica es un predictor de mal pronóstico.

El EP ayuda a confirmar el diagnóstico de TEP masivo a través de signos indirectos<sup>1</sup>. Es especialmente útil si la inestabilidad hemodinámica no permite el traslado para realizar técnicas más sensibles como la angiotomografía de tórax<sup>1</sup>.

Entre los signos indirectos de TEP en el EP se encuentran la dilatación y la disfunción del VD, así como la estimación de las presiones pulmonares. Cuando no existe patología pulmonar previa estos signos son altamente sugestivos de TEP, con alta sensibilidad y especificidad<sup>2,3</sup>.

El SMC es una alteración regional de la contractilidad del VD que conlleva una acinesia/hipocinesia de la pared libre del VD con hipercontractilidad o preservación de la motilidad del ápex<sup>4</sup>. Se han barajado 3 mecanismos implicados:

- La hipercontractilidad del ventrículo izquierdo.
- El brusco incremento en la poscarga del VD haría que este asumiese una forma más esférica para equalizar el estrés de pared.

- El incremento en el estrés de la pared ventricular originaría zonas de isquemia regional a nivel de la pared libre del VD, preservándose la contractilidad del ápex.

El uso del EP en TEP e inestabilidad hemodinámica está avalado por las guías de práctica clínica<sup>1</sup>. Aunque la sensibilidad del SMC para el diagnóstico de TEP varía en las series publicadas (30-70%), su especificidad se acerca al 100%, con un alto valor predictivo positivo (96-100%)<sup>4</sup>. Recientemente, datos más actuales han cuestionado estos valores, considerando que su uso debe apoyarse en otros signos ecocardiográficos de sobrecarga<sup>5</sup>.

El SMC es un signo muy específico de TEP masivo, incluso ante la existencia de enfermedad pulmonar previa. Cuando además se combina con otros signos de sobrecarga de VD, permite iniciar un tratamiento fibrinolítico precoz en casos de inestabilidad hemodinámica o shock, sin esperar el resultado de la angiotomografía<sup>1,3,4</sup>.

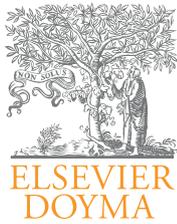
## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2012.05.001>.

BIBLIOGRAFÍA

---

1. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29:2276-315.
2. Nazeyrollas P, Metz D, Jolly D, et al. Use of transthoracic Doppler echocardiography combined with clinical and electrocardiographic data to predict acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 1996;17:779e86.
3. Torbicki A. Echocardiographic diagnosis of pulmonary embolism: a rise and fall of McConnell sign? *Eur J Echocardiography*. 2005;6:2-4.
4. McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, et al. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1996;78:469-73.
5. López-Candales A, Edelman K, Canadales MD. Right ventricular apical contractility in acute pulmonary embolism: the McConnell sign revisited. *Echocardiography*. 2010;27:614-20.



Artículo especial

## Niveles séricos de cardiotrofina-1 y su relación con la morfología septal en la miocardiopatía hipertrófica

### Cardiotrophin-1 serum levels and their relationship with the septum morphology in hypertrophic cardiomyopathy

Pablo J. Sánchez-Millán\*, Pedro Cabeza-Lainez, José Castillo-Ortiz, M. Amparo Pérez-Navarro, Manuel Sancho-Jaldón, Manuel Lagares-Carballo, Enrique Otero-Chulián y Rafael Vázquez-García

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de mayo de 2012

Aceptado el 16 de agosto de 2012

On-line el 5 de diciembre de 2012

#### Justificación del estudio

La miocardiopatía hipertrófica es una patología del miocardio de causa genética relativamente común, con una amplia variabilidad en sus características clínicas y anatómicas<sup>1</sup>. Actualmente es la causa más frecuente de muerte súbita en gente joven, adultos y mujeres, por lo que es muy importante el diagnóstico y la estratificación del riesgo precoz. Se han descrito diferentes factores de riesgo de muerte súbita en la miocardiopatía hipertrófica, entre ellos la historia familiar de muerte súbita, la presencia de síncopes, taquicardias ventriculares, la respuesta tensional al ejercicio anómala y la severidad de la hipertrofia ventricular ( $\geq 30$  mm).

Para medir la distribución y la extensión de la hipertrofia ventricular izquierda se han descrito diferentes scores ecocardiográficos. Recientemente se ha observado que la morfología

septal de la miocardiopatía hipertrófica tiene implicaciones para la evaluación clínica y pronóstica de la enfermedad, habiéndose encontrado una heterogeneidad fenotípica tanto en su presentación morfológica (clasificada por ecocardiografía/cardiorresonancia magnética, según la extensión de la hipertrofia, en: neutral, apical, sigmoidea simple o catenoide) como clínica<sup>2</sup>. La morfología catenoide se asocia a un peor pronóstico, una clínica más avanzada, la edad más joven para su diagnóstico, una mayor masa de ventrículo izquierdo y una mayor prevalencia y extensión del realce tardío de gadolinio por cardiorresonancia magnética. Además, se ha observado que a mayor realce tardío de gadolinio, mayor frecuencia de arritmias ventriculares y, por tanto, mayor colocación de desfibrilador automático implantable (DAI)<sup>3</sup>.

La cardiotrofina-1 (CT-1) es una citocina miembro de la familia de la IL-6 que señala la vía del factor receptor del inhibidor de leucemia gp130 dependiente<sup>4</sup>. Esta vía se

\* Autor para correspondencia.

caracterizó en principio como un factor que induce crecimiento de los cardiomiocitos<sup>5</sup>. Actualmente se sabe que la CT-1 participa en el remodelado del ventrículo izquierdo en diferentes enfermedades como la miocardiopatía hipertrófica, la insuficiencia cardíaca, la cardiopatía isquémica, la estenosis aórtica o la miocardiopatía dilatada y como marcador pronóstico de dichas entidades nosológicas<sup>6-9</sup>. Además, la CT-1 se expresa además en otros tejidos, como hígado, músculo esquelético o pulmón. La relación entre los niveles plasmáticos de CT-1 se ha relacionado de forma significativa con la severidad de la hipertrofia medida por ecocardiografía, asociándose niveles elevados de CT-1 con mayores grosores de hipertrofia ventricular izquierda<sup>10</sup>.

Basado en estos hechos, el propósito de este estudio es intentar determinar si los niveles circulantes de CT-1 se asocian con la morfología septal de la miocardiopatía hipertrófica objetivada por ecocardiografía y cardiorresonancia magnética, y verificar si los niveles de CT-1 son un marcador pronóstico en dichos pacientes.

## Métodos

El diseño del estudio es mixto (estudio observacional transversal y estudio de pronóstico prospectivo de cohortes históricas). Transversal donde se pretende establecer la relación entre los niveles de cardiotrofina-1 y los diferentes subtipos de morfología septal por ecocardiografía y cardiorresonancia magnética. Y de pronóstico prospectivo porque partimos del posible factor pronóstico y se analiza las incidencias de episodios adversos como muerte súbita, reingresos hospitalarios o implante de DAI a lo largo de la evolución. El estudio ha sido aceptado por el comité ético del hospital donde se realiza.

Para el estudio se incluyen sujetos de edad comprendida entre los 18 años en adelante y de cualquier género, con el diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica objetivado por ecocardiografía y/o cardiorresonancia magnética (grosor máximo del ventrículo izquierdo  $\geq 15$  mm) en ausencia de otras causas capaces de producir hipertrofia ventricular izquierda, previa firma del consentimiento informado. No se considerará la HTA como causa de dicha hipertrofia ventricular izquierda si la hipertensión es ligera y no explica la hipertrofia.

En cuanto al cálculo del tamaño muestral, partiendo de la premisa de conseguir una potencia del 90% para detectar diferencias en el contraste de la hipótesis nula  $H_0: p_1 = p_2$  mediante una prueba de X<sup>2</sup> bilateral para 2 muestras independientes, y teniendo en cuenta un nivel de significación estadística del 5% y asumiendo que la proporción en el grupo de referencia es del 30% y la del grupo principal del 65%, y que la proporción de pacientes en el grupo de referencia respecto al total sea aproximadamente del 50%, será necesario incluir 50 pacientes en cada grupo, totalizando 100 pacientes en el estudio.

Se registrarán las siguientes variables de estudio.

### Variables dependientes o de resultado

- Episodio primario: variable dicotómica compuesta por la mortalidad y/o la hospitalización por miocardiopatía hipertrófica durante el periodo de seguimiento.

- Mortalidad total (dicotómica): muerte por cualquier causa durante el periodo de seguimiento.
- Hospitalización (dicotómica): necesidad de nuevo ingreso hospitalario por la misma causa durante el seguimiento.
- Tiempo de supervivencia (cuantitativa discreta): número de días transcurridos desde la inclusión hasta la muerte.

### Variables independientes o de exposición

- Variables demográficas: edad (años cumplidos en el momento de inclusión en el estudio o al recoger sus datos), género (hombre o mujer), raza.
- Variables clínicas:
  - Factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia (variables dicotómicas), tabaquismo (no fumador, exfumador, fumador), obesidad (variable dicotómica medida por índice de masa corporal mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>), perímetro de cintura (> 102 cm en hombres, > 88 cm en mujeres), enfermedad vascular periférica (dicotómica).
  - Historia de síncope no explicados por otras causas (dicotómica).
  - Historia familiar de miocardiopatía hipertrófica (dicotómica).
  - Número de factores de riesgo de muerte súbita de miocardiopatía hipertrófica (cuantitativa discreta).
  - Parámetros de medición ecocardiográfica:
    - Mayor espesor del septo medido en milímetros.
    - Masa del ventrículo izquierdo indexada.
    - Tipo de morfología septal.
    - FEVI de Spirito.
    - FEVI categorizada obtenida por el método de Simpson.
    - Grado de disfunción diastólica.
    - Presencia o no de SAM.
    - Gradiente del TSVI basal y tras Valsalva.
    - Masa del ventrículo izquierdo indexada.
    - Diámetro de la aurícula izquierda.
    - Grado de insuficiencia mitral.
  - Parámetros de medición por cardiorresonancia magnética:
    - Mayor espesor del septum medido en milímetros (cuantitativa continua).
    - Masa del ventrículo izquierdo indexada por talla y peso (cuantitativa continua).
    - Tipo de morfología septal (cualitativa nominal).
    - FEVI categorizada (normal  $\geq 50\%$ , ligera deprimida 40-49%, moderada deprimida 30-39%, severa deprimida <30%).
    - Presencia de realce tardío de gadolinio (cuantitativa discreta).
    - Porcentaje de masa de ventrículo izquierdo con RTG (cuantitativa continua).
  - Clase funcional de insuficiencia cardíaca NYHA (cuantitativa discreta): escala de valoración de la disnea del paciente de estabilidad clínica.
  - Historia de fibrilación auricular (dicotómica).
  - Respuesta tensional al ejercicio: tipo de respuesta de la presión arterial durante el ejercicio medido por ergometría (dicotómica).

- Capacidad funcional por ergometría: define el tipo de capacidad funcional según los MET alcanzados (categórica ordinal).
- Episodios arrítmicos en Holter ECG o durante el seguimiento (cualitativa nominal).
- eFG: Ecuación de MDRD-4 (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (cuantitativa continua). Estimación del filtrado glomerular mediante la ecuación de 4 variables MDRD.
- Niveles circulantes de cardiotrofina-1 en plasma (cuantitativa continua) medidos por ELISA.
- ProBNP (pg/ml) (cuantitativa continua). Define los niveles sanguíneos de este péptido natriurético en la determinación sanguínea.
- Proteína C reactiva (mg/dl) (cuantitativa continua). Define los niveles sanguíneos de la proteína C reactiva.
- Tratamiento farmacológico específico de la miocardiopatía hipertrófica (cualitativa nominal).
- Implante de DAI durante el seguimiento (dicotómica).
- Terapia de reducción septal durante el seguimiento (dicotómica).

### Recogida de datos

- 1 Determinación de los niveles plasmáticos de cardiotrofina-1 mediante enzoinmunoensayo en muestras de sangre, congeladas en el momento de su extracción, en tubos de EDTA y gelosa, además del resto de parámetros bioquímicos descritos previamente.
- 2 Medición de parámetros ecocardiográficos y de cardiorresonancia magnética mediante el uso de ecocardiógrafos ubicados en el laboratorio de ecocardiografía del servicio de cardiología del Hospital Universitario Puerta del Mar y de aparatos de cardiorresonancia magnética ubicados en el Hospital y en el centro de radiodiagnóstico DADISA-Cádiz.
- 3 Determinación del porcentaje de reingresos hospitalarios, de efectos adversos y de la tasa de supervivencia mediante las revisiones de las historias clínicas.

### Análisis de los datos

Se recogerán y codificarán todos los datos de las variables epidemiológicas y analíticas a fichero externo, para análisis mediante paquete estadístico SPSS. Los resultados de las variables cualitativas se expresarán como números absolutos o porcentajes. Los resultados de las variables cuantitativas se expresarán como media e intervalo de confianza al 95%. Los niveles séricos de CT-1 entre los 2 grupos se compararán mediante el test de Student para datos no apareados. La asociación entre los niveles de CT-1 y las variables ecocardiográficas y de cardiorresonancia magnética se determinarán usando modelos de regresión lineal univariable y multivariable. Las variables cualitativas ordinales se analizarán

mediante análisis de varianza o ANOVA. La correlación entre variables cuantitativas se realizará mediante el coeficiente de correlación de Pearson o en su defecto el coeficiente de Spearman. Las variables categóricas se compararán mediante el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. El estudio de supervivencia se realizará utilizando el método de Kaplan-Meier. Se tratarán los posibles factores de confusión mediante análisis estratificado o multivariable.

### Financiación

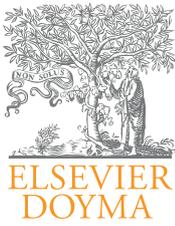
El estudio ha recibido una Beca de Investigación de la Sociedad Andaluza de Cardiología en el año 2012.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Maron B, McKenna WJ, Danielson G, et al. ACC/ESC expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. *JACC*. 2003;42:1687-713.
2. Turer AT, Samad S, Valente AM, et al. Anatomic and clinical correlates of septal morphology in hypertrophic myocardiopathy. *Euro J Echocard*. 2011;12:1131-239.
3. Adalbag AS, Marron B, Appelbaun E, et al. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic myocardiopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *JACC*. 2008;51:1360-74.
4. Bristow M, et al. Cardiotrophin in heart failure. *Circulation*. 2002;106:1430-2.
5. Jougasaki M, Tachibana I, Luchner A, et al. Augmented cardiac cardiotrophin-1 in experimental congestive heart failure. *Circulation*. 2000;101:14-7.
6. Talwar S, Downie P, Squire IB, et al. Plasma N-Terminal proBNP and cardiotrophin-1 are elevated in aortic stenosis. *Eur J Heart Fail*. 2001;3:15-9.
7. Lopez B, Castellano JM, Gonzalez A, et al. Association of increased plasma cardiotrophin-1 with inappropriate left ventricular mass in essential hypertension. *Hypertension*. 2007;50:977-83.
8. Tsunamoto T, Asai S, Tanaka T, et al. Plasma level of cardiotrophin-1 as a prognostic predictor in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2007;7:1032-7.
9. Lopez B, Gonzalez A, Querejeta R, et al. Association of plasma cardiotrophin-1 with stage C heart failure in hypertensive patients: potential diagnostic implications. *J Hypertens*. 2009;27:418-24.
10. Monserrat L, Lopez B, Gonzalez A, et al. Cardiotrophin-1 plasma levels are associated with the severity of hypertrophy in hypertrophic myocardiopathy. *Eur Heart Journal*. 2011;32:177-83.



# Cardiocre

[www.elsevier.es/cardiocre](http://www.elsevier.es/cardiocre)



## Editorial

# Una mirada a la hipertensión pulmonar

## A look at pulmonary hypertension

Desde el equipo editorial de *Cardiocre* hemos querido dedicar la formación continuada de este número a repasar algunos aspectos importantes de la hipertensión pulmonar. Esta entidad, caracterizada por un aumento de la presión media pulmonar en reposo por encima de 25 mmHg, se asocia con un amplio abanico de patologías y factores de riesgo, implicando prácticamente siempre un empeoramiento pronóstico del paciente que la padece<sup>1</sup>. Por este motivo el interés sobre la hipertensión pulmonar en la investigación biomédica es máximo, y son múltiples y muy complejas las líneas de investigación abiertas en la actualidad.

En los últimos años hemos asistido a importantes descubrimientos en el campo de la biología molecular y de la genética que han permitido conocer mejor la fisiopatología subyacente e iniciar investigaciones sobre nuevas vías terapéuticas. Y también hemos conocido los resultados del seguimiento a largo plazo de varios registros de pacientes afectados de hipertensión pulmonar, lo que ha mejorado el conocimiento disponible sobre su fisiopatología. Todo esto será responsable a medio-largo plazo de un previsible cambio en la forma de entender y tratar esta patología.

Nunca está de más recordar el inicio clínico de la hipertensión pulmonar, que aunque puede ser muy variado, suele estar protagonizado por la aparición de disnea de esfuerzo progresiva que en múltiples ocasiones lleva al diagnóstico erróneo de asma u otras patologías que nada tienen que ver con la hipertensión pulmonar, ocasionando la pérdida de un tiempo precioso para su adecuado tratamiento.

La complejidad etiológica y fisiopatológica queda ya patente en la última clasificación de la hipertensión pulmonar y que establece 5 grupos claramente diferenciados según desarrollaremos en los 5 manuscritos que presentamos a continuación.

Uno de los aspectos que probablemente más preocupe al cardiólogo clínico es el efecto deletéreo que la hipertensión pulmonar tiene sobre el corazón, y específicamente sobre la función de las cavidades derechas. Por ello hemos invitado a la Dra. García Orta et al.<sup>2</sup> a analizar en el primero de los

manuscritos cuál es el impacto de la hipertensión pulmonar en el ventrículo derecho, lo que marca casi siempre el pronóstico del cuadro, así como repasar cuál es la mejor forma de cuantificarlo. Se trata de un artículo muy completo y riguroso que, partiendo de un breve repaso sobre la fisiología del ventrículo derecho, nos conduce a los últimos avances en las técnicas de imagen disponibles enfocados a este terreno.

Como ya especificaba la Dra. García Orta en su manuscrito, el cateterismo derecho es obligado para el diagnóstico y la clasificación de la hipertensión pulmonar. Para analizar en profundidad esta técnica contamos con la colaboración del Dr. Javier Segovia y su grupo<sup>3</sup>, con amplia experiencia en este terreno. A pesar de los recientes avances en técnicas diagnósticas, especialmente de imagen, el estudio invasivo continúa siendo clave en el diagnóstico y manejo de estos pacientes, especialmente antes de tomar decisiones terapéuticas relevantes.

El siguiente artículo, realizado por el grupo del Dr. Sánchez Román<sup>4</sup>, revisa los últimos avances en hipertensión pulmonar del grupo I de la clasificación de Dana Point. El artículo analiza estos avances clasificándolos en nuevos conocimientos de la fisiopatología, del diagnóstico, del tratamiento y de la valoración de actividad, eficacia del tratamiento y predicción de supervivencia. Una de las tablas resulta especialmente llamativa, pues muestra las fórmulas de cálculo de supervivencia al diagnóstico en estos pacientes, así como la puntuación de riesgo según se desprende del registro REVEAL<sup>5</sup>.

La Dra. Otero y sus colaboradores<sup>6</sup> profundizan a continuación en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, que aparece tras el tromboembolismo pulmonar en aproximadamente el 4% de los pacientes a los 2 años del evento. El artículo analiza las peculiaridades de estos pacientes haciendo referencia además a la importancia de las unidades de hipertensión pulmonar para el tratamiento adecuado de un importante porcentaje de casos.

En quinto lugar, y relacionado con el contenido del artículo de la Dra. Otero, contamos con la participación de los Dres. Carlos Porras y Hans-Joachim Schäfers<sup>7</sup> para introducirnos

en el abordaje quirúrgico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Nos referimos a la endarterectomía pulmonar, una técnica compleja que precisa la pericia de grupos específicamente experimentados en ello pero que cuenta con resultados clínicamente significativos cuando se selecciona adecuadamente al paciente.

A pesar de estos interesantes 5 artículos, seleccionados pensando en la formación continuada del cardiólogo clínico, se trata, como decíamos al principio, de un tema muy extenso, complejo y en pleno desarrollo, imposible de abarcar en un solo número. Desde el equipo editorial esperamos, no obstante, que esta «mirada» os resulte de interés.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S43-54.
2. García Orta R, Moreno Escobar E. ¿Cuál es la mejor forma de medir el impacto de la HTP en el ventrículo derecho?, ¿es esto realmente importante? *Cardiocre.* 2013;48:47-50.
3. Beltran Correas P, Gomez Bueno M, Segovia J. Utilidad del estudio hemodinámico invasivo en la hipertensión pulmonar. *Cardiocre.* 2013;48:51-4.
4. Sánchez-Román J, García Hernández FJ, Castillo Palma MJ. ¿Cuáles son los últimos avances en hipertensión arterial pulmonar? *Cardiocre.* 2013;48:55-9.
5. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL registry. *Chest.* 2012;142:448-56.
6. Otero Candelera R, Jara Palomares L, Elías Hernández T. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. *Cardiocre.* 2013;48:60-4.
7. Porras C, Shaefers HJ. ¿Cuál es el papel de la cirugía en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica? Endarterectomía pulmonar. *Cardiocre.* 2013;48:65-8.

Nieves Romero-Rodríguez\* y Eduardo Arana-Rueda  
UC Area del Corazón, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

Antonio Muñoz García, Fernando Cabrera-Bueno,  
y Manuel F. Jiménez Navarro  
Área del Corazón, Hospital Clínico Universitario Virgen de la  
Victoria, Málaga, España

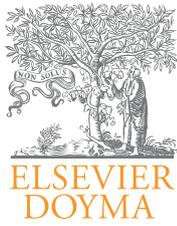
\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [niemed21@gmail.com](mailto:niemed21@gmail.com)  
(N. Romero-Rodríguez).

1889-898X/\$ – see front matter

© 2013 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los  
derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2013.01.004>



# Cardiocre

[www.elsevier.es/cardiocore](http://www.elsevier.es/cardiocore)



## Preguntas y respuestas

### ¿Cuál es la mejor forma de medir el impacto de la hipertensión pulmonar en el ventrículo derecho? ¿Es esto realmente importante?

### What is the best way to measure the impact of pulmonary hypertension in the right ventricle? Is this really important?

Rocío García Orta<sup>a</sup> y Eduardo Moreno Escobar<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

<sup>b</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de enero de 2013

Aceptado el 13 de febrero de 2013

On-line el 4 de abril de 2013

#### Introducción

A pesar los avances terapéuticos de los últimos años, la hipertensión arterial pulmonar (HAP) sigue siendo una enfermedad extremadamente grave. Aunque consiste en una afectación de la vasculatura pulmonar, el fallo del ventrículo derecho (VD) es lo que marca la gravedad de los síntomas y es la causa principal de muerte<sup>1</sup>.

Múltiples parámetros clínicos, hemodinámicos y características físicas se han identificado como factores relacionados con la supervivencia en estos pacientes. Sin embargo, ningún parámetro aislado ha resultado preciso para predecir la supervivencia.

El desarrollo de las técnicas de imagen ha aumentado el conocimiento del VD, cambiando la orientación acerca

de los factores pronósticos. En marzo de 2011 el Advisory Board of Experts in Pulmonary Hypertension (ABEH) acordó como prioritario profundizar en cómo estos avances técnicos pueden usarse para desarrollar un marcador pronóstico para la HAP<sup>2</sup>.

#### Anatomía y función

El VD se sitúa inmediatamente posterior al esternón, con una morfología compleja («media luna creciente») que envuelve el ventrículo izquierdo (VI); contiene 3 regiones y sus paredes tienen menor grosor parietal y mayor distensibilidad respecto al VI. A pesar de su menor masa, moviliza un volumen de eyección similar al VI, con solo el 20 al 25% del trabajo de este último, gracias a la baja resistencia de la

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [eduroc@telefonica.net](mailto:eduroc@telefonica.net) (E. Moreno Escobar).

1889-898X/\$ – see front matter © 2013 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2013.02.003>

vasculatura pulmonar. A cambio, presenta una menor capacidad de adaptación a los incrementos de presión.

La hipertensión pulmonar produce aumento del estrés de pared, dilatación e hipertrofia. El VD se hace esférico, con aplanamiento del septo interventricular. La evolución es hacia mayor dilatación y disfunción con aumento de presiones de llenado, disfunción diastólica y bajo gasto cardiaco, agravado por la aparición de insuficiencia tricúspide funcional. Además de la disfunción del VD, se produce alteración del llenado del VI por el desplazamiento septal y asincronía por el aumento del tiempo de contracción derecha.

La función del VD es compleja y depende de varios factores: contractilidad, precarga, poscarga, frecuencia cardiaca, configuración septal, grado de hipertrofia, morfología de la pared libre, insuficiencia tricúspide y asincronía eléctrica.

Actualmente no existen medidas individuales que describan de forma adecuada la función del VD. Tenemos muchas medidas de función de VD y ninguna aislada resulta perfecta, y es necesario ser conscientes de sus limitaciones.

## Hemodinámica en la hipertensión pulmonar

El cateterismo derecho es obligado para el diagnóstico y la clasificación de la hipertensión pulmonar. Es útil para valorar la respuesta al tratamiento, y se recomienda reevaluación a los 3-4 meses de iniciar el tratamiento o si hay deterioro clínico.

En la actualidad los factores pronósticos hemodinámicos se derivan de 2 grandes registros: el multicéntrico francés y el registro americano (REVEAL). Ambos coinciden en la presión de la aurícula derecha (PADm) y el índice cardiaco (IC) como marcadores pronósticos, con resultados discordantes en otras variables hemodinámicas.

En pacientes bajo tratamiento específico para la HAP, la PADm es la variable que aparece de forma más consistente como predictora de supervivencia.

Las limitaciones para su uso en la monitorización del tratamiento son su carácter invasivo y la necesidad de experiencia. Si el resto de datos no invasivos, de ejercicio, de imagen y de marcadores concuerdan, es difícil que el estudio hemodinámico vaya a modificar la actitud terapéutica.

En la práctica clínica, la PADm y el IC son los más utilizados, con puntos de corte de  $> 15$  mmHg y  $\leq 2$  l/min/m<sup>2</sup>, respectivamente, como marcadores de mal pronóstico.

## Valoración por imagen del ventrículo derecho

Las técnicas de imagen son actualmente una pieza clave en la valoración y el seguimiento de la función VD en la HAP, y permiten medir numerosos parámetros (tabla 1).

### Ecocardiografía

El ecocardiograma aporta información acerca de la severidad de la enfermedad y de su pronóstico, y es la técnica más usada en el seguimiento. Estudia la función ventricular mediante una combinación de métodos tanto directos como indirectos<sup>3</sup>. La geometría y la disposición anatómica del VD hacen difícil la valoración ecocardiográfica.

### Tabla 1 – Técnicas de imagen en la valoración del ventrículo derecho en la hipertensión arterial pulmonar

- La *ecocardiografía* es la técnica de imagen más consolidada en la práctica clínica para la valoración del VD en la hipertensión pulmonar, con numerosos parámetros de función como el acortamiento fraccional de área, TAPSE, índice de TEi y doppler tisular
- La *ecocardiografía tridimensional* y el *speckle tracking* consisten en técnicas novedosas con ventajas para la cuantificación de volúmenes y la valoración de la contractilidad
- La *cardioRMN* es la técnica de referencia en la valoración del VD; permite medidas reproducibles de volúmenes y de FE, así como caracterización tisular
- La *cardioTC* es una buena alternativa para la valoración del VD cuando el ecocardiograma o la RMN no son adecuados o indicados
- Las *técnicas nucleares* no se utilizan actualmente en la práctica clínica, aunque hay un campo potencial para la aplicación de técnicas de perfusión y metabolismo mediante PET

Estas limitaciones hacen que con frecuencia la valoración sea muy cualitativa. La ecocardiografía permite valorar el tamaño ventricular, la estructura y la función del VD, pero es limitada para el cálculo de los volúmenes y de la fracción de eyección (FE) por su compleja morfología para realizar asunciones matemáticas.

Se han descrito múltiples parámetros ecocardiográficos de función VD (más de 20). Algunos de ellos consumen tiempo, sus valores de normalidad no están plenamente consensuados y es necesario testar su reproducibilidad. Sin embargo, otros han mostrado ser reproducibles y útiles en la estratificación pronóstica de la HAP. Entre ellos los más recomendados son:

- *TAPSE (desplazamiento anular tricúspideo)*. Valora el componente longitudinal de la contracción del VD. Ha mostrado una alta correlación con la FE. Es un parámetro simple de estimar y altamente reproducible. Se considera 20 mm como límite inferior de la normalidad y  $< 18$  mm como marcador de mal pronóstico en la HAP. Limitaciones: no valora la función global y es dependiente del ángulo y de la carga.
- *Acortamiento fraccional de área* mediante planimetría del VD en telediástole y telesístole en apical 4 c. Buena correlación con la FE por RNM, pero es muy dependiente de la ventana y tiene baja reproducibilidad. Los valores de referencia de normalidad son 32-60%.
- *Índice de TEi (rendimiento miocárdico)*. Integra parámetros de función sistólica y diastólica. Es el cociente entre los tiempos isovolumétricos y de eyección del VD. El aumento en sus valores se asocia a menor supervivencia en la HAP, considerándose como normal  $< 0,3$  y como marcador de mal pronóstico  $> 0,8$ . Limitaciones: requiere registros de alta calidad y ritmo regular. Hay que tener presente que se produce una pseudonormalización cuando hay aumento de presión auricular derecha.
- *Dilatación ventricular derecha* en respuesta al aumento de la poscarga. En la HAP: un diámetro telediastólico  $> 45$ -50 mm y un área  $> 25$ -35 cm<sup>2</sup> se han considerado marcadores pronósticos. Limitaciones: influidas por la rotación del transductor, valores normales no claramente establecidos, dificultad para localizar el endocardio.

- *Índice diastólico de excentricidad*. Mide la desviación y el cambio de la curvatura del septo interventricular que se hace convexo hacia el VI. Es una muestra de la interdependencia ventricular, refleja el grado de sobrecarga del VD y se ha asociado al pronóstico y a respuesta a tratamiento en la HAP. El índice normal es de 1, y se considera como marcador de mal pronóstico en la HAP > 1,8. Limitaciones: cortes oblicuos en el eje corto pueden producir septos falsamente aplanados.
- *Dilatación de la aurícula derecha*. Es predictora de aumento de la mortalidad. El área auricular es mejor indicador de la disfunción sistólica del VD que las medidas lineales. Un área > 19 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> se asocia a peor pronóstico.

Al estudio del VD mediante ecocardiografía se han añadido nuevas técnicas (doppler tisular, *speckle tracking* y ecocardiografía tridimensional) que pueden ayudar en una mejor comprensión de la función ventricular derecha.

El doppler tisular mide la velocidad de contracción del VD en el eje longitudinal (S) y se correlaciona con el TAPSE. Es simple y reproducible. Un S' < 10 cm/s predice un gasto cardiaco reducido. Limitaciones: dependencia de ángulo y de la carga. Los parámetros de deformación (*strain*) presentan como ventaja una mayor independencia de la carga. La eco-3D ha mostrado buenas correlaciones en la valoración de volúmenes y FE con respecto a la RNM, siendo la dependencia de la calidad de ventana su principal limitación. Actualmente varios protocolos de investigación evalúan estas técnicas en cuanto a su papel pronóstico y como guía del tratamiento.

### Resonancia magnética

La cardioRNM se considera la técnica diagnóstica de elección en el estudio del VD. Sin embargo, los datos de RNM en la HAP proceden de estudios que han evaluado distintas medidas, usando distintas técnicas y protocolos. Por ello es fundamental desarrollar una metodología estandarizada si la RNM se quiere establecer como método de rutina en estos pacientes<sup>4</sup>.

Las ventajas de la cardioRNM sobre otras técnicas es el hecho de ser una técnica no invasiva, no aplica radiación, proporciona imágenes de alta resolución 3D y no requiere asunciones geométricas. Además proporciona medidas precisas de volúmenes, evalúa tejidos blandos, y presenta alta reproducibilidad y baja variabilidad intra e interobservador. Es una técnica más sensible para detectar cambios en el seguimiento.

*Limitaciones*: resolución temporal, disponibilidad, coste, tiempo, incompatibilidad con dispositivos y clips quirúrgicos, claustrofobia. Limitada para valorar parámetros independientes de carga, como la contractilidad en pacientes con sobrecarga crónica de presión de VD.

La cardioRNM permite medidas precisas de grosor de paredes y masa y el cálculo de volúmenes, volumen latido y gasto cardiaco. Un volumen indexado de VD  $\geq 84$  ml/m<sup>2</sup> y un volumen de VI  $\leq 40$  ml/m<sup>2</sup> son predictores de mortalidad en la HAP idiopática. La FE estimada a partir del volumen telediastólico y del volumen telesistólico ha resultado un indicador pronóstico en la HAP. Un volumen latido normal en reposo y durante el ejercicio indica una buena adaptación del VD a la sobrecarga por HAP y es un marcador pronóstico potente. La cineRNM

permite además mostrar, como la ecocardiografía, el grado de aplanamiento o abombamiento del septo en sístole y diástole.

Otros parámetros medibles con cardioRNM incluyen el cociente masa VD/VI, TAPSE, acortamiento geométrico, aumento del tiempo isovolumétrico postsistólico y medidas de flujo y de rigidez en la arteria pulmonar, aunque su valor pronóstico aún está por validar. Parece que la presencia de realce tardío se relaciona con la severidad de la enfermedad y la extensión del remodelado del VD, y podría usarse para estimar el pronóstico. *Conclusión*. La RNM está en sus inicios en cuanto a la evaluación y seguimiento de pacientes con HAP. Sin embargo, es muy prometedora por sus características, por lo que posiblemente en el futuro jugará un papel fundamental para monitorizar a estos pacientes. Sin embargo, aún es necesario el desarrollo de protocolos estandarizados.

### Tomografía axial computarizada

La cardioTC es una técnica precisa para cuantificar paredes, diámetros, volúmenes y función respecto a la RNM. Es considerada una indicación apropiada en este sentido. Sin embargo, la necesidad de contraste nefrotóxico y la radiación limitan esta indicación, reservándola ante contraindicación o mala calidad de la ecocardiografía y la RNM (portadores de dispositivos).

### Imagen nuclear

Aunque fue la primera técnica en la valoración de la función del VD, ha sido reemplazada en gran medida por el ecocardiograma y la RNM. De entre las distintas técnicas, el gated-SPECT es la más recomendada por su naturaleza tridimensional. No se utiliza de rutina por su baja resolución espacial, los tiempos de estudio prolongados y el uso de radioisótopos.

Los cambios en el metabolismo y la perfusión del VD detectados por PET parecen ser un precursor del deterioro de la función sistólica y de la aparición de síntomas y podría ser útil como guía terapéutica.

El papel potencial en el VD de sistemas híbridos SPECT/TC y PET/TC para valorar en un solo examen la perfusión, el metabolismo, la función y la anatomía debe aún ser demostrado.

### Biomarcadores

Se están investigando gran número de marcadores que reflejan la función del VD, la disfunción endotelial y la inflamación/daño miocárdico. Sin embargo, aparte del interés científico, pocos marcadores han resultado relevantes desde el punto de vista clínico.

El más estudiado y validado es el BNP/NT proBNP. Sus niveles se correlacionan con la severidad de la disfunción del VD y con parámetros hemodinámicos. Niveles elevados o que se elevan en el seguimiento están relacionados de forma independiente con la mortalidad. Las guías y recomiendan su uso en la estratificación inicial del riesgo y en la monitorización del tratamiento.

Son aún necesarios estudios para determinar las combinaciones óptimas de marcadores existentes o de marcadores emergentes para un uso clínico.

**Tabla 2 – Principales marcadores de función del ventrículo derecho con papel pronóstico en la hipertensión arterial pulmonar: valores normales y pronóstico**

Parámetro	Valor normal	Mal pronóstico
<i>Ecocardiografía</i>		
TAPSE	> 20 mm	< 16 mm
Índice diastólico excentricidad	1	> 1,8
Área AD		> 19 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>
Acortamiento fraccional VD	> 35%	Disminución %
Índice de TEi	< 0,3	> 0,8
DTI anillo (S')	> 10 cm/s	Disminución
Strain Long	> -12,5%	
<i>CardioRNM</i>		
FE de VD	> 44%	Disminución
Volumen latido VD		< 25 ml/m <sup>2</sup>
VTDVD		> 84 ml/m <sup>2</sup>
VTDVI		< 40 ml/m <sup>2</sup>
Índice masa VD/VI	0,4-0,6	> 0,75
<i>Hemodinámica</i>		
Presión AD media	0-5 mmHg	> 18 mmHg
Índice cardiaco	2,6-3,4 l/min/m <sup>2</sup>	≤ 2 l/min/m <sup>2</sup>

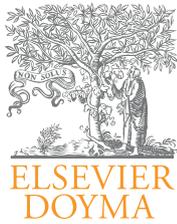
## Conclusiones

La valoración de la función del VD en la HAP es fundamental para su manejo terapéutico y su estratificación pronóstica. El VD es un reto para las distintas técnicas de imagen e invasivas, y se han evaluado numerosas técnicas de imagen e invasivas, y se han evaluado numerosas técnicas de imagen e invasivas, y se han evaluado numerosas técnicas de imagen e invasivas para valorar la severidad de la enfermedad y para guiar el tratamiento (tabla 2).

Los puntos de corte de estos marcadores que definen el pronóstico no están claros y pueden ser diferentes según los pacientes y el tipo de hipertensión pulmonar. Se están intentando diseñar ecuaciones pronósticas que integren diferentes parámetros. Actualmente está en desarrollo un estudio multicéntrico europeo con el objetivo de evaluar el efecto a largo plazo del tratamiento de la HAP en la función del VD<sup>5</sup>. Este estudio incluye los nuevos parámetros junto a los clásicos, los relacionará con marcadores clínicos y bioquímicos y contribuirá a seguir avanzando en la comprensión de la hemodinámica del VD en la HAP.

## BIBLIOGRAFÍA

- Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30:2493-537.
- Galiè N, Rubin L, Simonneau G. Developing a Heart Score: Next steps. *Am J Cardiol*. 2012;110(Suppl):49S-51S.
- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:685-713.
- Stevens GR, Fida N, Sanz J. Computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2012;55:161-71.
- Badano L, Ghingina C, Easaw J, et al. Right ventricle in pulmonary arterial hypertension: haemodynamics, structural changes, imaging, and proposal of a study protocol aimed to assess remodelling and treatment effects. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:27-37.



## Preguntas y respuestas

# Utilidad del estudio hemodinámico invasivo en la hipertensión pulmonar

## Usefulness of invasive hemodynamic study in pulmonary hypertension

Paula Beltrán Correas\*, Manuel Gómez-Bueno y Javier Segovia

Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada, Trasplante Cardíaco e Hipertensión pulmonar, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de febrero de 2013

Aceptado el 14 de febrero de 2013

### ¿Cómo se define la hipertensión pulmonar?

La definición de hipertensión pulmonar (HP) es fundamentalmente hemodinámica, y viene determinada por la presencia de una presión arterial pulmonar (PAP) media en reposo por encima de 25 mmHg. Según las revisiones más recientes de los datos disponibles hasta el momento, el promedio normal de la PAP media es  $14 \pm 3$  mmHg, con un límite superior de 20 mmHg; los valores entre 21-24 mmHg tienen aún significado incierto. La antigua ampliación de la definición de HP por la presencia de una PAP media durante el esfuerzo superior a 30 mmHg no está respaldada a la vista de los datos publicados, que objetivan que se pueden alcanzar valores ampliamente superiores en individuos sanos<sup>1-5</sup>.

### ¿Qué tipos de hipertensión pulmonar se dan en la clínica?

La HP puede estar presente en un grupo ampliamente heterogéneo de enfermedades y su presencia puede reflejar una vasculopatía pulmonar subyacente, ser secundaria a una neumopatía avanzada, o simplemente puede tratarse de una elevación pasiva de la presión pulmonar en respuesta a la elevación de presiones en el corazón izquierdo.

Se trata, por tanto, de una situación fisiopatológica y hemodinámica que puede encontrarse en diversos contextos clínicos que, sin embargo, pueden diferir de forma muy significativa en su fisiopatología, tratamiento y pronóstico, por lo que el diagnóstico etiológico se hace imprescindible en los pacientes con HP.

\* Autor para correspondencia.

La clasificación clínica de la HP ha variado mucho desde la primera versión propuesta en 1973 por la Organización Mundial de la Salud. La clasificación actual de Dana Point mantiene el esquema de las versiones previas (especialmente Venecia 2003), con algunas consideraciones adicionales en lo referente a fisiopatología, diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

Según esta clasificación, la HP se divide en:

- 1) Hipertensión arterial pulmonar (incluyendo la idiopática, las formas hereditarias, secundarias a fármacos y drogas, por enfermedad cardíaca congénita, asociadas a otras enfermedades –VIH, enfermedades del tejido conectivo, hipertensión portal—); como apéndice (1'), se incluye en este apartado la enfermedad pulmonar venooclusiva.
- 2) Hipertensión pulmonar secundaria a patología cardíaca izquierda.
- 3) Hipertensión pulmonar secundaria a neumopatías o hipoxia.
- 4) Hipertensión pulmonar tromboembólica.
- 5) Hipertensión de etiología incierta o multifactorial.

### ¿Qué hallazgos sugieren la presencia de hipertensión pulmonar en la consulta inicial?

El diagnóstico de la HP es un proceso minucioso que se inicia con la sospecha clínica y que requiere confirmación del diagnóstico, identificación del grupo clínico de HP y la etiología específica dentro del grupo, junto con una evaluación de la repercusión funcional y hemodinámica, con vistas a la elección del tratamiento óptimo y el seguimiento posterior.

La sospecha inicial de HP es eminentemente clínica, y se fundamenta en la exploración física, la presencia de factores de riesgo y los hallazgos de pruebas sencillas como el ECG y la radiografía de tórax. Los hallazgos clínicos y semiológicos más frecuentes son la disnea de esfuerzo progresiva, la angina y el síncope, y en la exploración podemos encontrar un segundo tono reforzado, un soplo de regurgitación tricúspide o de insuficiencia pulmonar, galope o datos de congestión sistémica. La hipertrofia ventricular derecha, el crecimiento auricular derecho y el eje derecho son las manifestaciones electrocardiográficas habituales; la radiografía de tórax suele ser anormal en el 90% de los pacientes en el momento del diagnóstico (dilatación de la arteria pulmonar, crecimiento de cavidades derechas) y puede orientar a la etiología (cardiopatía izquierda, neumopatía).

### ¿Cuál es el valor de las pruebas de imagen no invasivas en la hipertensión pulmonar?

Tras la sospecha inicial, el siguiente paso en el proceso diagnóstico es la detección de la HP. La ecocardiografía transtorácica es una técnica de vital importancia para este objetivo, porque más allá de informar de la presencia de una presión pulmonar aumentada, permite caracterizar la presencia de hipertrofia o dilatación del ventrículo derecho (VD) y la función sistólica del mismo, lo que proporciona valor pronóstico añadido.

Clásicamente, el diagnóstico ecocardiográfico de HP viene definido por la presencia de una velocidad de regurgitación tricúspide de 2,8 m/s, lo que equivaldría a una presión sistólica arterial pulmonar (PAPs) superior a 36 mmHg. El grado de severidad de la HP medida por ecocardiograma se establece con intervalos arbitrarios de la PAPs: HP leve, 36-45 mmHg; moderada, 46-59 mmHg, y severa,  $\geq 60$  mmHg. Sin embargo, debemos destacar que la estimación de una PAPs elevada no es equivalente a un diagnóstico de certeza de la entidad, ya que diversos estudios poblacionales han demostrado que los rangos de normalidad de la PAPs estimada por ecocardiografía son amplios, y hasta en el 25% de los diagnósticos de HP por ecocardiograma en series no seleccionadas se producen falsos positivos. Entre las causas más frecuentes para ello figura el hecho de que la velocidad de la regurgitación tricúspide aumenta con la edad o se sitúan en situaciones de alto volumen minuto, especialmente si se utiliza un valor de corte bajo de presión sistólica de arteria pulmonar estimada. La adopción de un punto de corte superior a 50 mmHg en poblaciones no seleccionadas permite reducir sustancialmente el número de falsos positivos, a expensas de reducir ligeramente la sensibilidad diagnóstica. En subgrupos de pacientes con alto riesgo de HP pueden utilizarse puntos de corte inferiores para minimizar el riesgo de falsos negativos. Los falsos negativos del ecocardiograma en el diagnóstico de HP son más infrecuentes (5-10%), y en general se deben a la ausencia de insuficiencia tricúspide, incorrecta alineación del jet regurgitante con el Doppler, curva mal definida, etc. Por ello, aunque la ecocardiografía sea una excelente técnica para la detección y el seguimiento de pacientes con HP, no es suficiente por sí misma para establecer con seguridad el diagnóstico definitivo de HP, ya que este solo es posible mediante el estudio hemodinámico.

En las 3 últimas décadas se ha producido un gran avance en el desarrollo de otros métodos no invasivos para la valoración de la función cardíaca derecha y la circulación pulmonar, especialmente en la resonancia magnética (RM) y la tomografía computarizada (TC). La RM puede paliar ampliamente algunas de las limitaciones fundamentales de la ecocardiografía (geometría compleja del VD, posición retroesternal, considerándose actualmente de referencia para la cuantificación de volúmenes y fracción de eyección del VD, y la TC permite la evaluación de la circulación pulmonar con una excelente resolución espacial, y puede además evaluar simultáneamente el parénquima pulmonar y orientar a etiologías específicas. Su limitación fundamental radica en la menor accesibilidad y en el elevado coste que conlleva. En cualquier caso, la combinación de varias de estas modalidades de imagen puede ser de extraordinaria utilidad para el estudio de la HP.

### ¿Es imprescindible el estudio hemodinámico en el manejo de la hipertensión pulmonar?

La evaluación diagnóstica de cualquier situación en que la HP pueda llevar a decisiones terapéuticas relevantes debe completarse mediante la realización de un estudio hemodinámico invasivo que determine directamente la presión pulmonar. El cateterismo derecho no solo proporciona la confirmación diagnóstica de la entidad, sino que además permite estimar la severidad de la misma, puede valorar la vasorreactividad

de la circulación pulmonar, aporta información pronóstica y permite la monitorización de la respuesta al tratamiento. No obstante, es un procedimiento no exento de limitaciones: implica riesgos (morbilidad del 1,1% y mortalidad del 0,055% en centros experimentados), produce molestias para el paciente y supone un coste económico; por ello, su indicación debe estar siempre bien justificada.

### ¿Qué datos deben obtenerse en el cateterismo diagnóstico de pacientes con hipertensión pulmonar?

El cateterismo derecho permite la medición de una serie de variables hemodinámicas imprescindibles para el estudio de la HP: presión de enclavamiento imprescindible para el estudio de la PCP; presión arterial pulmonar sistólica (PAPs), diastólica (PAPd) y media (PAPm), presión del VD, presión de la aurícula derecha, gasto cardíaco (que puede medirse por termodilución o por el método de Fick si existen cortocircuitos intracardiacos o insuficiencia tricúspide importante), gradiente transpulmonar (GTP), resistencias vasculares pulmonares (RVP) y saturación venosa mixta de la arteria pulmonar (SatO<sub>2</sub> AP).

Como ya hemos visto, la HP se define por una PAPm en reposo mayor de 25 mmHg. Una vez tenemos la confirmación diagnóstica, el siguiente paso de la evaluación hemodinámica consiste en la medición de la PCP, que va a diferenciar entre la HP secundaria a cardiopatía izquierda (poscapilar) y el resto (precapilar). Una PCP > 15 mmHg excluye el diagnóstico de HP precapilar y orienta hacia HP secundaria a disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo (VI) o a valvulopatías izquierdas (tabla 1). En situaciones dudosas, como es la presencia de cifras de PCP cercanas al valor límite en pacientes

sin disfunción del VI, el test de sobrecarga hídrica mediante la administración de fluidos intravenosos puede ayudar a diferenciar la etiología de la HP. Por otro lado, dada la dificultad técnica en la medición exacta de la PCP, debe plantearse la medición directa de la presión telediastólica de VI en 2 circunstancias: primera, cuando la PCP esté elevada y no se sospeche patología izquierda, y segunda, cuando la PCP sea mayor de 15 mmHg y se sospeche hipertensión arterial pulmonar (HAP) (grupo 1), ya que el diagnóstico de esta entidad es puramente de exclusión.

### ¿En qué consiste el test de vasorreactividad pulmonar?

El estudio de la vasorreactividad de la circulación pulmonar puede ser crucial en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la HAP, ya que permite identificar a un subgrupo de pacientes que puede beneficiarse a largo plazo del tratamiento con dosis altas de antagonistas de los canales de calcio, con un pronóstico radicalmente más favorable que el resto de pacientes con HP. En este grupo se puede prescindir de otros vasodilatadores pulmonares de coste muy superior y potenciales efectos adversos más graves, por lo que no es recomendable iniciar tratamiento a largo plazo de pacientes con HAP idiopática sin la realización de la prueba vasodilatadora aguda.

Para la realización de este test se utilizan fármacos vasodilatadores pulmonares de acción inmediata, fácil administración, buen perfil de seguridad y pocos efectos sistémicos, mientras se realiza el estudio hemodinámico completo. El agente más utilizado es el óxido nítrico inhalado, aunque también hay amplia experiencia con el epoprostenol y la adenosina intravenosos.

Una respuesta vasorreactiva aguda positiva se define como una reducción de la PAPm mayor de 10 mmHg, alcanzando en cualquier caso un valor absoluto menor de 40 mmHg, manteniéndose el GC invariable o levemente aumentado. Solo un 10% de los pacientes con HAP idiopática son respondedores positivos, y prácticamente la mitad de ellos no responden al tratamiento o solo lo hacen durante un periodo de tiempo limitado. Sin embargo, la identificación precoz de este subgrupo de pacientes es fundamental debido a la notable mejoría de la supervivencia a largo plazo en los que sí tienen respuesta positiva.

### ¿Qué datos son útiles en la valoración pronóstica en la hipertensión pulmonar?

Tras el diagnóstico, el siguiente paso en el manejo de la HP es la valoración de la severidad de la misma en base a criterios clínicos, analíticos, de imagen, funcionales y hemodinámicos. La clase funcional, los péptidos natriuréticos, la función ventricular derecha y el test de 6 min proporcionan importante información pronóstica, hablando de una situación más deteriorada cuando existe una clase funcional avanzada (III-IV NYHA), elevación de los niveles de BNP/NTproBNP, disfunción ventricular derecha, etc. En términos de valor pronóstico, las variables hemodinámicas más relevantes son la saturación de

**Tabla 1 – Definición según parámetros hemodinámicos de los tipos de hipertensión pulmonar**

Definición	Características hemodinámicas
Hipertensión pulmonar	PAP media > 25 mmHg
HP precapilar	PAP media > 25 mmHg PCP < 15 mmHg GC normal o disminuido
1. Hipertensión arterial pulmonar 3. HP secundaria a neumopatías 4. HP tromboembólica crónica 5. HP de etiología incierta o multifactorial	
HP poscapilar	PAP media > 25 mmHg PCP > 15 mmHg GC normal o disminuido
2. HP secundaria a cardiopatía izquierda Pasiva Reactiva o mixta	GTP < 12 mmHg GTP > 12 mmHg
Modificada de: Galie et al. <sup>1</sup>	

**Tabla 2 – Principales factores pronósticos clínicos, analíticos, funcionales y hemodinámicos en la hipertensión pulmonar**

Buen pronóstico	Determinantes del pronóstico	Mal pronóstico
I, II Normal o casi normal Más largo (>500 m) VO <sub>2</sub> pico > 15 ml/min/kg Función VD normal TAPSE > 20 mm PAD < 8 mmHg IC > 2,5 l/min/m <sup>2</sup>	Clase funcional NYHA Niveles BNP/NTproBNP Test 6 min Ergoespirometría Valoración ecocardiográfica  Valores hemodinámicos	III, IV Elevados y en aumento Más corto (< 300 m) VO <sub>2</sub> pico < 12 ml/min/kg Disfunción sistólica VD TAPSE < 15 mm PAD > 15 mmHg IC < 2 l/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> < 63%
Modificada de: Escribano et al. <sup>5</sup>		

oxígeno en la arteria pulmonar, la presión auricular derecha y el gasto cardiaco (tabla 2). No obstante, no debemos olvidar que, independientemente de lo demás, el pronóstico está significativamente influenciado por la etiología de la HP.

### ¿Cuál es el esquema de seguimiento aconsejable en pacientes con hipertensión pulmonar?

La evolución de los pacientes diagnosticados de HP debe vigilarse de forma estrecha y la periodicidad del seguimiento va a venir determinada por el tipo de HP, la situación clínica y funcional, el tratamiento instaurado y la respuesta al mismo. Las revisiones de estos pacientes suelen realizarse con un intervalo de 3 a 6 meses e incluyen una valoración clínica exhaustiva, ECG, analítica, radiografía de tórax, ecocardiograma y pruebas funcionales (test de 6 min y/o ergoespirometría).

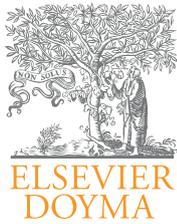
Los objetivos fundamentales del seguimiento son evaluar la respuesta al tratamiento, detectar precozmente el deterioro clínico y funcional que pueda producirse como consecuencia de la progresión de la enfermedad, y revisar y replantear la estrategia terapéutica en tal caso.

No está plenamente establecida la frecuencia con la que debe repetirse el estudio hemodinámico en el seguimiento de estos pacientes, pero parece claro que la respuesta a los

3 meses del inicio del tratamiento es predictiva de la evolución a largo plazo y el cateterismo derecho realizado en este momento puede tener significación pronóstica. Según las recomendaciones actuales, la valoración hemodinámica debe realizarse en todos los pacientes antes y a los 3 meses del inicio del tratamiento vasodilatador, y en cualquier momento en el que la situación clínica o funcional del paciente se deteriore.

### BIBLIOGRAFÍA

- Galie N, Hoeper M, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2009;30:2493-537.
- Barberà JA, Escribano P, Morales P, et al. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:170-84.
- Champion HC, Michelakis ED, Hassoun PM. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle-pulmonary circulation unit: State of the art and clinical and research implications. *Circulation.* 2009;120:992-1007.
- Galiè N, Palazzini M, Leci E, et al. Estrategias terapéuticas actuales en la hipertensión arterial pulmonar. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:708-24.
- Escribano P, Barberà JA, Suberviola V. Evaluación diagnóstica y pronóstica actual de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:583-96.



## Preguntas y respuestas

# ¿Cuáles son los últimos avances en hipertensión arterial pulmonar?

## What are the latest advances in pulmonary arterial hypertension?

Julio Sánchez Román<sup>a,\*</sup>, Francisco J. García Hernández<sup>a,b</sup>  
y María Jesús Castillo Palma<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Grupo de Investigación GTS-279 (Colagenosis e Hipertensión Pulmonar), Plan Andaluz de Investigación (PAI), Andalucía, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de enero de 2013

Aceptado el 18 de enero de 2013

On-line el 22 de marzo de 2013

### Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HAP; grupo I de la clasificación de Dana Point)<sup>1</sup> es una variante de hipertensión pulmonar (HP) caracterizada por reducción del lecho arteriolar pulmonar (hipertrofia de la media, proliferación de la íntima, fibrosis, inflamación perivascular y lesiones tromboticas) que conduce a incremento de la resistencia vascular pulmonar (RVP), deterioro de la función del ventrículo derecho y muerte. Hemodinámicamente se caracteriza por presión arterial pulmonar media (PAPm) > 25 mmHg, presión capilar pulmonar (PCP) normal (a diferencia del grupo II) y ausencia de enfermedad pulmonar (grupo III) y de patología tromboembólica (grupo IV). La HAP puede ser *idiopática* (HAPI) o *asociada* a procesos como enfermedad del tejido conjuntivo (HAP-ETC), cardiopatías congénitas, infección por VIH, hipertensión portal, exposición a anorexígenos o toxinas, e HP persistente del recién nacido. La clasificación de Dana Point (2008) añadió la HAP asociada a esquistosomiasis (causa

conocida más frecuente de HAP en el mundo) y a las anemias hemolíticas, ausentes de este grupo en la clasificación previa de Venecia. Por último, la HAP *hereditaria* (HAPH) se relaciona con mutaciones genéticas del receptor tipo II de la proteína morfogenética ósea 2 (BMP2), de la cinasa-1 análoga al receptor de activina (ALK1) o de otros genes desconocidos (familias con alta incidencia de HAP sin relación con dichas alteraciones). Existen diferencias en los mecanismos fisiopatológicos, el pronóstico y la respuesta al tratamiento entre las variantes de HAP. En los últimos años se ha avanzado en los métodos diagnósticos y el conocimiento de la genética, de la fisiopatología y de los mecanismos de acción de los medicamentos que son cruciales para mejorar el pronóstico de los pacientes.

### Avances en la fisiopatología

Las mutaciones citadas se relacionan con un número limitado de pacientes: de receptor de endoglina y ALK1 en casos

\* Autor para correspondencia.

de HAP asociada a enfermedad de Rendu-Osler y de BMPR2 en el 80% del grupo HAPH (que representa solo el 2,7% del total de HAP [estudio REVEAL]) y en el 10-20% de casos de HAPI. Recientemente se han descrito modificaciones para otros genes, como los que codifican el *transient receptor potential channel 6* (TRPC6) o el transportador de los canales de potasio Kv1.5 (KCNA5). La serotonina (5HT) estimula la proliferación de músculo liso en modelos experimentales. La mutación del gen de su transportador (5-HTT), frecuente en pacientes con HAPI, incrementa su efecto en células musculares vasculares. Existen indicios de relación entre polimorfismos de otros genes con HAP asociada a hipertensión portal o a esclerosis sistémica (ES); concretamente, para esta última, con el intrón-7 del gen de endoglin, con las variante rs10744676 del gen KCNA5, rs344781 del gen UPAR9 y con polimorfismos de IL-23. Estas modificaciones confieren, además de susceptibilidad, características especiales: las de BMPR2 se relacionan con menor edad de inicio y en el fallecimiento, mayor gravedad hemodinámica, menor respuesta a la prueba vasodilatadora y peores resultados con tratamiento; las de TRPC6 incrementan la activación del factor inflamatorio de transcripción nuclear, NF- $\kappa$ B, mientras que las de KCNA5 se asocian a HAP por consumo de fenfluramina. Se han detectado modificaciones epigenéticas (no modifican la estructura del ADN pero modulan su función sobre crecimiento, proliferación o apoptosis), tales como modificación de histonas, metilación del ADN o efectos de moléculas de microARN, que favorecen el desarrollo de HAP. Las modificaciones epigenéticas de superóxido dismutasa-2 (SOD2), óxido nítrico (NO) sintetasa y elementos de la cadena de BMPR2 son ejemplo de todo ello. Nuevas investigaciones establecen la posibilidad de actuar, a nivel postraslacional, sobre la deficiente expresión de BMPR2. Spiekerkoetter et al. comprobaron que el tacrolimus mejora la expresión de moléculas p-Smad 1/5/8 e Id1 (dependientes de la activación de BMPR2) y la supervivencia de células endoteliales y previene la aparición de HP y de hipertrofia del ventrículo derecho en modelos experimentales. Efectos semejantes se han observado para la rapamicina. Actualmente un grupo europeo-estadounidense trabaja sobre una colección de especímenes de ADN de pacientes con HAP para investigar factores genéticos y epigenéticos asociados y respuesta a tratamientos<sup>2</sup>.

### Avances en el diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar

La sintomatología inicial de la HAP, aparte de inespecífica (disnea, insuficiencia cardiaca derecha), es silente durante mucho tiempo. Habitualmente el diagnóstico llega muy tardíamente (en los registros francés [FNPH], estadounidense [REVEAL] y español [REHAP] los pacientes estaban en clase funcional [CF] III-IV en el 75, el 73 y el 70% en ese momento).

Mientras que para la HAPI es muy difícil mejorar el retraso diagnóstico, en pacientes pertenecientes a grupos de riesgo, como HAP-ETC (25% del total de HAP), los programas de rastreo mediante ecocardiografía transtorácica (ECGTT) permiten un diagnóstico precoz y, por lo tanto, un tratamiento más temprano que influyen favorablemente en la supervivencia.

Un paso más es el intento de diagnóstico (de presunción) de HAP en pacientes con ETC con disnea no explicada y con PAPs normal en reposo. El ECGTT de esfuerzo (ECG-Ef) permite detectar estadios subclínicos de HAP. Aunque las guías clínicas actuales han suprimido el criterio de PAPm en esfuerzo (PAPm-Ef) > 30 mm Hg como diagnóstico de HP, el empleo de ECG-Ef como método incruento de cribado ha resultado de gran utilidad (Steen et al., 2008; Callejas et al., 2008). El perfeccionamiento de la ECGTT ha hecho posible diferenciar, con bastante aproximación, entre HAP e HP secundaria a disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, ambas asociadas a ES (la ETC más frecuentemente asociada a HP), ya que permite valorar, además de la PAPm (mediante la fórmula de Chemla:  $PAPm = PAPs 0,6 + 2$ ), la PCP (a partir del cociente E/e'), el GC (a partir de la integral velocidad/tiempo del tracto de salida del ventrículo izquierdo) y la RVP combinando los valores anteriores<sup>3</sup>. Todo ello analizado con más detalle en otro apartado de este número de la revista. Para la ES, se han desarrollado 2 fórmulas para calcular el riesgo de desarrollar HP (la del Hospital Cochín [Meune et al., 2011] y la de Schreiber et al., 2011) a partir de valores funcionales respiratorios (figura 1).

### Avances en la valoración de actividad, la eficacia del tratamiento y la predicción de supervivencia

Contamos con diferentes índices de gravedad y de eficacia del tratamiento en HAP: prueba de la marcha de 6 min, CF-OMS, escala de disnea de Borg, parámetros ecocardiográficos (índice de TEI, TAPSE) o datos hemodinámicos obtenidos mediante cateterismo cardiaco derecho. En una revisión reciente<sup>4</sup> se analiza el valor predictivo de diferentes marcadores biológicos, algunos con valor establecido, como péptidos natriuréticos y troponina-T, y otros en fase de investigación, como proteína transportadora de ácidos grasos específica del miocardio, endotelinas, dímeros D, factor Von Willebrand, dimetilarginina asimétrica o ligando 10 de quimiocina CXCL10. La elevación de determinadas citocinas (TGF-15, IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12p70), las modificaciones de angiopoyetina-2 y de la matriz-metaloproteinasa-9 o la presencia de niveles elevados de la micropartícula endotelial CD62e<sup>+</sup> se relacionan con el grado de inflamación. Se han comprobado diferencias cuantitativas en la expresión de proteínas del pulmón de pacientes con HAP en comparación con controles, bien por exceso (periostina, CLIC-1, CLIC-4), bien por defecto (haptoglobina, vinculina), lo que abre nuevas posibilidades en el conocimiento de la patogenia y nuevos marcadores de la HAP<sup>4</sup>.

Se han utilizado diferentes fórmulas para la predicción de supervivencia. La de los NIH, de 1981, fue útil solo para pacientes no sometidos a tratamiento. En la actualidad, los datos de diferentes registros (REHAP, REVEAL, PHC y FNPH) demuestran un considerable incremento de la supervivencia coincidente con el advenimiento de los tratamientos específicos. A partir de los 2 últimos, se han desarrollado nuevas fórmulas (figura 1) para el cálculo de la supervivencia en el momento del diagnóstico (en pacientes en la era actual, en la que, nuevamente, existen tratamientos específicos). Ade-

**Fórmulas de predicción de supervivencia****Alonzo et al (NIH):**

$$P(t) = [H(t)]^{A(x,y,z)}$$

$$H(t) = [0.88 - 0.14t + 0.01t^2];$$

$$A(x,y,z) = e^{(0.007325x) + (0.0526y) - (0.3275z)}$$

Donde  $x=PAPm$ ;  $y=PADm$ ;  $y=IC$

**Pulmonary Hypertension Connection**

$$P(t) = e^{-A(x,y,z)t}$$

$$A(x,y,z) = e^{(-1.270 - 0.0148x + 0.0402y - 0.361z)}$$

(para no respondedores a ACC)

$$A(x,y,z) = e^{(-3.012 - 0.0148x + 0.0402y - 0.361z)}$$

(para respondedores a ACC)

Donde  $x=PAPm$ ;  $y=PADm$ ;  $y=IC$

**French National Registry**

$$P(t; x, y, z) = [H(t)]^{A(x,y,z)} = \exp(-0.02 + 0.28t) \exp(-0.004x + 0.98y + 0.28z)$$

Donde  $A(x,y,z)$  es una función obtenida a partir de un modelo de Cox donde  $x=PM6M$ ;  $y=1$  (mujer)/0(hombre);  $y=IC$ .

**Fórmulas de predicción aplicables a esclerodermia****COCHIN (Índice de prevención de riesgo de HP)**

$$IPR = 0,0001107 (\text{edad}) + 0,0207818 (150-CVF) + 0,04905 (100-DLco/VA)$$

( $IPR \geq 2,73$  confiere un riesgo de HP 35 veces mayor en 3 años)

**Schreiber (predicción de PAPm)**

$$PAPm = 136 - SpO_2 - 0,25 \times DLco \%$$

$t$ =tiempo (años); ACC=antagonistas canales Ca; PAPm= presión arterial pulmonar media; PADm=presión media e aurícula derecha; IC=índice cardíaco; PM6=prueba de marcha en 6 minutos; CVF= capacidad vital forzada; DLco=difusión de CO; VA=ventilación alveolar

**Puntuación de riesgo de HAP (REVEAL)**

Subgrupo de HAP	Conectivopatía	PortoPulmon	Familiar	
	+1	+2	+2	
Demografía Comorbilidad	Insuficiencia renal		Varón > 50 años	
	+1		+2	
Clase funcional	I	III	IV	
	-2	+1	+2	
Signos vitales	PAS>110mm Hg		Frecuencia.C>92 s/m	
	+1		+1	
PM6M	≥440 m		≤165 m	
	-1		+1	
BNP	<50 pg		>180 pg	
	-2		+1	
Ecocardiog.	Derrame pericárdico			
	+1			
Funcion Pulmonar	DLco≥80%		DLco≤32%	
	-1		+1	
Cateterismo cardíaco derecho	PADm>20 mmHg		RVP >32 UW	
	+1		+2	
SUMA				
+				6
<b>PUNTUACIÓN DE RIESGO=</b>				

La supervivencia desciende bruscamente con puntuación de 10. Necesidad de tratamiento intensivo (prostaciclina o trasplante) al acercarse a 8

**Figura 1 – Fórmulas para el cálculo de riesgo, supervivencia y gravedad en hipertensión pulmonar.**

más, a partir del registro REVEAL se ha desarrollado una herramienta para calcular el riesgo, al inicio del diagnóstico y seriadamente, que es de gran utilidad para adaptar el tratamiento (figura 1). La tabla 1 recoge los parámetros que permiten considerar a un paciente en situación estable y satisfactoria (columna de la izquierda), inestable e insatisfactoria (columna de la derecha) o estable pero insatisfactoria (situación mixta). Las 2 últimas indican la necesidad de intensificar el tratamiento.

**Avances en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar<sup>5</sup>**

Las vías de actuación principales en el tratamiento de la HAP son la de los prostanoideos, la de los antagonistas de receptores de endotelina (ARE) y la del NO.

La introducción del *epoprostenol* (EPP) intravenoso, análogo de la prostaciclina, supuso un avance radical en el

**Tabla 1 – Parámetros para considerar la situación de un paciente**

Mejor pronóstico	Determinantes del pronóstico	Peor pronóstico
No	Evidencia clínica de insuficiencia cardíaca derecha	Sí
Estabilidad	Ritmo de progresión de los síntomas	Rápido
No	Síncope	Sí
> 510 m	Recorrido (marcha 6 min)	< 300 m
I-II	Clase funcional (OMS)	IV
Consumo pico O <sub>2</sub> > 15 ml/min/kg	Prueba de ejercicio cardiopulmonar	Consumo pico O <sub>2</sub> < 12 ml/min/kg
Normal o casi normal	Concentración plasmática BNP/NT-proBNP	Muy elevadas y en aumento
No derrame pericárdico	Ecocardiografía	Derrame pericárdico
TAPSE > 2 cm		TAPSE < 1,5 cm
PAD < 8 mmHg	Hemodinámica pulmonar	PAD > 12 mmHg
IC ≥ 2,5 l min <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup>		IC ≤ 2 l min <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup>

De Barberá et al. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. Rev Esp Cardiol. 2008;61:170-84.

tratamiento de la HAP. Otros prostanoides, como el *treprostinil* (TPT), subcutáneo, o el *iloprost* (IP), inhalado, permitieron obviar problemas inherentes a la administración intravenosa. No obstante, el EPP es el tratamiento de elección en CF IV. El *selexipag*, análogo oral de la prostaciclina y agonista oral del receptor de prostaglandina I<sub>2</sub> (IPr), es altamente selectivo, lo que puede reducir efectos adversos al no activar receptores como EP<sub>3</sub>, cuyo efecto es la vasoconstricción arterial pulmonar, que sí son activados por otros prostanoides. De eficacia comprobada en fase II, hay 2 ensayos clínicos controlados (ECC) en marcha.

Actualmente se utilizan 2 ARE: el *bosentán* y el *ambrisentán* (tras la retirada del *sixtasentán*, por hepatotoxicidad). El *macitentan*, un nuevo ARE, se diferencia de los precedentes por su distribución tisular (mejor penetración por lipofilia), por su mayor capacidad de unión al receptor y por producir menores interacciones medicamentosas, lo que se traduce en dosis reducidas y mejor tolerancia. Hay un ECC en fase III en curso.

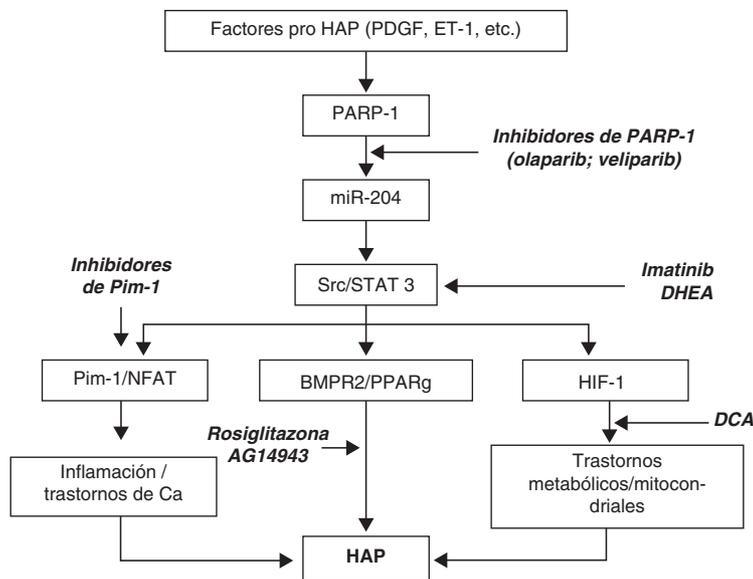
Los inhibidores de fosfodiesterasa-5 (IPD5) incrementan la concentración de guanosinmonofosfato cíclico (GMPc; dependiendo este de la producción de NO, estimulante a su vez de guanosinciclasa [sGC] que activa su síntesis) bloqueando su transformación en GMP. El *sildenafil* y el *tadalafil* son sus principales representantes. El *riociguat* estimula también la síntesis de sGC dependiente de NO pero, además, activa directamente dicha síntesis, lo que permite, a diferencia de los IPD5, incrementar el GMPc en situaciones de subproducción de NO.

Diferentes guías establecen la posibilidad de tratamiento combinado en casos de resistencia a monoterapia, pero últimamente se plantean estrategias más intensas. Algunos ensayos clínicos en marcha (AMBITION) valoran el resultado de tratamiento inicial combinado versus monoterapia. En el estudio EARLY se comprobó una evolución más favorable cuando se inicia el tratamiento en pacientes poco evolucionados (CF II). Kovacs, en HAP-ES, recomienda introducirlo

en fases aún más precoces: HAP *borderline* (PAPm normal en reposo, con PAPm-Ef > 30 mmHg). Comprueban una evolución más favorable que en controles. Para el otro extremo del espectro de la enfermedad, HP en fases avanzadas en formas de especial mal pronóstico (ES, HAPH), se aconseja hacer «algo más» que lo que recomiendan las guías. Kemp sugiere que, en pacientes en CF III-IV, cuya situación basal es especialmente grave, iniciar de novo tratamiento combinado, con EPP + bosentán, es más eficaz que la monoterapia con EPP. En 23 pacientes con mal pronóstico basal (16 en CF III y 7 en CF IV), tratados con dicha combinación, su evolución a los 4 meses fue más favorable que la de controles en monoterapia. Sitbon y Simonneau observan que pacientes especialmente graves (incluso en CF III pero con criterios de gravedad) deben someterse, en primera línea, a tratamientos combinados (doble o triple terapia incluyendo EPP).

Se están desarrollando nuevas vías de tratamiento (la mayoría en fase experimental) que actúan paralelamente sobre procesos implicados en el desarrollo de HAP distintos de las vías mencionadas. El *imatinib*, inhibidor de receptores de PDGF y cKit, es un agente antiproliferativo que se ha comprobado eficaz en ensayos clínicos en fase II; está en marcha otro ensayo clínico en fase III. Diferentes factores con acción pro-HAP (endotelina, angiotensina, PDGF, citoquinas, etc.) actúan sobre una cadena de moléculas constituidas por PARP-1, miR-2001 y Src/STAT3 que modulan la actividad de: a) Pim-1/NFAT; b) BMPR2/PPAR, y c) HIF1. El efecto de estas 3 acciones potencia el desarrollo de HAP. En la *figura 2* (modificada de Bonnet y, a su vez, de Paulin et al.) se esquematizan posibles nuevas dianas en el tratamiento de la HAP.

La HAP representa el 4% de causas de trasplante pulmonar o cardiopulmonar (indicado en pacientes refractarios). La supervivencia a los 5 años es del 47%. La progresiva mejoría en la supervivencia lograda tanto con tratamiento médico como con el avance de las técnicas quirúrgicas obliga a una



Modificado de Paulin, J Mol Med (2011) 89:1089-1101

PDGF= factor de crecimiento derivado de plaquetas; ET=endotelina; PARP=poli-ADP-ribosa polimerasa; miR=sitio de integración de provirus(Moloney); Src= oncogén relacionado con el virus del sarcoma de Roux; STAT= transductor de señal y activador de transcripción; Pim=sitio de integración para virus Moloney; NFAT=factor nuclear de células T activadas; PPARg= receptor activado por proliferación de peroxisoma; HIF=factor inducible por hipoxia; DHEA= dehidroepiandrosterona; DCA=dicloacetato

**Figura 2 – Posibles nuevas dianas en el tratamiento de la HAP.**

cuidadosa valoración para pronunciarse por una u otra variante de tratamiento.

---

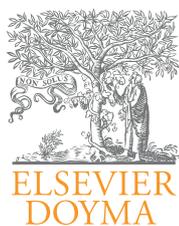
### **Conflicto de intereses**

Los autores no tienen conflictos de intereses en relación con este artículo.

### **BIBLIOGRAFÍA**

---

1. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S43-54.
2. Lang IM, Benza R. Pulmonary hypertension: chapters of innovation and tribulation. *Europ Heart J.* 2012;33:961-8.
3. Hammerstingl C, Schueler R, Bors L, et al. Diagnostic value of echocardiography in the diagnosis of pulmonary hypertension. *PLoS ONE.* 2012;7:e38519.
4. Sánchez Román J, Castillo Palma MJ, García Hernández FJ. Marcadores biológicos. Utilidad para el control del paciente con hipertensión pulmonar. *Arch Bronconeumol.* 2011;47 Supl 7:21-5.
5. Yao A. Recent advances and future perspectives in therapeutic strategies for pulmonary arterial hypertension. *J Cardiol.* 2012;60:344-9.



# Cardiocre

[www.elsevier.es/cardiocre](http://www.elsevier.es/cardiocre)



## Preguntas y respuestas

# Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

## Chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Remedios Otero Candellera\*, Luis Jara Palomares y Teresa Elías Hernández

Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Hospital Universitario Virgen del Rocío-IBIS, CIBERES, Sevilla, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de enero de 2013

Aceptado el 27 de enero de 2013

On-line el 19 de marzo de 2013

### Definición y concepto de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

La hipertensión pulmonar (HP) es un estado fisiopatológico presente en diferentes situaciones clínicas, definido por presión media en arteria pulmonar (PAPm) > 25 mmHg en reposo. La HP se clasifica en 5 grupos, y cada uno comparte características clínicas y fisiopatológicas comunes y un comportamiento similar en el tratamiento. La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC) se caracteriza por la organización de material trombótico dentro de las arterias pulmonares, que conlleva una elevación de la resistencia vascular pulmonar (RVP), insuficiencia cardíaca derecha y muerte, si no es tratada<sup>1</sup>.

La falta de correlación entre la proporción de arterias pulmonares obliteradas y las cifras de HP sugiere que una teoría exclusivamente mecánica podría ser demasiado simplista. El tromboembolismo pulmonar agudo (TEP) podría ser el episodio inicial, pero la progresión de la enfermedad resultaría del remodelado vascular progresivo de los pequeños vasos. Es posible que la trombosis arterial pulmonar no resuelta sea un

factor decisivo para que células endoteliales vasculares inicien su transición mesenquimal.

### Incidencia de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Esta grave enfermedad puede afectar a más de 4.000 pacientes por año en los países europeos. La HPTC fue la segunda causa de HP tras las del grupo 1 y 1' en el reciente registro ASPIRE<sup>2</sup>. La perspectiva de la incidencia de la HPTC puede ser diferente desde un centro o consulta de referencia de HP con respecto a una consulta de seguimiento de enfermedad tromboembólica (ETV). La incidencia de HPTC posiblemente se sitúe alrededor del 4% tras 2 años de un TEP.

Desde un centro de referencia de HP, la etiología tromboembólica crónica está dentro de las más frecuentes, aunque hay un importante número de pacientes, entre el 23 y el 63%, en los cuales el episodio de TEP que originó la situación de HP pasó inadvertido. Según los datos de ASPIRE, el 83% de pacientes con HPTC intervenidos habían sobrevivido a los 3 años, cifra superior y con diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) con respecto a

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [rotero@separ.es](mailto:rotero@separ.es) (R. Otero Candellera).

1889-898X/\$ – see front matter © 2013 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2013.01.008>

**Tabla 1 – Proceso diagnóstico de la hipertensión pulmonar**

Fase	Exploraciones
Sospecha	Síntomas, examen físico, radiografía de tórax, electrocardiograma
Detección	ETT
Identificación de clase y tipo	ETT (valvulopatía o cardiopatía izquierda, cardiopatías congénitas) ETT con suero salino agitado (cortocircuito intra o extracardíaco) Examen funcional respiratorio: espirometría forzada, volúmenes pulmonares estáticos, capacidad de difusión de monóxido de carbono y gasometría arterial Gammagrafía pulmonar de ventilación y perfusión Analítica general y determinación de: Función tiroidea Función hepática Cribado de autoinmunidad: anticuerpos antinucleares, anti-ADN, anticentrómero, anticardiolipina y anti-U1-RNP Serología del VIH, virus de la hepatitis B y C Opcionales: TC de tórax de alta resolución Angio-TC helicoidal de tórax Ecografía abdominal Estudio del sueño Arteriografía pulmonar selectiva si HPTC Ecocardiograma transesofágico
Evaluación y diagnóstico	Diagnóstico hemodinámico: Estudio hemodinámico Prueba vasodilatadora aguda Capacidad de ejercicio: Prueba de la marcha de 6 min Prueba de esfuerzo cardiopulmonar (opcional)

ETT: ecocardiograma transtorácico; HPTC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; TC: tomografía computarizada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.  
Modificada de Rev Esp Cardiol. 2008;61:170-84.

pacientes que no pudieron operarse por comorbilidades o por inaccesibilidad de las lesiones. La mortalidad en pacientes con lesiones inaccesibles y no intervenidos no fue diferente a la HP idiopática, que según clásicos trabajos es tan alta como del 90% a los 3 años cuando la PAPm es superior a 50 mmHg.

### Proceso diagnóstico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

La identificación de pacientes con HPTC tiene gran trascendencia, ya que es el único subtipo clínico, dentro del conjunto sindrómico de la HP, que puede ser tratada y curada quirúrgicamente mediante endarterectomía pulmonar.

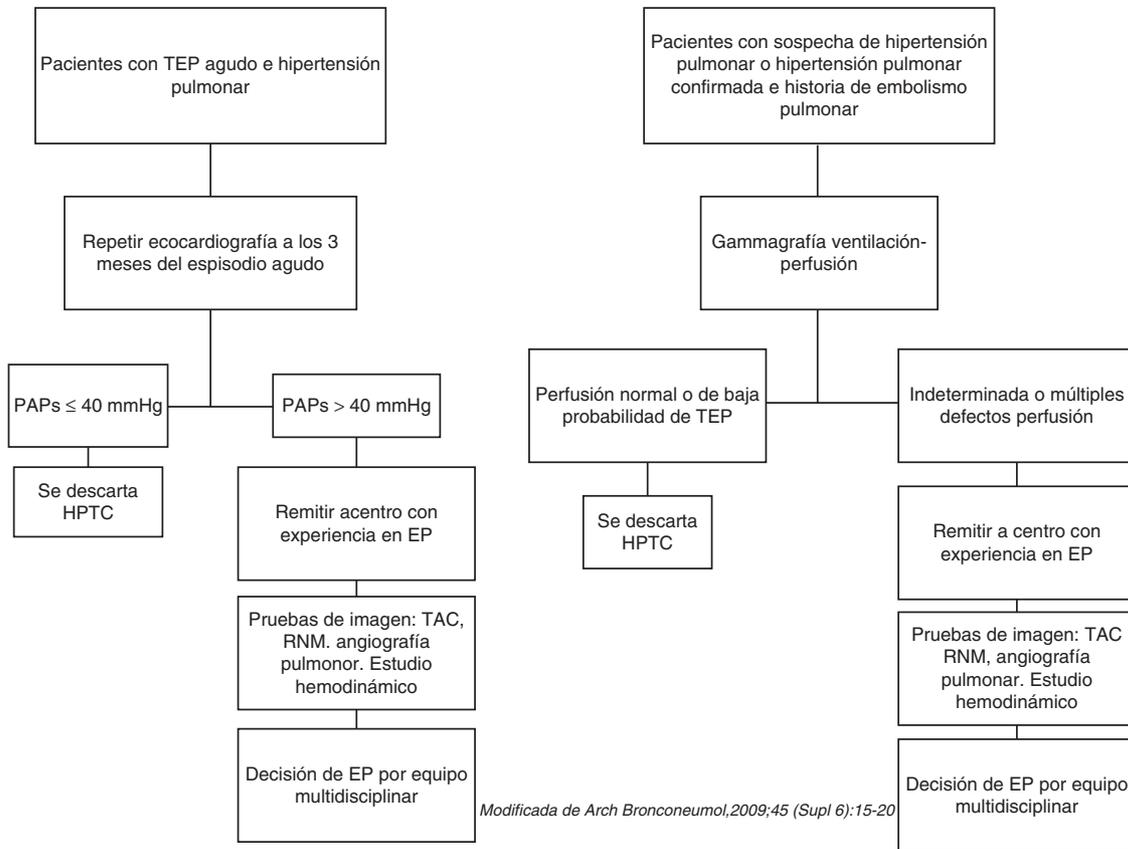
El diagnóstico de cualquier tipo de HP es un proceso gradual dirigido a su identificación, clasificación y evaluación (tabla 1). La herramienta fundamental para la detección de la HP es la ecocardiografía transtorácica (ETT), que debe practicarse siempre que sea sospechada. La ETT permite estimar la presión sistólica arterial pulmonar (PSAP) a partir de la velocidad de regurgitación de la tricúspide y proporciona información sobre posibles causas cardíacas de la HP. Se considera que puede haber una HP cuando la velocidad de regurgitación tricúspidea es mayor de  $2,8 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$ , que equivale aproximadamente a una PSAP superior a 36 mmHg.

La ETT permite detectar una posible HP, pero nunca establecer su diagnóstico, que solo es posible mediante el estudio hemodinámico pulmonar con cateterismo cardíaco derecho.

En pacientes con riesgo elevado de HPTC, como los que sufrieron TEP que cursó de forma aguda con HP, se debe realizar ecocardiografía de seguimiento hasta la normalización de los parámetros ecocardiográficos (fig. 1). También deben ser sometidos a ETT los pacientes con antecedentes de ETV y aparición de disnea en su seguimiento.

En los pacientes en los que se detecte una HP se debe realizar gammagrafía de ventilación-perfusión, puesto que una prueba con perfusión normal o de baja probabilidad de TEP excluye la HPTC y porque las cifras de incidencia muestran que los casos de HPTC no proceden siempre de pacientes con antecedentes de TEP documentados (fig. 1). La presencia de defectos en la gammagrafía de perfusión pulmonar no coincidentes con defectos en la ventilación o con hallazgos característicos en la angio-TC pulmonar, tales como patrón de perfusión en mosaico, dilatación en arterias pulmonares proximales y cámaras cardíacas derechas y presencia de estenosis vasculares u obstrucción, identifica el proceso como HPTC.

La evaluación diagnóstica de la HPTC se completa con el estudio hemodinámico pulmonar, la evaluación de la capacidad de ejercicio y exámenes radiológicos encaminados a determinar la localización y la extensión de las lesiones. El estudio hemodinámico pulmonar mediante cateterismo cardíaco derecho es el examen de referencia para el diagnóstico de HP. Presiones pulmonares medias  $\geq 25 \text{ mmHg}$ , presiones capilares  $\leq 15 \text{ mmHg}$  y  $\text{RVP} > 2 \text{ Wood}$  confirman el diagnóstico de HPTC en pacientes con obstrucciones trombóticas en arterias pulmonares organizadas y crónicas. La medición de las RVP tanto en el diagnóstico como tras cirugía se correlaciona



**Figura 1 – Algoritmos diagnósticos de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC).**

con la mortalidad intrahospitalaria y hasta un año tras la endarterectomía pulmonar.

La evaluación del paciente se completa con la valoración de la gravedad del proceso teniendo en cuenta la clase funcional, la tolerancia al esfuerzo y la determinación de biomarcadores como los péptidos natriuréticos (BNP).

Para determinar la accesibilidad de referencia es la angiografía pulmonar. Muchos centros también utilizan la angiografía por tomografía computarizada helicoidal en equipos de última generación (angio-TC) y la resonancia nuclear magnética (RNM). La RNM se está incrementando en la HPTC, y a las ventajas de no exponer al paciente a radiaciones ionizantes, ni utilizar contrastes nefrotóxicos, se añade que aporta información tanto anatómica como funcional, ya sea cardíaca o de la circulación pulmonar.

Los pacientes con hallazgos compatibles con HPTC deben ser evaluados en centros de referencia en HP y, en última instancia, referidos a centros con experiencia en endarterectomía pulmonar, donde un equipo multidisciplinar debe establecer la indicación de esta intervención.

### **Factores de riesgo para la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica**

Los factores de riesgo para que episodios de TEP desarrollen HPTC no se conocen totalmente. Algunos pacientes

pueden estar condicionados genéticamente para desarrollar la HPTC, y solo se han descrito algunas mutaciones del fibrinógeno y un aumento de la frecuencia de polimorfismos de los antígenos leucocitarios humanos. En los pacientes con HPTC, los defectos hereditarios de la coagulación no son más prevalentes que en los controles, con la excepción del factor VIII y de los anticuerpos antifosfolípidos<sup>3</sup>. Características del TEP agudo se han asociado a su progresión a HPTC; entre ellas, TEP idiopático, defectos de perfusión grandes, TEP masivo y recurrente, o HP persistente a las 5 semanas del TEP. Se han descrito factores clínicos que aumentan el riesgo de HPTC, como la esplenectomía, las derivaciones ventriculares o las enfermedades inflamatorias crónicas. La terapia tiroidea sustitutiva y el cáncer han emergido como nuevos predictores de HPTC. La identificación de nuevos factores proporcionará claves sobre mecanismos de enfermedad y facilitará el diagnóstico precoz y el tratamiento más efectivo.

### **Tratamiento quirúrgico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica**

La endarterectomía pulmonar es el tratamiento de elección, y puede ser curativo. Consiste en una verdadera endarterectomía a través de esternotomía media, en circulación extracorpórea y períodos de paro circulatorio bajo hipotermia.

La indicación de cirugía en la HPTC se establecería cuando se realice su diagnóstico, antes del desarrollo de arteriopatía en territorios no obstruidos e HPTC severa. Los determinantes de operabilidad incluyen la habilidad del equipo quirúrgico y su experiencia. La HPTC se ha clasificado en 4 categorías quirúrgicas basadas en las muestras extraídas de la endarterectomía pulmonar: las lesiones del tipo 1 y 2 ocurren en las arterias lobares y segmentarias proximales, respectivamente; las de tipo 3 afectan a arterias segmentarias más distales. Las lesiones de tipo 4 se refieren a vasculopatía distal; se asocian a engrosamiento de la íntima proximal más que a una lesión oclusiva tratable mediante endarterectomía, y son lesiones muy superponibles a las encontradas en la HP idiopática. Los pacientes de este grupo a menudo tienen HP postoperatoria persistente causada por enfermedad de pequeño vaso.

La mortalidad de la endarterectomía pulmonar es del 4-10%, y la principal causa de muerte postoperatoria es la persistencia de altas presiones pulmonares y RVP, seguida del edema de reperfusión, que requiere prolongación de la ventilación mecánica, vasodilatadores pulmonares y soporte respiratorio extracorpóreo. A largo plazo, el 75% de los pacientes sometidos a endarterectomía pulmonar presentan resultados funcionales buenos y la mitad recuperan una tolerancia al ejercicio correcta. El trasplante pulmonar es una alternativa para los pacientes sin opción de endarterectomía pulmonar, aunque con peores resultados y mayor mortalidad.

### Tratamiento farmacológico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Los pacientes con obstrucción distal en el árbol pulmonar y los pacientes con HP residual tras la cirugía presentan un deterioro clínico y hemodinámico por la progresión de la vasculopatía pulmonar en las arteriolas de pequeño calibre. El tratamiento con diuréticos, anticoagulantes y oxigenoterapia es poco eficaz.

La similitud histológica de la vasculopatía de pequeño vaso encontrada en la HPTC con la de otras formas de HP sostiene el uso de fármacos habitualmente empleados en HP, aunque no se han logrado resultados clínicos similares.

El único estudio doble ciego, aleatorizado y controlado fue el BENEFIT, que estudió el efecto del bosentán en pacientes con HPTC no quirúrgicos o con HP residual tras la cirugía, medida al menos 6 meses tras la endarterectomía<sup>4</sup>. El estudio demostró mejoría de la capacidad funcional, disminución significativa de la RVP y de los valores de NT-proBNP en pacientes tratados con bosentán. Sin embargo, no se modificó significativamente la distancia recorrida en el test de 6 min. Para explicar estos resultados se ha postulado que los pacientes con HPTC son, en general, mayores, y por lo que el desentrenamiento funcional suele ser superior y que la corta duración del estudio fue corta.

No obstante, la investigación farmacológica en esta área es muy intensa y las perspectivas son muy prometedoras, con nuevos fármacos tipo potenciador de la guanilciclase (Riociguat) según las recientes comunicaciones científicas (Chest. 2012;142:1023A-1023A. doi:10.1378/chest.1462924).

### Tabla 2 – Indicaciones para la derivación a una unidad de referencia en hipertensión pulmonar

Pacientes con sospecha de HAP o HP de origen multifactorial (grupo 5) que cumple los siguientes hallazgos en el ecocardiograma  
VRT > 3,4 m/s

VRT 2,9-3,4 m/s y síntomas sospechosos de HP, enfermedades asociadas o factores de riesgo

VRT ≤ 2, m/s, pero con alteraciones ecocardiográficas compatibles con HP y síntomas de HP, enfermedades asociadas o factores de riesgo

Pacientes con sospecha de HPTC (centro con experiencia en endarterectomía pulmonar)

Ecocardiograma con VRT ≥ 2,9 m/s o alteraciones compatibles con HP

Defectos de perfusión en gammagrafía pulmonar presentes tras más de 3 meses de tratamiento anticoagulante

Lesiones tromboticas en arterias pulmonares presentes tras más de 3 meses de tratamiento anticoagulante

Pacientes con cardiopatía izquierda o enfermedad respiratoria y sospecha de HP desproporcionada

VRT > 3,4 m/s

Síntomas no explicables por la enfermedad de base

HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; HPTC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; VRT: velocidad de regurgitación tricuspídea.

Modificada de Rev Esp Cardiol. 2008;61:170-84.

### Organización asistencial: unidades de referencia en hipertensión pulmonar

La necesidad de las unidades de referencia en HP está fundamentada porque en la asistencia a los pacientes intervienen distintas especialidades y porque algunos de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos empleados tienen una complejidad elevada y requieren experiencia en su ejecución. La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, junto con la Sociedad Española de Cardiología, en un documento de consenso nacional<sup>5</sup> han efectuado recomendaciones sobre las unidades de referencia en HP.

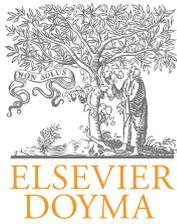
Si tras los exámenes iniciales se cree que el paciente puede padecer HP, se debe derivar a una unidad de referencia (tabla 2). Es importante establecer unos plazos breves para completar el estudio diagnóstico e iniciar el tratamiento, ya que los pacientes pueden deteriorarse rápidamente. En determinadas circunstancias, los pacientes con HP requieren procedimientos altamente especializados que no forman parte de las atribuciones propias de las unidades de referencia, como en la HPTC con la realización de la endarterectomía pulmonar.

Las unidades de referencia actuarían de forma coordinada con protocolos de derivación preestablecidos con las unidades subspecializadas.

### BIBLIOGRAFÍA

- Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2009;34:1219-63.

2. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. ASPIRE registry: Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *Eur Respir J.* 2012;39:945-55.
3. Kim NH, Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2012;21:27-31.
4. Jaïs X, d'Armini AM, Jansa P, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:2127-34.
5. Barberà JA, Escribano P, Morales P, et al. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. Documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica y la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:170-84.



## Preguntas y respuestas

# ¿Cuál es el papel de la cirugía en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica? Endarterectomía pulmonar

## What is the role of surgery in thromboembolic pulmonary hypertension? Pulmonary endarterectomy

Carlos Porrás<sup>a,b</sup> y Hans-Joachim Schäfers<sup>b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Cirugía Cardíaca, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, España

<sup>b</sup> Área del Corazón, Hospital Xánit Internacional (Instituto Cardiotecnológico Andaluz), Málaga, España

<sup>c</sup> Thoracic and Cardiovascular Surgery, Saarland University Medical Center, Homburg, Alemania

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de febrero de 2013

Aceptado el 6 de febrero de 2013

On-line el 17 de marzo de 2013

### Introducción

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC) es una complicación tardía del embolismo pulmonar agudo. En la mayoría de los casos el trombo intrapulmonar se degrada a lo largo de varias semanas y las resistencias vasculares se normalizan. En el 1 al 4% de los pacientes el material trombótico permanece en las arterias pulmonares implicadas y aparece en los meses siguientes un tejido cicatricial que obstruye buena parte del lecho arterial. A menudo más del 50% de los vasos pulmonares están involucrados. Inicialmente los pacientes están oligo o asintomáticos y las presiones arteriales pulmonares son casi normales. No obstante, la hiperperfusión de las arterias pulmonares no afectadas inicialmente provocará la aparición de un proceso de remodelado vascular de los últimos vasos, con el consiguiente incremento de las resistencias vasculares<sup>1</sup>. Las consecuencias típicas son la

hipertensión pulmonar progresiva y la insuficiencia cardíaca derecha.

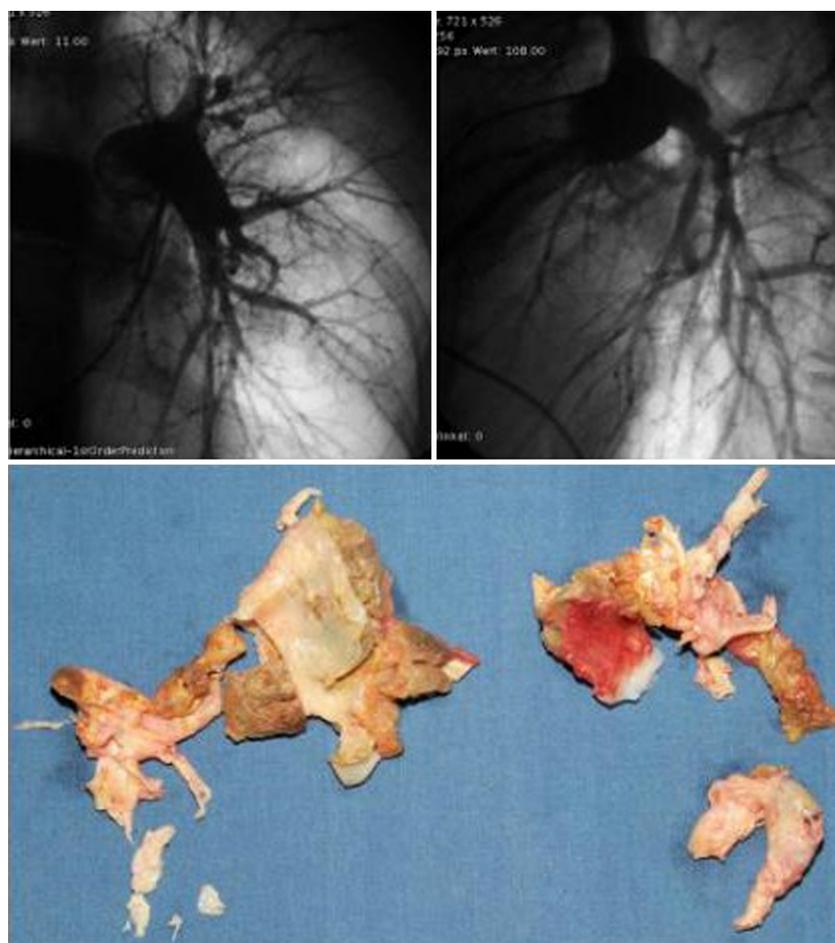
No están claros todos los aspectos de la patogénesis. Actualmente se acepta que el factor de riesgo más importante es padecer algún tipo de trombofilia. Otros factores son estar esplenectomizado, ser portador de un shunt ventriculoatrial (para el tratamiento de la hidrocefalia) o padecer enfermedades inflamatorias crónicas, incluidas las del tracto intestinal. Los criterios diagnósticos de HPTC incluyen la presencia de hipertensión arterial pulmonar con presión media superior a 25 mmHg, en presencia de material trombótico organizado en las arterias pulmonares y después de un mínimo de 3 meses de tratamiento anticoagulante<sup>2</sup>. El pronóstico depende de la severidad de la hipertensión pulmonar y de la capacidad de adaptación del ventrículo derecho con una presión pulmonar media superior a 30 mmHg la supervivencia a 5 años será del 50%; estos pacientes prácticamente siempre están sintomáticos, en grado funcional II o III de la NYHA. Si

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [hans.schafers@institutocardiologico.com](mailto:hans.schafers@institutocardiologico.com) (H.-J. Schäfers).

1889-898X/\$ – see front matter © 2013 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2013.02.002>



**Figura 1 – Angiografía pulmonar en 2 proyecciones. Se aprecian los cambios habituales: arterias pulmonares centrales agrandadas, estenosis y oclusiones vasculares, relleno tardío. Típicas muestras de endarterectomía. El tejido cicatricial habitualmente se puede reseca de ambos pulmones; la cantidad de trombo crónico extirpado es variable. Paciente de 43 años con HPTC severa. La cirugía consiguió una marcada mejoría del mismo (NYHA grado 3 preoperatoriamente, RVP 985 dinas  $\times$  s  $\times$  cm<sup>-5</sup>, postoperatoriamente NYHA grado 1, RVP 144 dinas  $\times$  s  $\times$  cm<sup>-5</sup>).**

la presión pulmonar supera los 50 mmHg, la supervivencia a los 5 años se reduce al 10-20%.

## Diagnóstico

El principal síntoma es la disnea de esfuerzo progresiva, y en ocasiones se diagnostica a los pacientes de asma o de otras enfermedades pulmonares. La ecocardiografía muestra los cambios típicos de hipertensión pulmonar. El ventrículo derecho se dilata y aumenta la presión sistólica del ventrículo derecho. Para definir la etiología de la hipertensión pulmonar hacen falta más estudios.

La gammagrafía de ventilación/perfusión es un buen método de cribado, y habitualmente se encuentran varios defectos segmentarios. Esta técnica suele infraestimar la severidad de la enfermedad en la mayoría de los pacientes, y por lo tanto solo ofrece un resultado «cualitativo»; una gammagrafía positiva indica la más que probable existencia de una HPTC pero no proporciona información cuantitativa.

La tomografía computarizada (TC) con contraste es la siguiente exploración en utilidad. Hay que ser cuidadoso al sincronizar la administración del contraste y la adquisición de datos; las imágenes tendrán buena calidad si aún se ve contraste en las venas pulmonares principales y la densidad del contraste es mayor en la arteria pulmonar que en la aorta.

Las imágenes del parénquima tienen un patrón típico de perfusión en mosaico, y pueden verse trombos intravasculares o defectos en telaraña en las arterias lobares o en las segmentarias<sup>3</sup>. En el 20-30% de los casos se ven defectos de relleno solo en un segmento pulmonar. El diagnóstico es sencillo cuando la radiología muestra oclusiones vasculares. La presencia de arterias bronquiales dilatadas apoya el diagnóstico. Nunca se debería contraindicar la cirugía basándose exclusivamente en las imágenes TC. Si la gammagrafía de ventilación/perfusión es sugestiva de HPTC, el paciente debería ser remitido a un centro especializado<sup>2</sup>.

La arteriografía pulmonar siendo el patrón oro para sentar la indicación o contraindicación quirúrgica. Debe ser selectiva e incluir 2 proyecciones. La oclusión de ramas lobares o segmentarias (fig. 1) es típica de la HPTC, así como la

presencia de membranas o estenosis. En ocasiones lo único apreciable es un retardo en el flujo de contraste en un área pulmonar<sup>4</sup>.

El diagnóstico definitivo de la HPTC y la decisión sobre un eventual tratamiento quirúrgico se apoya en un análisis cuidadoso de la gammagrafía, la TC, el cateterismo derecho y la arteriografía. De entre todos los métodos diagnósticos, la arteriografía resulta el mayor predictor del resultado postoperatorio<sup>4</sup>.

## Indicación quirúrgica

La endarterectomía pulmonar es el único tratamiento potencialmente curativo de la HPTC, y por tanto debería realizarse siempre que fuera posible. Por ello, ningún paciente debería etiquetarse de inoperable hasta ser valorado por un cirujano con experiencia en este procedimiento. Podemos considerar expertos cirujanos o centros expertos si intervienen al menos a 20 pacientes al año con una mortalidad inferior al 10%<sup>2</sup>.

Los candidatos quirúrgicos suelen tener una presión pulmonar media superior a 30 mmHg o resistencias vasculares pulmonares superiores a  $300 \text{ dinas} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$  y sintomatología de fracaso cardiaco grado 2 o 3 de la NYHA. En ocasiones se indica cirugía en pacientes sintomáticos con cambios angiográficos típicos y con hipertensión pulmonar en reposo tan solo leve. Se requiere juzgar muy cuidadosamente la relación entre la extensión de los cambios angiográficos y el grado de hipertensión pulmonar; también debe tenerse en cuenta la abordabilidad del tejido cicatricial, siendo abordables lesiones muy distales si su extensión más proximal llega al comienzo de las arterias segmentarias. La cirugía solo es posible si existe una organización completa del material trombótico en tejido cicatricial; por eso, tras un episodio de embolismo pulmonar agudo el paciente debería estar al menos 3 o 4 meses anticoagulado antes de que se plantee la intervención.

## Cirugía vs tratamiento médico

En el tratamiento de la HPTC se han empleado diversos medicamentos específicos para la hipertensión pulmonar, habiéndose podido encontrar un efecto beneficioso en algunos pacientes con el uso de prostanoles, de antagonistas de los receptores de endotelina y de inhibidores de la PDE-5<sup>5</sup>. Este efecto beneficioso no se consigue en todos los pacientes, y su duración es imprecisa. Hasta ahora solo existe un estudio placebo vs control<sup>6</sup>; empleando un tratamiento de 16 semanas con bosentán solo se consiguió una mejoría hemodinámica discreta y sin mejoría clínica significativa. Hay un consenso generalizado en el sentido de que el empleo indiscriminado del tratamiento médico conlleva el riesgo de retrasar el envío de los pacientes a un centro especializado, con lo que solo se interviene a pacientes con un deterioro clínico significativo, con el consiguiente incremento del riesgo operatorio.

## Tratamiento quirúrgico

La endarterectomía pulmonar se realiza mediante esternotomía media. Requiere un campo sin sangre, y la mejor manera de conseguirlo en estos pacientes, en los que el flujo colateral a través de las arterias bronquiales está marcadamente incrementado, es la parada circulatoria bajo hipotermia profunda. Empleando la técnica convencional (temperatura nasofaríngea de 20°C) se pueden utilizar tiempos de parada de 35 min sin complicaciones neurológicas ni déficits neurocognitivos<sup>7</sup>.

Bajo circulación extracorpórea, el paciente es enfriado y la circulación, interrumpida. Las arterias pulmonares se abren en su trayecto intrapericárdico. La luz arterial es inspeccionada cuidadosamente con un bisturí un plano de disección entre la zona de transición entre el endotelio pulmonar normal y la cicatriz. Este plano de disección se sigue con disección roma hacia las arterias lobares y segmentarias. Hay que tener cuidado de no perforar la pared, lo que podría provocar una hemoptisis fatal, pero la disección debe ser lo suficientemente agresiva como para eliminar la mayor parte del tejido cicatricial (fig. 1).

Al salir de circulación extracorpórea se deben tener en cuenta las peculiaridades fisiológicas de la enfermedad. Los pacientes aún tienen un desequilibrio significativo entre ventilación y perfusión, con grandes áreas de espacio muerto; es frecuente que inicialmente persista una hipertensión residual, lo que requiere tratamiento específico, preferentemente con iloprost inhalado. A menudo aparece también una vasodilatación periférica marcada que debe tratarse con vasoconstrictores.

Las mismas pautas deben respetarse durante el manejo en cuidados intensivos. Limitar las presiones pulmonares medias a menos de 30 mmHg minimiza la incidencia de hemoptisis y lesiones postperfusión, las 2 complicaciones más temibles tras esta intervención. La anticoagulación se reinicia en las primeras 12 h del postoperatorio.

## Resultados de la endarterectomía

La mortalidad hospitalaria depende de la distribución de la enfermedad, de la severidad de la hipertensión pulmonar, del grado de fracaso cardiaco y de la extensión de la «desobliteración» quirúrgica. En pacientes en grado 3 de la NYHA y con resistencias vasculares pulmonares menores de  $900 \text{ dinas} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$  se puede esperar una mortalidad operatoria del 5%. En pacientes en grado 4 y con una hipertensión más severa, la mortalidad oscila alrededor del 20%.

En nuestra experiencia con 401 pacientes consecutivos con una media de resistencias vasculares pulmonares de  $868 \pm 450 \text{ dinas} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$  la mortalidad hospitalaria es del 8,6%.

Las complicaciones más importantes son la hemoptisis y el edema de reperfusión, que aparecen en el 10% de los casos pero que se pueden evitar en gran medida con un manejo muy cuidadoso en cuidados intensivos. La retrombosis de los

lechos pulmonares tratados es rara; nosotros solo la hemos visto en asociación con una trombopenia inducida por heparina tipo 2 previamente no diagnosticada.

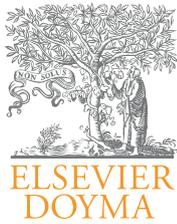
El beneficio hemodinámico de la cirugía es impresionante. Las resistencias pulmonares se normalizan en las primeras 48 h en más del 50% de los pacientes, y el beneficio es marcado entre el 80 y el 90% de los casos. Tan solo una semana tras la intervención los pacientes notan mejoría con respecto a su capacidad de esfuerzo preoperatoria. Únicamente el 20% de los pacientes seguirán con algún grado de hipertensión pulmonar y de limitación clínica, en ocasiones debido a la coexistencia de comorbilidad (p. ej., EPOC) o a la presencia de enfermedad muy distal. Sin embargo, incluso estos pacientes se benefician clínicamente de la intervención<sup>8</sup>, y existen indicios preliminares de que se podrían beneficiar de forma adicional de los tratamientos con vasodilatadores pulmonares específicos de forma análoga a los que padecen hipertensión pulmonar no tromboembólica.

## Conclusiones

La HPTC es una secuela tardía del embolismo pulmonar agudo habitualmente infradiagnosticada y la única forma de hipertensión pulmonar que se puede curar. Todo paciente con hipertensión pulmonar de origen desconocido debería ser estudiado para descartar una HPTC; lo recomendado para ello actualmente es el estudio de ventilación/perfusión. La decisión sobre la indicación quirúrgica debería recaer siempre en un cirujano experimentado en esta patología.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 1993;103:685-92.
2. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2009;34:1219-63.
3. Heinrich M, Uder M, Tscholl D, et al. CT scan findings in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: predictors of hemodynamic improvement after pulmonary thromboendarterectomy. *Chest*. 2005;127:1606-13.
4. Kuniyama T, Möller M, Langer F, et al. Angiographic predictors of hemodynamic improvement after pulmonary endarterectomy. *Ann Thorac Surg*. 2010;90:957-64.
5. Seyfarth HJ, Halank M, Wilkens H, et al. Standard PAH therapy improves long term survival in CTEPH patients. *Clin Res Cardiol*. 2010;99:553-6.
6. Jais X, d'Armini AM, Jansa P, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in inoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:2127-34.
7. Kuniyama T, Gerds J, Groesdonk H, et al. Predictors of postoperative outcome after pulmonary endarterectomy from a 14-year experience with 279 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40:154-61.
8. Van der Plas MN, Surie S, Reesink HJ, et al. Longitudinal follow-up of six-minute walk distance after pulmonary endarterectomy. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:1094-9.



## Artículo especial

# Síndrome de Brugada: puesta al día

Rocío Picón Heras

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de agosto de 2012

Aceptado el 2 de octubre de 2012

Palabras clave:

Síndrome de Brugada

Canalopatías

Muerte súbita

Estudios genéticos

Quinidina

Keywords:

Brugada syndrome

Channelopathies

Sudden death

Genetic testing

Quinidine

### RESUMEN

El síndrome de Brugada sigue siendo una de las principales canalopatías estudiadas en los principales laboratorios de investigación con la finalidad de encontrar un fármaco capaz de suprimir los episodios clínicos derivados. Las indicaciones actuales de estudio genético, las limitaciones del test de provocación y estudio electrofisiológico y las posibilidades terapéuticas son revisadas de forma más detallada.

© 2012 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Brugada syndrome: an update

#### ABSTRACT

Brugada syndrome is still one of the most important channelopathies studied in the major experimental laboratories with the aim of finding a drug capable of eliminating secondary damages. The current indications for genetic testing, the limitations of provocative drug challenge testing, and intracardiac electrophysiology study and the therapeutics possibilities are reviewed in detail.

© 2012 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Desde que en 1992 se publicó su primera descripción, son miles los artículos relacionados con el síndrome de Brugada<sup>1</sup>. Actualmente sigue siendo motivo de estudio en los principales laboratorios de investigación a nivel mundial, con la finalidad de encontrar un fármaco capaz de controlar las alteraciones derivadas de las mutaciones genéticas. Esto supondría un remedio para una de las principales causas de muerte súbita

(MS) en pacientes jóvenes, cuya edad media de presentación es entre la tercera y cuarta décadas de la vida.

El síndrome de Brugada se encuentra catalogado por las distintas sociedades de cardiología dentro del grupo de las canalopatías, es decir, se trata de un trastorno eléctrico primario secundario a una alteración de la función de los canales iónicos del miocardiocito, en ausencia de cardiopatía estructural y asociado a un significativo aumento del riesgo de MS en individuos jóvenes.

## Epidemiología

Actualmente, a nivel mundial la prevalencia se estima en 1-5/10.000 habitantes en los países occidentales<sup>2</sup>, describiéndose una mayor frecuencia en los países orientales, donde se presenta hasta en 1 de cada 2.500 habitantes.

Se caracteriza por presentar una transmisión autosómica dominante con baja penetrancia. A pesar de ello, el fenotipo es de 8 a 10 veces más frecuente en varones que en mujeres, lo que parece ser debido a la heterogeneidad en la expresión de los canales iónicos del miocardiocito. Diversos estudios de experimentación han demostrado la presencia de una mayor expresión de canales Ito en el ventrículo derecho (VD) de los perros macho<sup>3</sup>. Esto conllevaría desequilibrio de las corrientes de las alteraciones ECG características<sup>4</sup>.

## Patogenia

La teoría más defendida se basa en el desbalance o desequilibrio de cargas positivas por alteración de las corrientes iónicas de la fase 1 del potencial de acción a nivel del epicardio del miocardiocito, ya sea por disminución de las corrientes de entrada de calcio ICaL, aumento de las corrientes de salida de potasio Ito o por disminución de las corrientes de entrada de Na (trastorno más secundario a las mutaciones en SCN5A), con la consecuente pérdida del domo del potencial de acción (meseta). Esto se debe finalmente al incremento (relativo o absoluto) de las corrientes de salida Ito. Puesto que la densidad de Ito es mayor a nivel del epicardio que en el endocardio, se produce una dispersión transmural de la repolarización y la refractariedad, un gradiente transmural de voltaje, responsable del patrón ECG típico (elevación del ST). La arritmogenicidad que caracteriza al síndrome se debe al desarrollo de un mecanismo de reentrada en fase 2 secundario a la heterogeneidad y dispersión de la repolarización tanto a nivel transmural como epicárdica, con una mayor vulnerabilidad en la aparición de complejos ventriculares prematuros<sup>5</sup>.

Otra hipótesis que se baraja es la relacionada con la alteración de la despolarización secundaria al retraso de la conducción a nivel del TSVD, lo que se explica por la existencia de determinadas áreas de potenciales anormales con bajo voltaje, fraccionados, de duración prolongada y electrogramas tardíos, en la región anterior epicárdica del tracto de salida del VD, algo que no ocurre ni a nivel endocárdico anterior del tracto de salida, ni en otras áreas del VD ni del ventrículo izquierdo tanto endo como epicárdicas<sup>6</sup>.

## Diagnóstico

Es definido inicialmente por 3 patrones ECG típicos, consistentes en una elevación cóncava del segmento ST en las precordiales derechas (V1-V3). En el tipo 1 destaca la elevación convexa y descendente del segmento ST  $\geq 2$  mm en más de una derivación precordial derecha (V1-V3), asociado a la presencia de ondas T negativas, siendo el único en el que se considera su hallazgo en el ECG como elemento diagnóstico

del síndrome de Brugada (fig. 1). En el patrón tipo 2 se aprecia la elevación del segmento ST  $\geq 2$  mm en precordiales derechas seguida en esta ocasión de ondas T positivas o isobifásicas, por lo que se conoce como «patrón en silla de montar». El tipo 3 puede presentarse como cualquiera de los 2 previos, pero en esta ocasión la elevación del segmento ST es  $\leq 1$  mm.

Existe un nuevo patrón electrocardiográfico, denominado patrón Brugada tipo 0, el cual se caracteriza por ser un patrón tipo 1 pero sin onda T negativa, definido en un modelo experimental reciente por Take et al.<sup>7</sup>. Otro hallazgo descrito en el ECG a tener en cuenta es la presencia de onda R final en aVR, con un voltaje  $> 3$  mm, denominado «signo de aVR».

Cuando está presente, se relaciona con una mayor incidencia de episodios arrítmicos graves.

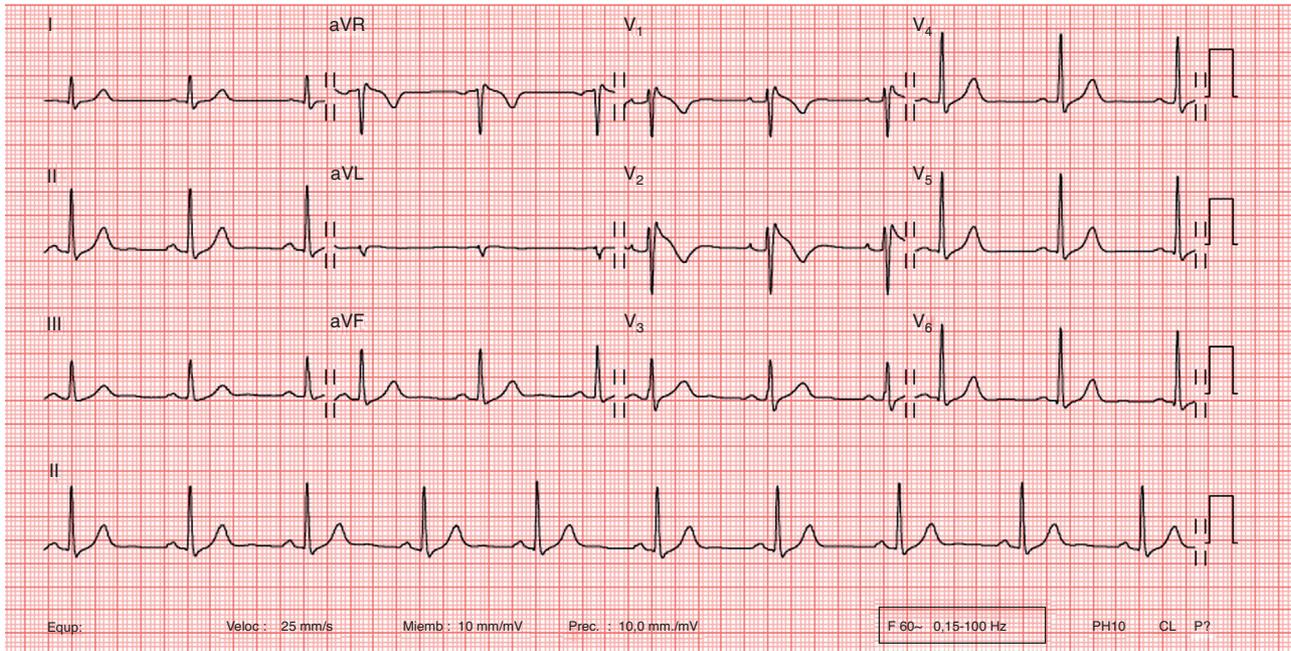
Poder reconocer dichas alteraciones en el ECG es de vital importancia, ya que, aunque la gran mayoría se mantienen asintomáticos durante toda su vida, el riesgo de desarrollo de arritmias ventriculares y MS secundaria se debe considerar siempre en estos pacientes<sup>5</sup>. Ha de tenerse en cuenta que, en algunas ocasiones, este patrón permanece oculto, presentándose únicamente bajo determinadas condiciones tanto fisiológicas<sup>8,9</sup> —como son el síndrome febril, los agentes vagotónicos, las alteraciones iónicas (hiperpotasemia, hipopotasemia, hipocalemia)— como farmacológicas<sup>9</sup> —betabloqueantes, antidepressivos tricíclicos, litio, anestésicos locales—, o bajo los efectos del alcohol y la cocaína, ya que aumentan el desequilibrio existente entre las corrientes iónicas durante la fase 1 del PA descritas previamente.

Es fundamental realizar un diagnóstico diferencial<sup>4</sup> con otras situaciones que producen alteraciones en la repolarización con patrones ECG muy similares al que nos atañe, como son bloqueo de rama derecha atípico, infarto agudo de miocardio, especialmente del VD, pericarditis/miopericarditis aguda, derrame pericárdico, intoxicación por cocaína, alcohol, tromboembolia pulmonar, aneurisma disecante de aorta I, trastornos de los sistemas nerviosos central y autonómico, distrofia muscular de Duchenne, ataxia de Friedreich, hipertrofia ventricular izquierda, displasia arritmogénica de VD, compresión mecánica del TSVD, patología mediastínica, pectus excavatum tras cardioversión eléctrica, repolarización precoz —especialmente en atletas— e hipotermia.

La posibilidad de realización de análisis genéticos ha permitido la identificación de las mutaciones causantes del mismo. Los primeros estudios se realizaron en el gen SCN5A, concretamente en el locus del cromosoma 3p21-24<sup>1,10</sup>, que codifica la transcripción de las proteínas que forman la subunidad  $\alpha$  del canal de sodio del miocardiocito. Esto conlleva una pérdida de función del mismo con un resultado que comprende desde fallos de expresión, alteraciones del voltaje de activación hasta aceleración de la inactivación del mismo, con la consecuente disminución de las corrientes transmembrana de sodio (INa).

Desde que fue descrito, el número de mutaciones halladas en el mismo gen y relacionadas con la patogenia ha crecido exponencialmente. Los principales laboratorios de investigación en genética molecular no cesan en la descripción de nuevas aberrancias. Destacan así mismo mutaciones en otros genes como son SCN1B, relacionado también con la codificación de los canales de Na, con la consecuente pérdida de su

FC	59
PR	166
QRSD	115
QT	437
QTc	433
--EJES--	
P	75
QRS	72
T	61



**Figura 1 – Patrón ECG Brugada tipo 1: destaca la elevación convexa y descendente del segmento ST  $\geq 2$  mm en más de una derivación precordial derecha (V1-V3), asociado a la presencia de ondas T negativas.**

función. Cuando se afectan los genes CACNA1C y CACNB2C, determina la pérdida de función de ICa, en cuyo caso se ha encontrado una relación con el acortamiento patológico del intervalo QT<sup>11</sup>. Otro gen descrito es el KCND3, que provoca un aumento de función en los canales de K Ito y KCNJ8 causante del aumento de función en los canales de IK-ATP. Sin embargo, existen otros muchos genes afectados con menor prevalencia en la población general<sup>9,11-14</sup>. La presencia de la gran diversidad genética que participa en la patogenia del síndrome justifica que sólo pueda identificarse la mutación causal en 20-30% de los pacientes.

Respecto a los criterios diagnósticos<sup>10</sup> que definen el síndrome de Brugada, se resumen en: presencia de un patrón ECG tipo I (ST elevado [ $\geq 2$  mm] seguido de T negativa) en más de una derivación precordial derecha (V1 a V3) en presencia o ausencia de fármaco bloqueante de Na junto a uno de los siguientes factores: 1) FV o TVP documentada; 2) historia familiar de MS <45 años; 3) patrón ECG tipo 1 en familiares; 4) TV inducible en EEF; 5) síncope; 6) respiración agónica nocturna.

Así mismo, en los casos en los que aparece un patrón ECG tipo 2 o 3 se debe considerar sin menosprecio la posibilidad de síndrome de Brugada siempre que cumpla los siguientes criterios: patrón ECG tipo 2 o 3 en condiciones basales que se transforma a tipo 1 tras la administración de fármacos bloqueadores de los canales de Na junto a al menos uno de los factores previamente mostrados.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que la evolución ECG de patrón tipo 3 a tipo 2 no es concluyente para definir el síndrome de Brugada.

Debido al riesgo de MS que conlleva su diagnóstico, la idea de desenmascarar los casos en los que existe una sospecha es fundamental. Principalmente estaría indicado en los casos en que el paciente presenta datos clínicos compatibles en ausencia de un patrón ECG concluyente, ya que en determinadas ocasiones el patrón es transitorio. Contamos para ello con fármacos capaces de bloquear los canales de Na, que son de elección por su mayor efectividad y disponibilidad en el laboratorio de electrofisiología. Destacan principalmente la flecainida, la procainamida, la pilsicainida y la ajmalina, siendo esta última la que ha mostrado mayor eficacia para desenmascarar el patrón ECG tipo 1<sup>15</sup>, con una sensibilidad aproximada de la prueba del 80% y un valor predictivo negativo del 80% cuando el fármaco utilizado es la ajmalina. Estas cifras son mucho peores cuando utilizamos flecainida, ya que el VPN desciende hasta el 35% en distintas publicaciones<sup>16</sup>.

El estudio genético en esta patología es útil en algunas ocasiones aunque presenta ciertas limitaciones debido a la gran variabilidad genética que le caracteriza. La mayoría de los criados genéticos estudian principalmente el gen SCN5A, que representa el 75% de los resultados positivos de dichos estudios, pero sólo el 25% de los pacientes diagnosticados de síndrome de Brugada presentan mutaciones en el gen<sup>17</sup>. Según el último consenso publicado por la Heart Rhythm Society,

el estudio genético puede ser útil para pacientes con patrón ECG tipo 1 en los que se ha establecido un diagnóstico clínico de sospecha basado en la historia clínica, la historia familiar y la expresión ECG en reposo o inducida por un test farmacológico. En cambio, en los casos en los que sólo se presenta el patrón ECG tipo 2 o 3 de forma aislada este no estaría indicado. En los familiares de primer grado del caso índice está recomendada la realización de un estudio genético dirigido a la mutación específicamente hallada<sup>18,19</sup>.

Estos hallazgos no aportan actualmente grandes ventajas en el pronóstico y las implicaciones terapéuticas de estos pacientes. Sin embargo, existe alguna evidencia bibliográfica en la que parecen presentar mejor pronóstico los pacientes diagnosticados de síndrome de Brugada en los que se detectan mutaciones *missense* en el gen SCN5A comparados con aquellos con una mutación que determina la producción de una proteína truncada, pues estos últimos se relacionan con una mayor incidencia de síncope<sup>16</sup>.

Por tanto, independientemente de la presencia o ausencia de síntomas, los individuos en los que se detecta una mutación asociada con síndrome de Brugada se les recomienda evitar todas las situaciones, fármacos o tóxicos involucrados con el desencadenamiento de episodios arrítmicos descritos para este tipo de pacientes.

Así, la presencia de mutaciones no impacta en la actitud terapéutica a seguir en el caso índice, pero se mantiene la recomendación de realizar estudios genéticos a los familiares de primer grado en los que se ha localizado el defecto genético causal en el caso índice con la intención de tomar las precauciones adecuadas en las situaciones precipitantes de episodios y continuar su seguimiento.

## Estratificación de riesgo

Sin embargo, lo que siempre ha preocupado al cardiólogo es la actitud a seguir ante un paciente en el que sospechamos o diagnosticamos síndrome de Brugada. Se han publicado de hallazgos tanto en la historia clínica como en los resultados de las pruebas complementarias dirigidas al desmascaramiento del mismo como adyuvantes al patrón ECG espontáneo que presenta el paciente.

Clásicamente se han defendido como principales factores de riesgo de desarrollo de MS la presencia de síntomas, presentación de un patrón ECG tipo 1 espontáneo, e inducibilidad en EEF, principalmente en varones. El antecedente de MS resucitada constituye un factor de riesgo independiente e indiscutible. Otros factores, como la presencia de FA y determinados datos del ECG, como hallazgos de la prolongación del intervalo QTc en V2, el signo aVR, la presencia de alternancia de la onda T, el patrón de repolarización en derivaciones inferiores o laterales y la anchura del complejo QRS, también se han relacionado con un peor pronóstico.

Sin embargo, ni los antecedentes familiares de MS ni la presencia de mutación en el gen SCN5A se han definido como factores de riesgo en ninguna de las grandes series descritas hasta ahora.

El papel del EEF para poder estratificar con mayor fiabilidad el riesgo de MS del paciente con diagnóstico de síndrome

de Brugada sigue siendo motivo de debate, y existen opiniones a favor y otras en contra con relación al pronóstico. El principal desafío se basa en la ausencia de recomendaciones firmes sobre el manejo de pacientes que presentan patrón ECG compatible con síndrome de Brugada en ausencia de arritmias previas documentadas, es decir, pacientes en su mayoría asintomáticos. La incapacidad para presentar recomendaciones para el manejo de estos pacientes es debida a la persistente discordancia de opiniones sobre el valor de inducción de TV o FV para identificar pacientes con alto riesgo de MS y la falta de acuerdo acerca de la incidencia anual de las arritmias mortales.

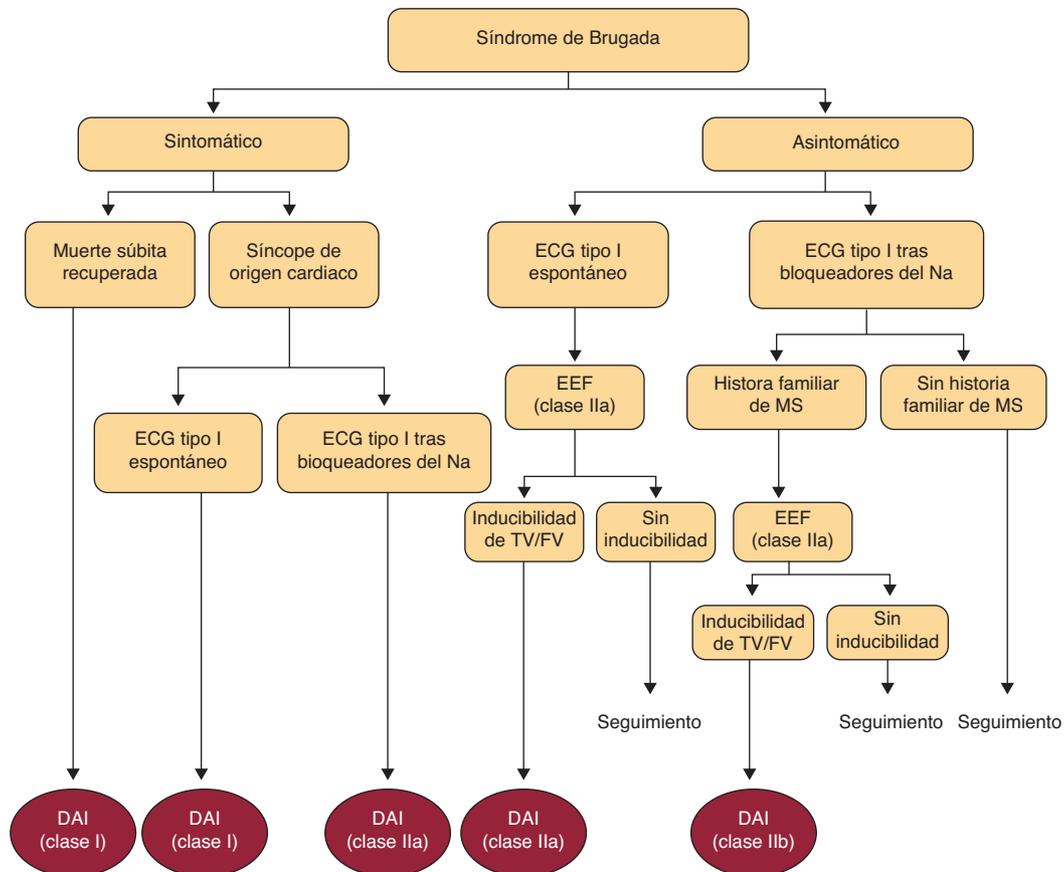
Continuando las primeras directrices publicadas por los Drs. Brugada<sup>20</sup>, registros posteriores como el FINGER<sup>21</sup>, y más reciente el PRELUDE<sup>22</sup>, concluyen la incapacidad de la TV/FV identificada durante la estimulación programada en el EEF para identificar a los pacientes de mayor riesgo. Por tanto, al no añadir valor predictivo en estos pacientes, se propone una recomendación tipo III (riesgo  $\geq$  beneficio) para su realización cuando estamos ante un individuo asintomático.

Estos 2 registros mantienen como principales factores de riesgo la presencia de patrón ECG tipo 1 espontáneo, historia de síncope, sobre todo cuando ambas coexisten en el mismo paciente, siendo estas las principales herramientas para considerar el implante de DAI profiláctico<sup>22</sup>.

Con respecto a la supervivencia, los datos que poseemos se deben a las series de pacientes con diagnóstico de síndrome de Brugada a los que se les ha realizado un seguimiento prospectivo. La presencia de síntomas previos y/o un patrón ECG tipo 1 de forma espontánea se definen como marcadores de riesgo. En la serie publicada por Priori et al. en 2002 presentaban episodios el 6,5% de los pacientes con dichos factores de riesgo, con un seguimiento medio de  $34 \pm 44$  meses, y el 4,2% en la serie de Eckardt et al., con seguimiento de  $40 \pm 50$  meses. En el estudio publicado por Brugada et al. en el año 2003, en una serie de 547 pacientes con un seguimiento medio de  $24 \pm 32$  meses (423 asintomáticos y 124 con síncope previo; el 71,5% ECG basal tipo 1 espontáneo), el 8,2% presentó un primer episodio como factores de riesgo principales para el desarrollo de episodios: sexo masculino, antecedente de síncope previo, patrón ECG tipo 1 espontáneo y la inducibilidad de arritmias ventriculares malignas en el EEF. En la serie publicada por Benito et al. en 2008 se presentaban datos de casi 500 pacientes en los que se observaron que los varones presentan con mayor frecuencia los otros FR que se han relacionado con mayor índice de episodios, por lo que en sus resultados mostraban que 31/272 varones (11,6%) y 3/212 mujeres (2,8%) desarrollaron episodios mayores durante un seguimiento medio de 58 meses ( $p = 0,007$ )<sup>23</sup>.

## Manejo

Ante tales hechos, la búsqueda de un fármaco capaz de corregir las alteraciones iónicas que subyacen en dichos paciente es la principal meta a conseguir con la finalidad de evitar los casos de MS cardiaca asociada a dicha canalopatía. Por ello, la investigación del papel de la quinidina con tal fin está siendo actualmente objeto de investigación por su



**Figura 2 – Resumen de las directrices a seguir para la implantación de desfibrilador automático implantable (DAI) en pacientes con diagnóstico de síndrome de Brugada. Tomada de Antzelevitch<sup>5</sup>.**

papel como bloqueador de la corriente de Ito, implicado en la mayor heterogeneidad de la fase 1 del PA del miocardiocito que puede promover la aparición de extrasístoles ventriculares que actúan como activadores del desarrollo de TV/FV. Actualmente existen ensayos clínicos en marcha y se describen casos de su utilización para controlar las tormentas arrítmicas en pacientes portadores o no de dispositivos, aunque según las guías clínicas de la ACC/AHA/ESC 2006<sup>24</sup> la recomendación principal para el tratamiento de la misma sería con el isoproterenol.

Con respecto a la implantación de DAI en estos pacientes, se han presentado directrices según el último consenso internacional de síndrome de Brugada en 2005<sup>10</sup> (fig. 2) y la revisión de la ACC/AHA/ESC en 2006<sup>24</sup>, y las últimas actualizaciones de la ACC/AHA/HRS en 2008, concluyendo<sup>25,26</sup>:

- En los pacientes que han presentado muerte súbita resucitada existe indicación para la implantación de DAI.
- En los pacientes con diagnóstico de síndrome de Brugada y síncope o TV/FV documentada espontánea parece indicada la implantación de DAI, al tratarse de pacientes de alto riesgo de MS sin necesidad de realización de más estudios invasivos.
- En los casos en los que el individuo permanece asintomático, especialmente si presentaba patrón ECG tipo 1

espontáneo o antecedentes familiares de MS o síncope, se puede plantear la realización del EEF, aunque con un bajo VPP, según muestran los últimos registros comentados<sup>22,23</sup>.

- En cambio, en ausencia de síntomas y de antecedentes familiares de MS, la actitud inicial sería continuar con un seguimiento estrecho del paciente sin necesidad de realizar más pruebas invasivas.

Así mismo, en los pacientes con alta carga de episodios arrítmicos se ha propuesto la realización de ablación con radiofrecuencia en las zonas del TSVD que presentan potenciales anormales con bajo voltaje, fraccionados, de duración prolongada y electrogramas tardíos, siguiendo la teoría de la alteración de la despolarización, hasta la desaparición de los potenciales anormales o bien hasta que desapareciera el patrón espontáneo del síndrome en el ECG. Ha de tenerse en cuenta que este tratamiento se considera actualmente coadyuvante al desfibrilador en pacientes muy sintomáticos con síndrome de Brugada, puesto que los casos publicados son escasos<sup>27</sup>.

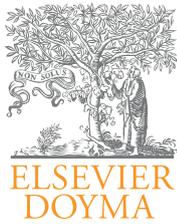
Por tanto, nos encontramos ante una patología en la que queda mucho camino por recorrer, que sigue acechándonos y mostrando la dificultad que supone encontrar en medicina la fórmula mágica para controlar los episodios derivados de «simples alteraciones» en los canales iónicos secundarias a mutaciones genéticas.

## Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1391-6.
- Patel SS, Anees S, Anees SS, Ferrick KJ. Prevalence of a Brugada pattern electrocardiogram in an urban population in the United States. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32:704.
- Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, et al. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation*. 2002;106:2004.
- Benito B, Brugada J, Brugada R, Brugada P. Brugada syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1297-315.
- Antzelevitch C. Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29:1130-59.
- Meregalli PG, Wilde AAM, Tan HL. Pathophysiologic mechanisms of Brugada syndrome: depolarization disorder, repolarization disorder or more. *Cardiovasc Res*. 2005;67:367-78.
- Take Y, Morita H, Wu J, et al. Spontaneous electrocardiogram alterations predict ventricular fibrillation in Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2011;8:1014-21.
- Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, et al. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation*. 2002;105:73-8.
- Mizumaki K, Fujiki A, Tsuneda T, et al. Vagal activity modulates spontaneous augmentation of ST elevation in the daily life of patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004;15:667.
- Postema PG, Wolpert C, Amin AS, et al. Drugs and Brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations, and an up-to-date website. *Heart Rhythm*. 2009;6:1335.
- Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*. 2005;111:659.
- Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation*. 2007;115:442-9.
- Delpon E, Cordeiro JM, Nunez L, et al. Functional effects of KCNE3 mutation and its role in the development of Brugada Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1:209-18.
- Watanabe H, Koopmann TT, Le Scouarnec S, et al. Sodium channel beta1 subunit mutations associated with Brugada syndrome and cardiac conduction disease in humans. *J Clin Invest*. 2008;118:2260-8.
- Hu D, Barajas-Martinez H, Burashnikov E, et al. A mutation in the beta 3 subunit of the cardiac sodium channel associated with Brugada ECG phenotype. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2:270-8.
- Wolpert C, Echternach C, Veltmann C, et al. Intravenous drug challenge using flecainide and ajmaline in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2005;2:254-60.
- Meregalli PG, Ruijter JM, Hofman N, et al. Diagnostic value of flecainide testing in unmasking SCN5A-related Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:857-64.
- Miura D, Nakamura K, Ohe T. Update on genetic analysis in Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2008;5:1495.
- Ackerman M, Priori S, Willems S, et al. HRS/EHRA Expert Consensus Statement on Genetic Testing. *Heart Rhythm*. 2011;8.
- Meregalli PG, Tan HL, Probst V, et al. Type of SCN5A mutation determines clinical severity and degree of conduction slowing in loss-of-function sodium channelopathies. *Heart Rhythm*. 2009;6:341-8.
- Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation*. 1998;97:457-60.
- Probst V, Veltmann C, Eckardt L, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation*. 2010;121:635.
- Priori S, Gasparini M, Napolitano C, et al. Results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimulation preDICTive value) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:37-45.
- Benito B, Sarkozy A, Mont L, et al. Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1567-73.
- Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death-executive summary. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1064.
- Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2008;117:e350.
- Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation*. 2011;123:1270-9.



## Enfermería en Cardiología

# La enfermera de ensayos clínicos en el ámbito hospitalario: una figura desconocida

## The clinical trials nurse in the hospital setting: An unknown figure

Alicia Guerrero-Molina<sup>a</sup>, Gloria Millán-Vázquez<sup>a,\*</sup>, Concepción Cruzado-Álvarez<sup>b</sup>  
y María Medina-Fernández<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Fundación Imabis, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, España

<sup>b</sup> UGC Corazón, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de mayo de 2012

Aceptado el 25 de octubre de 2012

On-line el 30 de enero de 2013

### Introducción

La investigación clínica tiene como objetivo la generación de conocimientos y la solución de problemas para poder aplicarlos posteriormente a la práctica diaria, siendo el paciente el principal benefactor de los progresos científicos. Debe contemplarse desde una perspectiva social y global, donde la mayor eficiencia científica y técnica se lleve a cabo en el contexto de las buenas prácticas clínicas con el objetivo de una mejora en la calidad asistencial. El avance de la medicina se ha hecho patente durante las últimas décadas gracias, en gran medida, al progreso en la investigación clínica en todas las áreas de salud<sup>1</sup>.

El ensayo clínico es la herramienta más utilizada en la investigación intrahospitalaria. Las autoridades reguladoras españolas, de acuerdo con el artículo 58 de la Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos

sanitarios de 26 julio de 2006 y el artículo 2 del Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero de 2004, entienden por ensayo clínico «toda investigación efectuada en seres humanos, con el fin de determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos, y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia». Por lo tanto, un ensayo clínico se caracteriza por tratarse de un estudio experimental que se lleva a cabo en seres humanos, es siempre prospectivo y donde se realiza una intervención, que habitualmente se diferencia del tratamiento convencional.

Los ensayos clínicos comprenden cuatro fases:

- Fase I. Es el primer paso en la investigación clínica. Se lleva a cabo en sujetos sanos para determinar la farmacocinética y la farmacodinamia, obteniéndose la información necesaria

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [schumtrials@hotmail.com](mailto:schumtrials@hotmail.com) (G. Millán-Vázquez).

1889-898X/\$ – see front matter © 2012 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2012.10.010>

sobre la eficacia, la seguridad y las posteriores pautas de administración.

- Fase II. El segundo paso en investigación clínica va orientado a ampliar los conocimientos sobre eficacia, seguridad y dosificación del fármaco. En esta fase se dispondrá de sujetos que padecen la enfermedad en estudio, y en la mayoría de los casos serán controlados y aleatorizados.
- Fase III. Esta fase está destinada fundamentalmente a proporcionar información más extensa sobre eficacia y seguridad en una muestra de población considerablemente más amplia y que presenta las condiciones de uso habitual del fármaco.
- Fase IV. Comprende el estadio de vigilancia y post-comercialización del fármaco.

Cabe destacar el estudio posautorización (EPA), cuya definición se recoge en el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre: «cualquier estudio clínico o epidemiológico realizado durante la comercialización en su ficha técnica, o bien en condiciones normales de uso, en el que el medicamento o los medicamentos de interés son el factor de exposición fundamental investigado. Este estudio podrá adoptar la forma de un ensayo clínico o un estudio observacional».

Para llevar a cabo un ensayo clínico dentro de un hospital se requiere la aprobación tanto del Comité Ético del centro como de la Asociación Española del Medicamento y Productos Sanitarios<sup>2</sup>. El Comité Ético está compuesto por al menos 10 miembros, de los cuales 2 pertenecen al personal de enfermería. Por otra parte, para garantizar la transparencia y la equidad en materia de financiación, la implementación de un ensayo clínico debe ceñirse a las normas establecidas en cada comunidad autónoma. En el caso de Andalucía, el modelo de contrato económico se distribuye en 3 porcentajes fijos: el 30% del presupuesto establecido por paciente reclutado se destina al centro sanitario por los costes indirectos generados; el 35%, en concepto de compensación al equipo investigador, y el otro 35% irá orientado al fomento de la investigación, desarrollo e innovación (I+D+i). En cuanto a la investigación, desarrollo e innovación (I+D+i) el porcentaje del presupuesto es variable, y puede alcanzar hasta el 4% del total.

Con el fin de asegurar la calidad en la realización de los ensayos clínicos, las autoridades sanitarias exigen el cumplimiento de las normas establecidas de buenas prácticas clínicas (BPC): «la buena práctica clínica es un estándar internacional ético y de calidad científica para diseñar, conducir, registrar y reportar estudios que involucran la participación de humanos». Los preceptos de la BPC vienen recogidos en la declaración de Helsinki y garantizan públicamente los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos, además de la credibilidad de los resultados obtenidos en un ensayo clínico<sup>3</sup>.

A pesar de los beneficios de la investigación clínica para la sociedad, se siguen planteando profundas cuestiones éticas. Las enfermeras involucradas en la investigación tienen un papel importante al respecto.

La formación específica para el desempeño del rol de la enfermera de ensayos clínicos contempla conocimientos estadísticos e informáticos, el manejo del lenguaje de los protocolos y la identificación de los organismos reguladores<sup>4</sup>. Conocer, comprender y abordar los desafíos éticos que

conlleva la investigación clínica son también funciones esenciales de la enfermera de ensayos.

La situación de la enfermera de ensayos clínicos en España no está reconocida a nivel académico, puesto que no existen titulaciones universitarias o de posgrado que avalen esta especialidad. Sin embargo, tanto en el resto de Europa<sup>5</sup> como en Estados Unidos<sup>6</sup> hay posibilidades de especializarse en esta área a través de estudios de postgrado. En Estados Unidos, donde ya existe la titulación de coordinadora de ensayos clínicos, el *National Institutes of Health* (NHI) promueve la certificación de la especialidad mediante la plataforma *Clinical Research Nursing 2010*<sup>7</sup>.

### Cumplimiento de la buena práctica clínica, una misión de la enfermera de ensayos clínicos

La labor de enfermería en ensayos clínicos engloba tareas que están poco definidas pero que resultan fundamentales en su correcto desarrollo. Una de las actividades más relevantes es, sin duda, la de velar por el cumplimiento de la BPC del equipo multidisciplinar responsable del estudio (médicos, enfermeras, farmacéuticos, técnicos de laboratorio, etc.).

La coordinación de esta tarea exige que la comunicación y la relación interprofesional sean estrechas y exista un alto grado de colaboración entre los miembros del equipo investigador. La enfermera de ensayos clínicos recibe formación específica periódicamente para desempeñar dicho cargo de responsabilidad.

Los estudios clínicos deben ser implementados y realizados de acuerdo con las normas tripartitas armonizadas de la *International Conference on Harmonisation* (ICH) para la BPC<sup>8</sup>. Dentro del marco de estas normas se contempla el consentimiento informado como el pilar ético básico de la investigación clínica. Mediante la obtención del consentimiento, el equipo investigador se compromete a dar al paciente una información fidedigna y asequible en relación a los objetivos del estudio, además de los riesgos potenciales y beneficios esperables. Asimismo, el investigador tiene el deber de constatar que el paciente ha comprendido el carácter voluntario de su participación, el trato de confidencialidad en torno a sus datos personales, así como sus derechos y responsabilidades.

La enfermera instruida en la materia controla tanto el adecuado procedimiento de obtención del consentimiento informado como la adherencia al protocolo y sus posibles modificaciones futuras, con el objetivo de evitar desviaciones del mismo. También abarca actividades como la supervisión del manejo y de la conservación de la medicación de estudio; la correcta manipulación, conservación y envío de las muestras biológicas; el control de los materiales fungibles y otros dispositivos destinados a la realización del ensayo clínico.

Todos estos procedimientos se realizan sin dejar atrás las buenas prácticas enfermeras encaminadas a preservar el bienestar y la seguridad del paciente<sup>9,10</sup>. Con el fin de garantizar el correcto desarrollo del proceso de investigación, la enfermera tendrá muy presente las cuestiones éticas relacionadas con la metodología, así como las nociones de beneficencia/no maleficencia y autonomía<sup>11</sup>.

**Tabla 1 – Actuación enfermera en el proceso de un ensayo clínico**

<b>Presentación del estudio</b>
<i>Entrega de la documentación requerida: currículum vitae, rangos de laboratorio, etc.</i>
<b>Cribado</b>
<i>Revisión de criterios de inclusión/exclusión</i>
<i>Información sobre el estudio</i>
<i>Consentimiento informado</i>
<b>Inclusión</b>
<i>Revisión de criterios de inclusión/exclusión</i>
<i>Aleatorización</i>
<b>Visitas programadas</b>
<i>Acogida del paciente</i>
<i>Dispensación de la medicación en estudio</i>
<i>Técnicas de enfermería</i>
<i>Toma de constantes vitales: tensión arterial, frecuencia cardíaca</i>
<i>Medición de parámetros antropométricos</i>
<i>Realización de ECG</i>
<i>Realización de cuestionarios</i>
<i>Test de los 6 minutos</i>
<i>Extracción de muestras biológicas</i>
<i>Manejo de muestras biológicas</i>
<i>Procesado</i>
<i>Conservación</i>
<i>Etiquetado</i>
<i>Envío</i>
<b>Recogida y procesado de datos</b>
<i>Historia clínica</i>
<i>Observar y reportar efectos adversos</i>
<i>Registrar medicaciones concomitantes</i>

## Actuación enfermera en el proceso de un ensayo clínico

La figura de la enfermera en ensayos clínicos surge propiciada por el auge de la investigación clínica, al hacerse patente la necesidad de profesionales de enfermería especializados en esta materia con la finalidad de coordinar los numerosos estudios clínicos y proyectos de investigación<sup>12</sup>. El trabajo de enfermería en un ensayo clínico se podría dividir globalmente en 2 grandes bloques que se superponen. El primero se trataría de los aspectos de gestión y coordinación del estudio, mientras que el segundo consistiría en los cuidados de enfermería propiamente dichos (tabla 1).

Las actividades realizadas por el personal de enfermería desde que el promotor contacta con el profesional responsable en investigación, son las siguientes:

### Presentación del estudio

El monitor encargado del estudio en el centro realiza una presentación general en la visita de inicio y constata la idoneidad de las instalaciones. El personal de enfermería facilita la documentación requerida (currículum vitae, certificados del laboratorio local, etc.) y consulta todas las posibles inconvenientes que puedan aparecer con respecto al protocolo.

### Cribado y consentimiento informado

- Colaboración en el cribado, facilitando la tarea de seleccionar sujetos susceptibles de ser incluidos. Tomando en consideración la situación psicosocial específica de cada individuo, se valoran aspectos como la capacidad de adhesión al tratamiento en estudio o la disponibilidad para asistir a las visitas programadas, así como la adecuación de los procedimientos específicos diseñados dentro del ensayo a la situación clínica del sujeto.
- Supervisar la correcta cumplimentación del consentimiento informado y constatar que el paciente tenga plena conciencia de su inclusión en un ensayo clínico, siendo la enfermera capaz de resolver todas las dudas que puedan surgir sobre el estudio.
- Manifestarle que su participación es completamente voluntaria y que puede revocar el consentimiento en el momento en que lo desee, sin que ello tenga ninguna repercusión en su atención médica<sup>11</sup>.

### Inclusión y visitas programadas

- Revisión de los criterios de inclusión y exclusión, previa a la aleatorización.
- Cumplimiento estricto de los requisitos del protocolo, realizando todos los procedimientos pertinentes de cada visita y vigilando que estas se lleven a cabo dentro del periodo de ventana predeterminado.
- Gestionar visitas presenciales y contactos telefónicos de seguimiento según corresponda.

### Manejo del cuaderno de recogida de datos

- Familiarizarse con la historia clínica de cada paciente (antecedentes personales y enfermedad actual).
- Registrar medicación previa domiciliaria y medicaciones concomitantes actuales.
- Observar y reportar efectos adversos de cualquier etiología.
- Registrar hospitalizaciones, intervenciones quirúrgicas y notificar variables de resultado<sup>13</sup>.

### Medicación del estudio

- Conservación y mantenimiento.
- Registro de los suministros en el sistema interactivo de voz (IVRS, *interactive voice responsive system*).
- Dispensación del fármaco según protocolo bajo la supervisión del investigador principal o, en su defecto, del sub-investigador, monitorizando el cumplimiento terapéutico del paciente en cada visita.

## Procedimientos de enfermería y técnicas de laboratorio

### Acogida del paciente

Presentación de los miembros del equipo que le van a asistir durante el ensayo clínico. La atención debe ser personalizada, mostrando una actitud cercana para fomentar el contacto

directo y facilitar que el paciente exprese sus inquietudes relacionadas con el estudio. Entregar folletos informativos junto con una tarjeta identificativa donde figure el nombre del estudio, el teléfono de contacto y el personal responsable, con la finalidad de que el paciente y los profesionales sanitarios que le atienden tengan acceso al equipo investigador.

### Técnicas de enfermería

Según el protocolo y/o el criterio del investigador se practicarán los procedimientos enfermeros pertinentes: toma de constantes vitales, medición de parámetros antropométricos, realización de cuestionarios, electrocardiogramas, test de los 6 minutos y extracción de muestras biológicas.

### Manejo de muestras biológicas

Obtener, procesar, conservar, empaquetar y enviar las muestras, regidos por las normas de buenas prácticas de laboratorio vigentes<sup>14,15</sup>.

### Seguimiento y cuidados de enfermería

Aparte de realizar los procedimientos específicos que exige el protocolo en cada visita, la función de la enfermera de ensayos clínicos lleva implícita la consecución de cuidados que requiere un paciente hospitalizado o ambulatorio. Dicha continuidad en los cuidados enfermeros refuerza indudablemente el vínculo del sujeto con el equipo sanitario que lo atiende, y a su vez la implicación en el transcurso del estudio. Nuestra experiencia en la materia confirma este hecho, dado que gran número de participantes depositan tal confianza en el médico y en la enfermera de ensayos clínicos que en muchas ocasiones lo consideran su máximo referente asistencial. Sin duda, existe un componente emocional dada la cercanía en el trato, que supone un incentivo en la motivación del paciente para con el estudio.

### Conclusiones

Según nuestra experiencia en el ámbito de la investigación intrahospitalaria y tras considerar exhaustivamente la bibliografía relacionada, consideramos que la figura de la enfermera de ensayos clínicos no está claramente descrita y permanece como un ente desconocido para la mayoría de los profesionales que trabajan en un hospital. Sin embargo, es evidente que la contribución de la enfermera de estudio tiene un impacto positivo en el funcionamiento de los ensayos clínicos dentro de un servicio especializado.

Este artículo tiene fines informativos y docentes derivados de la necesidad de poner de manifiesto otro campo emergente dentro de la profesión enfermera diferente de la práctica asistencial estandarizada.

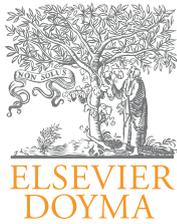
Pese a no considerarse como formación académica, la alta cualificación de una enfermera en esta materia genera indudables beneficios a nivel asistencial. En efecto, la administración de cuidados de enfermería en el transcurso del ensayo clínico mejora la adhesión del paciente al tratamiento en

experimentación, lo que repercute inevitablemente en el óptimo desarrollo del ensayo clínico y en su posterior resultado, pues está demostrado que la labor de enfermería dentro de un ensayo clínico favorece el cumplimiento estricto del protocolo de estudio y confiere una mayor lealtad a las normas de buena práctica clínica.

A nivel de regulación de esta competencia profesional, España se encuentra en desventaja con respecto a Estados Unidos y los países europeos con más bagaje científico. Aunar esfuerzos y recursos con el fin de promover la certificación mediante formación universitaria o de posgrado constituye el paso oportuno para equipararse a países con reconocida experiencia en el campo de la investigación.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Jiménez-Navarro M, Romero-Rodríguez N, Cabrera-Bueno FJ, Muñoz-García A. Investigar en hospitales asistenciales: ¿lujo o necesidad? *CardiCore*. 2011;46:125-6.
2. Sociedad Española de Farmacología Clínica [consultado 12 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.se-fc.org/0301.php>
3. Declaración de Helsinki. Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica en seres humanos [consultado 26 Mar 2012]. Disponible en: [http://www.cnrha.msssi.gob.es/bioetica/pdf/Declaracion\\_Helsinki.pdf](http://www.cnrha.msssi.gob.es/bioetica/pdf/Declaracion_Helsinki.pdf)
4. Elizabeth Ness, RN, MS. The Role of the Clinical Trials Nurse. Center for Cancer Research, NCI [consultado Jun 2011]. Disponible en: <http://www.swog.org/Visitors/Download/Meetings/CTNrole.pdf>
5. Royal College of Surgeons in Ireland [consultado 20 Mar 2012]. Disponible en: [http://www.rcsi.ie/cat/course\\_detail.jsp?n=223&p=142&itemID=60](http://www.rcsi.ie/cat/course_detail.jsp?n=223&p=142&itemID=60)
6. National Institutes of Health Clinical Center [consultado 20 Mar 2012]. Disponible en: [http://clinicalcenter.nih.gov/nursing/crn/crn\\_2010.html](http://clinicalcenter.nih.gov/nursing/crn/crn_2010.html)
7. Mori C, Mullen N, Hill E. Describing the role of the clinical research nurse. *Research Practitioner*. 2007.
8. Conferencia Internacional de Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Farmacéuticos de Uso en Humanos. Guía ICH Tripartita y Armonizada para la Buena Práctica Médica (BPC). Ginebra; 1996.
9. Torres I, Cachimalle Y, Rodríguez B, Jiménez AB, Parra Y. El cumplimiento de la buena práctica de enfermería en los ensayos clínicos. *Invest Educ Enferm*. 2011;29:118-25.
10. Ramirez-Schacke M. La participación del profesional de enfermería en los Ensayos Clínicos [consultado 26 Mar 2012]. Disponible en: [http://www.nureinvestigacion.es/firma.obj.cfm?id\\_firma=57&Filalncio=7](http://www.nureinvestigacion.es/firma.obj.cfm?id_firma=57&Filalncio=7)
11. Oberle K, Allen M. Ethical considerations for nurses in clinical trials. *Nurs Ethics*. 2006;13:180-6.
12. Hastings CE, Fisher CA, McCabe MA, et al. National Clinical Research Nursing Consortium. Clinical research nursing: a critical resource in the national research enterprise. *Nurs Outlook*. 2012;60:149-560.
13. Walp-Dimsdale A. Playing your part in a clinical trial. *Nursing2009 Critical Care* [consultado 26 Mar 2012]. Disponible en: <http://www.nursing2009criticalcare.com>.
14. Spilsbury K, Petherick E, Cullum N, et al. The role and contribution of clinical research nurses to clinical trials. *J Clin Nurs* [internet]. 2008;17:549-57.
15. Fernandes de Aguiar D, Gonçalves-Camacho K. O cotidiano do enfermeiro em pesquisa clínica: um relato de experiência. *Rev Esc Enferm USP*. 2010;44:526-30.



## Observaciones Clínicas

# Miocardopatía hipertrófica obstructiva asociada a una variante de neurofibromatosis tipo 1

Andrés Felices Nieto<sup>a,\*</sup>, José Carlos Vargas Machuca<sup>b</sup>, Alberto Díaz de Lope Díaz<sup>b</sup> y Carlos Pérez Muñoz<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Gestión Clínica del Área del Corazón, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

<sup>b</sup> Unidad de Gestión Clínica del Área del Corazón, Sección de Cardiología, Hospital del SAS, Jerez de la Frontera, Cádiz, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 9 de abril de 2012

Aceptado el 23 de julio de 2012

On-line el 1 de octubre de 2012

#### Palabras clave:

Miocardopatía hipertrófica obstructiva  
Neurofibromatosis

#### Keywords:

Hypertrophic obstructive cardiomyopathy  
Neurofibromatosis

### R E S U M E N

Presentamos un caso clínico de miocardopatía hipertrófica obstructiva asociada a una variante rara de neurofibromatosis tipo 1, como es la neurofibromatosis espinal aislada múltiple, cuya asociación se ha reconocido excepcionalmente.

© 2012 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Hypertrophic obstructive cardiomyopathy associated with neurofibromatosis type 1 variant

#### A B S T R A C T

We report a case of hypertrophic obstructive cardiomyopathy associated with an unusual variant form of neurofibromatosis type 1: multiple isolated spinal neurofibromatosis.

© 2012 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Observación clínica

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) o enfermedad de Von Recklinghausen es un trastorno neurocutáneo que puede afectar a otros sistemas como el esquelético, el ocular y —menos— el cardiovascular. Este último se ha descrito asociado con la miocardopatía hipertrófica obstructiva (MCHO)<sup>1,2</sup>. La NF1 tiene

una prevalencia de 1/3.000 nacidos. Es una enfermedad autosómica dominante, siendo en un 50% de los casos de aparición esporádica por mutación del gen NF1, localizado en el cromosoma 17q11.2, el cual codifica una proteína (neurofibromina) que actúa como regulador negativo del oncogén ras<sup>3,4</sup>. Esta proteína se expresa en tejidos derivados de la cresta neural, y al menos 2 isoformas se detectan en el músculo cardíaco. El déficit de neurofibromina favorecería la aparición de tumores

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [afelices@ono.com](mailto:afelices@ono.com) (A. Felices Nieto).

1889-898X/\$ – see front matter © 2012 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2012.07.002>



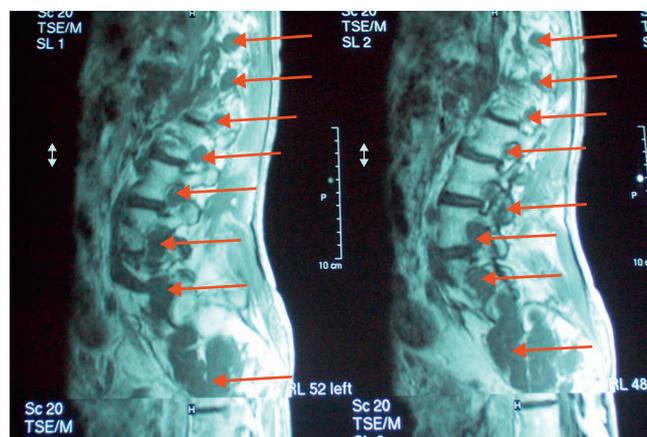
**Figura 1 – Ecocardiografía transtorácica, eje largo paraesternal. Imagen en sístole. Se aprecia hipertrofia del ventrículo izquierdo de predominio septal, con movimiento sistólico anterior del velo mitral.**

y la desorganización y el hipercrecimiento de la musculatura cardíaca en desarrollo.

Dada la excepcionalidad de esta asociación, creemos de interés la descripción de este caso.

Presentamos un paciente varón de 32 años, sin antecedentes familiares de muerte súbita, que fue diagnosticado con 13 años de MCHO septal asimétrica e insuficiencia mitral moderada, sin historia sincopal y con múltiples episodios de fibrilación auricular persistentes (FAP), mal toleradas. Destacaba un cuadro dismórfico consistente en *pectus excavatum*, implantación anómala de quinto dedo de ambos pies, escoliosis e hiperlaxitud ligamentosa junto con otras anomalías tales como disfunción plaquetaria y anemia ferropénica. Así mismo se recogió entre sus antecedentes la presencia de endocarditis bacteriana subaguda sobre válvula mitral en 1994 por estreptococo beta hemolítico, insuficiencia mitral moderada residual; un hematoma tálamo-mesencefálico derecho en 1999, con hidrocefalia obstructiva que precisó implantación de derivación ventrículo-peritoneal y hemiplejía izquierda residual y un SAOS secundario a hipotiroidismo por amiodarona que remitió tras su suspensión y tratamiento hormonal.

Ingresa por disnea progresiva y episodios de palpitaciones. En la exploración destacaban los hallazgos dismórficos mencionados y la presencia de un soplo sistólico en el ápex con disminución del primer tono y presión arterial de 100/60 mmHg. El electrocardiograma mostró un ritmo sinusal y signos de hipertrofia ventricular izquierda. En la ecocardiografía-doppler destacaba una aurícula izquierda dilatada, la válvula mitral era displásica y desestructurada, con ligero prolapso del velo anterior con movimiento sistólico anterior del mismo, una severa hipertrofia de predominio septal (25 mm) con pared posterior de 14 mm y obstrucción del TSVI. El ventrículo izquierdo no estaba dilatado, con una fracción de eyección del 70%, y las cámaras derechas eran normales (fig. 1). El doppler mostró una insuficiencia mitral severa y gradiente dinámico en TSVI de 39 mmHg sin hipertensión



**Figura 2 – Resonancia magnética nuclear de columna dorso-lumbo-sacra. Se aprecian múltiples lesiones dependientes de las raíces bilaterales que condicionan el agrandamiento generalizado de los desfiladeros radiculares y de los orificios de conjunción (flechas).**

pulmonar. Holter-ECG: ausencia de TVNS. El estudio de imagen de aorta torácica y abdominal fue normal, con dilatación del tronco de la arteria pulmonar (45 mm) y de ambas ramas. El estudio oftalmológico no mostró anomalías. La RMN de columna mostró múltiples lesiones dependientes de las raíces bilaterales, sobre todo a nivel dorsal bajo hasta S5, compatible con neurofibromas (fig. 2). Se realizaron ecocardiografías a sus padres y al único hermano, que resultaron ser normales. No se pudo realizar estudio genético por falta de accesibilidad.

La evolución clínica cursó con múltiples episodios de FAP sin control adecuado de la frecuencia, optándose por implantación de marcapasos definitivo bicameral y ablación del nodo AV.

La alta comorbilidad del paciente y la no aceptación de la cirugía de la válvula mitral, declinaron el tratamiento quirúrgico. No se indicó DAI como prevención primaria de muerte súbita, ya que no reunía la prevención al menos 2 criterios de riesgo admitidos (historia familiar de muerte súbita, síncope de origen no explicado, hipertrofia severa  $\geq 30$  mm, múltiples episodios de TVNS en el holter-ECG y respuesta hipotensora en el test de ejercicio). El paciente, a los 2 años de su alta domiciliaria, permanece asintomático.

Nuestro paciente cumplía criterios de una variante rara de NF1 (neurofibromatosis espinal aislada múltiple)<sup>3</sup> en la que faltan las otras manifestaciones oculocutáneas (nódulos de Lisch y manchas café con leche) y la afectación familiar. Su asociación con MCHO es muy variable según la literatura publicada, habiéndose informado en 27 pacientes<sup>2,5</sup>.

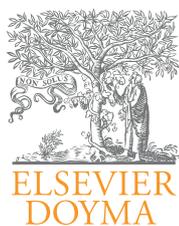
En la actualidad la neurofibromatosis forma parte de los síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos, agrupando un conjunto de enfermedades hereditarias que pueden incluir afecciones como retraso del crecimiento y mental, dismorfia craneofacial, anomalías cardíacas (estenosis pulmonar y MH), predisposición a enfermedades hematológicas, tumores óseos y anomalías cutáneas. Se incluyen además los síndromes de Leopard, de Noonan y el cardio-facio-cutáneo. Parece que el nexo común entre ellos es que a pesar de ser debidos a distintas mutaciones genéticas, todas ellas interfieren en la

regulación de las cinasas RAS-MAP, una cascada de transducción que regula la proliferación, diferenciación y supervivencia celular y que está implicada en la oncogénesis humana.

Así pues, parece prudente aconsejar estudio ecocardiográfico a los paciente con NF1, dada su asociación potencial.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Sanchis Calvo A, Salvador Sanz A, Martí-Bonmatí L, et al. Miocardiopatía hipertrófica obstructiva y neurofibromatosis tipo 1. *An Pediatr (Barc)*. 2004;60:87-95.
2. Tedesco MA, Di Salvo G, Natale F, et al. The heart in neurofibromatosis type 1: An echocardiographic study. *Am Heart J*. 2002;143:883-8.
3. Korf BR, Henson JW, Stemmer-Rachamimov A. Case 13-2005: A 48-year-old man with weakness of the limbs and multiple tumors of spinal nerves. *N Engl J Med*. 2005;352:1800-8.
4. Lin AE, Birch PH, Korf BR, et al. Cardiovascular malformations and other cardiovascular abnormalities in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet*. 2000;95:108-17.
5. Gutmann DH, Geist RT, Rose K, et al. Expression of two new protein isoforms of the neurofibromatosis type 1 gene product, neurofibromin, in muscle tissues. *Dev Dyn*. 1995;202:302-11.



## Observaciones Clínicas

# Síndrome de la vena cava superior y masa en la aurícula derecha<sup>☆</sup>

Germán Merchán Ortega<sup>a,\*</sup>, Natalia Bolívar Herrera<sup>a</sup>,  
Juan Carlos Bonaque Gonzalez<sup>a</sup> y Ana García Peña<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Torrecárdenas, Almería, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Torrecárdenas, Almería, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de mayo de 2012

Aceptado el 6 de agosto de 2012

On-line el 5 de octubre de 2012

Palabras clave:

Síndrome de la vena cava superior

Masa intracardiaca

Aurícula derecha

Ecocardiografía

Cáncer de páncreas

### R E S U M E N

Presentamos el caso de un varón de 76 años de edad que consultó por síndrome de la vena cava superior de instauración subaguda. El ecocardiograma transtorácico mostró una imagen en la aurícula derecha (AD) que parecía tener su base de implantación en la desembocadura de la vena cava superior; lo cual se confirmó realizando un estudio transesofágico en el que se observaba la masa en la AD que ocupaba totalmente la vena cava superior. Posteriormente se realizó una tomografía computarizada de tórax multicorte que mostró la presencia de un defecto de recepción intraluminal que ocupa parte de la AD, la vena cava superior, el cayado de las ácigos, el inicio del tronco innominateo y la mamaria interna derecha, así como adenopatías patológicas en la zona paratraqueal y paraaórtica. Dichas adenopatías fueron biopsiadas mediante broncoscopia, mostrando que se trataba de un adenocarcinoma de origen pancreático.

© 2012 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Superior vena cava syndrome and a mass in right atrium

#### A B S T R A C T

We report a case of a 76 year-old man who presented with superior vena cava syndrome of 24-48 hours duration. Transthoracic echocardiogram showed a mass in right atrium, which originated in the superior vena cava, and was confirmed in the transesophageal echocardiogram. A thoracic computed tomography was then performed which showed an intraluminal defect which completely filled the superior vena cava, the arch of the azygos vein, part of the right atrium, the right brachiocephalic vein and the right internal mammary vein. The computed tomography also showed some pathological paraaortic and paratracheal lymph nodes. The paratracheal lymph node was biopsied using bronchoscopy, with the result of pancreatic cancer.

© 2012 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Vena cava syndrome

Intracardiac mass

Right atrium

Echocardiography

Pancreatic cancer

<sup>☆</sup> Este manuscrito recibió el Premio al Mejor Caso de Residentes del Congreso Andaluz de Cardiología 2012.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [german.alpha@hotmail.com](mailto:german.alpha@hotmail.com) (G. Merchán Ortega).

1889-898X/\$ – see front matter © 2012 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2012.08.002>

## Antecedentes personales

Varón de 76 años de edad, hipertenso, exfumador y dislipidémico como factores de riesgo cardiovascular convencionales. Presentaba fibrilación auricular permanente y cardiopatía isquémica tipo infarto agudo de miocardio inferoposterolateral y de ventrículo derecho, encontrándose enfermedad de 3 vasos que fue revascularizada quirúrgicamente en 1996 (arteria mamaria interna [AMI] a descendente anterior y radial derecha a descendente posterior; dichos injertos fueron reevaluados en coronariografía de mayo 2011, con permeabilidad de AMI (y radial ocluida). En su último estudio ecocardiográfico (mayo de 2011) presentaba disfunción sistólica del ventrículo izquierdo moderada (40%) e insuficiencia mitral leve-moderada. Además, el paciente presentaba insuficiencia isquémica con discreta pérdida de fuerza en el miembro inferior derecho residual en 2002.

El paciente se encontraba previamente asintomático, con clase funcional de la NYHA I.

## Anamnesis

Acudió a nuestro centro por abotargamiento y edema facial de 24 h de evolución, con sensación disneica y mareo acompañantes. Negaba dolor torácico.

## Exploración física

- **Constantes.** Presión arterial, 107/72. Frecuencia cardiaca, 80 latidos por minuto (lpm). Afebril. Hemodinámicamente estable. Discreta taquipnea, con uso de la musculatura accesoria. Buen estado de hidratación, nutrición y perfusión.
- **Cabeza y cuello.** Cianosis labial, edematización y rubefacción facial. Edema en esclavina. Ingurgitación yugular a 90°.
- **Tórax.** Cicatriz de esternotomía previa. Auscultación cardiaca: tonos arrítmicos a 80 lpm. Soplo holosistólico III/VI en el borde esternal izquierdo y en el ápex. Auscultación pulmonar: murmullo vesicular conservado sin ruidos patológicos.
- **Abdomen.** Sin hallazgos significativos.
- **Extremidades inferiores.** Sin hallazgos significativos.

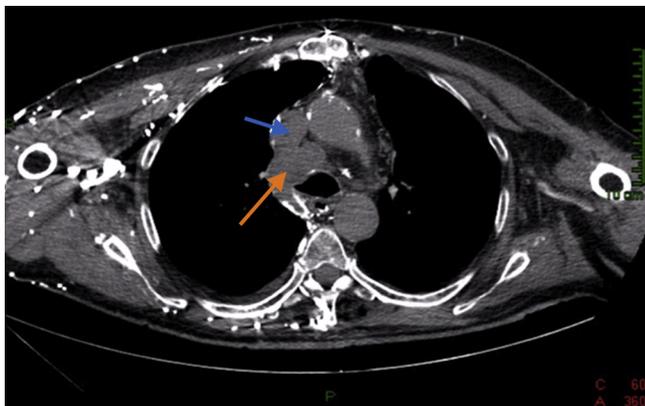
## Exploraciones complementarias

- **Analítica.**
  - **Hemograma.** Normal.
  - **Bioquímica.** Iones normales; glucosa 117 mg/dl; urea 40,2 mg/dl; creatinina 1,6 mg/dl (eGFR MDRD: 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); perfil hepático y pancreático normal; LDH 61; PCR 5,07; troponina T 22,4; mioglobina 59,9.
  - **Coagulación.** INR 3,95; dímero D 3535.
  - **Gasometría venosa.** pH 7,34; pCO<sub>2</sub> 52,7; pO<sub>2</sub> 24; HCO<sub>3</sub> 27,7.
  - **Marcadores tumorales.** Beta 2 microglobulina 2,66; resto de marcadores tumorales (AFP, CEA, CA 19.9 y PSA) normales.
  - **Orina.** Normal.

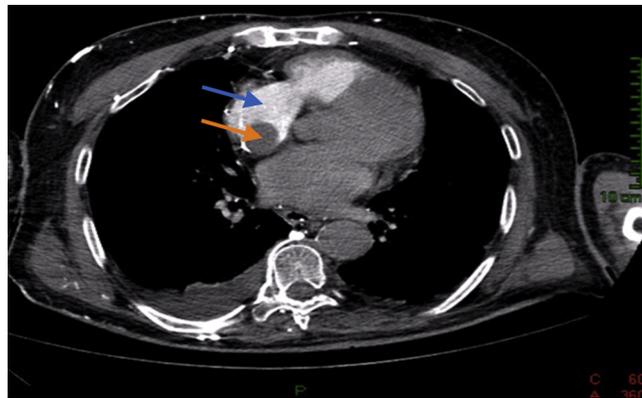


**Figura 1 – Ecocardiograma transesofágico. Masa de 2,57 x 2,23 cm en la aurícula derecha, implantada en la desembocadura de la vena cava superior (flecha).**

- **Electrocardiograma.** Flúter auricular a 90 lpm. Eje horizontalizado. Bloqueo bifascicular (bloqueo completo de rama derecha + hemibloqueo anterior de rama izquierda).
- **Radiografía de tórax.** Cardiomegalia leve. Ligero ensanchamiento mediastínico.
- **Tomografía computarizada de tórax.** Gran defecto de repleción intraluminal que ocupa la aurícula derecha (AD), la vena cava superior, el cayado de la aorta, el inicio de tronco innominado y la mamaria interna derecha (importante desarrollo de colaterales). El relleno de la AD se produce por la vena cava inferior, a través de colaterales esofágicas y probablemente lumbares. Adenopatías patológicas mediastínicas prevasculares, paratraqueales derechas (de hasta 26 mm) y pretraqueales (de hasta 30 mm). Cardiomegalia. Pequeñas imágenes aéreas, de pared fina, en ambos lóbulos superiores pulmonares (quistes aéreos simples).
- **Ecocardiograma transtorácico.** Masa no móvil en el techo y la cara posterior de la AD, próxima a la desembocadura de la vena cava superior. Ventrículo izquierdo no dilatado (FEVI 40%). Acinesia inferobasal, inferior medio y postero-basal. Insuficiencia mitral leve-moderada.
- **Ecocardiograma transesofágico.** Masa en la AD (2,6 x 2,7 cm) adherida a la porción alta del septo interauricular (fig. 1), infiltrando y ocluyendo la desembocadura de la vena cava superior, ocupándola en su totalidad, tanto transversal como longitudinalmente.
- **Tomografía computarizada de abdomen.** Múltiples colaterales venosas en la pared torácica izquierda y lumbares, que drenan en la vena cava inferior a través de la vena ácigos. Quistes corticales simples renales bilaterales. Aneurisma de aorta abdominal infrarrenal, con trombo mural. Resto sin hallazgos.
- **Cateterismo cardiaco.** Se obtienen varias muestras (7) de masa en la desembocadura de la vena cava superior en la AD, con control de ecocardiograma transesofágico. En el análisis anatomopatológico periprocedimiento se descartó la presencia de trombo en las muestras enviadas.
- **Anatomía patológica** (biopsia por cateterismo cardiaco): se descartan angiosarcoma, rabdomioma y trombo fibrinoide.



**Figura 2 – Tomografía computarizada con contraste intravenoso de tórax. Conglomerado de adenopatías (flecha naranja) que se sitúan posteriormente a la vena cava superior (flecha azul), infiltrándola por completo.**



**Figura 3 – Tomografía computarizada con contraste intravenoso de tórax. Defecto de repleción que se corresponde con masa tumoral (flecha naranja) en el interior de la aurícula derecha (flecha azul).**

*Diagnóstico definitivo:* tejido cardíaco con cambios isquémicos.

- *Endoscopia respiratoria.* Se realizan 5 punciones transtraqueales en región 4 R y 2 punciones submucosas en la pared traqueal. *Resultado preliminar:* metástasis ganglionar de adenocarcinoma con células neoplásicas también en las punciones submucosas.
- Anatomía patológica (PAAF de adenopatía 4R y submucosa bronquial): adenocarcinoma diferenciado (probable origen pancreático-biliar).

## Evolución

El paciente inicialmente permaneció estable clínica y hemodinámicamente; sin embargo, a lo largo del ingreso fue presentando un deterioro progresivo, con tendencia a la hipotensión y sufriendo varios episodios de disnea de cierta gravedad. Una vez filiada la etiología y la estirpe tumoral, fue aceptado para radioterapia paliativa, que no fue exitosa, ya que el paciente falleció 12 h después de la tercera sesión (figs. 2-4).

## Diagnóstico

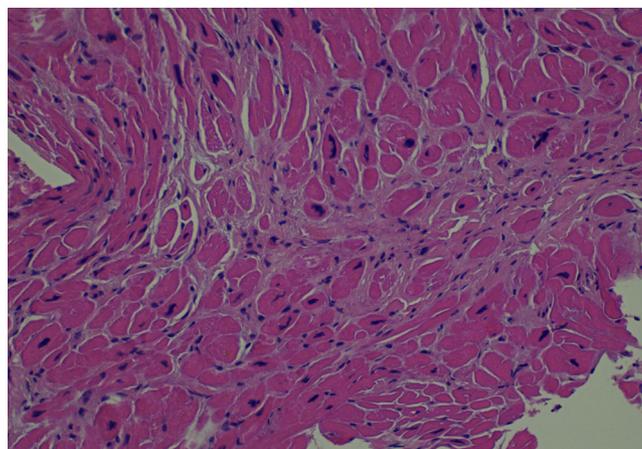
Síndrome de la vena cava superior. Masa en la AD y en la vena cava superior de probable origen tumoral. Adenocarcinoma de estirpe pancreática-biliar.

## Discusión

El síndrome de la vena cava superior es el conjunto de síntomas y signos derivados de la obstrucción parcial o total de la vena cava superior. Su causa principal son las enfermedades malignas, y la más frecuente es el cáncer de pulmón. La clínica se caracteriza por disnea, edema en esclavina, cianosis facial y circulación colateral toraco-braquial. En el diagnóstico se utilizan múltiples técnicas de imagen, siendo preciso para

su confirmación un diagnóstico histológico. El tratamiento ha de ser lo más precoz posible<sup>1</sup>.

El cáncer de páncreas es una neoplasia relativamente frecuente que presenta mal pronóstico. Se disemina por vía tanto linfática como hematogena debido a su abundante sistema de drenaje linfático y venoso; también puede presentar diseminación por contigüidad (especialmente al duodeno y al colédoco). Las metástasis suelen localizarse en los ganglios linfáticos regionales (75%), el hígado (67%), los pulmones (27%), el peritoneo (26%) y las glándulas suprarrenales (16%)<sup>2</sup>. Esta relativamente alta tendencia a la afectación reproducida facilita que el adenocarcinoma de páncreas reproduzca las manifestaciones clínico-radiológicas del cáncer de pulmón, llegando incluso a ser diagnosticado erróneamente de neoplasia pulmonar, sobre todo cuando se trata de neoplasias de cola o cuerpo, ya que las de cabeza de páncreas suelen cursar con ictericia obstructiva<sup>3</sup>.



**Figura 4 – Muestra procesada de biopsia cardíaca (obtenida por cateterismo cardíaco). Tejido cardíaco con aumento de tractos de tejido conjuntivo en probable relación con isquemia crónica. No se observan células malignas.**

En lo que respecta a su manifestación como síndrome de la vena cava superior, existen pocos casos descritos en la literatura<sup>4,5</sup>. Sin embargo, en estos casos se encontraron otras lesiones metastásicas (en hígado, pulmón. . .) y el síndrome de la vena cava superior fue por compresión extrínseca; en cambio, en el caso presentado no se objetivaron otras metástasis salvo las ganglionares y el síndrome de la vena cava se produjo por la ocupación total de la propia vena, lo cual no había sido descrito previamente, radicando ahí su especial interés.

---

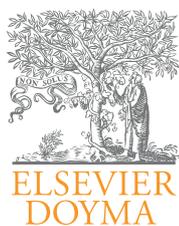
### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### **BIBLIOGRAFÍA**

---

1. Markman M. Diagnosis and management of superior vena cava syndrome. *Cleve Clin J Med*. 1999;66:59-61.
2. Howard JM, Jordan Jr JL. Cancer of the pancreas. *Current Probl Cancer*. 1977;2:20.
3. Cassiere SG, Mc Lain DA, Emory WB, et al. Metastatic carcinoma of the pancreas simulating primary bronchogenic carcinoma. *Cancer*. 1980;46:2319-21.
4. Sola C, Paredes A, Villanueva C, Pallares C. Superior vena cava syndrome as manifestation of adenocarcinoma of the pancreas. *An Med Intern (Madrid)*. 1989;6:278-9.
5. Mishriki YY. Pancreatic carcinoma presenting as primary lung cancer. *Postgrad Med*. 1990;87:107-8.



## Observaciones Clínicas

# Origen anómalo de la arteria coronaria izquierda en el seno coronario derecho: reporte de un caso

Maria Elizabeth Rocha de Oliveira Paixão<sup>a</sup>, Ricardo Pereira Silva<sup>a</sup>,  
Geraldo Bezerra da Silva Junior<sup>b,\*</sup> y Carlos Roberto Martins Rodrigues Sobrinho<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Hospital Universitario Walter Cantídio, Serviço de Cardiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil

<sup>b</sup> Curso de Medicina, Centro de Ciências da Saúde, Universidade de Fortaleza, Fortaleza, Ceará, Brasil

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 26 de junio de 2012

Aceptado el 24 de julio de 2012

On-line el 1 de octubre de 2012

#### Palabras clave:

Arteria coronaria

Seno coronario

Síndrome coronario agudo

Angina inestable

#### Keywords:

Coronary artery

Coronary sinus

Acute coronary syndrome

Unstable angina

### R E S U M E N

Se describe un caso de origen anómalo de la arteria coronaria izquierda en el seno coronario derecho en una paciente con 63 años admitida al hospital con un cuadro de síndrome coronario agudo (angina inestable) y que fue diagnosticada (durante la hospitalización) de origen anómalo de la arteria coronaria izquierda. En él se describen las características clínicas, la fisiopatología, el diagnóstico y el manejo terapéutico.

© 2012 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Anomalous origin of the left coronary artery in the right coronary sinus: a case report

#### A B S T R A C T

A case is presented of an anomalous origin of the left coronary artery from the right coronary sinus in a 63-year-old patient admitted to our hospital due to acute coronary syndrome symptoms (unstable angina) and was diagnosed in the hospital with an anomalous origin of the left coronary artery. The clinical features, pathophysiology, diagnosis and therapeutic management of the condition is described.

© 2012 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El origen anómalo de las arterias coronarias es una alteración congénita poco frecuente que puede ser descubierta

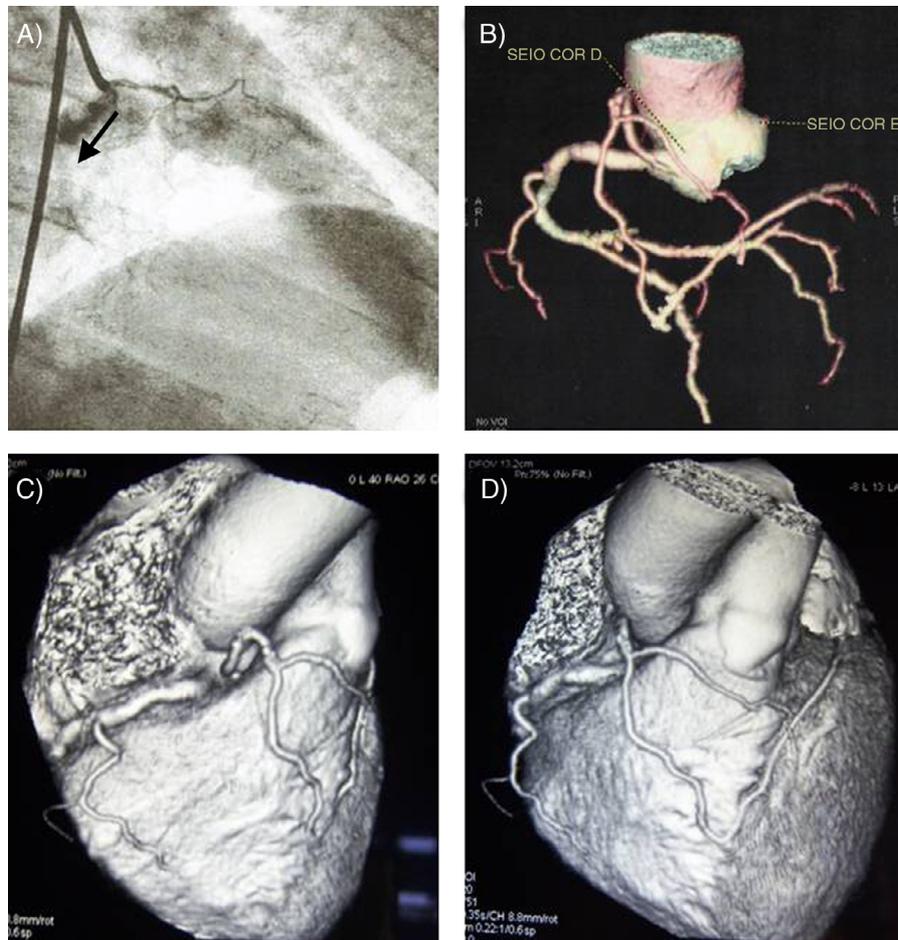
casualmente en la autopsia o diagnosticada por angiografía en pacientes con aterosclerosis coronaria isquémica<sup>1,2</sup>. El origen anómalo de la arteria coronaria izquierda en el seno coronario derecho se asocia con muerte súbita, por lo general inducida por el ejercicio intenso<sup>3-5</sup>.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [geraldobezerrajr@yahoo.com.br](mailto:geraldobezerrajr@yahoo.com.br) (G. Bezerra da Silva Junior).

1889-898X/\$ – see front matter © 2012 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2012.07.001>



**Figura 1 – A) La cineangiocoronariografía muestra la proyección oblicua anterior derecha, con contraste que no llenó la arteria coronaria izquierda. La coronaria izquierda en la que se origina el seno derecho está señalada por la flecha. B) La reconstitución anatómica muestra el origen anómalo de la arteria coronaria izquierda en el seno coronario derecho. C y D) La angiotomografía muestra el origen de la arteria coronaria izquierda en el seno coronario derecho.**

## Descripción del caso

Mujer de 63 años, hipertensa y diabética de 25 años de evolución, sin antecedentes, que presentaba historia de dolor de espalda irradiado a tórax y miembro superior izquierdo relacionado con esfuerzos y acompañados de náuseas, sudoración y palpitaciones de carácter progresivo. El electrocardiograma mostró ritmo sinusal, frecuencia cardíaca de 100 lpm, eje eléctrico de  $-45$  grados, ondas T invertidas en D1, D2, D3, aVF y V2-V6, lo que sugería cambios en la repolarización ventricular. La ecocardiografía transtorácica bidimensional mostró: dimensiones de las cavidades cardíacas y espesor del miocardio normales, contractilidad ventricular global y segmentaria normal y un déficit de relajamiento, con insuficiencia mitral leve. No mostró cambios en los grandes vasos ni en las arterias coronarias. La angiografía coronaria se realizó a través de la arteria femoral mediante la técnica de Seldinger. La inyección de contraste en el seno coronario izquierdo no mostró relleno vascular, sin establecer la visualización de la arteria coronaria izquierda principal, que planteó la posibilidad del origen anómalo de la arteria coronaria izquierda. Con el contraste en el seno coronario derecho se observó en la coronaria

derecha dominante una lesión obstructiva en torno al 70% en el tercio medio. En la arteria coronaria izquierda era evidente, con obstrucción severa y sin definición en cuanto a su origen. Hubo pruebas de movimiento lateral significativo de la arteria coronaria derecha a la arteria coronaria izquierda (fig. 1).

La paciente fue sometida a angiografía por tomografía computarizada, que mostró el seno coronario izquierdo sin originar las coronarias y el seno de la coronaria derecha originando las coronarias derecha e izquierda. La arteria coronaria izquierda no mostró ningún curso de alto calibre y se presentaba anterior al tronco de la arteria pulmonar (fig. 1).

Con el diagnóstico de síndrome coronario agudo y la indicación para cirugía, la paciente fue sometida al procedimiento quirúrgico, con injertos venosos, *bypass*, desde la aorta hacia la arteria coronaria derecha y la aorta hacia la arteria coronaria izquierda. La paciente se recuperó, asintomática, y fue dada de alta.

## Discusión

Este caso tiene gran importancia ya que presenta un cuadro clínico poco frecuente pero potencialmente fatal. El origen

anómalo de la arteria coronaria izquierda es una afección congénita rara, especialmente en los ancianos, debido a la alta incidencia de muerte antes de los 20 años<sup>5</sup>.

La arteria coronaria izquierda puede tener origen anómalo en el ostium del seno coronario derecho, con orificio independiente o común con la arteria coronaria derecha o de salida de la arteria coronaria derecha<sup>2,5</sup>. El camino interarterial es el más común (alrededor del 60% de los casos) y se asocia con muerte súbita. La anomalía de las arterias coronarias está también asociada con infarto agudo de miocardio, angina de pecho, síncope y fibrilación ventricular<sup>3-5</sup>.

El diagnóstico puede hacerse por medios no invasivos (tomografía computarizada o resonancia magnética) o invasivo (angiografía). La angiotomografía y la resonancia son efectivas para la visualización de la morfología cardiovascular compleja. En el presente reporte, el diagnóstico de la anomalía del origen de la arteria coronaria izquierda se estableció después de la realización de la angiotomografía.

El origen anómalo de la arteria coronaria izquierda con ruta interarterial detectado en adultos jóvenes, incluso asintomáticos o con angina de pecho o muerte súbita abortada, es indicación para la corrección quirúrgica.

En conclusión, la divulgación de este caso es importante porque, a pesar de que el origen anómalo de la arteria coronaria izquierda es un hallazgo poco frecuente, el

diagnóstico debe ser considerado. La comprensión completa preoperatoria es necesaria para lograr el manejo terapéutico apropiado.

---

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

---

1. Jacobs ML, Mavroudis C. Anomalies of the coronary arteries: nomenclature and classification. *Cardiol Young*. 2010;20:15-9.
2. Barriales VR, Morís C, Muñiz AL. Anomalías congénitas de las arterias coronarias del adulto descritas en 31 años de estudios coronariográficos en el Principado de Asturias: principales características angiográficas y clínicas. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:269-81.
3. Veras FHAP, Victor EG, Saraiva LCR, et al. Origen anômala das artérias coronárias. *Rev Bras Cardiol Invas*. 2007;15:285-92.
4. Angelini P, Velasco JA, Flamm S. Coronary anomalies: incidence, pathophysiology, and clinical relevance. *Circulation*. 2002;105:2449-54.
5. Taylor AJ, Virmani R. Coronary artery anomalies in adults: which are high risk? *ACC Curr J Rev*. 2001;10:92-5.