

Revista Colombiana de Cardiología

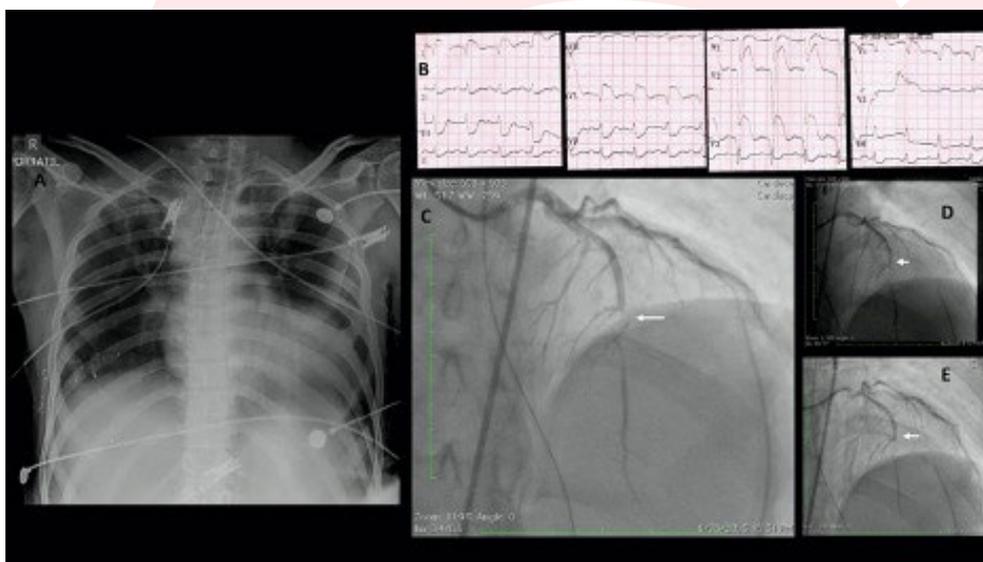
Volumen 29 Número 1

ISSN: 0120-5633

Enero / Febrero **2022**

www.rccardiologia.com

www.revcolcard.org



- **Riesgo cardiovascular en la menopausia**
- **Seguimiento remoto y huella de carbono**
- **Prevalencia de hipertensión arterial**
- **PSAP por tipo de terapia renal**
- **Ventilación no invasiva y edema pulmonar**
- **Síndrome coronario agudo en edad temprana**
- **Obesidad y riesgo cardiovascular**
- **Anticoagulación en población pediátrica**
- **Corrección quirúrgica de cardiopatías congénitas**

Órgano oficial de la **Asociación**



SOCIEDAD COLOMBIANA
**DE CARDIOLOGÍA & CIRUGÍA
CARDIOVASCULAR**



PERMANYER
www.permanyer.com

Revista Colombiana de Cardiología

EDITOR JEFE / EDITOR IN CHIEF

Darío Echeverri

Departamento de Cardiología, La Cardio/Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia

EDITOR EMÉRITO / EMERITUS EDITOR

Jorge León-Galindo

Departamento de Cardiología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

EDITORES ASOCIADOS / ASSOCIATE EDITORS

Claudia V. Anchique

Servicio de Cardiología, Mediagnóstica Tecmedi S.A.S., Duitama, Colombia

Dagnóvar Aristizábal

Centro Clínico y de Investigación SICOR, Medellín, Colombia

Julián M. Aristizábal

Servicio de Electrofisiología, Clínica CES, Medellín, Colombia

Alberto Barón

Departamento de Cardiología, Clínica de Marly, Bogotá, Colombia

Luis M. Benítez

Departamento de Cardiología, Centro Médico Clínica de Occidente, Cali, Colombia

Ricardo Bohórquez

Departamento de Cardiología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

Marisol Carreño

Servicio de Cirugía Cardiovascular Adultos, Cardiología, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia

Alejandro Escobar

Servicio de Cirugía Cardiovascular, Centro Cardiovascular Somer Incare, Medellín, Colombia

Edgar Hernández

Departamento de Cardiología, La Cardio/Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia

Víctor M. Huertas

Instituto de Cardiopatías Congénitas, La Cardio/Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia

Nicolás I. Jaramillo

Unidad de Hemodinamia, Clínica Las Américas, Medellín, Colombia

Fernando Lizcano

Centro de Investigación Biomédica, Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia

Patricio López

Fundación Oftalmológica de Santander - Clínica FOSCAL, Bucaramanga, Colombia

Dora I. Molina

Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia

Guillermo Mora

Servicio de Electrofisiología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

Federico Núñez

Departamento de Cirugía Cardiovascular, Fundación Clínica Shaio, Bogotá, Colombia

Alejandro Orjuela

Servicio de Electrofisiología, Hospital Universitario Santa Sofía de Caldas, Manizales, Colombia

Ana C. Palacio

Departamento de Cardiología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

Clara I. Saldarriaga

Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Clínica Cardiovid, Medellín, Colombia

Néstor Sandoval

Instituto de Cardiopatías Congénitas, La Cardio/Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia

Carlos E. Uribe

Servicio de Hemodinamia, Clínica Cardio VID, Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU), Medellín, Colombia

Miguel Urina

Fundación del Caribe para la Investigación Biomédica, Barranquilla, Colombia

Sebastián Vélez

Departamento de Cardiología, Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU), Medellín, Colombia

COMITÉ CIENTÍFICO INTERNACIONAL / INTERNATIONAL SCIENTIFIC COMMITTEE

Juan J. Badimón

Atherothrombosis Research Unit, Cardiovascular Institute, New York, Estados Unidos

Tomasa Centella

Área de Cardiología, Hospital "Ramón y Cajal", Madrid, España

José G. Diez

Interventional Cardiology, Texas Heart Institute, Texas, Estados Unidos

José R. González-Juanatey

Área de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

Andrés Iñiguez

Área de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España

Pedro Moreno

Cardiology Research, Interventional Cardiology, Mount Sinai Hospital, New York, Estados Unidos

Carlos A. Morillo

Department of Medicine, McMaster University, Hamilton General Hospital, Hamilton, Canada

Daniel J. Piñeiro

Departamento de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Héctor R. Villarraga

Division of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, Rochester Minnesota, Estados Unidos

COMITÉ DE ARBITRAJE / REVIEW COMMITTEE

Ana C. Palacio

Departamento de Cardiología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

Dagnóvar Aristizábal

Centro Clínico y de Investigación SICOR, Medellín, Colombia

John Bustamante

Centro de Bioingeniería, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

Nicolás I. Jaramillo

Unidad de Hemodinamia, Clínica Las Américas, Medellín, Colombia

Néstor Sandoval

Instituto de Cardiopatías Congénitas, La Cardio/Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia

Órgano oficial de la **Asociación**



**SOCIEDAD COLOMBIANA
DE CARDIOLOGÍA & CIRUGÍA
CARDIOVASCULAR**



PERMANER
www.permanyer.com

COMITÉ DE COMUNICACIÓN DIGITAL / DIGITAL COMMUNICATION COMMITTEE

Julián M. Aristizábal
Servicio de Electrofisiología, Clínica CES,
Medellín, Colombia

Darío Echeverri
Departamento de Cardiología,
La Cardio/Fundación Cardioinfantil,
Bogotá, Colombia

Clara Saldarriaga
Unidad de Insuficiencia Cardíaca,
Clínica Cardio Vid, Medellín, Colombia

Juan H. Del Portillo
Servicio de Hemodinamia, La Cardio/Fundación
Cardioinfantil, Bogotá, Colombia

Juan C. Díaz
CES Cardiología, Clínica Las Américas,
Clínica Las Vegas,
Medellín, Colombia

LISTA DE REVISORES / REVIEWERS LIST

Pedro Abad
Claudia V. Anchique
Carlos Arias
Dagnóvar Aristizábal
Julián M. Aristizábal
Álvaro Avezum
José R. Azpiri
Ana M. Barón
César Barrera
Daniel Berrocal
Juan C. Briceño
Andrés F. Buitrago
John Bustamante
Jaime Cabrales
Lina Caicedo
Víctor Caicedo
Jaime Camacho
Paul Camacho
Ivonne J. Cárdenas

Jonathan Cardona
Marisol Carreño
Carlos Carvajal
Gabriel Cassalet
Mauricio Cassinelli
Roque A. Córdoba
Gina Cuenca
Tomás Chalela
Juan A. Delgado
Gabriel Díaz
José F. Díaz
Juan C. Díaz
Mónica Duarte
Mauricio Duque
Pedro Forcada
Argemiro Fragozo
Ángel A. García
Juan E. Gómez
Mabel Gómez

Efraín Gómez
Nathalia González
César Hernández
Édgar Hernández
Heinz Hiller
Andrés Iñiguez
Nicolás Jaramillo
Alejandro Jiménez
Fernando Lizcano
Carlos A. Luengas
Fernando Manzur
Jorge E. Marín
Sandra Matiz
Enrique Melgarejo
Iván Melgarejo
Óscar Mendiz
Fernán Mendoza
Néstor Mercado
Carlos Mestres

Jorge D. Mor
Guillermo Mora
Carlos Morillo
Ana Múnera
Jaime Murillo
Solon Navarrete
Federico Núñez
Luz A. Ocampo
Paola L. Páez
Ricardo Peña
Nelson Pérez
Iván D. Rendón
Jairo A. Rendón
Fanny Rincón
Mónica Rincón
Nubia L. Roa
Diego Rodríguez
Nohora I. Rodríguez
Miguel Ronderos

Fernando Rosas
Álvaro Ruiz
José F. Saaibi
Juan M. Sarmiento
Jaime A. Serna
Pilar Serrano
Alberto Suárez
Adriana Torres
Miguel Urina
Édgar Varela
Diego Velásquez
Jorge Velásquez
Óscar Velásquez
Sebastián Vélez
Boris Vesga
Ricardo Zalaquett

La *Revista Colombiana de Cardiología (RCC)* es la publicación científica oficial de la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

Es una publicación bimestral, open access (abierta sin coste para autores y lectores), de revisión por pares, que se publica en versión electrónica y acepta manuscritos para evaluación en español o inglés sobre aspectos básicos, epidemiológicos, quirúrgicos y clínicos en el área de la cardiología. Cuenta con un Comité Editorial compuesto de expertos nacionales e internacionales.

La revista se encarga de divulgar artículos originales clínicos y experimentales sobre enfermedades cardiovasculares, reportes sobre terapéutica médica y quirúrgica, cardiología pediátrica, estudios cooperativos, epidemiología, estudios de medicamentos, métodos diagnósticos, reportes de casos clínicos, cartas al editor y editoriales.

Revista Colombiana de Cardiología (RCC) is the official scientific publication of the Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

It is a peer reviewed, bimonthly journal, that publishes online open access (free of charge for authors and readers) articles in Spanish or English about basic, epidemiological, surgical or clinical aspects in the field of Cardiology. It has an Editorial Committee composed of national and international experts.

The journal's objective is to spread original articles, clinical and experimental, about cardiovascular diseases, reports about medical and surgery therapy, pediatric cardiology, cooperative studies, epidemiology, drug studies, diagnostic methods, case reports, letters to the editor and editorials.

Los trabajos originales deberán ser depositados en su versión electrónica en el siguiente URL:

<http://publisher.rccar.permanyer.com>



PERMANYER
www.permanyer.com

Permanyer

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

colombia@permanyer.com

Edición impresa en Colombia

ISSN: 0120-5633

Ref.: 6968AL211



www.permanyer.com

Las opiniones, hallazgos y conclusiones son las de los autores.

Los editores y la editorial no son responsables por los contenidos publicados en la revista.

© 2021 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer.

Esta es una publicación open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Homenaje y agradecimiento a nuestros revisores

A tribute and thanks to our reviewers

Darío Echeverri*

Editor en Jefe, Revista Colombiana de Cardiología, Bogotá, Colombia

«The strongest arguments prove nothing so long as the conclusions are not verified by experience. Experimental science is the queen of sciences and the goal of all speculation.»

(R. Bacon)

Linkov F, Lovalekar M, LaPorte R. Scientific Journals are “faith based”: is there science behind peer review? *J R Soc Med.* 2006;99:596-8.

Las revistas científicas continúan siendo la principal fuente de actualización y renovación de conocimiento, han sido fundamentales para el avance de la ciencia en los últimos tres siglos, y han hecho que esta exprese sus resultados y opiniones en la búsqueda de la verdad y nos permita, ante nuestros enfermos, tomar decisiones acertadas basadas en la mejor evidencia.

La *Revista Colombiana de Cardiología* ha venido evolucionando hacia un proceso de mejoramiento. Sin embargo, está enfrentada a grandes retos y amenazas, como la mayor disponibilidad de información a través de la Internet, las redes sociales y la proliferación de revistas predatoras. Estas condiciones universales ayudan a explicar el cambio radical que han sufrido la literatura y el aprendizaje médico en la última década.

Hoy, más que nunca, se hace necesario fortalecer nuestra *Revista* con artículos con mayor calidad científica, noticias nuevas y análisis crítico de la literatura disponible.

La palabra «revisión» es aparentemente simple, pero está cargada de una gran complejidad. Los revisores tienen una responsabilidad enorme para afrontar estos cambios radicales y mejorar nuestra publicación. El «arte» de ejercer como árbitro requiere conocimiento, ética, imparcialidad, sensibilidad y mucha generosidad para orientar a los autores hacia un mejor manuscrito, de modo que se hagan visibles sus óptimos resultados. La posibilidad de una revisión por pares, adecuada y exigente, es un principio fundamental de las revistas científicas, y que debemos fortalecer, y por ende al método científico. Su propósito de mantener la objetividad, preservar la solidez de la ciencia, evitar conflictos de intereses y prevenir el fraude son características fundamentales de su ejercicio. Los revisores pares aseguran la calidad y la idoneidad para la publicación en la *Revista*; su buen obrar hace que nuestros lectores mantengan la credibilidad y la «fe» en su proceso de la publicación.

En este número queremos hacer un homenaje a nuestros revisores, profesionales distinguidos, altamente seleccionados, que ejercen su profesión en Colombia y en otros países y en quienes hemos depositado toda nuestra confianza por más de tres décadas de existencia. Gracias por su trabajo desinteresado, silencioso y valioso, base fundamental del proceso editorial de la *Revista*. Esperamos se afiancen en su proceder y continúen con mucha pasión, disciplina y responsabilidad como revisores para el bien de la ciencia.

Correspondencia:

*Darío Echeverri

E-mail: decheverri@lacardio.org

0120-5633 / © 2022 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 07-12-2021

Fecha de aceptación: 09-12-2021

DOI: 10.24875/RCCAR.M21000111

Disponible en internet: 22-02-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(1):1-2

www.rccardiologia.com

Nuestro agradecimiento sincero a nuestros revisores:

Pedro Abad	Fernando Lizcano
Claudia V. Anchique	Carlos A. Luengas
Carlos Arias	Fernando Manzur
Dagnóvar Aristizábal	Jorge E. Marín
Julián M. Aristizábal	Sandra Matiz
Álvaro Avezum	Enrique Melgarejo
José R. Azpiri	Iván Melgarejo
Ana M. Barón	Óscar Mendiz
César Barrera	Fernán Mendoza
Daniel Berrocal	Néstor Mercado
Juan C. Briceño	Carlos Mestres
Andrés F. Buitrago	Jorge D. Mor
John Bustamante	Guillermo Mora
Jaime Cabrales	Carlos Morillo
Lina Caicedo	Ana Múnera
Víctor Caicedo	Jaime Murillo
Jaime Camacho	Solon Navarrete
Paul Camacho	Federico Núñez
Ivonne J. Cárdenas	Luz A. Ocampo
Jonathan Cardona	Paola L. Páez
Marisol Carreño	Ricardo Peña
Carlos Carvajal	Nelson Pérez
Gabriel Cassalet	Iván D. Rendón
Mauricio Cassinelli	Jairo A. Rendón
Roque A. Córdoba	Fanny Rincón
Gina Cuenca	Mónica Rincón
Tomás Chalela	Nubia L. Roa
Juan A. Delgado	Diego Rodríguez
Gabriel Díaz	Nohora I. Rodríguez
José F. Díaz	Miguel Ronderos
Juan C. Díaz	Fernando Rosas
Mónica Duarte	Álvaro Ruiz
Mauricio Duque	José F. Saaibi
Pedro Forcada	Juan M. Sarmiento
Argemiro Fragozo	Jaime A. Serna
Ángel A. García	Pilar Serrano
Efraín Gómez	Alberto Suárez
Juan E. Gómez	Adriana Torres
Mabel Gómez	Miguel Urina
Nathalia González	Edgar Varela
César Hernández	Diego Velásquez
Édgar Hernández	Jorge Velásquez
Heinz Hiller	Óscar Velásquez
Andrés Iñiguez	Sebastián Vélez
Nicolás Jaramillo	Boris Vesga
Alejandro Jiménez	Ricardo Zalaquett

A call to evolve cardiovascular surgery training programs

Una llamada a la evolución de programas de cirugía cardiovascular

José J. Escobar¹, Eric E. Vinck¹, Alejandro Quintero-Gómez¹, Juan C. Rendón¹ and Tom C. Nguyen²

¹Division of Cardiovascular Surgery, Pontifical Bolivarian University, Cardio VID Clinic, Medellín, Antioquia, Colombia; ²Department of Cardiothoracic Surgery UCSF, San Francisco, United States

Evolution of cardiac surgical training

Surgical training and education began in 1890 at The Johns Hopkins Hospital. Here, the Halstedian training structure became the cornerstone for surgical education up to this day¹. Since the birth of the American Association for Thoracic Surgery in 1917, the field of cardiothoracic surgery has evolved along with its methods of education and training². Chest surgery arose from general surgery following the need to answer to the complexities of thoracic trauma during WWI warfare². By the third decade into the twentieth century, great milestones were achieved in the field of chest surgery in response to the evolving cardiothoracic pathologies and the need for specific expertise in these areas^{2,3}. By the mid-1950s, the advancing weaponry of modern warfare and thus trauma complexity, along with developing thoracic surgical pathologies such as TB, impelled a greater need for experts in thoracic surgical disease². In the late 1960s, the rapidly increasing worldwide pandemic of coronary artery disease gave birth to more sophisticated cardiovascular-focused surgeons and the development of coronary artery by-pass grafting surgery^{2,3}. As cardiothoracic surgical pathologies evolved and changed over the last century, so did the way younger surgeons are trained and prepared for the future of surgical chest disease. The resulting differences in geographic disease profiles and demographics have led to a variety of pathways

and training structures in training programs worldwide²⁻⁶. The paralleling challenge faced by younger surgeons in training today is the balancing of the “old” pathologies with the “newer” technology-driven therapeutic options. This constant contextualization of patient-disease-resource-setting culture has driven and guided cardiac surgical training for many years²⁻⁶. Today, stepping into the third decade of this Millennium, cardiac surgical training needs to once again evolve and adapt or perish.

Characteristics of training programs

In a study by Nguyen and colleagues, residents from 2-Y pathways (fellowships) reported feeling less prepared for independent practice and more likely to pursue additional training following residency in order to fill knowledge and skill gaps in comparison to 3-Y residents¹. Cardiac surgery training in the United States (US) has classically been 2-year programs until the 1980s when the expanding field of cardiothoracic (CT) surgery demanded additional years of training¹. This evolution of training structure has had benefits as 3-Y residents report feeling more technically prepared for independent practice¹. In Colombia, until 2021, five of the six cardiac surgery training programs were 3-Y pathways and one 2-Y. In order to answer to the expanding scopes of CT surgery, this 2-Y program based in Bogota made the transition to a 3-Y pathway^{3,7}.

Correspondence:

*Eric E. Vinck

E-mail: evinck518@gmail.com

Date of reception: 23-11-2021

Date of acceptance: 06-12-2021

DOI: 10.24875/RCCAR.21000153

Available online: 22-02-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(1):3-6

www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2021 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Today, Colombia's single general thoracic surgery training program remains as a 2-Y fellowship². In addition, the introduction of newer 6-Y integrated CT programs right from medical school in 2008 in the US, has been met with both positive and critical perceptions as many faculty consider previous general surgery training fundamental and even critical in CT surgery training⁸. Even so, many countries are constantly re-assessing and evaluating the needs and demands of their CT training structures and characteristics according to the evolving and advancing cardiopulmonary therapeutic options. One example is the Dutch training pathway. The Netherlands has classically offered and integrated 6-Y cardiothoracic training pathway consisting of 2 years of general surgery followed by 4 years of CT surgery³. In 2018, this training structure was modified into a 5.5-Y integrated program eliminating general surgery training in order to provide all 5.5 years of cardiothoracic surgical training³. This transition occurred as a result of the perceived needs of both the Dutch demographic surgical disease burden and the importance of streamlining resident training by exposing residents specifically to cardiothoracic pathologies.

Traditional versus integrated tracks

During the early 2000s, anticipated shortages of CT surgeons in the US, along with unfilled fellowship spots in CT surgery led to the development of integrated training tracks^{8,9}. These newer programs began in 2008 and offered a 6-year pathway consisting of only CT surgery excluding the previous general surgery training^{8,9}. This shorter pathway to becoming a CT surgeon has attracted more candidates and revived the interest in CT surgery mainly through the detouring of general surgery^{8,9}. Although many have supported this track design as many European countries have similar pathways, many CT faculty have responded to this change with mixed feelings^{8,9}. In their commentary, Zurcher and Grubb highlighted that through a smoother pathway to CT surgery, programs may no longer be recruiting the best candidates as the previous general surgery training in traditional tracks help refine and produce the best candidates for CT surgery^{8,9}. Indeed, the natural maturation occurring during general surgery helps produce top candidates for CT surgery fellowships^{8,9}. In a study by Keilin, cardiothoracic surgery faculty still preferred traditional pathway residents because of the maturity and skills acquired from general surgery^{8,9}. In our opinion, we believe that prior general surgery training helps develop "complete" surgeons and those who are

willing to make the long journey truly deserve CT surgery. Specifically in Colombia, and other Latin-American countries including the Caribbean, many CT surgeons practices in non-centralized areas and the skills developed from general surgery prove useful in these more remote regions^{2,3,10}.

Brazilian, Caribbean, and Colombian training programs

The Latin-American and Caribbean regions' demographics and epidemiology have led to the need for separate general thoracic and cardiac surgery tracks due to the high volumes of both cardiovascular and pulmonary surgical pathologies²⁻⁶. In Brazil, cardiovascular surgery training is done as a 5-Y integrated pathway for medical graduates^{3,6}. In addition, General thoracic surgery is also done as a separate track; this separate Brazilian pathway is similar to those in Spain^{2,3,6}. This integrated track was also recently introduced in order to expose residents as much as possible to cardiovascular surgical disease in this already compressed training process²⁻⁶. Caribbean CT training programs are located in Jamaica at the University Hospital of the West Indies and is structured as a 6-Y integrated track; on Cuba at the Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara as a 6-Y integrated track; and on Martinique at the Fort-de-France University Hospital also as a 6-Y integrated pathway¹⁰. Other nearby programs such as in Panama at the University of Panama, have both a traditional (5Y + 3Y) and a recently introduced integrated pathway (6-Y) focusing on endovascular therapy⁵. All of these programs have or are going through various track design modifications in order to evolve and adapt to the population needs and cardiovascular surgical disease burden of their countries. Likewise, Jamaica's program has developed high-fidelity simulation training in order to maintain quality resident training in a low volume setting¹⁰.

In Colombia, the six cardiac surgery training programs (two in Medellín and four in Bogotá) are offered as 3-Y fellowship tracks following general surgery³. The only general thoracic surgery training program based in Bogotá is a 2-Y fellowship also following general surgery². Each of these residency programs belongs to a University and are based at high volume centers, each institution and therefore training program has their own strengths and weaknesses. This 3-year structure has been essential in order to fulfill the residency needs in all scopes of cardiovascular surgical training such as

hybrid procedures, percutaneous procedures, robotics, and TAVI^{2,3,7,11}.

Adapt, evolve, or perish

In this ever-evolving field of cardiovascular surgery, keeping up with newer techniques, adapting to newer technologies, and mastering evolving therapeutic options are the key for survival. As fields such as interventional cardiology, endovascular therapy, and robotics keep on growing and evolving, so does the need for a paralleling evolution of our training programs to incorporate these newer scopes of CT surgery training. Although international observerships and rotations offer excellent learning possibilities and opportunities, the best learning process and environment are the residents' own center where faculty are aware of the residents skills and knowledge and are more likely to allow surgical independence^{2,3,7,11}. The past 20 years have marked the strongest technologically driven and advancing era in cardiovascular surgery. This is due to accelerating technologies such as extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), minimally invasive cardiac surgery (MICS), robot-assisted cardiac surgery (RACS), and percutaneous procedures^{2,3,7,11}. Because of this fast-paced and evolving environment, residency training and curriculum designs are not keeping up with the speed of technology in our region. As a result, residency programs are lagging behind, resulting in prolonged post-residency training to achieve competency in various areas of CT surgery^{2,3,7,11}. In essence, programs are far behind the reality residents will have to face upon completing training. It is our duty to both residents and patients to evolve our training programs in order to develop curriculum structures that provide the most complete and efficient training exposure and technology-oriented training. Whether it is through simulation training, cadaveric training, early exposure to minimally invasive procedures, ventricular assistance training, ECMO, endovascular therapy, and structural percutaneous therapy, we as faculty have to prepare residents for a future that is very different from ours^{2,3,7,11}. Conventionally, in our Latin-American region, surgical competency is delayed through procrastinated awarding of resident independence, this is a problem since an established number of first-operator surgeries are required to achieve competence. "As faculty, we have the obligation to improve residents learning curves during training and decrease the need for additional post-residency fellowships".

Conclusions: developing long-standing and evolving programs

With expanding scopes in cardiothoracic surgery such as MICS, RACS, endovascular therapy, and newer hybrid procedures, younger surgeons are expected to master these newer treatment options in order to secure attractive attending positions at competitive centers. As a result, training programs offering greater exposure to a variety of techniques and therapeutic surgical options are more likely to attract higher achieving and ranking residency candidates. The end message is: our responsibility as CT surgery faculty is to develop and produce surgeons of the future ready to take on cardiovascular and thoracic surgical pathologies with all the armamentarium possible, which includes skills with contemporary technology including those overlapping with interventional procedures. Therefore, residents require strong foundational training and curriculum designs which fulfill their knowledge and skill needs in an evolving fashion.

Funding

The authors declare no funding was received.

Conflicts of interest

Dr. Nguyen is a consultant for Edwards LifeSciences, Abbott, and LivaNova.

Ethical disclosures

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

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

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

References

1. Nguyen TC, Terwelp MD, Stephens EH, Odell DD, Loor G, LaPar DJ, et al. Resident perceptions of 2-year versus 3-year cardiothoracic training programs. *Ann Thorac Surg.* 2015;99:2070-6.
2. Vinck EE. General thoracic surgery as a subspecialty in Colombia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157:2542.
3. Vinck EE. Cardiac surgery in Colombia: history, advances, and current perceptions of training. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;159:2347-52.
4. Tchanchaleishvili V, Mokashi SA, Rajab TK, Bolman RM, Chen FY, Schmitt JD. Comparison of cardiothoracic surgery training in USA and Germany. *J Cardiothorac Surg.* 2010;5:1-6.
5. Rivas UE, Vinck EE, Jiménez OP, Vásquez M. Cardiovascular surgery in panama: evolution and training. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2021 8:S1043-0679(21)00435-4. doi: 10.1053/j.semtcv.2021.10.001. Epub ahead of print. PMID: 34634442.

6. Rocha RV, Almeida RM. Cardiac surgery residency in Brazil: how to deal with the challenges of this unique specialty. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;156:2227-32.
7. Vinck EE, Rendón JC, Andrade D, Escobar JJ, Núñez F, Nia PS. Minimally invasive cardiac surgery in Colombia: evolution and the impact of international training. *Innovations.* 2021;16:305-9.
8. Keilin CA, Sandhu G, Matusko N, Reddy RM. Ten years into the integrated residency era: a pilot study shows many cardiothoracic surgery faculty still favor the traditional pathway. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;32:756-62.
9. Zurcher JR, Grubb KJ. Commentary: all roads lead to Rome: general surgery still a noble path to cardiothoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021 20:S0022-5223(21)01380-5. doi: 10.1016/j.jtcvs.2021.09.028. Epub ahead of print. PMID: 34602254.
10. Vinck EE, Ebels T, Hittinger R, Peterson TF. Cardiothoracic surgery in the Caribbean. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2021;36:599-606.
11. Andrade D, Vinck EE, Parra JF, Balkhy HH, Núñez F. Robotic cardiac surgery in colombia: overcoming the challenges of a middle-income setting. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2020;35:990-3.

Riesgo cardiovascular durante la menopausia: una visión del cardiólogo y del ginecólogo

Cardiovascular risk during menopause: gynecologist and cardiologist view

Laura Hurtado-Martínez¹, Clara I. Saldarriaga-Giraldo², Laura I. Jaramillo-Jaramillo^{1*} y María P. Hormaza-Ánge³

¹Servicio de Ginecología y Obstetricia, Universidad Pontificia Bolivariana; ²Servicio de Cardiología, Clínica CardioVID; ³Servicio de Ginecología Endocrinológica, Clínica Universitaria Bolivariana. Medellín, Colombia

Resumen

La enfermedad cardiovascular sigue siendo la principal causa de muerte en el mundo. Las mujeres presentan un factor protector frente a esta durante la edad reproductiva debido al efecto de los estrógenos sobre el endotelio vascular, propio de esta etapa de la vida; posteriormente, la perimenopausia y la posmenopausia dan lugar a estados de hipoestrogenemia que generan un incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular y muerte por esta causa. En tal sentido, la terapia hormonal es un pilar fundamental para el tratamiento de los síntomas vasomotores en la menopausia; además, tiene impacto positivo en otros desenlaces, como el riesgo cardiovascular, la protección ósea y la depresión. Se presenta un compendio de conceptos respecto a la menopausia y el riesgo cardiovascular; aspectos históricos y medidas de tratamiento basadas en la terapia hormonal.

Palabras clave: Menopausia. Estrógenos. Enfermedades cardiovasculares.

Abstract

Cardiovascular disease continues to be the main cause of death in the world. Women present a protective factor against it during the reproductive age due to the effect of estrogens on the vascular endothelium typical of this stage of life; later, perimenopause and post-menopause give rise to hypoestrogenemia states that generate an increased risk of cardiovascular disease and death from this cause. Hormone replacement therapy is a fundamental pillar for the treatment of vasomotor symptoms in menopause, it also has a positive impact on other outcomes such as cardiovascular risk, bone protection, depression, among other pathologies. We present a compendium of concepts regarding menopause and cardiovascular risk; historical aspects and treatment measures based on hormone replacement therapy.

Keywords: Menopause. Estrogens. Cardiovascular diseases.

Correspondencia:

*Laura I. Jaramillo-Jaramillo
E-mail: ljaramilloj@gmail.com

Fecha de recepción: 05-08-2021

Fecha de aceptación: 06-12-2021

DOI: 10.24875/RCCAR.21000101

Disponible en internet: 22-02-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(1):7-15

www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2021 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La menopausia se considera como la etapa en la que finaliza la vida reproductiva de la mujer, y se define como la ausencia de menstruación durante un período de 12 meses consecutivos. La etapa de transición hacia la menopausia puede ocurrir años antes y se caracteriza por la aparición de diferentes síntomas; los más frecuentes son sequedad vaginal y síntomas vasomotores. La duración y la intensidad de estos síntomas varían en cuanto a gravedad y frecuencia, y actualmente se consideran una indicación para recibir terapia hormonal¹.

La transición a la menopausia se asocia con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), atribuido principalmente a la desregulación del metabolismo de los lípidos y la glucosa, así como a la redistribución de la grasa corporal. De hecho, la evidencia epidemiológica sugiere que tanto la menopausia precoz (definida como su inicio entre los 40 y los 45 años) como la insuficiencia ovárica prematura (definida como la edad de la menopausia < 40 años) se asocian con un aumento de 1.5 a 2 veces en el riesgo de ECV².

La ECV sigue siendo la principal causa de muerte y morbilidad en todo el mundo, y aunque las tasas generales de su incidencia disminuyeron en ambos sexos entre 1999 y 2007, los datos específicos por edad sugieren que los factores de riesgo coronario están en ascenso entre las mujeres. Lo que es aún más importante es que, durante la menopausia, cuando la incidencia de ECV aumenta al igual que en los hombres, se ha observado una mayor mortalidad en el sexo femenino después de un infarto de miocardio, lo cual puede ser explicado por su mayor probabilidad de acaecer con síntomas atípicos^{3,4}. Las mujeres tienen menos incidencia de enfermedad obstructiva anatómica (enfermedad que involucra vasos proximales más grandes) y es más probable que presenten ECV asociada a una función ventricular izquierda conservada. El aumento de la susceptibilidad a la erosión o rotura de placas pequeñas, la microembolización distal y la disfunción microvascular pueden contribuir a estas diferencias⁵.

Tomando específicamente la población femenina, se ha visto que la ECV constituye la principal causa de mortalidad, lo cual explica aproximadamente el 35% de las muertes; incluso, durante el año 2019 cerca de 275 millones de mujeres fueron diagnosticadas con esta enfermedad y 8.9 millones murieron por esta causa⁶.

El incremento de este riesgo se asocia, en gran parte, con la mayor prevalencia de factores de riesgo para

ECV; por ejemplo, la hipertensión después de los 45 años comienza a presentar un incremento notable en cuanto a prevalencia, que incluso llega a superar al de la población masculina⁷.

La hipertensión arterial constituye un factor de riesgo para ECV. Con frecuencia se diagnostica en la perimenopausia y la posmenopausia, y es común que no se le de la importancia adecuada. Se estima que entre un 30% y un 50% de las mujeres desarrollan hipertensión antes de los 60 años, y esta se puede manifestar con síntomas similares a los vasomotores, cefalea, dolor torácico, astenia, fatiga y trastornos del sueño; todos estos síntomas, a menudo, son atribuidos a la menopausia y no a la hipertensión arterial como tal, lo cual minimiza las implicaciones que tiene el no realizar un diagnóstico temprano de hipertensión arterial. La PA sistólica elevada se asocia con mayor rigidez vascular y miocárdica en las mujeres que en los hombres, lo cual es un factor importante que explica por qué la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada predomina en las mujeres mayores⁸.

Los estrógenos pueden explicar, en parte, el rol protector frente al desarrollo de la ECV en las mujeres durante la edad fértil, y su déficit en la menopausia y la posmenopausia explicaría el aumento considerable de dichas enfermedades en esta población⁸.

Efectos de los estrógenos y los progestágenos en el endotelio y la inflamación

La principal hormona circulante en el cuerpo de la mujer es el estradiol, también llamado estrógeno (E2)⁹. Este es sintetizado y secretado de forma primordial en los ovarios, en el periodo premenopáusicos, pero existen otros tejidos, como el adiposo, el cerebral, el óseo y el endotelial, que poseen la capacidad de producir E2, aunque en menor cantidad, a partir de andrógenos y estrona¹⁰. La diferencia en el sitio de producción de E2 radica en la función; el que se produce en los ovarios posee la capacidad de actuar distalmente en diferentes tejidos, mientras que el producido de forma extragonadal está limitado a una actividad paracrina en el mismo tejido que lo produce; adicionalmente, este último, en el periodo de la posmenopausia, se posiciona como la única fuente de E2 endógeno en el organismo de la mujer¹⁰.

El endotelio desempeña un papel fundamental en el mantenimiento del tono vascular y el flujo sanguíneo. Cuando se presenta una alteración endotelial que lleva a su disfunción, se desencadena una cascada

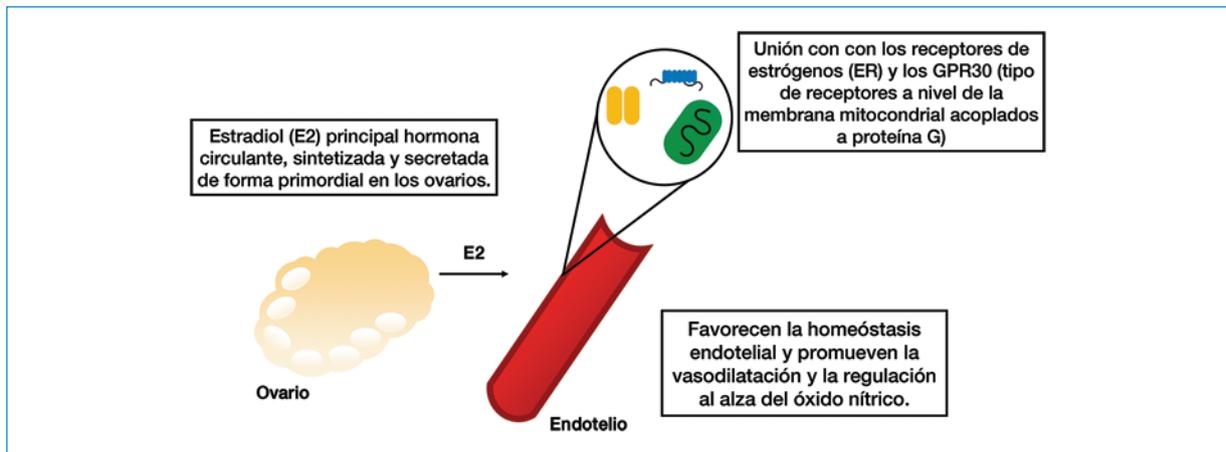


Figura 1. Efecto estrogénico en el endotelio vascular.

inflamatoria, con producción de factores protrombóticos y vasoconstricción. La suma de estos tres factores incrementa el riesgo de presentar una ECV⁹. Esta estructura vascular parece ser un objetivo importante de los estrógenos. La evidencia muestra que el E2, a través de su unión con los receptores de estrógenos (ER) y los GPR30 (tipo de receptores en la membrana mitocondrial acoplados a proteína G), favorece la homeostasis endotelial y promueve la vasodilatación mediada por la óxido nítrico sintasa endotelial y la regulación al alza del óxido nítrico, mediante vías genómicas y no genómicas⁹⁻¹¹.

El estradiol tiene un efecto antimitogénico probado en el músculo liso que se encuentra mediado por la MAP cinasa, y adicionalmente estimula el factor de crecimiento endotelial vascular, favoreciendo así la proliferación celular⁹.

La homeostasis mitocondrial permite el mantenimiento de un equilibrio en el metabolismo energético, las vías de apoptosis y la producción de especies reactivas de oxígeno (EROS); en la membrana de esta célula se pueden encontrar receptores tipo ER y GPR30 que, cuando son activados por el E2, pueden desarrollar cambios transcripcionales en los genes que modifican la función mitocondrial y la supervivencia celular, y que se relacionan con la cardioprotección¹⁰. En la **figura 1** se ilustra el efecto estrogénico en el endotelio vascular.

Los receptores asociados a la proteína G, previamente mencionados, tienen un papel preponderante en el mecanismo antiinflamatorio y cardioprotector. Se ha evidenciado que frente a la delección de este tipo de receptores se produce un notable incremento en el proceso aterosclerótico, un aumento en los niveles de

colesterol, de lipoproteínas de baja densidad y de marcadores inflamatorios, y una menor respuesta vascular frente al óxido nítrico⁹.

Adicionalmente, el E2 genera un efecto cardioprotector mediado por la potenciación de la función mitocondrial, que hace que se reduzcan los EROS y disminuya el daño secundario al fenómeno de isquemia-reperusión; de igual forma, protege contra el estrés oxidativo a través de la producción de antioxidantes, como la superóxido dismutasa y el ácido sulfúrico¹⁰. Aunque se está en un ambiente proinflamatorio, el estradiol muestra una capacidad inhibitoria frente a la producción de prostanoides vasoconstrictores a nivel endotelial, mecanismo que se encuentra mediado por los receptores acoplados a la proteína G⁹.

Los estudios realizados sobre la etapa de la menopausia muestran una reducción progresiva de la función endotelial a medida que avanzan los cambios derivados de este proceso. La declinación hormonal que acompaña a la menopausia hace que todos esos efectos positivos del óxido nítrico que potencia el E2 se reduzcan, y se genere una menor biodisponibilidad de este producto, lo que a su vez conlleva una disfunción endotelial aguda y va de la mano con una reducción de la dilatación mediada por flujo¹².

La hipoestrogenemia durante la menopausia se asocia con una reducción del gasto energético; los niveles más bajos de estrógeno se relacionan con alteración de las conductas alimentarias, lo que promueve la hiperfagia y la obesidad; al mismo tiempo, la obesidad se asocia con depresión, que incrementa la ingesta de alimentos, los trastornos de sueño y el sedentarismo, que empeoran de nuevo la salud cardiovascular^{13,14}.

Antecedente histórico

El tratamiento con terapia hormonal de la menopausia (THM) ha experimentado cambios importantes durante las últimas décadas; antes del año 2000, la THM se usaba ampliamente para tratar los síntomas de la menopausia. A continuación, se analizarán los estudios históricos más relevantes en la terapia hormonal¹⁵.

El estudio PEPI, publicado en 1995, enmarca el inicio de la propuesta sobre la utilidad de la THM para reducir el riesgo cardiovascular. Incluyó 875 mujeres posmenopáusicas sanas entre 45 y 64 años de edad, que no tenían ninguna contraindicación para la terapia hormonal, y se las asignó a cinco posibles grupos: 1) placebo; 2) estrógenos equinos conjugados (EEC) 0,625 mg/día; 3) EEC 0,625 mg/día con acetato de medroxiprogesterona cíclico (MPA) 10 mg/d, durante 12 días al mes; 4) EEC 0,625 mg/día más MPA consecutivo 2,5 mg/día; o 5) EEC 0,625 mg/d más progesterona micronizada cíclica (MP) 200 mg/día, durante 12 días al mes. Los resultados del estudio permitieron concluir que el estrógeno solo o en combinación con una progestina mejora las lipoproteínas y reduce los niveles de fibrinógeno sin efectos sobre la insulina ni la presión arterial. Concluyen así que el estrógeno sin oposición es el régimen óptimo para la elevación de los valores del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL), pero la alta tasa de hiperplasia endometrial restringe su uso solo en mujeres sin útero; en mujeres con útero, los EEC con MP cíclica proporcionan el efecto más favorable sobre el colesterol HDL, sin aumentar el riesgo de presentar hiperplasia endometrial¹⁶.

Otro estudio de relevancia es el ensayo clínico HERS, publicado en 1998, el cual buscaba determinar si la terapia con estrógeno más progestina altera el riesgo de eventos de cardiopatía coronaria en mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria establecida. Fue realizado en 20 centros de los Estados Unidos de América. La intervención fue 0,625 mg de EEC más 2,5 mg de MPA en una tableta al día (n = 1380) o un placebo de apariencia idéntica (n = 1383). Durante un seguimiento promedio de 4.1 años, el tratamiento con EEC oral más MPA no redujo la tasa general de eventos de cardiopatía coronaria en mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria establecida. El tratamiento incrementó la tasa de eventos tromboembólicos. Con base en el hallazgo de ningún beneficio cardiovascular general y un patrón de aumento temprano en el riesgo de eventos de cardiopatía coronaria,

el estudio no recomendó este tratamiento con el propósito de prevención secundaria de cardiopatía coronaria; sin embargo, los autores anotan que, dado al patrón favorable de eventos de cardiopatía coronaria después de varios años de terapia, podría ser apropiado que las mujeres que ya reciben este tratamiento lo continúen¹⁷.

Posteriormente, a finales de la década de 1990, se llevó a cabo el ensayo *Women's Health Initiative* (WHI) para determinar si la THM brindaba protección contra algunas enfermedades crónicas. Los análisis provisionales plantearon inquietudes acerca de los resultados adversos asociados, principalmente mayor riesgo de cáncer de mama en el grupo que recibió el esquema de THM combinada con estrógeno y progestina, y un mayor riesgo de accidente cerebrovascular en el grupo de estrógeno solo^{18,19}. En ese entonces, el grupo de investigadores concluyó que el uso de THM no tenía utilidad para la prevención primaria de enfermedades crónicas y el estudio se terminó. Posterior a esto, hubo una intensa cobertura mediática que condujo a una disminución drástica y persistente en el uso de THM en el mundo. A raíz de esto, se llevaron a cabo análisis exhaustivos a cargo del WHI, que generaron dudas sobre la validez de las conclusiones iniciales, ya que los datos estratificados por edad indicaron que la mortalidad por todas las causas fue baja en las mujeres de 50 a 59 años al inicio del tratamiento y que los beneficios en este grupo de edad se mantuvieron durante un seguimiento acumulado de 18 años. Por el contrario, no se observaron efectos positivos en mujeres de 60 a 69 años y de 70 a 79 años al inicio del tratamiento²⁰.

Con base en lo anterior, es preciso mencionar que durante el año 2016 dos investigadores del WHI realizaron una publicación en la literatura médica: «la renuencia a tratar los síntomas de la menopausia ha descarrilado y fragmentado la atención clínica de las mujeres de mediana edad, creando una gran e innecesaria carga de sufrimiento. Los médicos que se mantienen actualizados respecto a los tratamientos hormonales y no hormonales pueden volver a encarrilar el control de la menopausia ayudando a las mujeres a tomar decisiones de tratamiento informadas. Además, debemos capacitar y equipar a la próxima generación de proveedores de atención médica con las habilidades para abordar las necesidades actuales y futuras de esta población de pacientes»²¹. El objetivo de dicha publicación fue contrarrestar la confusión causada por los hallazgos de los ensayos del WHI.

Es por esto que, durante los últimos años, la literatura médica ha ido enfatizando en realizar actualizaciones de las pautas de manejo para la elección de las pacientes que son candidatas a recibir terapia hormonal. Existe un gran acuerdo en que hay una relación riesgo/beneficio favorable para las pacientes que inician el tratamiento entre los 50 y los 59 años de edad o dentro de los 10 años del inicio de la menopausia, teniendo como base que el principal objetivo es aliviar los síntomas vasomotores y urogenitales. Respecto al riesgo cardiovascular, también hay evidencia de que administrar THM a una edad más temprana (menos de 60 años) puede proteger contra la mortalidad de origen cardíaco o los episodios de enfermedad coronaria; esto se corrobora mediante una revisión sistemática reciente que examinó la «hipótesis del momento oportuno», en la que se hace énfasis en el inicio temprano de esta (antes de los 60 años)²¹. Sin embargo, a pesar de la evidencia acumulada y del apoyo generalizado para el uso de THM en mujeres menopáusicas sintomáticas más jóvenes, la comunidad médica ha respondido con lentitud y ha hecho pocos o ningún cambio en las prácticas de prescripción²².

Ventana de oportunidad o hipótesis del tiempo

Uno de los paradigmas en evolución más importantes que resultan de la investigación de la THM hasta la fecha ha sido la llamada «hipótesis del tiempo», que se refiere a los diferentes efectos de la suplementación hormonal en el sistema cardiovascular en diferentes edades y etapas¹⁷.

Se establece que el riesgo de mortalidad por causa cardiovascular se reduce en un 48%, el de mortalidad total un 30% y el de enfermedad de arterias coronarias un 28% a 32% si la THM se inicia dentro de los primeros 10 años de posmenopausia o antes de los 60 años de edad, pero no cuando se inicia después de los 60 años o 10 años o más después de la menopausia; evidencia que ha sido apoyada por múltiples metaanálisis existentes en la literatura científica^{23,24}.

Otros dos ensayos clínicos que abordan la hipótesis del tiempo son el *Kronos Early Estrogen Prevention Study* (KEEPS) y el *Early versus Late Intervention Trial* (ELITE).

El estudio ELITE es un ensayo clínico aleatorizado de un solo sitio en el que participaron 643 mujeres sin antecedentes de ECV, diseñado específicamente para estudiar la hipótesis del tiempo utilizando la aterosclerosis subclínica medida por el grosor de la

íntima-media carotídea como resultado primario. Los resultados de la totalidad de los datos muestran que la THM disminuye la cardiopatía coronaria y la mortalidad general cuando se inicia en mujeres menores de 60 años o con menos de 10 años de menopausia, lo que brinda una «ventana de oportunidad»²⁵.

Por su parte, el KEEPS es un estudio de nueve centros en los Estados Unidos de América que involucró a 727 mujeres recientemente menopáusicas, de 42 años de edad, y buscaba evaluar la progresión de la aterosclerosis y los factores de riesgo de ECV después de la THM iniciada en la menopausia precoz. Se realizó asignación al azar a tres grupos: 1) 0,45 mg de EEC por vía oral más 100 mg de progesterona micronizada; 2) 50 µg de 17β estradiol transdérmico más 100 mg de progesterona micronizada; o 3) placebo. Los resultados del ensayo, después de 4 años de asignación al azar, arrojan que no hubo diferencias significativas en la progresión de las puntuaciones de calcio de la arteria carótida, la aterosclerosis subclínica medida por el grosor de la íntima-media carotídea ni la presión arterial entre los grupos del estudio. Se concluye que 4 años de THM precoz no afectaron la progresión de la aterosclerosis y mejoraron algunos marcadores de riesgo de ECV²⁶.

Ambos estudios constituyen peso científico a favor de la recomendación actual de emplear terapia de reemplazo hormonal (TRH) y su asociación con la mejoría del riesgo cardiovascular, teniendo en cuenta la edad menor de 60 años y haber transcurrido menos de 10 años de menopausia.

Elección de la terapia

El manejo eficaz de los síntomas vasomotores con la THM puede impactar positivamente no solo el riesgo cardiovascular, sino también evitar las alteraciones metabólicas y la depresión y sus consecuencias, como el sedentarismo, que pueden potenciar el desarrollo de ECV. Las mujeres que padecen síntomas menopáusicos graves tienen un riesgo ocho veces mayor de sufrir una discapacidad laboral, lo que conduce a una menor productividad, más ausentismo, una terminación más temprana de la participación laboral y un aumento en los costos del empleador y de la comunidad de atención médica. La mejoría en la calidad de vida que se da al manejar adecuadamente los síntomas vasomotores de la menopausia evita de forma importante lo mencionado antes²⁷.

Es primordial que durante esta etapa se brinde asesoría a la paciente sobre la realización de ejercicio

físico regular, pues este, por sí solo, tiene un efecto beneficioso sobre los síntomas vasomotores y la calidad de vida²⁸.

Según lo anterior, se avala de manera científica que la TRH ejerce un efecto favorable sobre los factores de riesgo de ECV con diferencias sutiles en cuanto a dosis de estrógenos, vía de administración, monoterapia o combinación con progestágeno y tipo de progestágeno. En cuanto a la morbilidad y la mortalidad por ECV, la mayoría de los estudios han demostrado un efecto beneficioso de la terapia hormonal en las mujeres durante la edad menopáusica temprana (< 10 años desde el último período menstrual) o menores de 60 años, y se hace especial énfasis en mujeres con menopausia precoz y falla ovárica prematura, ya que, si no se tratan, tienen un gran riesgo de desarrollar complicaciones del hipoestrogenismo, como son la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular; además, tienen un riesgo incrementado de debutar con otros desenlaces adversos, como demencia, depresión y muerte prematura. Las pacientes que se encuentran en la perimenopausia y en la posmenopausia inmediata también se benefician de ser suplementadas con hormonas; estas tienen un perfil beneficio/riesgo favorable, siempre que no exista un riesgo elevado de ECV según la evaluación de las herramientas de cálculo de 10 años¹.

Una estrategia que se podría considerar útil es la estratificación del riesgo cardiovascular de las pacientes, ya que permite no solo establecer recomendaciones sobre estilos de vida, sino que también podría emplearse como una herramienta para seleccionar la población para la elección de candidatas a THM. Las escalas de predicción permiten establecer el riesgo cardiovascular durante un período específico de tiempo, empleando factores de riesgo y medidas antropométricas; no obstante, es importante establecer que estas escalas deberían ser individualizadas y validadas en la población concreta en la que se desean emplear²⁹.

La THM puede darse como estrógenos solos en pacientes con ausencia de útero y como estrógenos con progesterona en pacientes con útero intacto. Las presentaciones pueden variar: implantes, parches transdérmicos o crema vaginal. Respecto a las progesteronas, una revisión que analizó sus estructuras químicas, relaciones estructura-función, metabolismo, parámetros farmacocinéticos, mecanismos intracelulares, potencia, eficacia y efectos biológicos y clínicos, determinó, respecto a la evaluación del riesgo trombótico y tromboembólico, que la progesterona puede tener un riesgo

Tabla 1. Presentaciones de estrógenos disponibles en Colombia

Compuesto hormonal	Presentación
Estrógenos conjugados	Oral – Tableta ranurada 0.625 mg (caja × 28) Tópica – Crema vaginal 0.625 mg/g (tubo 26 g con aplicador) – Crema vaginal 0.625 mg/g (tubo 40 g con 4 aplicadores)
Valerato de estradiol	Oral – Gragea 2 mg (caja × 28).
Estradiol	Tópica – Solución para pulverización transdérmica. 1.53 mg/dosis. Para dos aplicaciones diarias – Parches transdérmicos de 17 β-estradiol de aplicación semanal (50 µg en 24 horas, caja × 4) – Gel percutáneo – gel 0.06% (fco × 60 dosis de 0.06% de gel equivalente a 0,75 mg de 17 β-estradiol). Dosis diaria 1 o 2 puff
Estriol	Vaginal – Óvulo 0.5 mg (caja×15) – Óvulo vaginal de liberación sostenida 3.5 mg (caja × 6). Cada 100 g contienen estriol 0,1 g (tubo × 20 g con 5 aplicadores)

Tabla 2. Presentaciones de gestágenos disponibles en Colombia

Compuesto hormonal	Presentación
Acetato de medroxiprogesterona	Tabletas orales de 5 mg (caja × 30) y 10 mg (caja × 28)
Progesterona natural micronizada	Cápsula uso oral o vaginal 100 mg y 200 mg
Didrogesterona	Comprimidos orales 10 mg

cardiovascular reducido en comparación con otros progestágenos¹. Las propiedades de cada progestágeno deben evaluarse cuidadosamente de forma individual para determinar su utilidad en la terapia hormonal posmenopáusica³⁰.

Los estrógenos transdérmicos tienen un riesgo menor de trombosis en comparación con los regímenes orales. En cuanto a los progestágenos, la progesterona natural y la didrogesterona tienen un efecto neutro sobre los factores de riesgo de ECV. En cualquier caso, la decisión de recibir THM debe ser individualizada, adaptada a los síntomas, la preferencia de la paciente y el riesgo de ECV, de episodios trombóticos y de cáncer de mama².

El esquema puede darse de forma continua o cíclica. Las tablas 1 y 2 resumen las opciones de gestágenos

Tabla 3. Compuestos hormonales combinados recomendados en la menopausia

Compuesto hormonal	Presentación	Características
Estradiol 1 mg +	– Drospirenona 2 mg caja × 28 – Didrogestrona 5 mg caja × 28 – Dienogest 2 mg, caja × 28	Todas las presentaciones de terapia continua de estrógenos + gestágeno diaria, se utiliza 1 comprimido al día sin interrumpir
Estradiol 2 mg +	Dienogest 2 mg, caja × 28	

y estrógenos disponibles actualmente en Colombia, mientras que la [tabla 3](#) evidencia los regímenes de tratamiento continuo disponibles; en el momento no se cuenta en el país con regímenes cíclicos en una sola píldora, por lo cual, en caso de que se elija la opción cíclica, deben combinarse las opciones disponibles de estrógenos y gestágenos. La paciente debe recibir información sobre las opciones de tratamiento que existen de acuerdo con su riesgo individual, y sobre las consecuencias de recibir o no terapia hormonal, recordando siempre que el objetivo inicial que menciona la literatura médica para su implementación es el manejo de los síntomas vasomotores de la menopausia y la mejoría de la atrofia vulvovaginal, con el objetivo de mejorar la calidad de vida e impactar en la mejoría del riesgo cardiovascular según sea el escenario de la paciente.

Terapia de reemplazo hormonal en situaciones especiales

La TRH en las pacientes con una comorbilidad como la diabetes es un punto álgido en la literatura. El hecho de que esta enfermedad sea considerada un equivalente de riesgo cardiovascular hace que exista temor en la formulación de THM para dicha población. Las diferentes guías internacionales no tienen un consenso establecido al respecto: mientras unas no tienen en consideración este escenario, otras establecen algunos puntos, como que esta puede considerarse siempre y cuando se tenga en cuenta el resto de la comorbilidad de la paciente y la decisión sea tomada por un profesional³¹.

Se establece que, posterior a la evaluación del riesgo cardiovascular de la paciente y una vez establecido que es candidata a la terapia, se prefiera el uso de estrógenos transdérmicos y progesterona micronizada

u otros preparados de progestágenos menos activos desde el punto de vista metabólico. Diferentes estudios sugieren que la THM podría mejorar el control glucémico en las pacientes diabéticas durante el período de la posmenopausia, con un mayor beneficio sobre los valores de glucemia en ayunas^{31,32}.

La evaluación de los beneficios de la THM en mujeres con obesidad arroja información respecto a efectos positivos en la mejoría de la esteatosis hepática y del sobrepeso. A pesar de esto, no se tienen recomendaciones puntuales para el uso de THM en mujeres con obesidad; por el contrario, se enfatiza en las recomendaciones generales que aplican a todas las mujeres en la menopausia³³:

- Mantener un peso corporal adecuado.
- Realizar actividad física de manera frecuente.
- Llevar una dieta saludable, como la mediterránea, para controlar el peso y obtener los beneficios cardiovasculares de la misma.
- Evitar el tabaquismo y la ingesta de alcohol.
- Incrementar el aporte de vitamina D y de calcio.

Adicionalmente, destacan que el sobrepeso y la obesidad están asociados con una mayor posibilidad de síntomas vasomotores, y los mismos se reducirían con la pérdida de peso³³.

La hipertensión arterial es considerada un factor de riesgo cardiovascular mayor en las mujeres posmenopáusicas. Posterior a la publicación del WHI se creó una alarma frente a la preocupación por encontrar que la THM estaba asociada con un incremento en la probabilidad de desarrollar hipertensión. No obstante, lo que muestra actualmente la literatura es que la THM está asociada con una disminución de la presión arterial, no cambios o un sutil incremento en la misma en comparación con el placebo³⁴.

Respecto al uso de estrógenos solos, se encontró una disminución de la presión arterial, tanto sistólica como diastólica, en mujeres posmenopáusicas con y sin hipertensión, siendo más notoria en el grupo de mujeres hipertensas. Cuando se evaluaron los estrógenos junto con progestinas en esta misma población, se describe en algunos estudios que, junto con didrogestrona, puede presentarse un incremento entre 6.8 y 8.6 mmHg en la presión sistólica y diastólica, respectivamente. Por otra parte, cuando se estudió el uso de progestinas, como drospirenona, se encontró una reducción significativa de la presión arterial tanto en el consultorio como en el promedio de 24 horas³⁵.

En cuanto al cáncer endometrial, la evidencia actual sugiere que la recurrencia y la tasa de muerte tienen valores similares en la población con antecedente de

cáncer en etapas iniciales y de bajo riesgo (grados 1 y 2, subtipos endometrioides negativos para receptores hormonales), mientras que en etapas avanzadas no se recomienda el uso de THM. Para el cáncer de ovario, la información no está tan clara; no se ha visto un incremento en el riesgo de recurrencia o de muerte, pero existe preocupación en caso de antecedentes de tumores que podrían contener receptores hormonales, como carcinomas serosos de bajo grado, de las células de la granulosa, entre otros³⁶.

Conclusiones

La ECV constituye la principal causa de muerte en el mundo. Las mujeres, durante la menopausia, experimentan un riesgo aumentado de muerte por ECV. El efecto protector de los estrógenos cae en esta etapa de la vida y hace que las mujeres estén predispuestas no solo a una mayor mortalidad por esta causa, sino también a presentar otras enfermedades o condiciones que incrementan de forma adicional el riesgo cardiovascular, como obesidad, sedentarismo, trastornos psicológicos, estrés, ansiedad y trastornos del sueño. El manejo correcto de los síntomas vasomotores durante la menopausia con TRH ha permitido impactar de manera positiva sobre estos desenlaces, ya que ha mejorado la calidad de vida y ha reducido las complicaciones propias de esta etapa de la vida. Se deben elegir adecuadamente las pacientes que se beneficiarán de recibir terapia hormonal, recordando que su indicación es la mejoría de los síntomas vasomotores; se invita a tener presente el concepto de «ventana de oportunidad» para su uso.

Adicionalmente, es importante que el personal de salud de atención primaria esté preparado para brindar asesoría y tratamiento a estas pacientes, fortalecer las estrategias para mejorar la calidad en la atención a las mujeres durante la menopausia, tanto por medicina general como por diversas especialidades (como cardiología, ginecología y endocrinología), y recomendar tener un estilo de vida saludable para mejorar su salud cardiovascular durante esta etapa de la vida.

Agradecimientos

A los docentes que hicieron parte de la investigación.

Financiamiento

Los autores declaran que no hubo financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Oliver-Williams C, Glisic M, Shahzad S, Brown E, Pellegrino Baena C, Chadni M, et al. The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2019;25:257-71.
2. Anagnostis P, Paschou SA, Katsiki N, Krikidis D, Lambrinoudaki I, Goulis DG. Menopausal hormone therapy and cardiovascular risk: where are we now? *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17:564-72.
3. Gillum RF, Mehari A, Curry B, Obisesan TO. Racial and geographic variation in coronary heart disease mortality trends. *BMC Public Health*. 2012;12:410.
4. Gulati M, Shaw LJ, Bairey Merz CN. Myocardial ischemia in women: lessons from the NHLBI wise study. *Clin Cardiol*. 2012;35:141-8.
5. Lansky AJ, Ng VG, Maehara A, Weisz G, Lerman A, Mintz GS, et al. Gender and the extent of coronary atherosclerosis, plaque composition, and clinical outcomes in acute coronary syndromes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(3 Suppl):S62-72.
6. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, Bairey Merz CN, Chieffo A, Figtree GA, et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet*. 2021;397:2385-438.
7. Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, Modena MG. Metabolic syndrome affects cardiovascular risk profile and response to treatment in hypertensive postmenopausal women. *Hypertension*. 2008;52:865-72.
8. Zilberman JM. Menopause: hypertension and vascular disease. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2018;35:77-83.
9. Khalil RA. Estrogen, vascular estrogen receptor and hormone therapy in postmenopausal vascular disease. *Biochem Pharmacol*. 2013;86:1627-42.
10. Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biol Sex Differ*. 2017;8:33.
11. Arnal JF, Fontaine C, Billon-Galés A, Favre J, Laurell H, Lenfant F, et al. Estrogen receptors and endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:1506-12.
12. Witkowski S, Serviente C. Endothelial dysfunction and menopause: is exercise an effective countermeasure? *Climacteric*. 2018;21:267-75.
13. Leeners B, Geary N, Tobler PN, Asarian L. Ovarian hormones and obesity. *Hum Reprod Update*. 2017;23:300-21.
14. Bromberger JT, Matthews KA, Schott LL, Brockwell S, Avis NE, Kravitz HM, et al. Depressive symptoms during the menopausal transition: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Affect Disord*. 2007;103:267-72.
15. Lobo RA. Hormone-replacement therapy: current thinking. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13:220-31.
16. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA*. 1995;273:199-208. Erratum in: *JAMA*. 1995;274:1676.
17. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998;280:605-13.

18. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-33.
19. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1701-12.
20. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, La-Croix AZ, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2017;318:927-38.
21. Nudy M, Chinchilli VM, Foy AJ. A systematic review and meta-regression analysis to examine the 'timing hypothesis' of hormone replacement therapy on mortality, coronary heart disease, and stroke. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;22:123-31.
22. Palacios S, Stevenson JC, Schaudig K, Lukasiewicz M, Graziottin A. Hormone therapy for first-line management of menopausal symptoms: practical recommendations. *Womens Health (Lond)*. 2019;15:1745506519864009.
23. Sánchez F, Rueda C, Vázquez D, Moreno B, Castañeda G, Gómez G. Terapia hormonal de la menopausia en el año 2021. *Revista Colombiana de Menopausia*. 2021;27:24-46.
24. Academic Committee of the Korean Society of Menopause; Lee SR, Cho MK, Cho YJ, Chun S, Hong SH, Hwang KR, et al. The 2020 Menopausal Hormone Therapy Guidelines. *J Menopausal Med*. 2020;26:69-98.
25. Hodis HN, Mack WJ. Hormone replacement therapy and the association with coronary heart disease and overall mortality: clinical application of the timing hypothesis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;142:68-75.
26. Harman SM, Black DM, Naftolin F, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;161:249-60.
27. Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, van Dijken D, Hamoda H, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021;42:967-84.
28. Igendorf J, Melk A, Haufe S, Boethig D, Berliner D, Kerling A, et al. Effects of personalized endurance training on cellular age and vascular function in middle-aged sedentary women. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26:1903-6.
29. Ueda P, Woodward M, Lu Y, Hajifathalian K, Al-Wotayan R, Aguilar-Salinas CA, et al. Laboratory-based and office-based risk scores and charts to predict 10-year risk of cardiovascular disease in 182 countries: a pooled analysis of prospective cohorts and health surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:196-213.
30. Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, Mishell DR Jr. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr Rev*. 2013;34:171-208.
31. Stuenkel CA. Menopause, hormone therapy and diabetes. *Climacteric*. 2017;20:11-21.
32. Mauvais-Jarvis F, Manson JE, Stevenson JC, Fonseca VA. Menopausal hormone therapy and type 2 diabetes prevention: evidence, mechanisms, and clinical implications. *Endocr Rev*. 2017;38:173-88.
33. Giannini A, Caretto M, Genazzani AR, Simoncini T. Menopause, hormone replacement therapy and obesity. *Curr Res Diabetes Obes J*. 2018;7:1-7.
34. Chiu CL, Lujic S, Thornton C, O'Loughlin A, Makris A, Hennessy A, et al. Menopausal hormone therapy is associated with having high blood pressure in postmenopausal women: observational cohort study. *PLoS One*. 2012;7:e40260.
35. Cannoletta M, Cagnacci A. Modification of blood pressure in postmenopausal women: role of hormone replacement therapy. *Int J Womens Health*. 2014;6:745-57.
36. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2018;25:1362-87.

Otto Frank y Ernest Starling. Más allá de una ley o un mecanismo. Breve reseña histórica

Otto Frank and Ernest Starling. Beyond a law or a mechanism. Brief historical relate

Alejandro Donoso-Fuentes* y Daniela Arriagada-Santis

Unidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital Clínico Dra. Eloísa Díaz I., La Florida, Santiago, Chile

Resumen

La ley o mecanismo de Frank-Starling describe la relación entre la longitud inicial de las fibras miocárdicas y la fuerza generada por su poder de contracción. Aunque ni Otto Frank (1895) como tampoco Ernest Starling (1915) fueron los primeros en descubrir que el volumen diastólico final regula el trabajo del corazón, su participación para este famoso epónimo fisiológico es indiscutible, y de ahí que sus nombres perduraran por más de un siglo en el ambiente de la fisiología, la cardiología y los cuidados intensivos, entre otras disciplinas. Se revisa la biografía de Otto Frank (1865-1944), un excepcional fisiólogo alemán con un amplio conocimiento en física, matemáticas y ciencias naturales, que formuló principios teóricos para la fisiología muscular y cardiovascular, además de muchas otras contribuciones metodológicas e instrumentales. También se examina la vida del gran médico y fisiólogo inglés Ernest Henry Starling (1866-1927), quien elaboró diversos y relevantes aportes científicos, más allá de sus afamadas publicaciones sobre la función circulatoria. Finalmente, el presente artículo comenta en forma breve sus principales y más importantes contribuciones, así como también aspectos menos conocidos de sus logros científicos.

Palabras clave: Fisiología. Corazón. Ley de Frank-Starling. Biografía. Historia de la medicina.

Abstract

Frank-Starling's law or mechanism describes the relationship between the initial length of myocardial fibers and the force generated by their contraction power. Although neither Otto Frank (1895) nor Ernest Starling (1915) were the first to discover that the final diastolic volume regulates the work of the heart, their participation for this famous physiological eponym is indisputable, enduring their names for more than a century in the environment of physiology, cardiology and intensive care, among other disciplines. The biography of Otto Frank (1865-1944) is reviewed, who was an exceptional German physiologist with extensive knowledge in physics, mathematics and natural sciences who formulated theoretical principles for muscular and cardiovascular physiology, in addition to many other methodological contributions in instrumentals. Also examined the life of the great English physician and physiologist Ernest Henry Starling (1866-1927), who produced various and relevant scientific contributions, beyond his famous publications on circulatory function. Finally, this article briefly comments on its main and most important contributions, as well as less known aspects of its scientific achievements.

Keywords: Physiology. Heart. Frank-Starling law. Biography. Medicine history.

Correspondencia:

*Alejandro Donoso-Fuentes

E-mail: adonosofuentes@gmail.com

0120-5633 / © 2020 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 17-10-2020

Fecha de aceptación: 21-12-2020

DOI: 10.24875/RCCAR.M22000112

Disponible en internet: 22-02-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(1):16-7

www.rccardiologia.com

Introducción

En más de una oportunidad, en la práctica de reanimación con fluidos, tanto clínicos como investigadores mencionan al rol de la «ley de Frank-Starling» o «ley del corazón», la cual establece que el volumen eyectivo del corazón incrementa en respuesta a un aumento del volumen de llenado de este (volumen de fin de diástole), siempre que todos los otros factores permanezcan inalterados^{1,2}. Sin embargo, se debe señalar que ni Otto Frank (1865-1944) como tampoco Ernest Henry Starling (1866-1927) fueron sus descubridores^{3,4}, mas la participación de ambos en este epónimo es indiscutible, perdurando sus nombres por más de un siglo en las disciplinas de cardio-fisiología⁵, hemodinamia⁶, cardiología⁷, nefrología⁸ y cuidados intensivos⁹, entre otras.

A continuación, se revisa la biografía de Otto Frank, un excepcional fisiólogo alemán con un vasto conocimiento, además, en física, matemáticas y ciencias naturales, lo que le permitió formular principios teóricos en fisiología muscular y cardiovascular, como también muchos otros aportes metodológicos e instrumentales; por otra parte, la del fisiólogo e investigador inglés Ernest Henry Starling, quien elaboró diversos y relevantes aportes más allá de sus afamadas publicaciones sobre la función circulatoria.

Asimismo, se presentan en forma breve sus contribuciones a la ciencia, al igual que aspectos menos conocidos de su prolífica actividad científica. Finalmente, se comenta la época histórica en la cual se desempeñaron, lo que permitirá profundizar nuestro conocimiento en la historia de la medicina.

Friedrich Wilhelm Ferdinand Otto Frank (1865-1944)

Otto Frank (Fig. 1) nació en 1865 en la localidad de Gross-Umstadt, ubicada al sur del Estado de Hessen. El Dr. Frank realizó sus estudios de medicina en la prestigiosa Universidad de Múnich, finalizándolos en el año 1889. No obstante, esto no fue suficiente para su gran curiosidad intelectual, por lo que decidió completar su formación en ciencias naturales. Así, inmediatamente posterior a su titulación, estudió matemáticas y química en Alemania y Escocia.

En 1890, de retorno a Múnich, trabajó en el laboratorio de Adolf von Baeyer (1835-1917), específicamente en el departamento de química orgánica, al mismo tiempo que aprendía histología en el Instituto de Anatomía bajo la dirección de Karl Kupffer (1829-1902)¹⁰.

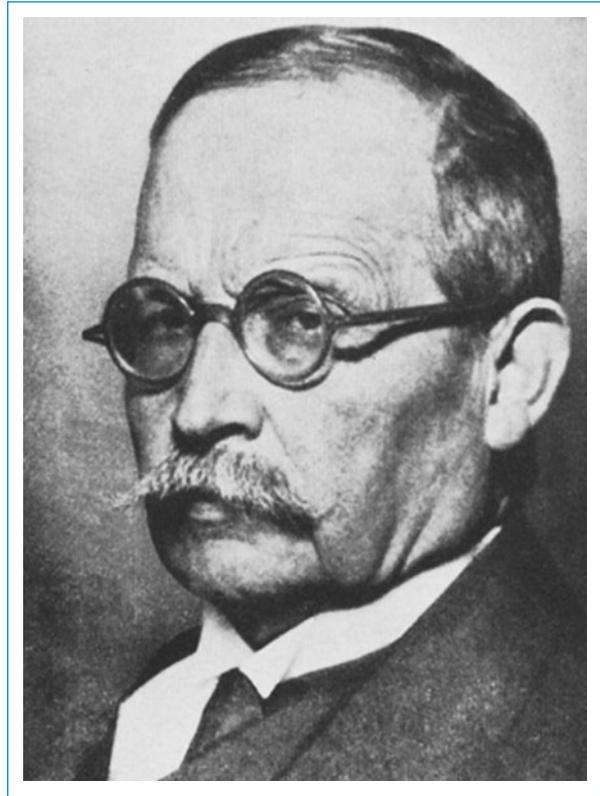


Figura 1. Otto Frank (1865-1944). (Tomada de Wikimedia).

Para el año 1891, Otto Frank se había capacitado en medicina, química, matemáticas, histología, física y zoología, adquiriendo un profundo conocimiento científico, el que le era necesario para poder desarrollar sus modelos animales experimentales. Fue esta sólida formación académica lo que le permitió ser aceptado por Carl Ludwig (1816-1895) en el Instituto Fisiológico de Leipzig, el más afamado centro de investigación europeo de la época¹¹, para realizar su tesis doctoral e iniciar así su carrera como fisiólogo. Aquí realizó la mayoría de sus experimentos en 1892 y 1893, siendo su primera tarea asignada la investigación de la absorción intestinal de ácidos grasos¹². Cabe destacar que, concomitantemente, comenzaba sus estudios experimentales en corazón de rana. No obstante, en 1894 decidió abandonar Leipzig y retornó al Instituto Fisiológico de Múnich como ayudante de Carl von Voit, quien era, a la sazón, jefe de fisiología¹³. Este cambio se originó por la existencia de marcadas discrepancias profesionales con su jefatura, las que se vieron reflejadas en su innovadora y fundamental publicación de 1895 titulada *Zur Dynamik des Herzmuskels* («Sobre la dinámica del músculo cardíaco»)¹⁴ (*vide infra*), en la que notoriamente no hizo referencia alguna a sus

Tabla 1. Temas de investigación y diseños experimentales efectuados por Otto Frank

Tema	Detalle experimental	Principales conclusiones y comentarios
Sistema nervioso autónomo	Modelo animal mamífero (perro) Estimulación del nervio vago Estimulación del nervio <i>accelerans</i>	La estimulación vagal ocasionó disminución en la fuerza de contracción atrial y desarrollo de bradicardia Predicción del efecto inótrópico negativo de la acetilcolina, la que era desconocida a la fecha Postuló que ambos nervios influyen en la actividad de los movimientos cardíacos (aún no se conocían la sinapsis, los receptores ni los neurotransmisores)
Curva presión/volumen y trabajo cardíaco	En corazón de rana extirpado (no posee arterias coronarias) dependiente de precarga y poscarga	Determinó las curvas isovolumétrica e isotónica máxima, que cuantificó y graficó ^{14,18} Desistió de investigar el mecanismo, se interesó más en los problemas metodológicos de registro de presión
Efectos de preparados digitálicos sobre el corazón	En corazón de rana extirpado	Detalló sus efectos sobre el inotropismo y el cronotropismo
Fuerzas del sarcómero	En corazón de rana extirpado	Estableció paralelos entre el músculo esquelético y el músculo cardíaco. Sugirió que el diagrama de presión-volumen del corazón de la rana coincide con el diagrama de tensión-longitud del músculo esquelético Describió la contracción isométrica e isotónica del corazón Postuló que los resultados centrales de los experimentos realizados con todo el órgano (corazón de rana) también se pueden transferir a los elementos musculares a un nivel microscópico. No usó el término sarcómero, sino que más bien se refirió a la estriación cruzada Visualizó las funciones de estructuras, como la interacción de actina y miosina (fuerza contráctil) y la fuerza elástica de la titina, la que se descubrió ocho décadas después
Entendimiento y mejora de la instrumentación		Desarrolló y perfeccionó dispositivos para mejorar la precisión de las mediciones Detalló la dinámica de la transmisión y la atenuación de la señal Describió un dispositivo con base en lámparas y lentes que registraba fotográficamente los movimientos
Experimentación con animales de sangre caliente	Múltiples preparaciones con mamíferos (perros, gatos, cobayas y erizos de tierra)	Confirmó factores de los cuales depende el volumen eyectivo No presentó curvas de presión/volumen

trabajos previos e incluso efectuó importantes críticas metodológicas al diseño en el que había participado³.

Esta singular publicación proporcionó una visión del corazón desde el punto de vista de la mecánica muscular esquelética, lo que se corroboró en sus propias palabras, en las que señaló: «la idea básica que guio mi investigación fue que el conocimiento del rendimiento mecánico del músculo cardíaco debería relacionarse, en la medida de lo posible, con lo que ya se sabe sobre el rendimiento mecánico del músculo esquelético»¹⁵. Durante su vida, Frank realizó 133 publicaciones sobre muy diversos temas (Tabla 1)⁷.

Finalmente, es importante señalar que Otto Frank estudió el concepto básico de pulso arterial como también la oscilación periódica de la onda de presión y su propagación desde el corazón a los órganos¹⁶. De esta manera, evaluó de manera global la fisiología vascular,

enfocándose en las curvas de la presión arterial. Así, hace más de un siglo logró describir importantes fenómenos y parámetros que, en la actualidad, son las bases del análisis de la onda de pulso⁶.

Según sus biógrafos, Otto Frank era un hombre de carácter difícil y muy crítico respecto a la incorporación de innovaciones y reformas. No apreciaba a las mujeres en medicina, los estudiantes le temían en los exámenes y bloqueó la fundación de un instituto bioquímico, el establecimiento de una clínica pediátrica y un instituto de historia de la medicina en la Universidad de Múnich¹⁷.

Hacia 1908 asumió como sucesor de Carl von Voit en Múnich, siendo esta una difícil decisión ya que le privaba de una considerable cantidad de tiempo y energía, la que deseaba usar como investigador. Empero, permaneció leal a Múnich¹⁰ hasta que,

finalmente, debido a su oposición al régimen nacional-socialista (lo que se reflejó tanto en sus conferencias para estudiantes como en su vida pública), fue exonerado de su cargo en el año 1934, viéndose obligado a aceptar el estatus de emérito. Otto Frank falleció en Múnich en el mes de noviembre de 1944. A los 2 meses, su laboratorio fue bombardeado.

Diseño experimental clásico y sus precedentes

En su preparación de corazón aislado de rana, donde la circulación estaba abierta y, por ende, el llenado ventricular (precarga) podía ser regulado en forma independiente de la poscarga, su principal contribución fue que observó que, ante un incremento del volumen de fin de diástole, la presión isométrica ventricular aumentaba, resultando ser dependiente del llenado inicial; sin embargo, si se sobrepasaba cierto nivel de llenado, la presión declinaba. Además, ante un mayor volumen de llenado diastólico la velocidad máxima de ascenso de presión (dP/dt_{max}) se incrementaba¹⁴. Finalmente, compiló todos los datos en el diagrama de presión-volumen, permitiéndole el cálculo del trabajo cardíaco¹⁸.

No obstante, el fisiólogo Johann Nepomuk Czermak (1828-1873) había realizado una versión simplificada de este modelo experimental durante su demostración de 1872 en el *spectatorium* de Leipzig¹⁹. Además, otro estudio similar, destinado a conocer el efecto de las presiones de llenado en la contractilidad cardíaca, había sido efectuado casi 30 años antes por tres jóvenes investigadores del Instituto Fisiológico Carl Ludwig de la Universidad de Leipzig, llamados E. Cyon, J. Coats y H. Bowditch³.

Se debe señalar que el mayor interés y preocupación de Otto Frank estaba puesto sobre los problemas metodológicos, como la construcción de manómetros («uno simplemente [no puede] penetrar en los misterios de la naturaleza sin palancas y tornillos») y el cuidadoso análisis matemático de las curvas de presión registradas del sistema cardiovascular⁷.

Posteriormente, en las primeras dos décadas del siglo xx, el gran debate fisiológico continuó. Hermann Straub (1882-1938), en la primera Clínica Médica en Múnich, hizo una importante contribución en 1914 con su tesis posdoctoral sobre el tema *Dinámica del corazón de mamífero*⁶, y en 1915, el fisiólogo italiano Dario Maestrini (1886-1975) publicó su *Legge del cuore* con similares conclusiones tras finalizar sus experimentos en corazones de ranas.



Figura 2. Ernest H. Starling (1866-1927). (Tomada de Historia de la Medicina [NLM], vía Wikimedia).

Finalmente, 20 años después de la comunicación de Frank, el fisiólogo inglés Ernest H. Starling confirmó estos hallazgos en su preparación cardiopulmonar canina (*vide infra*)²⁰.

Ernest Henry Starling (1866-1927)

Ernest H. Starling (Fig. 2) nació en 1866 en Londres y fue el primogénito de siete hijos dentro de una familia de escasos recursos económicos y con una profunda convicción religiosa cristiana. Su padre era abogado de la corona británica, quién se desempeñaba en Bombay y regresaba cada 3 años para visitar a la familia. Por ende, la crianza durante su infancia estuvo a cargo de su madre y, en ocasiones, el mismo Ernest debía asumir el rol paterno en la familia. En 1882, a los 16 años, inició sus estudios en la escuela de medicina del Guy's Hospital, donde logró un rendimiento académico extraordinario, graduándose en 1889. El año siguiente, Starling publicó su primer artículo científico junto con su compañero Frederick Gowland Hopkins, quien sería el futuro Premio Nobel de Fisiología y Medicina de 1929 por el descubrimiento del rol de las vitaminas²¹.

Una huella imborrable durante su formación médica fue el haber concurrido durante el verano de 1885 al laboratorio del fisiólogo alemán Wilhem Kühne (1837-1900) en la Universidad de Heidelberg, donde investigaba el proceso químico de la digestión y fue quien acuñó el término bioquímico «enzima»²¹.

Durante gran parte de su vida profesional, Starling trabajó en la facultad del University College of London, conjuntamente con William Bayliss (1860-1924). Se señala que Bayliss presentaba características personales de ser alguien metódico y cauteloso, mientras que Starling era descrito como un hombre de personalidad optimista y con un fuerte encanto personal, pero a la vez controversial, falto de diplomacia, impaciente y poco prudente²². En su primer trabajo conjunto, describieron el exitoso registro electrocardiográfico de un mamífero, demostrando que la contracción se iniciaba en la base y continuaba hacia el ápex²³. Posteriormente, sus publicaciones científicas conjuntas durarían por 15 años, algo no muy habitual en Starling, pues frecuentemente establecía coautorías en no más de una o dos y, excepcionalmente, tres oportunidades.

En 1892, Starling realizó estancias formativas con Rudolf Heidenhain (1834-1897), quien trabajaba en el estudio de la linfa, y con Iliá Méchnikov (1845-1916) en el Instituto Pasteur de París. De regreso a Londres, abordó los temas de la producción de linfa²⁴, de la permeabilidad capilar, así como del efecto fisiológico de las fuerzas osmóticas, lo cual le permitió elaborar lo que actualmente se conoce como «equilibrio de Starling», logrando así una explicación cuantitativa del transporte transcapilar de fluidos (1896).

En 1899, Starling y Bayliss formularon la «ley del intestino» al explicar el control nervioso del peristaltismo. Posteriormente, durante sus estudios de la secreción pancreática, descubrieron la secretina (1902)²⁵, para finalmente Starling, en 1905, acuñar el término «hormona» durante la conferencia Croonian en el Royal College of Physicians, la cual tituló *La correlación química de las funciones del cuerpo*²⁶. Esta idea contribuyó, en forma definitiva, al desarrollo de la concepción moderna de la endocrinología. El concepto de regulación hormonal de las glándulas digestivas remeció las teorías imperantes de la época, especialmente las propagadas por Ivan Pavlov²⁷.

Por lo ya mencionado, se puede apreciar que la fisiología cardíaca no era aún un tema relevante en la investigación de Starling. La serie de experimentos que dieron formulación a la «ley del corazón» comenzó en 1912²⁸ y concluyó casi un decenio después²⁹. En 1915 dio su célebre Conferencia Linacre en la Universidad

de Cambridge (*vide infra*), la cual fue publicada 3 años después²⁹. No obstante, este concepto fisiológico fundamental corresponde a la convergencia de las observaciones iniciales de un grupo excepcional de fisiólogos europeos y estadounidenses^{4,15}.

Su permanente actividad científica se consolidó con la publicación del clásico texto de fisiología en 1912⁴; empero, esta se vio interrumpida con el estallido de la Gran Guerra, conflicto en el que decidió participar activamente, llegando a ocupar el cargo de director de investigación en Millbank Laboratories, donde experimentó en métodos para contrarrestar el efecto de gases tóxicos. Posteriormente, fue enviado como teniente coronel a Tesalónica, donde prontamente entabló controversias con las autoridades, regresando a Londres como civil. Paradójicamente, el único premio de carácter no académico que recibió en vida Starling fue por su servicio en Tesalónica²².

Una de las razones que motivaron la rápida aceptación por la comunidad científica de los postulados de Starling fue la guerra, pues esta logró unificar la fisiología y la medicina británica, que se encontraba impedida de recibir la gran influencia de los programas docentes alemanes, por aquella época líderes mundiales en la medicina científica¹⁵.

En 1922, como profesor de la Royal Society, se dedicó a estudiar la fisiología renal, describiendo un par de años después la reabsorción tubular de agua. El último trabajo publicado por Starling fue en conjunto con M. Visscher sobre fisiología cardíaca³⁰. Una década después, T. Harrison usaba las observaciones de Starling para explicar el síndrome clínico de falla cardíaca³¹.

Starling tuvo una relación profesional muy cercana con al menos siete premios Nobel durante su vida; sin embargo, a pesar de haber sido nominado en tres ocasiones, jamás obtuvo el afamado galardón^{22,32}, presentando una visión crítica y despectiva sobre este reconocimiento³³. Además, nunca recibió el título de caballero, por su crítica, a menudo abierta, al escaso entendimiento por parte de las autoridades gubernamentales de la ciencia³⁴, como también por haber sido uno de los primeros en el período de posguerra en reanudar su colaboración científica con los fisiólogos alemanes.

En sus últimos años de vida, su salud se vio gravemente comprometida por un cáncer de colon que requirió hemicolectomía y dejó como secuelas claudicación de su extremidad²². Ernest Starling dio su última conferencia (*A century of physiology*) en Londres en el mes de febrero de 1927 y murió 3 meses después debido a una insuficiencia cardíaca. Se encuentra sepultado en Kingston, Jamaica.

Diseño experimental clásico para la determinación del gasto cardíaco

Starling comenzó sus trabajos en el corazón de mamíferos con el objetivo de explicar por qué el gasto cardíaco permanecía constante sobre un rango bastante amplio de presión arterial, frecuencia cardíaca y temperatura³⁵.

En 1914, junto con Patterson, utilizó su preparación aislada de corazón-pulmón (en perros anestesiados y ventilados a presión positiva) para estudiar la relación entre afluencia venosa, presión venosa y gasto cardíaco. Para esto, mantuvo intactas la circulación pulmonar y coronaria, y ligó la vena cava inferior, la aorta distal y las ramas del arco aórtico. Una cánula en el arco aórtico desviaba el flujo sistémico hacia un circuito extracorpóreo, bombeando el ventrículo izquierdo sangre a través del mismo hacia un reservorio sanguíneo elevado. Por gravedad, se extraía la sangre desde este a través de una cánula que conducía a la vena cava superior, y mediante una abrazadera en dicha cánula (resistencia) se regulaba la velocidad del flujo sanguíneo hacia la aurícula derecha. Esto le permitió demostrar que, en un amplio rango, el corazón era capaz de expulsar el volumen de sangre que el sistema retornaba a la aurícula. Dado que el flujo hacia la aurícula derecha coincidía con el flujo desde la aorta, Starling denominó a ambos como «gasto cardíaco»^{20,36}.

Al abrir la resistencia, la sangre fluía a un ritmo creciente desde el reservorio venoso hacia la aurícula derecha. Inicialmente, la presión auricular aumentaba de manera lenta, aunque existía un límite en la capacidad del corazón para adecuar el aumento de la tasa de retorno de sangre. Más allá de este límite, el corazón (en sus palabras) «se fatigó». Starling graficó la presión auricular derecha en el eje y (ordenada) y el gasto cardíaco en el eje x (abscisa), siendo algo confuso en la actualidad, pues ninguna de estas dos variables era independiente en su experimento²⁰. En reproducciones posteriores, al representarla se ubicó la presión auricular derecha (presión venosa central) en la abscisa, motivo por el que se asume erróneamente que esta es una variable independiente³⁶. Sin embargo, el texto de Starling no sugiere que la presión auricular derecha sea una variable independiente que controle el volumen sistólico o el gasto cardíaco. La variable realmente independiente era la magnitud de apertura de la válvula de resistencia del flujo hacia la aurícula derecha. Starling enfatizó que la presión auricular derecha aumentaba como consecuencia del incremento del retorno sanguíneo al corazón. Este hallazgo significaba que el

corazón podría acomodar cantidades variables del retorno venoso hasta un límite fisiológico. Así, a medida que aumentaba el retorno sanguíneo más allá del límite de acomodación, la sangre se acumulaba en el corazón y el gasto cardíaco disminuía³⁶.

De esta manera, cabe destacar que la curva de Starling no implica que el alza de la presión auricular derecha aumente el gasto cardíaco³⁶. En algunos de sus experimentos, Starling incrementó la resistencia al flujo de salida aórtico ocasionando un aumento de la presión auricular derecha, pero no del gasto cardíaco²⁰. Se ha señalado que Starling nunca compartió un gran entusiasmo por su curva, pues no la mencionó en su famosa Conferencia Linacre sobre el corazón (1915), en la cual integró sus experimentos³⁷, como tampoco en su libro de fisiología médica. Para Starling, la curva era solo parte de los fundamentos para una visión más importante: la «ley del corazón», la que fue publicada en 1918²⁹ y que señala que «la energía total liberada en cada latido está determinada por el volumen diastólico del corazón y, por lo tanto, por el largo de la fibra al comienzo de la contracción»³⁰. En pocas palabras, el trabajo miocárdico variaba con la longitud inicial de la fibra del miocito.

Conclusiones

Otto Frank fue uno de los pioneros de la fisiología a fines del siglo XIX, dedicándose a la búsqueda de los fundamentos matemáticos, metodológicos y teóricos para una comprensión cabal del complejo rendimiento del corazón y del sistema circulatorio. Es notable cómo sus publicaciones, realizadas hace más de un siglo, muestran una riqueza de supuestos y proyecciones teóricas referentes al sarcómero, desarrollo de modelos de contracción, termodinamia muscular, análisis de la curva presión/volumen y diversos problemas metodológicos⁷. Muchos de estos conceptos enunciados fueron validados experimentalmente y morfológicamente en las décadas siguientes. En la actualidad, su investigación conserva plena vigencia, lo que se confirma en los diversos modelamientos matemáticos hemodinámicos y de simulación cardiovascular para el estudio fisiopatológico, en particular de la falla cardíaca, y el uso de diversas intervenciones terapéuticas destinadas a su tratamiento³⁸.

Los méritos científicos de Ernest Starling son ampliamente conocidos y recordados en el ámbito de la cardiología y la fisiología circulatoria, siendo la formulación de la «ley del corazón» (la que lleva su nombre) y el «equilibrio de Starling» sus principales aportes^{22,39}. No obstante, en otras disciplinas médicas, como la

endocrinología (con la incorporación del término «hormona» y el descubrimiento de la secretina) y la nefrología, su participación es menos conocida. Sus numerosas publicaciones científicas, que combinan fisiología con medicina clínica, contribuyeron sustancialmente a que la fisiología se transformara de una disciplina cualitativa a una ciencia cuantitativa, permitiendo de este modo profundizar el conocimiento en fisiopatología básica y el diagnóstico clínico²².

Existe evidencia de que el rol del volumen de fin de diástole en el funcionamiento cardíaco era ampliamente conocido por los fisiólogos durante la segunda mitad del siglo XIX, décadas antes de que Starling describiera la «ley del corazón». A pesar de ello, la curva originada de su experimento, luego de más de un siglo de investigación, permanece válida y es esencial en el entendimiento de la fisiología circulatoria.

Parece apropiado, con ocasión de los 125 años de la descripción de Otto Frank, recordar la historia detrás de estos dos hombres, cuyos logros científicos han resistido la prueba del tiempo y los cuales estarán indisolublemente ligados en la historia de la medicina y la fisiología.

Financiamiento

Los autores declaran que no hay ningún tipo de financiamiento para este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

- Holubarsch C, Ruf T, Goldstein DJ, Ashton RC, Nickl W, Pieske B, et al. Existence of the Frank-Starling mechanism in the failing human heart. Investigations on the organ, tissue, and sarcomere levels. *Circulation*. 1996;94:683-9.

- Westerhof N, Stergiopoulos N, Noble MIM, Westerhof B. Snapshots of hemodynamics. 2nd ed. New York: Springer; 2010.
- Zimmer HG. Who discovered the Frank-Starling mechanism? *News Physiol Sci*. 2002;17:181-4.
- Guz A. Chairman's Introduction. En: Ciba Foundation Symposium 24. The Physiological Basis of the Starling's Law of the Heart. Amsterdam: Elsevier, Excerpta Medica; 1974. p 1-5.
- Sequeira V, van der Velden J. Historical perspective on heart function: the Frank-Starling Law. *Biophys Rev*. 2015;7:421-47.
- Middeke M. The pioneer in hemodynamics and pulse-wave analysis, Otto Frank. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10:290-6.
- Kuhtz-Buschbeck JP, Drake-Holland A, Noble MIM, Lohff B, Schaefer J. Rediscovery of Otto Frank's contribution to science. *J Mol Cell Cardiol*. 2018;119:96-103. [Published correction appears in *J Mol Cell Cardiol*. 2018;123:58.]
- Middeke M. Otto Frank, der Dynamiker. *Dtsch Med Wochenschr*. 2012;137:2706-11.
- De la Oliva P, Menéndez-Suso JJ, Iglesias-Bouzas M, Álvarez-Rojas E, González-Gómez JM, Roselló P, et al. Cardiac preload responsiveness in children with cardiovascular dysfunction or dilated cardiomyopathy: a multicenter observational study. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16:45-53.
- Wezler K. Otto Frank zum Gedächtnis [In memoriam Otto Frank]. *Z Biol*. 1950;103:91-122.
- Zimmer HG. Carl Ludwig: the man, his time, his influence. *Pflugers Arch*. 1996;432(3 Suppl):R9-22.
- Frank O. Die Resorption der Fettsäuren der Nahrungsfette mit Umgehung des Brustganges [Resorption of nutritional fatty acids circumventing the thoracic duct]. *Arch Anat Physiol*. 1892;497-512.
- Zimmer HG. Otto Frank and the fascination of high-tech cardiac physiology. *Clin Cardiol*. 2004;27:665-6.
- Frank O. Zur Dynamik des Herzmuskels. *Z Biol*. 1895;32:370-437.
- Katz AM. Ernest Henry Starling, his predecessors, and the "Law of the Heart". *Circulation*. 2002;106:2986-92.
- Frank O. Der Puls in den Arterien. *Z Biol*. 1904;46:441-53.
- Wildt-Torster A. Otto Frank und das Werden der Physiologie in München. *Schriftenreihe der Münchener Vereinigung für Geschichte der Medizin e.V.*, vol. 24, Verlag UNI-DRUCK; 1997.
- Frank O. Die Grundform des Arteriellen Pulses. Erste Abhandlung. *Mathematische Analyse*. *Z Biol*. 1898;37:483-526.
- Zimmer HG. Johann Nepomuk Czermak and his isolated frog heart. *Clin Cardiol*. 2005;28:257-8.
- Patterson SW, Starling EH. On the mechanical factors which determine the output of the ventricles. *J Physiol*. 1914;48:357-79.
- Fye WB. Ernest Henry Starling, his law and its growing significance in the practice of medicine. *Circulation*. 1983;68:1145-8.
- Henriksen JH. Ernest Henry Starling (1866-1927): the scientist and the man. *J Med Biogr*. 2005;13:22-30.
- Bayliss WM, Starling EH. Report on the electromotive phenomena of the mammalian heart. *Br Med J*. 1891;2:186-7.
- Fine LG. Ernest Henry Starling (1866-1927) on the formation and reabsorption of lymph. *Nephron Physiol*. 2014;126:9-17.
- Bayliss WM, Starling EH. On the causation of the so-called 'peripheral reflex secretion' of the pancreas. *Proc Ruy Soc B*. 1902;69:352-3.
- Starling EH. Croonian Lecture. On the chemical correlation of the functions of the body. *Lancet*. 1905;2:339-41.
- Babkin BP. Pavlov. A biography. Chicago: University of Chicago Press;1949.
- Knowlton FP, Starling EH. The influence of variations in temperature and blood pressure on the performance of the isolated mammalian heart. *J Physiol*. 1912;44:206-19.
- Starling EH. The Linacre Lecture on the Law of the Heart. London: Longmans, Green and Co.; 1918.
- Starling EH, Visscher MB. The regulation of the energy output of the heart. *J Physiol*. 1927;62:243-61.
- Harrison TR. Failure of the circulation. Baltimore: Williams & Wilkins; 1936.
- Henriksen JH. Starling, his contemporaries and the Nobel Prize. One hundred years with hormones. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2003;238:1-59.
- Starling EH. Discovery and research. *Nature*. 1924;113:606-7.
- Starling EH. Natural science in education: notes on the report of the Committee on the Position of Natural Science in the Educational System of Great Britain. *Lancet*. 1918;ii:365-6.
- Markwalder J, Starling EH. On the constancy of the systolic output under varying conditions. *J Physiol (Lond)*. 1914;48:348-56.
- Berlin DA, Bakker J. Starling curves and central venous pressure. *Crit Care*. 2015;19:55.
- Starling EH. The Linacre lecture on the law of the heart given at Cambridge, 1915. *Nature*. 1918;101:18.
- Doshi D, Burkhoff D. Cardiovascular simulation of heart failure pathophysiology and therapeutics. *J Card Fail*. 2016;22:303-11.
- Fye WB. Ernest Henry Starling. *Clin Cardiol*. 2006;29:181-2.

Grado de satisfacción e impacto social y medioambiental en pacientes incluidos en un programa de seguimiento remoto de marcapasos

Degree of satisfaction and social and environmental impact in patients included in a remote pacemaker monitoring program

Pedro Pérez-Díaz*, Javier Jiménez-Díaz, Felipe Higuera-Sobrino, María C. Bastante-Díaz, Evangelina Campos-Pérez de Madrid, Ángela Fernández-Trujillo, Laura Cano-Rosado y Ana M. Casas de Miguel

Unidad de Arritmias, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

Resumen

Objetivo: Describir el grado de satisfacción y el impacto sociolaboral y medioambiental de los pacientes de un programa de seguimiento remoto de marcapasos. **Método:** Estudio observacional prospectivo que incluyó 160 pacientes del programa de seguimiento remoto entre 2016 y 2017. Se pasó una encuesta de satisfacción a dichos pacientes y se cuantificó la disminución del CO₂ emitido al reducir el número de visitas. **Resultados:** Los pacientes acudían acompañados (86%) y en coche (66%) la mayoría de las veces, y mostraron un grado de satisfacción «bueno o excelente» en un 96%. Se estima un ahorro de emisión de CO₂ de casi un 10% por ciclo de seguimiento. **Conclusiones:** El seguimiento remoto de marcapasos implantado en nuestra unidad de arritmias reduce el impacto sociolaboral, económico y medioambiental.

Palabras clave: Marcapasos. Arritmias. Dependencia funcional.

Abstract

Objective: To describe the degree of satisfaction and social, occupational and environmental impact of patients on our remote pacemaker monitoring programme run. **Method:** Prospective observational study including 160 patients on the remote pacemaker monitoring programme between 2016 and 2017. We handed out a satisfaction survey and quantified the decrease in CO₂ emitted by reducing the number of visits. **Results:** The patients attended visits accompanied (86%) and by car (66%) most of the time. 96% of respondents said their degree of satisfaction was “good or excellent”. We estimated a saving in CO₂ emissions of almost 10% for each remote monitoring cycle. **Conclusions:** The remote monitoring of pacemakers implemented by our arrhythmia unit reduces the social, occupational, financial and environmental impact.

Keywords: Pacemakers. Arrhythmias. Functional dependence.

Correspondencia:

*Pedro Pérez-Díaz

E-mail: pedroperezdiaz61@gmail.com

Fecha de recepción: 09-06-2019

Fecha de aceptación: 13-10-2021

DOI: 10.24875/RCCAR.M22000113

Disponible en internet: 22-02-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(1):23-28

www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2022 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El incremento progresivo de la esperanza de vida que ha tenido lugar en España en los últimos años ha determinado que la edad media en el momento del implante de un marcapasos haya aumentado de 77 años en 2012 a 77.8 años en 2016¹. El 50% del total de primoimplantes de marcapasos corresponde a individuos mayores de 80 años. Esto, junto con la mejoría de los modos de estimulación y la aparición de nuevos algoritmos, ha determinado que el seguimiento de los pacientes portadores de dispositivos de electroestimulación haya experimentado una evolución hacia la complejidad en los últimos 15 años. Estas situaciones, aunadas a la periodicidad de seguimiento semestral (dispositivos bicamerales o tricamerales) o anual (dispositivos monocamerales) que recomiendan las guías de electroestimulación, conllevan una sobrecarga asistencial significativa².

Las consultas específicas de seguimiento de marcapasos, que en muchos hospitales son manejadas enteramente por personal de enfermería cualificado, así como el seguimiento remoto de estos dispositivos de manera telemática, constituyen un modo de paliar esta situación. A pesar de ello, este método de seguimiento continúa suponiendo una carga de trabajo importante para los servicios de cardiología, así como consumo de tiempo y dinero. La literatura científica publicada al respecto determina que estos pacientes presentan una calidad de vida semejante a la de aquellos sometidos a seguimiento presencial hospitalario, con lo cual se reduce significativamente el número de visitas al hospital³. Las empresas de dispositivos de estimulación cardíaca permanente han creado sistemas de control a distancia canalizados a través de enfermería del centro de salud de referencia⁴.

La utilidad de la monitorización remota de los dispositivos de resincronización cardíaca y de los desfibriladores implantables también ha sido ampliamente estudiada⁵⁻⁹. Los estudios CONNECT¹⁰ y COMPASS¹¹, entre otros, han sugerido la utilidad de la monitorización remota de los marcapasos y los desfibriladores para la detección precoz de la fibrilación auricular *de novo* y otros parámetros de utilidad clínica, con el objetivo de optimizar el tratamiento médico, iniciar la anticoagulación y evitar la aparición de eventos cardiovasculares embólicos a largo plazo. El estudio IMPACT¹² intentó analizar la prevención de *ictus*, embolia sistémica y sangrado mayor guiada por electrograma auricular en pacientes portadores de un dispositivo de resincronización cardíaca o un

desfibrilador implantable, mediante seguimiento remoto; sin embargo, tuvo que ser suspendido por futilidad. El estudio TRUST¹³, por su parte, demostró una reducción en las visitas presenciales de los pacientes del 45% en el grupo sometido a seguimiento remoto, sin que esto se relacionase con un aumento significativo de la morbilidad.

El estudio EuroEco¹⁴ no consiguió demostrar una disminución del impacto económico neto en el seguimiento remoto de los desfibriladores al compararlo con el seguimiento presencial, si bien la población estudiada resultaba heterogénea, con la consiguiente posibilidad de sesgo de procedimiento. Por otro lado, Calò et al.¹⁵ y Buchta et al.¹⁶ describieron una disminución significativa de los costos en pacientes con desfibrilador o resincronizador en el grupo incluido en un programa de monitorización remota, en comparación con el grupo de monitorización convencional. En España, el estudio PONIENTE¹⁷, realizado por la unidad de arritmias del Hospital de Poniente, en Almería, demostró que el seguimiento remoto de dispositivos de electroestimulación en pacientes mayores resultaba costo-efectivo respecto a la monitorización convencional, si bien es necesario ampliar el número de estudios para valorar la aplicación de este tipo de seguimientos en el sistema público de salud.

En el caso del área sanitaria de Ciudad Real, el control remoto de los marcapasos adquiere especial relevancia, ya que los pacientes se encuentran distribuidos en una amplia zona, alejados del hospital de referencia en muchos casos, debido a la poca densidad de población de dicha región (25.19 hab/km², muy inferior a la media de España, 92.47 hab/km²). Los pacientes acuden a nuestro hospital de forma presencial al mes del implante, a los 3 meses, a los 6 meses y al año. A continuación, se les da una carta para que la siguiente revisión (6 meses después) la realicen en su centro de salud de referencia (Miguelturra, Daimiel, Carrión, Torralba de Calatrava, etc.), mediante un monitor con cabezal, que permite transmitir toda la información relativa al marcapasos, con capacidad de envío vía internet a nuestro centro de referencia. Posteriormente, en caso de que todos los parámetros se encuentren dentro de los límites requeridos, se les notifica la normofunción del dispositivo por correo postal y se les pide que repitan la misma operación pasados otros 6 meses. En caso de normofunción del dispositivo, la siguiente revisión debe ser presencial a los 6 meses de la última (en total, 18 meses tras la última revisión presencial en el hospital).

Con este sistema, se disminuye el número de desplazamientos del paciente (que en algunos casos supone hasta 90 km), lo que se traduce en mayor autonomía del paciente, disminución del gasto de transporte sanitario y reducción del absentismo laboral de sus familiares y cuidadores principales. En caso de detectar alguna anomalía en cualquiera de los parámetros medidos en la transmisión por control remoto, se notifica mediante llamada telefónica al paciente, que debe acudir fuera de cita a consulta presencial para repetir la medición y tomar las medidas oportunas. En caso de agotamiento de la batería, las transmisiones aumentan la periodicidad en función de esta (cada 6 meses, cada 3 meses, mensual, etc.).

La «huella de carbono» se refiere la totalidad de gases de efecto invernadero emitidos por efecto directo o indirecto de un individuo, organización, evento o producto. Se mide en kg de dióxido de carbono (CO₂) y, en el caso de los desplazamientos en vehículos motorizados, depende del modelo del coche, el año de fabricación, el tipo de motor (diésel o gasolina) y la distancia del desplazamiento. El sector sociosanitario contribuye de forma significativa a las emisiones globales de CO₂, debido fundamentalmente a los largos desplazamientos que deben realizar los pacientes en muchas ocasiones. La poca literatura científica relativa a dicho parámetro en pacientes que precisan atención médica de forma ambulante considera la «telemedicina» como una medida interesante para reducir las emisiones de CO₂ a la atmósfera. Por esto, consideramos relevante describir y cuantificar en qué medida el seguimiento remoto de marcapasos puede ayudar a reducir no solo el impacto social, sino también el medioambiental, en los pacientes portadores de marcapasos.

Método

Este estudio pretende describir el grado de satisfacción de los pacientes que se encuentran bajo el sistema de seguimiento remoto de marcapasos en el área de Ciudad Real, así como sus implicaciones sociales. De la misma manera, se intenta cuantificar el impacto medioambiental positivo que supone dicho programa de seguimiento a través de un parámetro cuantitativo, como lo es la huella de carbono en dichos pacientes.

Para ello, se hizo un estudio observacional prospectivo que incluyó 160 pacientes a quienes se les asignó un seguimiento de manera remota en un hospital universitario entre enero de 2016 y enero de 2017. Se pasó una encuesta de satisfacción a dichos pacientes

tras la revisión presencial, en la que se analizaban variables como tiempo de espera, atención y trato recibidos por parte del personal. Asimismo, se les interrogaba acerca de aspectos sociales relativos a dicho proceso, con variables como necesidad de acompañamiento por un familiar, modo de desplazamiento, kilómetros de desplazamiento, tiempo total invertido, situación laboral, gastos, etc. Posteriormente, se cuantificó la huella de carbono de cada uno de los individuos que se analizaron por cada viaje que realizaron, y se comparó con la que hubiesen emitido en caso de haber realizado todas las revisiones de forma presencial en la consulta. Finalmente, se exploró el ajuste a una distribución normal de las variables cuantitativas mediante las pruebas de Shapiro-Wilk y Kolmogórov-Smirnov para utilizar la media y la desviación típica o la mediana y la amplitud intercuartílica como medidas de centralización y dispersión, respectivamente, en el análisis descriptivo. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 18.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) para realizar el análisis descriptivo.

Resultados

Ninguna de las variables de evaluación cuantitativas que se usaron (tiempo invertido en seguimiento remoto, kilómetros recorridos, diferencia de huella de carbono por ciclo, etc.) se ajustó a una distribución normal, según las pruebas de Shapiro-Wilk y Kolmogórov-Smirnov, por lo que en estos casos se utilizaron la mediana y el rango intercuartílico como medidas de centralización y dispersión.

En cuanto a la revisión mediante seguimiento remoto en su centro de salud, la mayoría de los pacientes venían acompañados (68.9%). Un 65.6% acudían en coche particular, el 19.4% lo hacían en ambulancia, el 9.4% en autobús, el 3.8% en taxi, el 1.2% a pie y el 0.6% en moto (Fig. 1). En cuanto a los tipos de combustible, el coche utilizado para el desplazamiento al centro de salud fue diésel en un 75% de los casos, y de gasolina en un 25%. La mediana de tiempo que supuso a los pacientes la visita a su centro de salud de referencia fue de 60 ± 30 minutos, la distancia recorrida (ida y vuelta) fue de 1.4 ± 4.9 km (Tabla 1) y la cantidad de CO₂ emitido a la atmósfera (huella de carbono) fue de 0.39 ± 1.9 kg. El tiempo desde la transmisión hasta la recepción del informe fue mayor de 14 días en un 45.3% de los pacientes, entre 8 y 14 días en un 32.7%, de 4 a 7 días en el 9.4% y menos de 3 días en el 9.4%; la transmisión telefónica del informe se realizó en un 3.1%. Por su parte, los pacientes

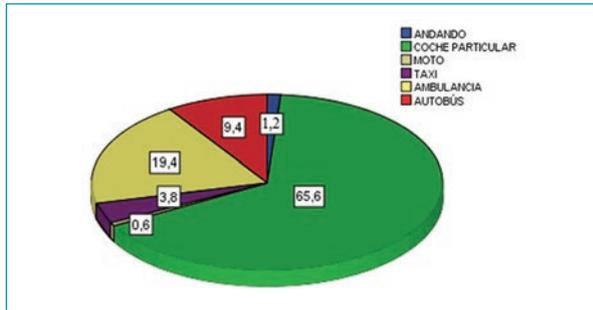


Figura 1. Modo de desplazamiento al centro de salud de referencia.

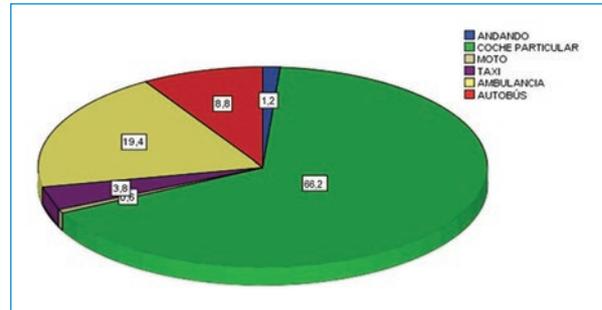


Figura 3. Modo de desplazamiento al hospital.

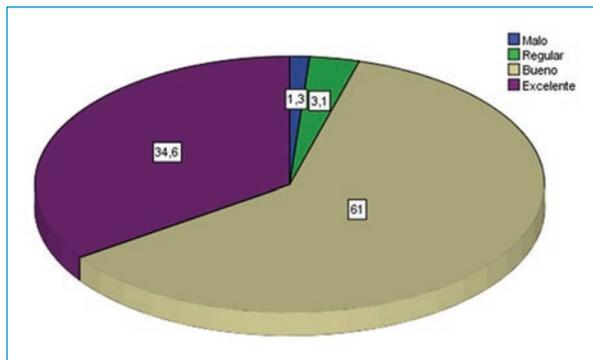


Figura 2. Grado de satisfacción con el seguimiento remoto.

mostraron un grado de satisfacción con el seguimiento remoto excelente en un 34.6%, bueno en un 61%, regular en un 3.1% y malo en un 1.3% (Fig. 2).

La encuesta de satisfacción de la visita presencial reveló que, al igual que en la visita en el centro de salud, en la revisión presencial la mayoría de los pacientes venían acompañados (85.6%) y en coche particular (66.2%), que era diésel en un 75% de los casos y de gasolina en el 25% restante. El 19.4% de los pacientes acudieron en ambulancia, el 8.8% en autobús, el 3.8% en taxi, el 1.2% andando y el 0.6% en moto (Fig. 3). La mediana de tiempo que suponía a los pacientes la visita al hospital fue de 150 ± 120 minutos, la mediana de la distancia recorrida (ida y vuelta) fue de 62 ± 105.1 km (Tabla 2) y los gastos asociados al desplazamiento al hospital fueron de 5 ± 10.5 euros. La huella de carbono media emitida por los pacientes al acudir a la visita presencial fue de 124 ± 197.2 kg, tal que se estimó un ahorro de 15 ± 33 kg de CO_2 (9.6%) por paciente y ciclo anual de seguimiento remoto.

La mayoría de los pacientes que acudieron a nuestra consulta presentaban una situación de jubilación (90%),

Tabla 1. Tiempos y distancias de desplazamiento al centro de salud de referencia

Tiempo invertido	60 ± 30 min
Distancia de desplazamiento	1.4 ± 4.9 km

Tabla 2. Tiempos y distancias de desplazamiento al hospital

Tiempo invertido	150 ± 120 min
Distancia de desplazamiento	62 ± 105.1 km

lo cual implicaba en muchos casos la necesidad de acompañante, el 54% de los cuales necesitaron ausentarse del trabajo para ello. Casi la mitad de los pacientes reconocía que el desplazamiento a la visita presencial afectaba mucho o muchísimo a su vida diaria y a la de su acompañante (46.5 y 52%, respectivamente).

El tiempo de espera para ser atendido en la consulta fue de 30 a 45 minutos para el 23.6%, de 15 a 30 minutos para el 18.6% y de 60 a 90 minutos para el 16.1%. El trato recibido por parte del personal fue calificado como excelente en un 57.5% de los casos, bueno en un 41.9% y malo en un 0.6% (Fig. 4).

Discusión

El incremento de la esperanza de vida acontecido en España en los últimos años, junto con la evolución de los algoritmos de estimulación de los diferentes dispositivos, han determinado un impacto sociolaboral y económico muy importante derivado de las revisiones presenciales de dichos dispositivos. La baja densidad de población de la provincia de Ciudad Real, dentro de

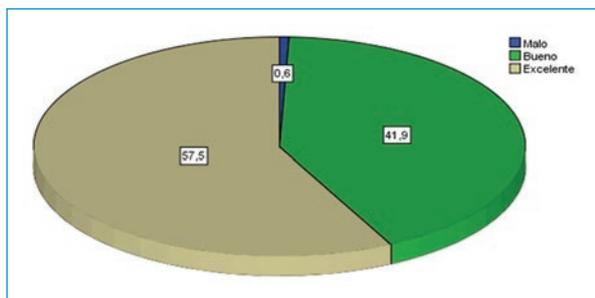


Figura 4. Trato recibido por el personal en consulta.

Castilla-La Mancha, determina que haya pacientes que tengan que desplazarse incluso hasta 90 km para realizar una revisión, la cual, según han demostrado numerosos estudios en la literatura, puede efectuarse con todas las garantías de seguridad y eficacia de manera telemática. Así mismo, más del 85% de los pacientes, según nuestros datos, necesitaban el acompañamiento de un familiar para acudir a la consulta hospitalaria, y de estos, el 54% necesitó ausentarse del trabajo para ello, lo cual habla de la importante carga sociolaboral al sistema de trabajo español.

Los datos de este estudio muestran una disminución significativa del número de desplazamientos de los pacientes, que se relaciona con un grado de satisfacción muy positivo con el sistema de seguimiento remoto (el 95% de los pacientes consideraron dicho sistema de seguimiento como bueno o excelente en la encuesta de satisfacción). Este sistema contribuye a disminuir el gasto en transporte sanitario (el segundo modo de desplazamiento a la consulta por orden de frecuencia fue la ambulancia, 19.4%) y a paliar el absentismo laboral de los cuidadores de los pacientes derivado del acompañamiento a las revisiones.

La dimensión medioambiental del sistema de seguimiento remoto implantado en Ciudad Real adquiere especial relevancia al objetivar que el 73% de los desplazamientos en vehículo particular se hacían con coches de motor diésel, y que la mediana de kilómetros que debían recorrer (ida y vuelta) para acudir a las revisiones del hospital fue de 62 ± 105 . Puesto que el sector sociosanitario contribuye de forma significativa a las emisiones globales de CO_2 , se plantea que la huella de carbono (cantidad de CO_2 emitido por efecto directo o indirecto de una determinada actividad) puede ser un marcador del impacto medioambiental del seguimiento remoto de los dispositivos de electroestimulación. De hecho, nuestro estudio ha demostrado un

ahorro de 15 ± 33 kg de CO_2 (9.6%) por paciente y ciclo anual de seguimiento remoto.

Conclusiones

El incremento de la edad media en el momento del implante de un marcapasos implica una sobrecarga asistencial de las consultas de revisión de dispositivos, así como un mayor desplazamiento de pacientes y familiares, que en muchos casos deben ausentarse de sus puestos de trabajo, un mayor gasto en transporte sanitario y, fundamentalmente, una menor autonomía del paciente. Los resultados de nuestro estudio sugieren que los sistemas de seguimiento remoto de marcapasos generan un impacto sanitario, social y laboral muy positivo, que se manifiesta tanto desde el punto de vista objetivo (mayor autonomía, menor tiempo invertido por consulta, menor distancia recorrida y disminución de la emisión de CO_2 por ciclo de seguimiento en torno al 10%) como subjetivo (percepción de satisfacción por parte de los pacientes y acompañantes).

Financiamiento

No se recibió ningún financiamiento externo para este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Cano O, Pombo M, Fidalgo ML. XIV Informe Oficial de la Sección de Estimulación Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología (2016). *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:1083-97.

2. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013;34:2281-329.
3. López-Villegas, Catalán-Matamoros D, Robles-Musso E, Peiro S. Efectividad comparativa del seguimiento remoto a personas con marcapasos cardíacos frente al convencional: calidad de vida a los 6 meses. *Rev Esp Salud Pública*. 2015;89:149-58.
4. Comoretto RI, Facchin D, Ghidina M, Proclemer A, Gregori D. Remote control improves quality of life in elderly pacemaker patients versus standard ambulatory-based follow-up. *J Eval Clin Pract*. 2017;23:681-9.
5. Sáncho-Tello MJ, Ruiz-Mateas F, Fidalgo-Andrés ML. Avances en estimulación cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(Supl 1):91-9.
6. Van Hemel NM. Remote monitoring of implanted cardiac devices: a plea for a nationwide exploration. *Neth Heart J*. 2009;17:434-7.
7. Burri H, Senouf D. Remote monitoring and follow-up of pacemakers and implantable cardioverter defibrillators. *Europace*. 2009;11:701-9.
8. Ricci R, Morichelli L, Santini M. Remote control of implanted devices through home monitoring technology improves detection and clinical management of atrial fibrillation. *Europace*. 2009;11:54-61.
9. Maciag A, Mitkowski P, Mazurek M, Kazmierczak J, Nowak K, Grabowski M, et al. Patient perspective and safety of remote monitoring of implantable cardioverter-defibrillators in the Polish Nationwide Multi-center Registry: the Medtronic CareLink network evaluation. *Kardiol Pol*. 2020;78:1115-21.
10. Rossley GH, Boyle A, Vitense H, Chang Y, Mead RH. The CONNECT (Clinical Evaluation of Remote Notification to Reduce Time to Clinical Decision) trial: the value of wireless remote monitoring with automatic clinician alerts. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1181-9.
11. Mabo P, Victor F, Bazin P, Ahres S, Babuty D, Da Costa A, et al. A randomized trial of long-term remote monitoring of pacemaker recipients (The COMPAS trial). *Eur Heart J*. 2012;33:1105-11.
12. Ip J, Waldo AL, Lip GY, Rothwell PM, Martin DT, Bersohn MM, et al.; IMPACT Investigators. Multicenter randomized study of anticoagulation guided by remote rhythm monitoring in patients with implantable cardioverter-defibrillator and CRT-D devices: rationale, design, and clinical characteristics of the initially enrolled cohort. The IMPACT study. *Am Heart J*. 2009;158:364-70.
13. Varma N, Epstein AE, Irimpen A, Schweikert R, Love C. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up: The Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-Up (TRUST) trial. *Circulation*. 2010;122:325-32.
14. Heidbuchel H, Hindricks G, Broadhurst P, Van Erven L, Fernández-Lorenzo I, Rivero-Ayerza M, et al. EuroEco (European Health Economic Trial on Home Monitoring in ICD Patients): a provider perspective in five European countries on costs and net financial impact of follow-up with or without remote monitoring. *Eur Heart J*. 2015;36:158-69.
15. Calò L, Gargaro A, De Ruvo E, Palozzi G, Sciarra L, Rebecchi M, et al. Economic impact of remote monitoring on ordinary follow-up of implantable cardioverter defibrillators as compared with conventional in-hospital visits. A single-center prospective and randomized study. *J Interv Card Electrophysiol*. 2013;37:69-78.
16. Buchta P, Tajstra M, Kurek A, Skrzypek M, Swietlinska M, Gadula-Gacek E, et al. The impact of remote monitoring of implanted cardioverter-defibrillator (ICD) and cardiac resynchronisation therapy device (CRT-D) patients on healthcare costs in the Silesian population: three-year follow-up. *Kardiol Pol*. 2017;75:573-80.
17. Bautista-Mesa RJ, López-Villegas A, Peiró S, Catalán-Matamoros D, Robles-Musso E, López-Liria R, et al. Long-term cost-utility analysis of remote monitoring of older patients with pacemakers: the PONIENTE study. *BMC Geriatr*. 2020;20:474.

Prevalencia de hipertensión arterial en Colombia según información del Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO)

Prevalence of arterial hypertension in Colombia according to data from the Comprehensive Social Protection Information System (SISPRO)

Ángel A. García-Peña^{1,2*}, Diego Ospina², Jenny Rico¹, Daniel G. Fernández-Ávila^{1,3},
Óscar Muñoz-Velandia¹ y Fernando Suárez-Obando⁴

¹Departamento de Medicina Interna; ²Unidad de Cardiología; ³Unidad de Reumatología; ⁴Instituto Javeriano de Genética. Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

Resumen

Introducción: La hipertensión arterial es el principal factor de riesgo cardiovascular modificable y aumenta la probabilidad de mortalidad de causa cardiovascular. Las mediciones de prevalencia en Colombia han incluido ciudades principales y pequeñas regiones, pero no se dispone de información en el país. **Objetivo:** Describir la prevalencia de hipertensión arterial a partir de los reportes a los sistemas oficiales de información en Colombia. **Método:** Mediante la extracción y el análisis de datos de la herramienta SISPRO del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, se calculó la prevalencia de hipertensión arterial, estandarizada por edad y para las diferentes regiones geográficas del país, entre los años 2013 y 2017. **Resultados:** Durante los 5 años evaluados hubo 12,386,343 registros con diagnóstico principal de hipertensión arterial; en 2013 se observó la menor prevalencia (4.65%) y en 2017 la mayor (5.83%). El promedio de prevalencia nacional en los mayores de 60 años durante los 5 años fue del 28.14%. La prevalencia es mayor en las mujeres, con una relación mujer: hombre de 1.78:1. El grupo de mayor prevalencia durante el estudio fueron las mujeres mayores de 80 años en 2017, con una prevalencia ajustada del 54.4%. Las regiones con prevalencia mayor al 10% fueron Risaralda, Caldas, Boyacá, Antioquia y Sucre. **Conclusiones:** La prevalencia nacional de los registros de consultas por hipertensión arterial a las fuentes oficiales de información es menor que la reportada en estudios realizados en poblaciones similares y sugiere que existe un subregistro del reporte a dichas fuentes de información.

Palabras clave: Hipertensión arterial. Prevalencia. Epidemiología. Colombia. Latinoamérica.

Abstract

Introduction: Systemic hypertension is the main modifiable cardiovascular risk factor, leading to increased probability of mortality due to cardiovascular causes. Studies assessing the prevalence of systemic hypertension in Colombia have included main cities and small regions. However, there is no available data regarding the country as a whole. **Objective:** To describe the prevalence of systemic hypertension according to reports made to the official information systems in Colombia. **Method:** The prevalence of systemic hypertension was calculated through the extraction and analysis of data contained within

Correspondencia:

*Ángel A. García-Peña

E-mail: angel.garcia@javeriana.edu.co

Fecha de recepción: 21-01-2020

Fecha de aceptación: 21-12-2020

DOI: 10.24875/RCCAR.M22000114

Disponible en internet: 22-02-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(1):29-35

www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2022 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

the SISPRO tool, the official information system for the Colombian Ministry of Health and Social Protection. The prevalence was then standardized by age, and for the different geographical regions of the country in the period comprised between years 2013 and 2017. **Results:** During the five years of follow-up, we located 12,386,343 registries reporting systemic hypertension as a main diagnosis. The lowest prevalence (4.65%) was found in year 2013, and the highest prevalence (5.83%) was found in 2017. The mean national prevalence for patients above the age of 60, during the aforementioned 5-year period, was 28.14%. The prevalence was higher in women, with a women-to-men ratio of 1.78:1. The group with the higher adjusted prevalence during the study period was composed of women above the age of 80 in year 2017, with an adjusted prevalence of 54.4%. The regions with a prevalence over 10% were Risaralda, Caldas, Boyacá, Antioquia and Sucre. **Conclusions:** The national prevalence of registered consultations due to systemic hypertension to the official information sources is lower than that reported in previous studies conducted on similar populations, suggesting the existence of underreport to said information sources.

Keywords: Systemic hypertension. Prevalence. Epidemiology. Colombia. Latin America.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de mortalidad en el mundo¹⁻⁴. La hipertensión arterial es el principal factor de riesgo cardiovascular modificable, y se ha demostrado que aumenta la probabilidad de desarrollar enfermedades cardiovasculares y morir por causa cardiovascular. Este comportamiento es constante, independientemente de la región geográfica analizada y del ingreso económico de la misma⁵⁻¹².

La prevalencia de hipertensión arterial varía de acuerdo con la región analizada; en el año 2000, el 26.4% de la población adulta mundial tenía hipertensión arterial, equivalente a 972 millones de personas, 333 millones ubicadas en países desarrollados y 639 millones en países en vía de desarrollo, con lo que proyecta un incremento en el número de casos del 60% para el año 2025¹³⁻¹⁵.

En Latinoamérica, la información sobre la prevalencia de la hipertensión arterial es limitada, pues se estiman prevalencias entre el 12% y el 58%. Entre los registros más grandes se encuentra el estudio CARMELA (*The Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America*), realizado en siete de las principales ciudades latinoamericanas¹⁶; del total de la muestra (11,550 pacientes entre 25 y 64 años), el 16.3%, eran hipertensos diagnosticados o con valores de presión elevados (*diagnóstico de novo*). En el estudio LASO (*The Latin American Consortium of Studies in Obesity*)¹⁷, el promedio de prevalencia de hipertensión arterial en los grupos incluidos fue del 20.2% (intervalo de confianza del 95%: 12.5-31). El subanálisis para la población latinoamericana del estudio PURE (*The prospective Urban Rural Epidemiology*)¹⁸, que incluyó población urbana y rural, documentó que al menos la mitad de la población latinoamericana entre 35 y 70 años de edad sufre de hipertensión arterial y su control es deficiente. Brasil,

por ejemplo, un país similar a Colombia en cuanto a condiciones socioeconómicas, mostró en 2008 una prevalencia de hipertensión arterial mayor del 50% en pacientes mayores de 60 años¹⁹.

En Colombia existen algunos registros con poblaciones pequeñas^{20,21} y datos provenientes del estudio PURE¹⁸, que reportan una prevalencia del 40.3% en el ámbito urbano y del 34.9% en zonas rurales. En mediciones específicas en población mayor de 60 años residente en la ciudad de Bogotá, se encontró una prevalencia de hipertensión arterial del 56.9%, derivada de un subanálisis de la encuesta SABE (*Salud, Bienestar y Envejecimiento*)²². En Manizales se encontró una prevalencia de hipertensión arterial del 68%, derivada de los datos del estudio IMIAS (*International Mobility in Aging Study*)²³.

Las mediciones de prevalencia de hipertensión arterial en Colombia han tenido en cuenta ciudades principales y pequeñas regiones, sin estimar información extrapolable a la situación de la hipertensión arterial en todo el país²⁴.

El objetivo de este estudio es describir las tasas de prevalencia de hipertensión arterial estimadas, con base en las atenciones registradas en las fuentes oficiales del Sistema de Información de la Protección Social (SISPRO), durante los años 2013 a 2017, comparando su comportamiento por región geográfica y grupos etarios.

Método

El SISPRO es una herramienta desarrollada por el Ministerio de Salud y la Protección Social (MSPS) de Colombia, que recolecta y almacena información del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS). A través de diferentes fuentes de información se obtienen los datos derivados del diligenciamiento del Registro Individual de Prestación de Servicios (RIPS), el cual es obligatorio para el personal médico

durante cada atención ambulatoria u hospitalaria. Cada proveedor de servicios de salud está obligado a registrar en el SISPRO el consolidado de los registros de sus atenciones (RIPS), adjuntando dentro de cada una de ellas el diagnóstico primario de atención, codificado con la nomenclatura del Sistema de Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10).

Teniendo en cuenta que la cobertura del Sistema de Salud de Colombia es del 95.23% de la población según datos de la última medición oficial del MSPS de octubre de 2019²⁵, los datos derivados de SISPRO, con sus estrictos procesos de control de calidad, plasman de forma global todas las actividades del SGSSS.

La información contenida en el registro SISPRO es de uso público y se encuentra libre para consulta en tablas dinámicas en línea del MSPS de Colombia. Para este estudio, se obtuvo información de las atenciones realizadas entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2017, identificando el diagnóstico primario para la atención de acuerdo con los códigos relacionados del CIE-10. Se seleccionaron las atenciones en las que se registró como diagnóstico primario hipertensión arterial (código I10X), o su respectiva agrupación (desde I11.0 hasta I15.9).

Es necesario aclarar que el registro SISPRO únicamente contiene información de los pacientes con hipertensión arterial que requirieron de una atención a través del Sistema de Salud, y que el código diagnóstico principal (CIE-10) fue alguno de los relacionados con hipertensión arterial. Así que los pacientes asintomáticos, aquellos con síntomas leves que no consultan y quienes presentan un diagnóstico principal alternativo a hipertensión arterial, aun teniendo dicho padecimiento, no están representados en el registro.

El Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) es el ente encargado del manejo de la información de los censos poblacionales. Los datos tomados para el tamaño de la población, la distribución geográfica por municipios y departamentos, así como la edad y el sexo, fueron obtenidos de las cifras medidas y de las proyecciones derivadas del Censo Nacional de 2005.

Se calcularon las tasas de prevalencia de hipertensión arterial, estandarizadas por edad, desde 2013 hasta 2017. El numerador fue el número de casos de hipertensión arterial en pacientes de cualquier edad (divididos por grupos quinquenales), que fueron reportados al registro SISPRO. El denominador fue el número de habitantes reportados por el DANE para cada zona geográfica en las proyecciones de población (emitidas a partir del censo de 2005 como datos

quinquenales 2010-2015 y 2015-2020). El *software* Tableau Desktop Public Edition® 2018.3 fue utilizado para el diseño gráfico del mapa de prevalencia. La estandarización por edad de la prevalencia para cada departamento corresponde al promedio de las tasas estandarizadas calculadas para cada municipio del departamento. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico STATA 14 (StataCorp 2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP).

Resultados

Durante los 5 años evaluados se registraron 12,386,343 casos con diagnóstico principal de hipertensión arterial; en 2013 tuvo la menor prevalencia (4.65%) y en 2017 la mayor (5.83%), con una diferencia de 686,088 casos (Tabla 1).

La edad se relaciona de manera directa y proporcional con la prevalencia, a partir de los 15 años. La prevalencia más baja en adultos entre 20 y 60 años se registró en 2016 (3.33%) y la más alta en 2014 (4.15%). Para los mayores de 60 años, el grupo entre 60 y 65 años tuvo la menor prevalencia en 2016 (17.7%) y el grupo con la mayor prevalencia fueron los mayores de 80 años en 2017 (50.8%) (Tabla 2).

El promedio de prevalencia nacional de los pacientes mayores de 60 años durante los 5 años fue del 28.14%. La prevalencia es mayor en las mujeres, con una relación mujer: hombre de 1.78:1. El grupo de mayor prevalencia durante el estudio fueron las mujeres mayores de 80 años en 2017, con una prevalencia ajustada del 54.4%. En el análisis por regiones, se encontró un rango de prevalencia del 0.22% en Guainía hasta el 13.4% en Risaralda. Las regiones con prevalencia superior al 10% fueron Risaralda, Caldas, Boyacá, Antioquia y Sucre. Los departamentos con prevalencia inferior al 1% fueron Vaupés, Guainía, Vichada y Guaviare. En la figura 1 se presenta el mapa de Colombia según la prevalencia de hipertensión arterial en 2017.

Discusión

Este es el primer estudio que hace una aproximación a la prevalencia de hipertensión arterial analizando datos del total de las regiones de Colombia. Al comparar los datos de la prevalencia estimada de hipertensión arterial en pacientes mayores de 25 años (9.17%), es menor que la registrada por los estudios previamente mencionados^{18,19}. En el estudio CARMELA, los datos que representaron a Colombia fueron de 1553

Tabla 1. Pacientes atendidos con diagnóstico de hipertensión arterial entre 2013 y 2017

Grupo etario (años)	2013	2014	2015	2016	2017	Total pacientes
De 0 a 4	1,484	2,280	2,521	2,491	5,036	13,812
De 05 a 09	1,116	1,642	1,948	2,024	2,609	9,339
De 10 a 14	1,398	2,097	2,239	1,860	2,380	9,974
De 15 a 19	8,177	10,259	7,946	6,035	7,247	39,664
De 20 a 24	11,510	14,954	14,018	11,497	14,131	66,110
De 25 a 29	19,275	21,924	19,734	17,220	21,864	100,017
De 30 a 34	33,603	39,740	35,701	32,774	36,659	178,477
De 35 a 39	51,598	62,424	57,947	52,176	63,585	287,730
De 40 a 44	92,489	107,933	94,828	81,723	99,347	476,320
De 45 a 49	159,247	188,352	165,657	149,006	175,822	838,084
De 50 a 54	234,725	279,247	246,394	232,712	277,816	1,270,894
De 55 a 59	278,309	336,181	298,230	290,501	353,197	1,556,418
De 60 a 64	298,944	363,637	318,432	319,852	396,324	1,697,189
De 65 a 69	283,681	351,154	307,952	320,312	401,326	1,664,425
De 70 a 74	258,455	313,711	265,221	276,691	348,343	1,462,421
De 75 a 79	212,357	263,154	226,226	240,762	298,450	1,240,949
De 80 o más	243,340	304,588	266,038	288,893	371,661	1,474,520
Total	2,189,709	2,663,277	2,331,032	2,326,529	2,875,797	12,386,343
Población total	47,121,089	47,661,787	48,203,405	48,747,708	49,291,609	
Prevalencia	4.65%	5.59%	4.84%	4.77%	5.83%	

Las primeras filas corresponden al número de personas atendidas con diagnóstico de hipertensión arterial en el año, por grupos de edad.

pacientes residentes en Bogotá. La prevalencia de hipertensión arterial reportada por dicho registro fue del 13.4% para los mayores de 25 años¹⁶. A los pacientes de este estudio se les aplicó un cuestionario de conciencia de padecimiento de factores de riesgo cardiovascular, incluida la hipertensión arterial, y recibieron medición de cifras de presión arterial por un médico, lo que pudo mejorar la detección de casos y, en consecuencia, explicar la mayor prevalencia en comparación con nuestro estudio. En el estudio LASO, 4817 pacientes fueron colombianos, de procedencia urbana, con medición directa de cifras de presión arterial, y se documentó una prevalencia del 20.2%¹⁷. En el estudio PURE¹⁸, la prevalencia de hipertensión arterial documentada en los pacientes colombianos fue del 40.3% en población urbana y del 34.9% en población rural; sin embargo, incluyó solamente pacientes mayores de 35 años. En general, los estudios tienen una mejor

sensibilidad que el análisis sobre SISPRO, dado por el proceso diagnóstico directo realizado en cada uno de ellos. Es este el reflejo de un subdiagnóstico de esta enfermedad, pues al no ser diagnosticados, no hacen parte del registro en SISPRO. Estos datos refuerzan la necesidad de fortalecer los programas de prevención y promoción en Colombia.

El hallazgo de la relación entre la edad y el aumento de la prevalencia de hipertensión arterial está acorde con lo descrito por otros estudios^{5,16-18,26}; sin embargo, el predominio de hipertensión arterial en las mujeres difiere respecto a reportes previos en el mundo y en Colombia, incluso en boletines informativos de entes gubernamentales^{13,24,27}. Una explicación probable para este fenómeno, diferente de la metodología utilizada en este estudio, es la mayor utilización del sistema de salud por parte de las mujeres, lo cual se ve reflejado en un mayor número de RIPS y mayores registros en

Tabla 2. Prevalencia de hipertensión arterial de 2013 a 2017 por grupos de edad

Prevalencia de hipertensión arterial en menores de 60 años					
Grupo etario (años)	2013	2014	2015	2016	2017
De 20 a 24	0.27%	0.35%	0.33%	0.27%	0.33%
De 25 a 29	0.50%	0.56%	0.50%	0.43%	0.54%
De 30 a 34	0.98%	1.14%	1.01%	0.91%	1.00%
De 35 a 39	1.68%	1.99%	1.81%	1.60%	1.92%
De 40 a 44	3.21%	3.76%	3.29%	2.81%	3.35%
De 45 a 49	5.56%	6.54%	5.74%	5.18%	6.16%
De 50 a 54	9.23%	10.67%	9.19%	8.52%	10.02%
De 55 a 59	13.57%	15.75%	13.44%	12.61%	14.80%
Prevalencia pacientes entre 20 y 60 años	3.54%	4.15%	3.63%	3.33%	3.95%
Prevalencia de hipertensión arterial en mayores de 60 años					
Grupo etario (años)	2013	2014	2015	2016	2017
De 60 a 64	18.75%	21.92%	18.42%	17.76%	21.12%
De 65 a 69	23.75%	28.07%	23.55%	23.49%	28.26%
De 70 a 74	29.87%	35.18%	28.62%	28.60%	34.37%
De 75 a 79	32.15%	39.00%	33.04%	34.39%	41.97%
De 80 o más	37.43%	45.49%	38.58%	40.68%	50.80%
Prevalencia pacientes mayores de 60 años	26.11%	31.01%	25.93%	26.09%	31.56%

la plataforma SISPRO respecto a los hombres^{28,29}. Los hombres probablemente estén subdiagnosticados, sean tratados de manera inadecuada o consulten menos que las mujeres.

Los cambios en la prevalencia a través de los años analizados, siendo incluso menores por ejemplo en 2016, probablemente obedezcan a un subregistro o a una menor demanda de atención en salud, lo que implica la ausencia de registros para alimentar las bases de datos nacionales (SISPRO).

La gran diferencia entre las prevalencias respecto a las regiones geográficas puede obedecer a dificultades

con el acceso al sistema de salud por parte de los pacientes. Los departamentos con prevalencias menores del 1% tienen en común una baja densidad poblacional, en su mayoría son población indígena³⁰, que sigue sus costumbres ancestrales de manejo de enfermedades, y gran parte de sus habitantes residen en regiones alejadas de centros urbanos. En un pequeño registro realizado por la Universidad de Antioquia, en pacientes indígenas, pero ubicados en el Departamento de Caldas, se documentó una prevalencia de hipertensión arterial superior al 30%, lo cual concuerda con esta hipótesis²¹.

Como limitaciones de nuestro estudio, es importante aclarar que no proporciona una prevalencia real, sino estimada, y esta es dependiente del diagnóstico y del registro adecuado de la información en los RIPS, por parte de cada una de las instituciones prestadoras de servicios de salud en Colombia. La plataforma solo almacena el código de diagnóstico principal, el cual muchas veces obedece a complicaciones de hipertensión arterial como, por ejemplo, insuficiencia cardiaca, infarto agudo del miocardio o enfermedad cerebrovascular, entre otros, sin registrar el código de hipertensión arterial, lo cual podría generar un subregistro en la plataforma. La medición de otros factores de riesgo cardiovascular y su correlación con la hipertensión arterial puede ser una propuesta para próximos estudios con metodologías similares. Es importante recalcar que, para futuras estimaciones, se deben fortalecer las estrategias para optimizar el registro de la información clínica en todas las áreas geográficas implementando mecanismos como la estandarización de una historia clínica electrónica nacional, que permita obtener una mayor cantidad de datos de los registros y que estos sean más ajustados a la realidad.

Con la aplicación de nuevos criterios diagnósticos basados en recomendaciones internacionales recientes, en donde se proponen criterios muchos más estrictos y mayor agresividad en los valores de presión arterial para determinar el diagnóstico y el control, probablemente la prevalencia se incremente a partir del año 2018³¹⁻³⁵.

Los cálculos se basaron en las proyecciones derivadas del censo poblacional de 2005. Si bien en 2018 se realizó un nuevo censo poblacional, hubo dificultades logísticas en la medición de la población y un gran porcentaje de personas omitidas. Las cifras aún se consideran preliminares y están en proceso de ajuste, debido a que existe una diferencia significativa entre las reportadas y las derivadas de otras bases de datos, como el SGSSS.

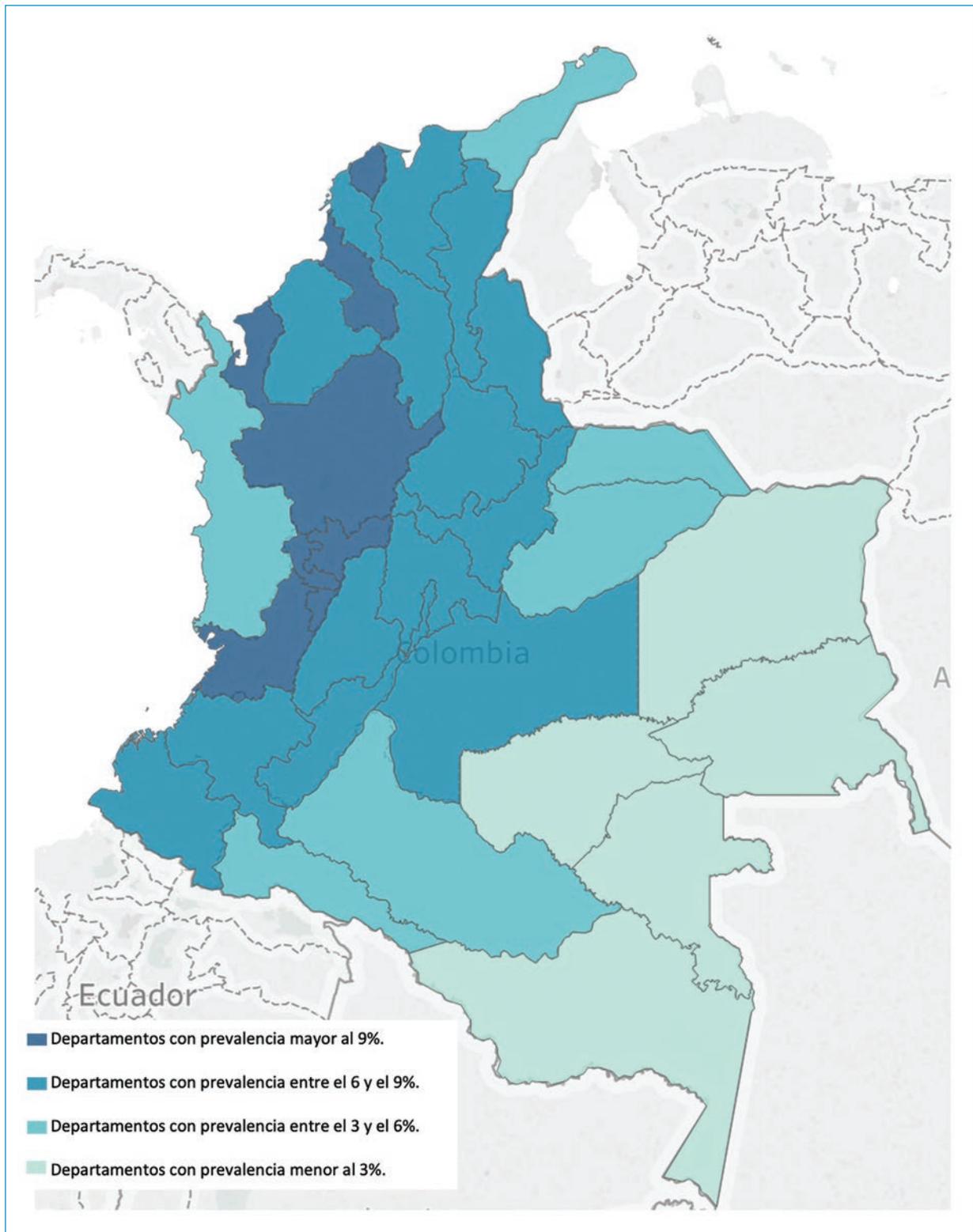


Figura 1. Distribución geográfica de la prevalencia de hipertensión arterial durante el año 2017.

Conclusiones

Este estudio analiza la prevalencia de hipertensión arterial en Colombia basándose en datos derivados de

fuentes oficiales. La prevalencia nacional en los registros de consultas por hipertensión arterial a las fuentes oficiales de información es menor que la reportada en

estudios realizados en poblaciones similares y sugiere que exista un subregistro del reporte a dichas fuentes de información del país. Estos datos pueden ser el punto de partida para dar mayor rigurosidad a los programas de promoción, prevención y detección temprana de esta enfermedad.

Financiamiento

Este trabajo fue financiado por los autores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

- Murray CJL, Lopez AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factors: global burden of disease study. *Lancet*. 1997;349:1436-42.
- Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001;104:2746-53.
- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367:1747-57.
- Johnson NB, Hayes LD, Brown K, Hoo EC, Ethier KA. CDC National Health Report: leading causes of morbidity and mortality and associated behavioral risk and protective factors — United States, 2005-2013. *MMWR Surveill Summ*. 2014;63:3-27.
- Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, Islam S, Li W, Liu L, et al. Cardiovascular risk and events in 17 low, middle and high-income countries. *N Engl J Med*. 2014;371:818-27.
- Perkovic V, Huxley R, Wu Y, Prabhakaran D, MacMahon S. The burden of blood pressure-related disease. *Hypertension*. 2007;50:991-7.
- Ezzati M, Oza S, Danaei G, Murray CJL. Trends and cardiovascular mortality effects of state-level blood pressure and uncontrolled hypertension in the United States. *Circulation*. 2008;117:905-14.
- Marcolino MS, Palhares DMF, Benjamin EJ, Ribeiro AL. Atrial fibrillation: prevalence in a large database of primary care patients in Brazil. *Europace*. 2015;17:1787-90.
- Rubinstein A, Alcocer L, Chagas A. High blood pressure in Latin America: a call to action. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2009;3:259-85.
- Danaei G, Finucane MM, Lin JK, Singh GM, Paciorek CJ, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants. *Lancet*. 2011;377:568-77.
- Selvarajah S, Haniff J, Kaur G, Hiong TG, Cheong KC, Lim CM, et al. Clustering of cardiovascular risk factors in a middle-income country: a call for urgency. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20:368-75.
- López-Jaramillo P, Velandia-Carrillo C, Álvarez-Camacho J, Cohen DD, Sánchez-Solano T, Castillo-López G. Inflammation and hypertension: are there regional differences? *Int J Hypertens*. 2013;2013:492094.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Global burden of hypertension: analysis of worldwide data*. *Lancet*. 2005;365:217-23.
- Roth GA, Nguyen G, Forouzanfar MH, Mokdad AH, Naghavi M, Murray CJL. Estimates of global and regional premature cardiovascular mortality in 2025. *Circulation*. 2015;132:1270-1.
- Rahimi K, Emdin CA, MacMahon S. The epidemiology of blood pressure and its worldwide management. *Circ Res*. 2015;116:925-35.
- Hernández-Hernández R, Silva H, Velasco M, Pellegrini F, MacChia A, Escobedo J, et al. Hypertension in seven Latin American cities: The Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America (CAR-MELA) study. *J Hypertens*. 2010;28:24-34.
- Miranda JJ, Herrera VM, Chirinos JA, Gómez LF, Perel P, Pichardo R, et al. Major cardiovascular risk factors in Latin America: a comparison with the United States. The Latin American Consortium of Studies in Obesity (LASO). *PLoS One*. 2013;8:e54056.
- Lamelas P, Díaz R, Orlandini A, Avezum A, Oliveira G, Mattos A, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in rural and urban communities in Latin American countries. *J Hypertens*. 2019;37:1813-21.
- Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: Burden and current challenges. *Lancet*. 2011;377:1949-61.
- Bautista LE, Vera-Cala LM, Villamil L, Silva SM, Peña IM, Luna LV. Factores de riesgo asociados con la prevalencia de hipertensión arterial en adultos de Bucaramanga, Colombia. *Salud Publica Mex*. 2002;44:399-405.
- Cardona Arias J, Llanes Agudelo O. Hipertensión arterial y sus factores de riesgo en indígenas Emberá-Chamí. *Rev CES Med*. 2013;27:31-43.
- Cano-Gutiérrez C, Reyes-Ortiz CA, Samper-Terent R, Gélvez-Rueda JG, Borda MG. Prevalence and factors associated to hypertension among older adults in Bogotá, Colombia. *J Aging Health*. 2015;27:1046-65.
- Doulougou B, Gómez F, Alvarado B, Guerra RO, Ylli A, Guralnik J, et al. Factors associated with hypertension prevalence, awareness, treatment and control among participants in the International Mobility in Aging Study (IMIAS). *J Hum Hypertens*. 2016;30:112-9.
- Merchán L, Soler L, Valderrama F, Daza M, Pérez A. Boletín de Información Técnica Especializada. 2018;4:8. Disponible en: <http://colhemofilicos.org.co/event-files/boletin-17-abril-dia-mundial-de-la-hemofilia-2018-ilovepdf-compressed.pdf>
- CIES. Así vamos en Salud: Tabla Gráfica—Aseguramiento—Georreferenciado. 2019. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/proteccion-social/Paginas/cifras-aseguramiento-salud.aspx>.
- O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388:761-75.
- Urrea JK. Hipertensión arterial en la mujer. *Rev Colomb Cardiol*. 2018;25:13-20.
- Guarnizo-Herreño CC, Agudelo C. Equidad de género en el acceso a los servicios de salud en Colombia. *Rev Salud Publica*. 2008;10(Supl. 1):44-57.
- Gómez EG. Género, equidad y acceso a los servicios de salud: una aproximación empírica. *Rev Panam Salud Publica*. 2002;11:327-34.
- Arango R. Los pueblos indígenas de Colombia en el umbral del nuevo milenio. Población, cultura y territorio: bases para el fortalecimiento social y económico de los pueblos indígenas. Bogotá: Departamento Nacional de Planeación; 2004.
- Sánchez RA, Ayala M, Baglivo H, Velázquez C, Burlando G, Kohlmann O, et al. Latin American guidelines on hypertension. *J Hypertens*. 2009;27:905-22.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71:13-115.
- Moya L, Moreno J, Lombo M, Guerrero C, Aristizábal D, Vera A, et al. Expert consensus on the clinical management of arterial hypertension in Colombia. *Colombian Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. *Rev Colomb Cardiol*. 2018;25:4-26.
- González-Rivas J, Mechanick J, Durán M, Ugel E, Marulanda M, Nieto-Martínez R. Re-classifying hypertension in the Venezuelan EVESCAM database using 2017 AHA/ACC criteria: high prevalence, poor control, and urgent call for action. *Ann Glob Heal*. 2019;85:1-8.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2018 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104.

Relación de la presión sistólica de la arteria pulmonar medida por ecocardiograma con el tiempo y el tipo de terapia de reemplazo renal

The relationship between systolic pressure of the pulmonary artery measured by echocardiogram and the duration and type of renal replacement therapy

María J. Pérez-López¹, Alejandro Glover-Aguilar², Bibiana López-López¹, Isaí T. Cuamba-Nambo¹, Lilia Granados-Ventura¹, Joaquín Vargas-Peñañafé², Jorge H. Jiménez-Orozco² y Juan C. Hernández-Rivera^{3*}

¹Departamento de Nefrología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza; ²Departamento de Cardiología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza; ³Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: Las alteraciones secundarias a la enfermedad renal crónica (ERC), como inflamación sistémica, anemia y sobrecarga hídrica, son un sustrato importante para el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar. **Objetivo:** Valorar la relación de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) por ecocardiograma con el tiempo y el tipo de terapia de reemplazo renal (TRR) en pacientes con ERC. **Método:** Estudio observacional, retrospectivo, llevado a cabo en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, en el que se analizaron medidas de tendencia central y medidas de dispersión. Para comparar porcentajes se utilizó la prueba de χ^2 con el programa estadístico SPSS 25. **Resultados:** Se incluyeron 141 pacientes con ERC en TRR con diálisis peritoneal o hemodiálisis. Se clasificaron de acuerdo con la PSAP en normal (30 pacientes, 21.28%), leve (43 pacientes, 30.5%), moderada (16 pacientes, 12%) y grave (52 pacientes, 36.88%). El tiempo de TRR está relacionado con una PSAP mayor, con 3.53 años en caso de PSAP normal, 5.51 años en caso de PSAP leve, 6.00 años para la PSAP moderada y 6.38 años para la PSAP grave. La PSAP grave se presentó en 13 de 56 pacientes en diálisis peritoneal y en 39 de 85 en hemodiálisis ($p = 0.034$). **Conclusiones:** Se encontró que existe relación entre la PSAP con el tiempo y el tipo de sustitución renal en pacientes con ERC.

Palabras clave: Arteria pulmonar. Presión sistólica. Enfermedad renal crónica. Terapia de reemplazo renal.

Abstract

Introduction: The disorders secondary to chronic kidney disease (CKD), such as systemic inflammation, anemia, and fluid overload are an important substrate for the development of pulmonary arterial hypertension. **Objective:** To assess the relationship between pulmonary artery systolic pressure (PASP) on echocardiogram and the duration and type of renal replacement therapy (RRT) in patients with CKD. **Method:** A retrospective observational study at Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza. The analysis was performed using measures of central tendency and dispersion. Chi square was used to compare percentages through the SPSS 25 statistical program. **Results:** A total of 141 patients with CKD on

Correspondencia:

*Juan C. Hernández Rivera

E-mail: juancarloshernandezrivera@hotmail.com

Fecha de recepción: 03-06-2020

Fecha de aceptación: 22-09-2020

DOI: 10.24875/RCCAR.M22000115

Disponible en internet: 22-02-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(1):36-40

www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2020 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

RRT with peritoneal dialysis or hemodialysis were included. They were classified according to PASP as normal (30 patients, 21.28%), mild (43 patients, 30.5%), moderate (16 patients, 12%) and severe (52 patients, 36.88%). The duration of RRT is related to a higher PASP, with 3.53 years for a normal PASP, 5.51 years for mild PASP, 6.00 years for moderate PASP, and 6.38 for those with severe PASP. Severe PASP occurred in 13 of 56 patients on peritoneal dialysis and 39 of 85 patients on hemodialysis ($p = 0.034$). **Conclusions:** This study found a relationship between PASP and the duration and type of renal replacement in patients with CKD.

Keywords: Pulmonary artery. Systolic pressure. Chronic kidney disease. Renal replacement therapy.

Introducción

La prevalencia de hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) es alta y aumenta con la disminución de la función renal; es especialmente elevada en los pacientes en hemodiálisis, y es un predictor independiente de eventos cardiovasculares y de mortalidad. La HAP no es una enfermedad, es una condición hemodinámica y fisiopatológica encontrada en varios escenarios clínicos. En pacientes con ERC, el estudio de la HAP ha tenido auge por dos razones: el impacto en la supervivencia en quienes no reciben un trasplante renal durante el seguimiento tanto en hemodiálisis (HD) como en diálisis peritoneal (DP), y porque en quienes se realiza trasplante renal se incrementa el riesgo de disfunción temprana del injerto (43% frente a 6% sin HAP), en especial en receptores de donador cadavérico, y en estancias hospitalarias prolongadas¹.

Las alteraciones secundarias a la ERC (inflamación sistémica, anemia, sobrecarga hídrica, etc.) son un sustrato importante para el desarrollo de HAP. Esto lleva a pensar que la prevalencia de esta enfermedad es alta, tal como demuestran algunos estudios^{2,3}. Sin embargo, existe poca evidencia acerca de la correlación entre la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP), además de la HAP, con el tipo y el tiempo de terapia de reemplazo renal (TRR) en pacientes con ERC³⁻⁵.

La ERC tiene un papel muy importante en el pronóstico cardiovascular de los pacientes; la mitad de aquellos con ERC avanzada no sobreviviría a un evento cardiovascular⁶⁻⁹. La mortalidad de causa cardiovascular en pacientes en ERC comparada con la población general, en ajuste a la edad, es aproximadamente 15 a 30 veces mayor¹⁰⁻¹². La PSAP y la HAP también están relacionadas con el envejecimiento de la población^{13,14}. Los factores de riesgo de ERC incluyen la edad mayor de 60 años, la enfermedad cardiovascular establecida y los antecedentes familiares de diálisis o de trasplante renal, en tanto que los principales

factores iniciadores son la diabetes *mellitus* y la hipertensión arterial¹⁵.

La HAP en los pacientes con ERC constituye un verdadero problema de salud pública, ya que ha aumentado de manera sostenida, un 6,8% por año (33 casos por millón de habitantes en 1993 a 168 casos por millón de habitantes en 2005), como consecuencia del incremento en la longevidad, la epidemia de diabetes *mellitus* y los cambios en el estilo de vida. Al igual que en los países desarrollados, la nefropatía diabética es la principal causa de ERC terminal.

El objetivo de este estudio es encontrar la relación entre la PSAP por ecocardiograma con el tipo y el tiempo en TRR en los pacientes con ERC.

Método

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva longitudinal descriptivo, en el que se incluyeron los expedientes de pacientes con ERC con TRR en DP o HD y que contaran con un ecocardiograma realizado en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2018.

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, de 16 a 60 años de edad, sin enfermedad cardíaca hereditaria, con ERC en HD o DP, con ecocardiograma y determinación de la PSAP. La realización del estudio se dio de forma ambulatoria (acudían por su cuenta) en el servicio de cardiología, referidos por el nefrólogo a cargo.

Se excluyeron los pacientes que estuvieron en DP durante algún tiempo y cambiaron a HD, o viceversa, con falta de datos clínicos, bioquímicos y ecocardiográficos; se eliminaron expedientes incompletos.

La información se obtuvo a partir del expediente clínico, el expediente electrónico y el sistema electrónico de laboratorio de los pacientes y los productos. Se recabaron los siguientes datos: nombre, sexo, edad, etiología de la ERC, diuresis, tipo de TRR y años de sustitución. Se recabaron pruebas de laboratorio: hemoglobina, hematocrito,

leucocitos, plaquetas, glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, albúmina, antígeno prostático específico, fosfatasa alcalina, calcio, fósforo y paratohormona intacta; y parámetros por ecocardiograma: fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), PSAP (la cual se estadifica en normal con menos de 35 mmHg, leve entre 35 y 40 mmHg, moderada entre 41 y 49 mmHg, y grave con 50 mmHg o más), presencia de insuficiencia mitral o tricúspidea, así como derrame pericárdico. Al ser un estudio retrospectivo, solo se contó con la PSAP para determinar la probabilidad de HAP.

Se utilizó la estadística descriptiva. Para las variables cualitativas nominales se usaron frecuencias simples y relativas, medidas de tendencia central y de dispersión. Las variables nominales contenidas en la hoja de registro se analizaron con la prueba de χ^2 . A la población con libre distribución se le realizó la prueba de Kruskal-Wallis. El análisis por categorías uno a uno se realizó con la prueba U de Mann-Whitney. La significancia estadística se estableció con $p < 0.05$. Para el análisis se empleó el paquete estadístico SPSSw v25.

Resultados

Se analizaron en total 141 pacientes, con una edad promedio de 30.91 años, con un porcentaje de sexo femenino del 57.4% (81 pacientes) y de sexo masculino del 42.6% (60 pacientes). La etiología de la ERC fue no determinada en el 83.7% (118 pacientes), glomerulopatía en el 5% (7 pacientes) y diabetes *mellitus* tipos 1 y 2 en el 2.1% cada uno (3 pacientes). El tiempo en TRR fue de 5.47 años (desviación estándar: ± 3.82) (Tabla 1).

Por tipo de TRR, los 141 pacientes se dividieron en 56 en DP (39.7%) y 85 en HD (60.3%). En relación con la uresis residual, 75 (53.2%) presentaban uresis y 66 (46.8) no la presentaban. Se realizó ecocardiograma a los 141 pacientes del estudio y en relación con los valores de la PSAP se estratificaron en: 1) PSAP normal, 30 pacientes (21.28%); 2) PSAP leve, 43 pacientes (30.5%); 3) PSAP moderada, 16 pacientes (12%); y 4) PSAP grave, 52 pacientes (36.88%).

El 33.33% de los pacientes tenían PSAP < 35 mmHg y en el 66.67% era > 35 mmHg. En relación con la insuficiencia mitral, 104 pacientes (73.8%) tenían insuficiencia mitral leve, 19 pacientes (13.5%) moderada y 14 (9.9%) grave, y solo 4 pacientes (2.8%) no tenían ningún grado de insuficiencia mitral.

De acuerdo con el tiempo de TRR, se hizo un análisis de años en cada grupo de personas con la PSAP categorizada como normal, leve, moderada y grave por

Tabla 1. Características basales de los 141 pacientes en terapia de reemplazo renal a quienes se les midió la presión sistólica de la arteria pulmonar

Variable	Media	DE	Mediana	RIC 25-75
Edad (años)	30.91	9.09	28	25.0-36.5
Tiempo en TRR (años)	5.47	3.82	4	4-7
Hemoglobina (mg/dl)	10.65	4.72	10.4	8.8-11.8
Hematocrito (mg/dl)	31.64	8.1	31.5	27.05-36.00
Glucosa (mg/dl)	90.03	17.53	88	81.6-94.0
Creatinina (mg/dl)	11.55	4.34	11.2	8.75-13.89
Ácido úrico (mg/dl)	6.04	2.07	5.7	4.8-6.9
Colesterol (mg/dl)	165.89	45.14	156	132-203
Triglicéridos (mg/dl)	139.96	82.44	117	85-172
Albúmina (g/dl)	3.86	0.57	3.9	3.5-4.3
Fosfatasa alcalina (UI/l)	196.7	216.96	120	87-218.5
Calcio (mg/dl)	8.94	1.01	9	8.3-9.6
Fósforo (mg/dl)	5.49	2.06	5.2	4.0-6.7
PTH (pg/ml)	575.47	625.92	375	153-800
Diuresis (ml)	440.21	690.42	50	0-530
FEVI (%)	61.05	10.93	63	55-69
PSAP (mmHg)	40.5	13.66	38	30-50

DE: desviación estándar; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; PTH: paratohormona; RIC: rango intercuartílico; TRR: terapia de reemplazo renal.

medio de la prueba de Kruskal-Wallis ($p = 0.001$); en la figura 1 se observan las medias de tiempo en años de cada una de las categorías. En el análisis por cada uno de los grupos, la diferencia con la prueba U de Mann-Whitney se observó en la comparación de pacientes con PSAP normal frente a PSAP leve ($p = 0.027$), y en el grupo de pacientes con PSAP normal frente a PSAP grave ($p = 0.003$).

Conforme con el tipo de TRR de los pacientes en DP en comparación con los pacientes en HD en relación con la PSAP, se hizo un análisis con diferencia de medias por χ^2 ($p = 0.038$). Se observó diferencia entre los pacientes en el grupo de PSAP grave; los pacientes en

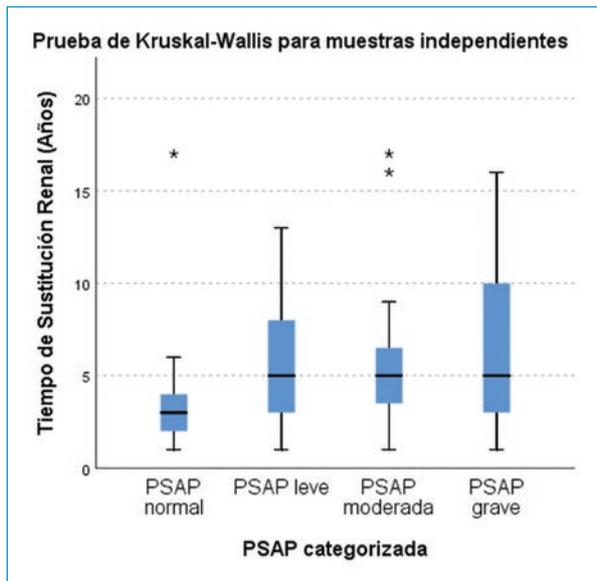


Figura 1. Prueba de Kruskal-Wallis en la categorización de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) en cuatro grados, en relación con el tiempo de terapia de reemplazo renal en años.

DP eran 13 de 56 (23.21% entre los que reciben DP y 25% entre los que están con PSAP grave) contra los pacientes en HD que fueron 39 de 85 (45.88% entre los que están en HD y 75% entre los que están con PSAP grave) (Fig. 2).

Discusión

Los hallazgos del estudio del tiempo de TRR en relación con la gravedad de la PSAP son demostrados con 3.53 años para los que su PSAP estaba en cifras de normalidad, y hubo un aumento paulatino a 5.51 años de terapia para los que tenían una PSAP leve, de 6 años para los de PSAP moderada y de 6.38 años para los de PSAP grave. En el caso del tipo de sustitución renal, la HD está relacionada con un mayor número de pacientes con una PSAP más elevada que los pacientes en DP, con una proporción de PSAP grave de tres casos en comparación con uno de los de DP. Es importante mencionar que los grupos no tienen una proporción 1:1, sino 3:2, aproximadamente, con mayor número en el grupo de HD.

También Agarwal¹⁶ realizó un estudio en el que incluyó 288 pacientes prevalentes en HD. El porcentaje de nuestros pacientes que presentan PSAP > 35 mmHg fue del 66.67%, mucho más alto que lo reportado por estos autores.

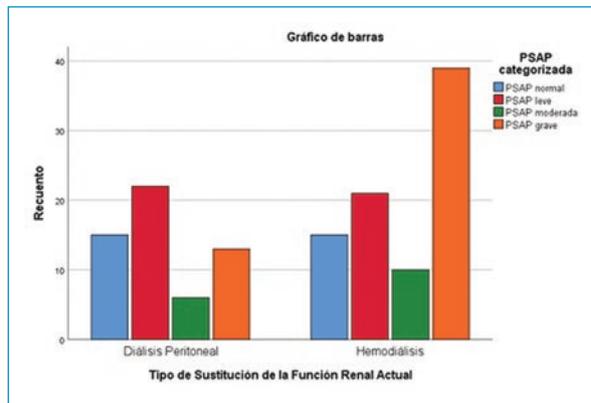


Figura 2. Tipo de sustitución renal en relación con la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) medida con ecocardiografía. DP: diálisis peritoneal; HD: hemodiálisis; TRR: terapia de reemplazo renal.

En el estudio PEPPER¹⁷, la frecuencia de PSAP > 40 mmHg fue del 77% en pacientes en HD. En nuestros pacientes, que presentan más de 40 mmHg, fue del 48.23%, menor que en dicho estudio. Se encontró, así mismo, que los pacientes en HD presentaron mayor porcentaje de PSAP que los que estaban en DP.

El tiempo en HD también influye, ya que el 18% de los sujetos desarrollan HAP durante la terapia, en especial durante el primer año. La edad de los pacientes influye en los resultados debido a la comorbilidad existente. El promedio de edad de la población estudiada fue de 30.91 años (mínimo 16 y máximo 54), por lo que consideramos que son pacientes muy jóvenes y con poca comorbilidad, diferente de lo reportado en la literatura internacional. Es importante enfatizar que en la mayoría de los pacientes (83.7%) no se logró determinar la causa de la enfermedad renal, porque lamentablemente acuden a atención hospitalaria en etapa terminal, cuando requieren sustitución renal y sus riñones están atrofiados sin posibilidad de biopsia renal. También se asociaron otras características, como mayor edad, hemoglobina < 10 g/dl, FEVI baja e hipertrofia del ventrículo izquierdo. En los pacientes estudiados, la FEVI encontrada fue del 61.05%, mientras que la media de la hemoglobina fue de 10.6 g/dl.

Por los resultados del estudio realizado por nuestro grupo, consideramos que la PSAP se asocia de manera significativa con el tiempo que pasan con tratamiento sustitutivo de la función renal, ya sea DP o HD. Estos resultados son particularmente importantes no solo por el empeoramiento pronóstico de los pacientes mientras permanezcan en diálisis, sino porque se traducen en

un peor pronóstico cuando reciben un trasplante, ya que los receptores de un trasplante renal tienen un riesgo cuatro veces mayor de mortalidad cuando presentan hiperparatiroidismo (HTP) grave¹⁸.

Conclusiones

En los 141 pacientes estudiados se encontró una relación entre la PSAP valorada por ecocardiograma con el tiempo y el tipo de TRR en pacientes con ERC. A mayor tiempo de TRR, mayor PSAP. La HD representó la TRR relacionada con una mayor gravedad de la PSAP medida por ecocardiografía.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses entre los autores.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Santos-Martínez LE, Orihuela-Rodríguez O, Rodríguez-Almendros NA, Carmona-Ruiz H, Soto-Márquez, Paniagua-Sierra JR, et al. La hipertensión pulmonar de la enfermedad renal crónica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017;55:621-31.
2. Reque J, Quiroga B, Ruiz C, Villaverde MT, Vega A, Abad S, et al. Hipertensión pulmonar en pacientes en hemodiálisis: prevalencia y factores asociados. *Med Clin (Barc).* 2016;146:143-7.
3. Li Z, Liu S, Liang X, Wang W, Fei H, Hu P, et al. Pulmonary hypertension as an independent predictor of cardiovascular mortality and events in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2014;46:141-9.
4. Navaneethan SD, Wehbe E, Heresi GA, Gaur V, Minai OA, Arrigain S, et al. Presence and outcomes of kidney disease in patients with pulmonary hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:855-63.
5. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Bragg-Gresham J, Balkrishnan R, et al. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(3 Suppl 1):A7-A8.
6. Otero González A, de Francisco ALM, Gayoso P, López FG. Obesity and renal function. Data from the epidemiological study: prevalence of chronic renal disease in Spain. *EPIRCE Study. Nefrología.* 2018;38:107-8.
7. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Endocrinol Nutr.* 2014;61:e25-43.
8. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(12 Suppl):S16-23.
9. Banerjee D, Ma JZ, Collins AJ, Herzog CA. Long-term survival of incident hemodialysis patients who are hospitalized for congestive heart failure, pulmonary edema, or fluid overload. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:1186-90.
10. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:1606-15.
11. Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, Mortensen J, Nielsen-Kudsk JE, Benstrup E, et al. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31:373-80.
12. van Wolferen SA, Grünberg K, Vonk Noordegraaf A. Diagnosis and management of pulmonary hypertension over the past 100 years. *Respir Med.* 2007;101:389-98.
13. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D51-9.
14. Hyduk A, Croft JB, Ayala C, Zheng K, Zheng ZJ, Mensah GA. Pulmonary hypertension surveillance — United States, 1980-2002. *MMWR Surveill Summ.* 2005;54:1-28.
15. Fayngersh V, Drakopanagiotakis F, Dennis McCool F, Klinger JR. Pulmonary hypertension in a stable community-based COPD population. *Lung.* 2011;189:377-82.
16. Agarwal R. Prevalence, determinants and prognosis of pulmonary hypertension among hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:3908-14.
17. Pabst S, Hammerstingl C, Hundt F, Gerhardt T, Grohé C, Nickenig G, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease on dialysis and without dialysis: results of the PEPPER-study. *PLoS One.* 2012;7:e35310.
18. Issa N, Krowka MJ, Griffin MD, Hickson LJ, Stegall MD, Cosio FG. Pulmonary hypertension is associated with reduced patient survival after kidney transplantation. *Transplantation.* 2008;86:1384-8.

Asociación entre el tiempo de inicio de la ventilación no invasiva y la mortalidad en el edema pulmonar cardiogénico

Relationship between timing of initiation of non-invasive ventilation and mortality in cardiogenic pulmonary edema

Santiago Orozco-Montoya^{1*}, Gustavo A. Crespo-Habib¹, María Eugenia Peña-Montoya^{1,2}, Fabián A. Jaimes-Barragán¹ y Andrés Zapata-Cárdenas^{1,3}; en nombre del Grupo de Investigación en Medicina Interna (GIMI), Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

¹Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; ²Clínica SOMA; ³Unidad Funcional de Enfermedades Crónicas del Adulto, Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Colombia

Resumen

Introducción: La ventilación no invasiva reduce la necesidad de intubación y la estancia en la unidad de cuidados intensivos en los pacientes con edema pulmonar cardiogénico. **Objetivo:** Evaluar la posible asociación entre el inicio de la ventilación no invasiva desde el ingreso a urgencias con la mortalidad y el requerimiento de intubación en pacientes con edema pulmonar cardiogénico. **Método:** Estudio analítico de cohorte retrospectiva, en el que se revisaron las historias clínicas de pacientes mayores de 18 años hospitalizados en una institución de Medellín, Colombia. **Resultados:** 70 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y se compararon según el estado vital al alta. Sobrevivientes (49): la edad promedio fue de 63 años, el 34.7% fueron mujeres, el 57.1% tuvieron historia de neumopatía crónica y el 89% eran hipertensos; el promedio para recibir la intervención fue de 10 horas y el 20% requirieron intubación orotraqueal. No sobrevivientes (21): la edad promedio fue de 74 años, el 57.1% fueron mujeres, el 57.1% tuvieron historia de neumopatía crónica y el 90% eran hipertensos; el promedio para recibir la intervención fue de 7 horas y el 62% requirieron intubación. Tiempo de inicio en relación con la mortalidad en el análisis multivariado: odds ratio (OR) 1,05, intervalo de confianza del 95% (IC95%) 0.89-1.24, $p = 0.499$; y por variable instrumental: 7% de diferencia de medias. En cuanto al tiempo de inicio y su asociación con la necesidad de intubación: OR 0.93, IC95% 0,86-1,01. **Conclusiones:** Este estudio sugiere que el inicio tardío de la ventilación no invasiva es un factor de riesgo; sin embargo, no se halló asociación estadísticamente significativa, por lo que se requieren estudios adicionales para confirmar este hallazgo.

Palabras clave: Ventilación no invasiva. Edema pulmonar. Insuficiencia cardíaca. Mortalidad.

Abstract

Introduction: Non-invasive ventilation reduces the need for intubation and intensive care stay in cardiogenic pulmonary edema. **Objective:** To evaluate the possible relationship between the initiation of non-invasive ventilation on admission to the emergency room and mortality and the need for intubation in patients with cardiogenic pulmonary edema. **Method:** A retrospective analytical cohort study. A chart review of patients over the age of 18 hospitalized at an institution in Medellín, Colombia. **Results:** 70 patients met the inclusion criteria and were compared by vital status at discharge. Survivors (49):

Correspondencia:

*Santiago Orozco-Montoya

E-mail: santiorozmontoya@hotmail.com

Fecha de recepción: 10-06-2020

Fecha de aceptación: 07-10-2020

DOI: 10.24875/RCCAR.M22000116

Disponible en internet: 22-02-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(1):41-48

www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2020 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

the average age was 63 years, 34.7% were women, 57.1% had a history of chronic pulmonary disease, 89% had hypertension, 10 hours was the average for receiving the intervention, and 20% required orotracheal intubation. Non-survivors (21): the average age was 74 years, 57.1% were women, 57.1% had a history of chronic pulmonary disease, 90% had hypertension; 7 hours was the average for receiving the intervention, and 62% required intubation. Timing of initiation related to mortality on the multivariate analysis: odds ratio (OR) 1.05, 95% confidence interval (95%CI) 0.89-1.24, $p = 0.499$; and by instrumental variable: 7% difference in means. With regard to timing of initiation and its association with the need for intubation: OR 0.93, 95%CI 0.86-1.01. **Conclusions:** This study suggests that late initiation of non-invasive ventilation is a risk factor; however, no statistically significant association was found. Therefore, further studies are needed to confirm this finding.

Keywords: Noninvasive ventilation. Pulmonary edema. Heart failure. Mortality.

Introducción

El edema pulmonar cardiogénico (EPC) es una condición que conlleva una significativa mortalidad intrahospitalaria, que en el caso del infarto agudo de miocardio puede ser hasta del 10%, a pesar de su reconocimiento temprano y del gran número de medidas farmacológicas disponibles¹⁻³. Una cantidad importante de pacientes requerirán medidas invasivas que garanticen la oxigenación, debido a las alteraciones en el intercambio gaseoso y en la dinámica respiratoria desencadenadas por esta condición; para esto, como alternativa se plantea el uso de ventilación mecánica no invasiva (VMNI)⁴. Hay dos principales modalidades de VMNI: presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) y ventilación con presión soporte (NIPSV o BPAP). Ambas modalidades parecen ser efectivas en los pacientes con EPC mediante la reducción del esfuerzo respiratorio y, por consiguiente, de las tasas de intubación orotraqueal, comparadas con la terapia convencional^{5,6}.

Los anteriores resultados contrastan con los obtenidos en el ensayo clínico aleatorizado más grande en el tema, que fue publicado en el año 2008 por Gray et al.⁷ (3-CPO), el cual incluyó 1069 pacientes con EPC agudo y acidosis ($pH < 7.35$). Los participantes fueron asignados a CPAP, NIPSV o terapia con oxígeno convencional, sin encontrar diferencias en cuanto a las tasas de intubación o la mortalidad en los días 7 y 30, aunque ambas técnicas mejoraron la dificultad respiratoria en forma más rápida que la terapia convencional. Debido a las características de los pacientes (se excluyeron los más graves y que potencialmente podrían haberse beneficiado más de la intervención) y a que hasta un 20% de los pacientes no terminaron el tratamiento asignado, consideramos que estos datos no representan de manera fidedigna todo el cuerpo de evidencia en el tema⁷. Otros estudios observacionales y metaanálisis parecen sugerir evidencia a favor del

uso de VMNI en este escenario, con una aparente reducción de la mortalidad y de la necesidad de intubación orotraqueal⁸⁻¹¹.

La VMNI es una estrategia de tratamiento que no tiene aceptación unánime en cuanto al impacto en la mortalidad; sus beneficios sobre la mecánica respiratoria, sin embargo, sí son claros^{2,3,12-14}. Por esto, la VMNI es una terapia de segunda línea y en la práctica clínica no hay claridad sobre el momento más adecuado para iniciarla^{2,3,15,16}. Partiendo de que puede tener impacto en desenlaces de importancia clínica, el objetivo principal de este estudio fue evaluar la posible asociación entre el tiempo de inicio de la VMNI desde el ingreso al servicio de urgencias con la mortalidad y el requerimiento de intubación en pacientes hospitalizados por EPC.

Método

Estudio de cohorte retrospectiva, con fuente secundaria de información basada en el registro electrónico de historias clínicas.

Se tomaron todos los registros de los pacientes que consultaron al servicio de urgencias con EPC en el periodo entre enero de 2013 y abril de 2018. El Hospital Universitario San Vicente Fundación (Medellín, Colombia) es una institución de cuarto nivel de atención y centro de referencia en el Centro-Occidente del país, con 694 camas y 112.036 consultas anuales por urgencias¹⁷.

Se hizo una búsqueda de aquellos pacientes en cuya historia clínica se hubiera registrado el diagnóstico de edema pulmonar agudo, insuficiencia respiratoria aguda o falla cardíaca (códigos CIE-10 J81X, J96, I50), y que hubieran sido admitidos a la institución en el periodo comprendido entre enero de 2013 y abril de 2018. Adicionalmente, con el objetivo de facilitar la búsqueda, estos diagnósticos se cruzaron con el uso de infusión de nitroglicerina

(asumiendo que los vasodilatadores hacen parte del manejo de primera línea del EPC) o con el ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI). De la lista final de pacientes, los criterios de selección fueron: mayores de 18 años con criterios clínicos (disnea, ortopnea, falla ventilatoria) e imagenológicos (signos de congestión en la radiografía de tórax)⁴ de EPC y que recibieron VMNI en las primeras 24 horas de ingreso a la institución.

Por último, se buscó en el registro manual (en el que solo había datos de los años 2016-2017) qué pacientes recibieron VMNI bajo el diagnóstico de EPC, verificando que no se repitieran pacientes encontrados previamente en el sistema.

Finalmente, se revisaron las historias de aquellos pacientes con los códigos diagnósticos y que hubieran recibido nitroglicerina, VMNI en urgencias o que hubieran ingresado a la UCI.

Se excluyeron los pacientes menores de 18 años, los que recibieron VMNI luego de las primeras 24 horas desde el ingreso (en quienes la intervención ya no modificaría la evolución natural de la enfermedad) o que fueron intubados desde el inicio de la atención, mujeres en embarazo, quienes tuvieron contraindicaciones para el uso de VMNI, como paro cardíaco o respiratorio, encefalopatía grave, hemorragia gastrointestinal grave, inestabilidad hemodinámica, cirugía o traumatismo facial, obstrucción de la vía respiratoria superior, alto riesgo de aspiración o incapacidad para proteger la vía respiratoria e incapacidad para eliminar secreciones. También se excluyeron aquellos en los que se documentó otra enfermedad pulmonar descompensada en forma concomitante, como embolia pulmonar, neumotórax, neumonía y otras infecciones respiratorias.

La variable de exposición principal fue el tiempo de inicio de la VMNI, tomando como tiempo 0 el momento de admisión al servicio de urgencias con diagnóstico de EPC, mientras que la variable de desenlace principal fue el estado vital del paciente al momento del alta. Como desenlace secundario se exploró la necesidad de intubación.

Se consideraron como variables de confusión¹⁸, de acuerdo con la literatura revisada¹⁹⁻²⁴, la edad, el sexo femenino, la falla cardíaca aguda *de novo*, los episodios previos de descompensación, el antecedente de anemia, el antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, un factor desencadenante reconocido, los días de hospitalización, el nitrógeno ureico en sangre y la hemoglobina. Adicionalmente, por su importancia clínica, se ingresaron al modelo la necesidad de intubación posterior a la VMNI y los días en la UCI.

La fuente de la información recolectada para la presente investigación fue la historia clínica electrónica de los pacientes.

Adicionalmente, con el objetivo de mejorar el control de la confusión y la confusión residual, así como el probable «sesgo de confusión por indicación»²⁵, se realizó un análisis de variables instrumentales basado en el supuesto de la existencia de una variable que se asociara con la exposición de interés, en este caso el tiempo hasta el inicio de la VMNI, pero no se asoció con el desenlace de mortalidad hospitalaria²⁶, por lo que se tomó como variable instrumental la hora de ingreso a la institución.

Las variables cuantitativas fueron analizadas bajo estadísticas descriptivas, tales como promedios y rangos intercuartílicos, y fueron ingresadas a los modelos como variables continuas.

Métodos estadísticos

Para el análisis univariado se describieron distribuciones de frecuencia y porcentuales, así como medias, medianas y medidas de dispersión para variables cuantitativas.

Para el análisis multivariado se realizó una regresión logística múltiple, con la mortalidad al alta hospitalaria como variable dependiente y como variables independientes la exposición principal en horas y las variables consideradas potenciales confusoras. Los resultados se presentan como razones de disparidad (OR, *odds ratio*) con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%). Así mismo, se realizó una segunda regresión logística simple de carácter exploratorio, con la necesidad de intubación como variable dependiente y el tiempo de inicio de la VMNI como variable independiente.

Adicionalmente, para el análisis de variables instrumentales se midió la variable hora de ingreso a la institución como hora militar, y se utilizó el método de mínimos cuadrados en dos estados (2SLS)²⁷.

Se incluyeron en el análisis solo aquellos pacientes con el 100% de los datos diligenciados, y la información fue analizada con la ayuda del paquete estadístico Stata 16 (Stata Statistical Software: Release 16. Stata-Corp LLC, College Station, Texas, USA).

Resultados

Participantes

La muestra inicial correspondió a 2562 individuos que tenían el diagnóstico de edema pulmonar agudo,

insuficiencia respiratoria aguda o falla cardíaca entre los años 2013 y 2018, o que habían recibido VMNI en el servicio de urgencias. De estos, se seleccionaron 1517 pacientes ya que habían recibido nitroglicerina o ingresaron a la UCI. Luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión quedaron 70 pacientes para el análisis final (Fig. 1).

Datos descriptivos

Las características clínicas más relevantes y los desencadenantes más frecuentes de EPC, según el estado vital al alta, se observan en la tabla 1.

Las características de la intervención, los datos de laboratorio al ingreso y los desenlaces principales, según el estado vital al alta, pueden encontrarse en la tabla 2.

Resultados

El tiempo de inicio de la VMNI (variable independiente), medido en horas cumplidas desde el ingreso al servicio de urgencias, en relación con la mortalidad intrahospitalaria (variable dependiente), luego del análisis entre estas dos variables arrojó una OR de 0.93 (IC95%: 0.85-1.014). Luego del ajuste por variables de confusión se encontró que cada hora de retraso en el inicio de la VMNI se asoció con un incremento del 5% en la mortalidad (OR: 1.05; IC95%: 0.89-1.24), siendo no significativa estadísticamente. También se encontraron otras variables que pueden asociarse con mayor mortalidad, aunque no significativamente: la edad, un primer evento de falla cardíaca, la historia de episodios de descompensación de falla cardíaca, el tiempo de estancia en la UCI y la necesidad de intubación luego de haber recibido VMNI. Por otro lado, sugieren ser elementos protectores para mortalidad, pero sin asociación significativa, el sexo femenino, el antecedente de anemia, la historia de neumopatía crónica, el reconocimiento del desencadenante del EPC, los días de hospitalización totales y los valores del nitrógeno ureico y de la hemoglobina mayores al ingreso (Tabla 3).

Otros análisis

En cuanto al tiempo de inicio de la VMNI y su asociación con la necesidad de intubación endotraqueal, no se halló una asociación clara (OR: 0.93; IC95%: 0.86-1.01).

El análisis con la variable instrumental de hora de ingreso al hospital sugiere un aumento de un 7% en el riesgo absoluto de morir por cada hora de diferencia

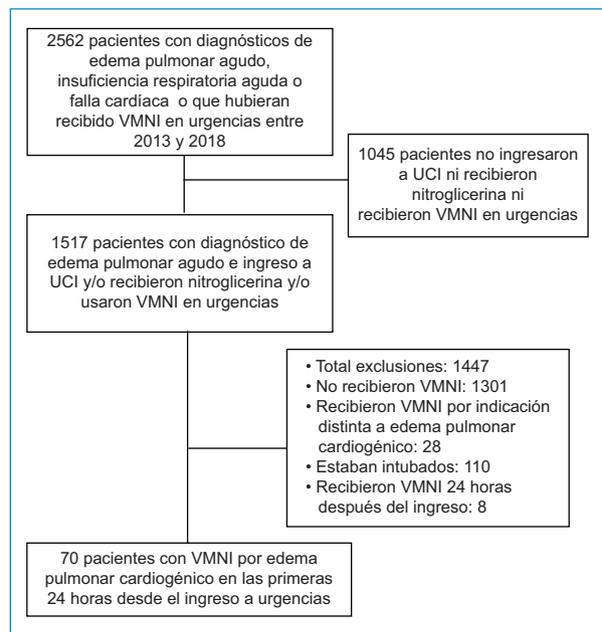


Figura 1. Selección de los pacientes. UCI: unidad de cuidados intensivos; VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

en el inicio de la VMNI (OR: 0.07; IC95%: -0.44-0.56).

Discusión

El efecto biológico de la VMNI consiste en la reducción del esfuerzo respiratorio y sus efectos hemodinámicos en los pacientes con EPC^{4,12,9}. En las guías colombianas y de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC) sobre el manejo de la falla cardíaca^{2,14}, la recomendación de VMNI en los pacientes con EPC es para la mejoría de la disnea y la acidemia que no respondan a las medidas del manejo convencional, y desestimulan el uso rutinario de VMNI en el EPC, ya que no encontraron impacto en la mortalidad, aunque la guía de la SEC sugiere que puede reducir la necesidad de intubación y las tasas de mortalidad (recomendación de clase IIa: hay evidencia conflictiva o divergencia de la opinión, pero el peso de la opinión está a favor de su eficacia). La otra tendencia en la literatura está representada por las recomendaciones de las guías NICE (National Institute for Health and Care Excellence), la Sociedad Europea de Urgencias y algunos metaanálisis^{3,10,28,29} que recomiendan el uso de VMNI por sus efectos sobre la reducción de la mortalidad. Por la discordancia entre unas y otras fuentes, un metaanálisis de la Cochrane de 2019²⁹ se propuso

Tabla 1. Características de los pacientes según su estado vital al alta

Características	Sobrevivientes (n = 49)*	No sobrevivientes (n = 21)*
Edad, años	63 (22-87)	74 (40-84)
Sexo masculino	17 (34.7)	9 (42.9)
Sexo femenino	32 (65.3)	12 (57.1)
Antecedentes		
Anemia	12 (24.5)	4 (19)
Fibrilación auricular	6 (12.2)	2 (9.5)
EPOC	28 (57.1)	12 (57.1)
Enfermedad coronaria	8 (16.3)	8 (38.1)
ECV	2 (4.1)	1 (4.8)
Diabetes <i>mellitus</i>	17 (34.7)	6 (28.6)
Hipertensión arterial	43 (89)	19 (90)
Tiempo de falla cardíaca		
Crónica	16 (32.7)	6 (28.6)
<i>De novo</i>	33 (67.3)	15 (71.4)
Factor desencadenante		
Isquemia	16 (33)	7 (33)
Hipertensión arterial	13 (26)	1 (4.8)
Anemia	1 (2)	1 (4.8)
Infección	12 (24.5)	7 (33)
Nefropatía	5 (10)	3 (14.3)
TSV	1 (2)	1 (4.8)
No adherencia al tratamiento	1 (2)	0
Insuficiencia aórtica	0	1 (4.8)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ECV: enfermedad cerebrovascular. TSV: taquicardia supraventricular.

*Las variables se presentan como promedio (mínimo-máximo) y valores absolutos (porcentaje), según la distribución de los datos.

Tabla 2. Intervenciones y desenlaces según el estado vital al alta

Intervención	Sobrevivientes (n = 49)*	No sobrevivientes (n = 21)*
Tiempo de inicio de VMNI, horas	10 (1-24)	7 (1-23)
Recibió diurético	41 (84)	19 (90)
Dosis de diurético, mg	51 (10-150)	52 (10-160)
Datos al ingreso		
Hemoglobina, g/dl	13 (8-17)	13 (7-17)
BUN, mg/dl	33 (6-93)	27 (10-69)
Fracción de eyección, %	53 (14-80)	50 (10-83)
Disfunción diastólica	42 (85)	18 (85)
Desenlaces		
TOT	10 (20)	13 (62)
Tiempo de estancia en UCI, días	12 (1-75)	11 (2-34)
Tiempo de estancia hospitalaria total, días	19 (2-98)	11 (1-34)
Eventos adversos		
Ansiedad	1 (2)	2 (9.5)
Inestabilidad hemodinámica [†]	6 (12)	5 (23.8)
Intolerancia [‡]	1 (2)	1 (4.8)

BUN: nitrógeno ureico sanguíneo; TOT: tubo orotraqueal; UCI: unidad de cuidados intensivos; VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

*Las variables se presentan como promedio (mínimo-máximo) y valores absolutos (porcentaje), según la distribución de los datos.

[†]Definida como requerimiento de uso de vasopresor ante una presión arterial \leq 90/60 mmHg e hipoperfusión.

[‡]Definida como ansiedad o incomodidad, barotrauma o vómito con el uso de VMNI que obligó a su retiro.

resolver esta polémica y comparte 16 de sus 24 estudios con las fuentes de literatura previas (incluyendo 3-CPO y otros nueve ensayos clínicos de alta calidad), dando como resultado que, a pesar de que la evidencia no es de alta calidad (predominan los sesgos en cegamiento, reporte y seguimiento), la VMNI sí reduciría la mortalidad en los pacientes con EPC, incluyendo el ámbito de urgencias y de UCI. Por lo anterior, consideramos que la evidencia más reciente sugiere un impacto de la VMNI sobre la mortalidad, lo cual justifica estudiar factores que modifiquen esta asociación, como lo es la temporalidad.

Nuestro trabajo es el primero en estudiar la relación entre el tiempo de inicio de la VMNI desde el ingreso al servicio de urgencias y la mortalidad. No encontramos ningún estudio que haya abordado el impacto del retraso en la VMNI, y las guías de práctica clínica contienen recomendaciones dispares sobre el momento adecuado de iniciarla^{2,3,13,15}. Aún es poca la literatura en la que se

indica la intervención desde el ámbito prehospitalario o al inicio de la atención en urgencias^{3,28}.

Los resultados de este estudio observacional sugieren un aumento no estadísticamente significativo de la mortalidad con el retraso en el inicio de la VMNI desde el ingreso al servicio de urgencias en los pacientes con EPC, desde un 5% por cada hora de retraso en el análisis de regresión logística hasta un 7% en el análisis de variables instrumentales. El retraso del inicio de la intervención no se relacionó con mayor necesidad de intubaciones orotraqueales. El que los resultados descritos no permitan identificar una asociación, claramente son contraintuitivos, a partir de la experiencia con otras intervenciones en EPC que han demostrado éxito en modificar desenlaces cuanto más temprano se instauran.

Así como en el síndrome coronario agudo el concepto de la terapia guiada por tiempo es fundamental, parece que los tratamientos farmacológicos y no

Tabla 3. Análisis multivariado para mortalidad hospitalaria según el tiempo de inicio de la ventilación mecánica no invasiva

Variable	Regresión logística múltiple OR (IC95%)	p
Tiempo de inicio de la VMNI (variable continua)	1.05 (0.89-1.24)	0.499
Edad (variable continua)	1.10 (1.00-1.22)	0.045
Sexo femenino	0.48 (0.06-3.44)	0.469
Evolución aguda de la falla cardíaca	1.74 (0.06-47.41)	0.743
Episodios previos de descompensación	2.67 (0.06-102.53)	0.597
Antecedente de anemia	0.10 (0.003-2.96)	0.186
EPOC	0.74 (0.07-7.61)	0.801
Factor desencadenante reconocido	0.91 (0.54-1.55)	0.749
Necesidad de intubación posterior a la VMNI	2.47 (0.28-21.31)	0.409
Días en UCI (variable continua)	1.60 (1.09-2.35)	0.015
Días de hospitalización (variable continua)	0.59 (0.40-0.87)	0.009
BUN (variable continua)	0.97 (0.92-1.03)	0.401
Hemoglobina (variable continua)	0.72 (0.43-1.18)	0.194

BUN: nitrógeno ureico sanguíneo; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*; UCI: unidad de cuidados intensivos; VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

farmacológicos de la falla cardíaca aguda van en la misma dirección²⁸, y de ahí la importancia de evitar los retrasos en su instauración por sus efectos en la mortalidad y otros desenlaces adversos. Un estudio que exploró el impacto del tiempo de las intervenciones médicas en el EPC fue el estudio del tiempo al inicio de furosemida en 2017, en el que se comparó la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con falla cardíaca aguda que recibieron terapia diurética de manera temprana, definida como menor de 60 minutos desde el ingreso, frente a los que la recibieron en forma tardía. Se encontró una reducción de la mortalidad en el grupo de terapia temprana: 2.3% frente a 6% (OR: 0.39; IC95%: 0.20-0.76)³⁰.

El estudio de Plaisance et al.³¹ abordó los efectos de la CPAP como primera línea de tratamiento prehospitalario del EPC en un grupo de 124 pacientes, con una mediana de edad de 77 años y con miocardiopatía y arritmia como principales etiologías, recibiendo manejo

médico con bumetanida, nitroglicerina y nicardipino. Encontraron que los expuestos en la intervención de los primeros 15 minutos de atención (grupo de terapia temprana) presentaron como desenlaces primarios menos disnea y menos acidosis, y alcanzaron mejores índices de oxigenación que aquellos que solo recibieron tratamiento farmacológico (grupo tardío) en el mismo tiempo, seguido por CPAP 15 minutos después. Como desenlaces secundarios, la mortalidad en el grupo de terapia temprana fue menor (OR: 0.22; IC95%: 0.04-1.0), al igual que la necesidad de intubación orotraqueal (OR: 0.30; IC95%: 0.09-0.89)³¹. En nuestro estudio se analizaron, con una muestra menor, pacientes más jóvenes y con cardiopatía isquémica e hipertensiva como principales desencadenantes de EPC, recibiendo manejo médico con furosemida y nitroglicerina, y como desenlace primario se quiso estudiar la posible correlación entre la mortalidad con el retraso de la intervención y la reducción en la necesidad de intubación. Los tiempos requeridos para el inicio de la VMNI fueron distintos: mientras que para Plaisance et al.³¹ se trataba de 15 minutos, en nuestro estudio se analizó solo el tiempo dentro de las primeras 24 horas de atención intrahospitalaria. Es posible que los resultados del primero confirmen la hipótesis de que la CPAP iniciada tempranamente en el EPC (incluso antes del ingreso a urgencias) genere una reducción en la mortalidad, pero podría ser que las primeras 24 horas del cuadro sean un período muy amplio en el que ese beneficio pudiera perderse en algún momento, esto considerando que la mayoría de los estudios sobre el tema solo evaluaron este lapso de tiempo específico^{10,29}. También consideramos que el beneficio pudiera limitarse a subtipos de pacientes según la edad, la fracción de eyección (este parámetro no fue estudiado por Plaisance et al.³¹) y las causas del EPC, lo que pudiera explicar por qué no logramos encontrar resultados contundentes entre nuestra población.

Además, la falta de significado estadístico en la asociación del retraso en el inicio de la VMNI con el desenlace primario podría ser explicable por otras razones, entre ellas el tamaño de la muestra, la naturaleza retrospectiva del estudio, la selección de los pacientes basada en el código CIE-10 e incluso la falta de exploración de algunas variables que pueden modificar la decisión del clínico para iniciar más o menos temprano la intervención.

Por último, se identificó una gran variabilidad en la forma en que se administra el tratamiento farmacológico en el EPC, tanto en las dosis de diuréticos como en el uso de venodilatador, lo cual pone en evidencia la heterogeneidad en la aplicación de las guías de

práctica clínica por parte de los tratantes y algunas diferencias en las cointervenciones de las fuentes reseñadas anteriormente; este elemento también podría impactar en los resultados encontrados.

Limitaciones

Este estudio tiene algunas limitaciones que son inherentes a los estudios de tipo observacional y retrospectivo. Entre estas se encuentran la falta de datos en varias de las historias, la asignación errónea del diagnóstico de EPC, la falta de claridad en las causas precipitantes de EPC y, como aspecto más relevante en este estudio en particular, que los datos sobre el inicio de la VMNI fueron tomados a partir de la hora en que se realizó el registro en la historia clínica. Para tratar de evitar al máximo que esto afectara los resultados finales del estudio, se realizó una recolección estricta de la información a partir de la historia clínica del paciente y no solo de la impresión diagnóstica al momento del ingreso; de esta forma, fue posible evitar incluir en el análisis pacientes con otros diagnósticos y conservar la rigurosidad en cuanto a los criterios de inclusión y exclusión. Por otra parte, en la evaluación de intervenciones en estudios observacionales es posible que se presente un «sesgo de confusión por indicación»³², que señala que los pacientes con peor pronóstico son los de mayor probabilidad de recibir la terapia en estudio; este sesgo se intentó minimizar por medio del análisis de variables instrumentales, mientras que el análisis de regresión logística buscó controlar al máximo las variables de confusión, pero no podemos descartar la confusión residual ni el subajuste por problemas del tamaño de muestra. Algunas variables, como la frecuencia respiratoria, la saturación de oxígeno o los gases arteriales desde el ingreso, pueden influir en el tiempo de inicio de la VMNI, y otra limitación de este estudio fue que no se obtuvieron estos datos.

El control de sesgos estuvo principalmente ligado a la revisión estricta de la información de las historias clínicas por parte de los investigadores. Para el control de las variables de confusión se llevó a cabo una revisión de la literatura con el fin de cruzar y verificar información sobre el área de estudio; además, se realizó una regresión logística múltiple para ajustar las variables respectivas³³.

Conclusiones

En este estudio de cohorte observacional retrospectiva, los resultados sugieren un aumento de la mortalidad,

no significativo estadísticamente, entre el 5% y el 7% por cada hora de retraso en el inicio de la intervención; sin embargo, consideramos que hace falta explorar este panorama y así generar evidencia concluyente.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la doctora Clara Inés Saldarriaga, internista cardióloga, por su asesoría y aportes en la revisión del manuscrito.

Financiamiento

El estudio fue financiado en su totalidad por los autores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

- Martel MS, Urrutia A. Formas de presentación de la insuficiencia cardíaca aguda: edema agudo de pulmón y shock cardiogénico. *Med Clin (Barc)*. 2014;142:14-9.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:1167.e1-85.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Acute Heart Failure: diagnosis and management. UK: NICE; 2014. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg187/resources/acute-heart-failure-diagnosis-and-management-pdf-35109817738693>
- Masip J, Peacock WF, Price S, Cullen L, Martín-Sánchez FJ, Seferovic P, et al. Indications and practical approach to non-invasive ventilation in acute heart failure. *Eur Heart J*. 2018;39:17-25.
- Ho KM, Wong K. A comparison of continuous and bi-level positive airway pressure non-invasive ventilation in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Crit Care*. 2006;10:R49.
- Collins SP, Mielniczuk LM, Whittingham HA, Boseley ME, Schramm DR, Storrow AB. The use of noninvasive ventilation in emergency department patients with acute cardiogenic pulmonary edema: a systematic review. *Ann Emerg Med*. 2006;48:260-9, 269.e1-4.
- Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J, et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2008;359:142-51.
- Weng CL, Zhao YT, Liu QH, Fu CJ, Sun F, Ma YL, et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med*. 2010;152:590-600.
- Vital FMR, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5):CD005351.
- Park M, Sangean MC, Volpe M de S, Feltrim MIZ, Nozawa E, Leite PF, et al. Randomized, prospective trial of oxygen, continuous positive airway pressure, and bilevel positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med*. 2004;32:2407-15.
- Mehta S, Al-Hashim AH, Keenan SP. Noninvasive ventilation in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. *Respir Care*. 2009;54:186-97.
- Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2017;50:1602426.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:776-803.
- MinSalud-Colombia. Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la falla cardíaca en población mayor de 18 años clasificación B, C y D. Colombia: MinSalud; 2015.
- Cleland JGF, Yassin AS, Khadjooi K. Acute heart failure: focusing on acute cardiogenic pulmonary oedema. *Clin Med*. 2010;10:59-64.

16. Assaad S, Kratzert WB, Shelley B, Friedman MB, Perrino A. Assessment of pulmonary edema: principles and practice. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32:901-14.
17. Hospital San Vicente Fundación, nuestras entidades: Hospital Medellín. (Consultado 10-08-2020.) Disponible en: <https://www.sanvicentefundacion.com/nuestras-entidades/hospital-medellin>.
18. Celentano D, Szklo M. Más sobre inferencias causales: sesgos, confusión e interacción. En: Gordis L. *Epidemiología.* Madrid: Elsevier; 2014. p. 262-78.20.
19. Tarvasmäki T, Harjola V-P, Nieminen MS, Siirilä-Waris K, Tolonen J, Tolppanen H, et al. Acute heart failure with and without concomitant acute coronary syndromes: patient characteristics, management, and survival. *J Card Fail.* 2014;20:723-30.
20. Conte P Le, Coutant V, N'Guyen JM, Baron D, Touzé MD, Potel G. Prognostic factors in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Emerg Med.* 1999;17:329-32.
21. Figueras J, Bañeras J, Peña-Gil C, Barrabés JA, Palomares JR, Dorado DG. Hospital and 4-year mortality predictors in patients with acute pulmonary edema with and without coronary artery disease. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e002581.
22. Rohde LE, Goldraich L, Polanczyk CA, Borges AP, Biolo A, Rabelo E, et al. A simple clinically based predictive rule for heart failure in-hospital mortality. *J Card Fail.* 2006;12:587-93.
23. Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ. Elevated blood urea nitrogen level as a predictor of mortality in patients admitted for decompensated heart failure. *Am J Med.* 2004;116:466-73.
24. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:76-84.
25. Greenland S. An introduction to instrumental variables for epidemiologists. *Int J Epidemiol.* 2000;29:722-9.
26. Muñoz M, Giraldo D, Jaimes F. Ronda clínica y epidemiológica. Uso de variables instrumentales en investigación médica. *Iatreia.* 2013;26:371-9.
27. Baum CF, Schaffer ME, Stillman S. Instrumental variables and GMM: estimation and testing. *Stata J Promot Commun Stat Stata.* 2003;3:1-31.
28. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, et al. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:544-8.
29. Berbenetz N, Wang Y, Brown J, Godfrey C, Ahmad M, Vital FM, et al. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;(4):CD005351.
30. Matsue Y, Damman K, Voors AA, Kagiya N, Yamaguchi T, Kuroda S, et al. Time-to-furosemide treatment and mortality in patients hospitalized with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:3042-51.
31. Plaisance P, Pirracchio R, Berton C, Vicaut E, Payen D. A randomized study of out-of-hospital continuous positive airway pressure for acute cardiogenic pulmonary oedema: physiological and clinical effects. *Eur Heart J.* 2007;28:2895-901.
32. Kyriacou DN, Lewis RJ. Confounding by indication in clinical research. *J Am Med Assoc.* 2016;316:1818-9.
33. Londoño Fernández JF. Fuentes de error en investigación epidemiológica: el azar y los sesgos. En: Londoño Fernández JF. *Metodología de la investigación epidemiológica.* Bogotá: El Manual Moderno; 2017. p. 101-19.

Síndrome coronario agudo en edad temprana. Descripción de una cohorte ¿Se está estratificando adecuadamente el riesgo?

Acute coronary syndrome at early age. Description of a cohort. Is the risk being properly stratified?

Mateo Mejía-Zuluaga^{1*}, Orlando Castaño-Cifuentes¹, Alejandro Arroyave-Carvajal², Mauricio Duque-Ramírez³, Elsa M. Vásquez-Trespalcios⁴ y Viviana Quintero-Yepes²

¹Cardiología Clínica, Universidad CES; ²Servicio de Cardiología, Clínica El Rosario; ³Departamento de Cardiología y Electrofisiología, Universidad CES; ⁴Servicio de Epidemiología, Universidad CES. Medellín, Colombia

Resumen

Objetivo: Describir las características demográficas, ecocardiográficas y angiográficas, así como la presentación clínica, los hábitos, los antecedentes y los desenlaces de pacientes menores de 50 años atendidos por síndrome coronario agudo (SCA).

Método: Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, con análisis univariado y bivariado, que incluyó información de pacientes atendidos en una clínica de tercer nivel de la ciudad de Medellín, Colombia. **Resultados y conclusiones:** Se identificaron 127 casos, de los que el 79.5% eran hombres y el tipo de SCA más frecuente fue el infarto agudo de miocardio (IAM) no ST (43%), seguido por el IAM ST (23%). Los factores de riesgo más prevalentes fueron el sobrepeso, la obesidad y las alteraciones del perfil lipídico (triglicéridos elevados y colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad bajo). Se encontró baja prevalencia en tabaquismo y diabetes mellitus. El 78% de los casos tenían una fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada, con presencia de trastornos segmentarios en la ecocardiografía basal en un 55%. El 20% tenían enfermedad coronaria grave de tres o más vasos. La coronaria más comprometida fue la arteria descendente anterior (58.2%). Las escalas de riesgo GRACE, Killip-Kimball y TIMI clasificaron a los pacientes en bajo riesgo, siendo congruentes con los pacientes estudiados intrahospitalariamente, pues se encontró una mortalidad del 0%; sin embargo, debe primar el criterio clínico al tomar decisiones sobre el método de estratificación y el ámbito hospitalario o ambulatorio. Se plantea la necesidad de establecer protocolos para una evaluación funcional y estructural de la microcirculación coronaria en pacientes con cuadro clínico sugestivo, electrocardiograma y pruebas de inducción de isquemia positivas a pesar de tener coronariografía sin lesiones epicárdicas.

Palabras clave: Enfermedad coronaria. Enfermedad cardiovascular. Síndrome coronario agudo. Edad. Jóvenes.

Abstract

Objective: To describe the demographic, echocardiographic, angiographic characteristics, clinical presentation, habits, history, and outcomes of patients younger than 50 years attended for acute coronary syndrome (ACS). **Method:** An observational, retrospective and descriptive study was performed, with univariate and bivariate analysis that included information of patients treated at a third level clinic in Medellín, Colombia. **Results and conclusions:** 127 cases were identified where 79.5% were men and the most frequent type of ACS was NSTEMI (43%) followed by STEMI (23%). The most prevalent risk factors were

Correspondencia:

*Mateo Mejía-Zuluaga
E-mail: mmzuluaga@hotmail.com

Fecha de recepción: 18-06-2020
Fecha de aceptación: 15-09-2020
DOI: 10.24875/RCCAR.M22000117

Disponible en internet: 22-02-2022
Rev Colomb Cardiol. 2022;29(1):49-56
www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2022 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

overweight, obesity, and changes in the lipid profile (high triglycerides and low HDL), with low prevalence in smoking and diabetes mellitus. 78% of the cases had preserved LVEF with the presence of segmental contractility disorders on baseline echocardiography in 55% of the patients. 20% had severe coronary heart with 3 or more vessel disease. The most frequently compromised coronary artery was the LAD (58.2%). GRACE, Killip-Kimball and TIMI risk scales classified the patients as low risk, being congruent with the hospitalized patients with a mortality rate of 0%; However, clinical criteria should prevail when making decisions about the stratification method and the place (in-hospital or outpatient setting). The need to establish protocols for a functional and structural evaluation of coronary artery microcirculation in patients with a suggestive clinical history, ECG, and positive ischemia induction tests, despite having coronary angiography without epicardial lesions, is demanded.

Keywords: Coronary disease. Cardiovascular disease. Acute coronary syndrome. Age. Young.

Introducción

La enfermedad coronaria es la primera causa de muerte en todo el mundo, incluso por encima de las enfermedades oncológicas que vienen aumentando su incidencia anual paulatinamente; sin embargo, es poco probable que vaya a ser desplazada a corto plazo, pues es una enfermedad cuya prevalencia aumenta a medida que la población envejece¹⁻³. Pese a implementar estrategias para el control temprano de los factores de riesgo tradicionales, la incidencia de eventos coronarios en la población joven continúa siendo un gran problema de salud pública, ya que conlleva morbilidad y mortalidad asociadas, y una fisiopatología parcialmente comprendida, lo que dificulta establecer medidas de prevención efectivas⁴⁻⁶, empezando por la definición de adulto joven, pues hasta ahora no existe un consenso general de expertos ni una recomendación oficial al respecto.

Algunos autores consideran el punto de corte de edad de 40 años y otros proponen 45 años o incluso 55 años, dado que es a partir de esta edad cuando los factores de riesgo cardiovasculares tienen más impacto en la salud del adulto⁷⁻¹⁵. El estudio Framingham definió el infarto agudo de miocardio (IAM) en paciente joven con una edad menor de 55 años¹⁶; no obstante, una de las definiciones más reportadas para establecer enfermedad coronaria temprana o en paciente joven es hombres y mujeres con edad ≤ 50 años¹⁷⁻¹⁹.

Se han realizado estudios retrospectivos en otras regiones de Colombia²⁰, los cuales han mostrado que los principales factores de riesgo son el tabaquismo, la hipercolesterolemia familiar, la diabetes *mellitus*, la hipertensión arterial, el consumo de sustancias psicoactivas y las trombofilias^{5,21}. A la fecha, no se han realizado descripciones de la población que presenta enfermedad coronaria temprana en la región noroeste del país, con la cual se podrían demostrar similitudes o diferencias en cuanto a las características sociodemográficas y a la prevalencia de factores de riesgo

cardiovasculares. La identificación temprana, el mejor control de factores de riesgo diferentes a los tradicionales y la decisión de realizar estudios intrahospitalarios o ambulatorios tomados con un mayor conocimiento del tema, permitirían detectar factores de riesgo de forma temprana y posibles etiologías, para así impactar de manera favorable los diferentes desenlaces de la enfermedad cardiovascular a corto y largo plazo en la población joven.

El objetivo de este estudio fue describir las características demográficas, ecocardiográficas y angiográficas, así como la presentación clínica, los hábitos, los antecedentes y los desenlaces de pacientes menores de 50 años atendidos por síndrome coronario agudo (SCA) en una institución de tercer nivel de la ciudad de Medellín, Colombia.

Método

Se llevó a cabo un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, con análisis univariado y bivariado, que incluyó información de pacientes atendidos en una clínica de tercer nivel de la ciudad de Medellín, Colombia, durante el período comprendido desde el 1 de enero de 2016 hasta el 30 de junio de 2019, con diagnóstico de SCA según los criterios internacionales de la cuarta definición de IAM (IAM con elevación del segmento ST, IAM sin elevación del segmento ST y angina inestable)³.

Se incluyeron pacientes con edad entre 18 y 50 años, atendidos con diagnóstico de enfermedad coronaria presentándose como un SCA. Se excluyeron pacientes con datos incompletos en la historia clínica electrónica, definidos como ausencia de más del 50% de las variables, dolor torácico de origen no cardíaco o miocarditis aguda.

Se seleccionó la información a través de fuente secundaria, revisando las historias clínicas realizadas en urgencias y hospitalización, según los códigos diagnósticos CIE-10 para SCA y enfermedad coronaria

(I200, I201, I208, I209, I210, I211, I212, I213, I214, I219, I220, I221, I228, I229, I248, I249, I250, I255, I256, I258 e I259). Se revisaron un total de 286 historias clínicas, de las cuales 120 cumplían los criterios de exclusión debido principalmente a falta de datos (< 50%), puesto que se definía la realización de estudios ambulatoriamente por parte del médico, seguido por etiología no cardíaca. De las 166 historias que no cumplían los criterios de exclusión, se determinó excluir adicionalmente aquellos pacientes con angina inestable en quienes no se logró documentar isquemia por métodos no invasivos de estratificación coronaria o por arteriografía coronaria (Fig. 1). En total, ingresaron 127 pacientes al análisis estadístico. Los datos se analizaron en el paquete estadístico SPSS versión 21. Para los datos descriptivos se obtuvieron promedios y medianas con sus respectivas medidas de dispersión. Las variables cualitativas se presentan con frecuencias absolutas y relativas.

Se documentaron variables relacionadas con la presentación clínica (tipo de dolor, irradiación, disnea o síncope), antecedentes personales y familiares del paciente, estratificación del riesgo de pacientes con IAM definido como se establece en las guías europeas para el manejo de estos pacientes^{2,22}, hallazgos ecocardiográficos sobre la función de ambos ventrículos cuyas definiciones usadas son las recomendadas por las guías de la American Society of Echocardiography²³, hallazgos en la angiografía coronaria, incluyendo vaso comprometido y número de vasos; y resultados de exámenes de laboratorio que incluían perfil lipídico, hemoglobina glucosilada (HbA1c) y función renal, entre otros que ayudaran a estadificar el riesgo cardiovascular del paciente.

Desde el punto de vista ético, este es un estudio sin riesgo, en el cual se aplican los principios éticos de autonomía y beneficencia y no maleficencia, respetando la intimidad y la confidencialidad de la información. Los investigadores contaron con consentimiento informado del representante legal de la institución investigadora, la Universidad CES, y de la institución donde se desarrolló la investigación, Clínica El Rosario, sede Tesoro.

Resultados

En la tabla 1 se muestran las características clínicas y sociodemográficas de la población evaluada.

El sexo masculino fue el más frecuente, con un 79.5%. El tipo de SCA más presentado por los pacientes fue el IAM no ST (43%), seguido por el IAM ST y

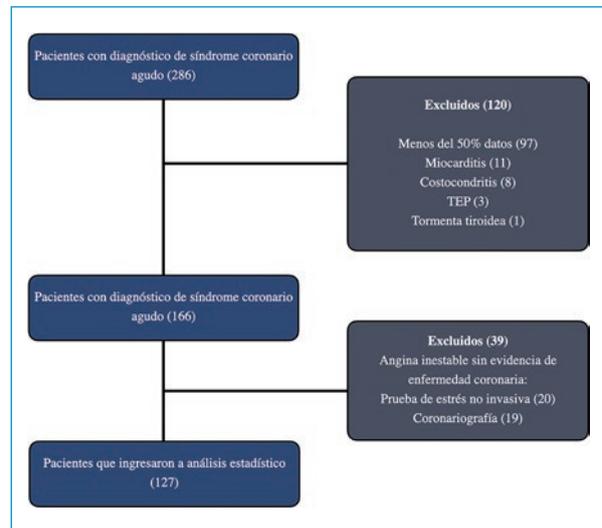


Figura 1. Diagrama de flujo de selección y exclusión de pacientes. TEP: tromboembolia pulmonar.

la angina inestable, ambos con un 23%. Las diferentes escalas de valoración de riesgo y pronóstico utilizadas (Killip-Kimball, TIMI y GRACE), en su mayoría clasificaban a los pacientes como de bajo riesgo (edad como una variable de gran peso), correlacionándose con una baja mortalidad intrahospitalaria.

Todos los pacientes fueron hospitalizados en la unidad de cuidados coronarios, 17 requirieron estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y, de esos, nueve debido a que se les realizó cirugía de revascularización miocárdica (CABG, *coronary artery bypass grafting*), por lo que entraron a la UCI como protocolo durante su posoperatorio inmediato y no por deterioro hemodinámico. Se tuvo un promedio de días de hospitalización de 4.13 días (mínimo 1 día y máximo 44 días).

En cuanto a la presentación clínica, el dolor torácico opresivo y retroesternal fue el más reportado, en un 85% de los casos, seguido por el dolor de tipo punzante (8.6%) y con menos frecuencia urente (2.36%); de estos, el 48.8% presentaban irradiación del dolor, en cuyo caso el miembro superior izquierdo y la mandíbula o el mentón fueron los sitios más referidos. El síncope no es una forma frecuente de presentación; sin embargo, el 4.72% de los pacientes lo presentaron.

Los antecedentes personales se encontraron con la siguiente distribución: hipertensión arterial 44%, dislipidemia 44%, tabaquismo activo 17%, antecedente familiar de enfermedad coronaria 22%, enfermedad coronaria previa o equivalente a aterosclerosis 15%, y diabetes *mellitus* 11%. De los 56 pacientes con

Tabla 1. Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes

	Todos los pacientes (n = 127)	%
Sexo masculino	101	79.5
Tipo de SCA	-	-
IAM ST	36	28.34
IAM no ST	55	43.30
Angina inestable	36	28.34
Killip-Kimball		
I	117	92.12
II	6	4.72
III	0	0
IV	4	3.14
GRACE		
Riesgo bajo	124	97.63
TIMI		
≤ 1	38	29.92
2	65	51.18
≥ 3	24	18.89
Mortalidad intrahospitalaria	0	0
ICP	107	84.25
CABG	9	7.08
Trombólisis	3	2.36
Días de hospitalización (promedio)	4.13	-
Uso de terapia vasoactiva	18	14.2
Uso de vasodilatadores	37	29.1
Dolor torácico	-	-
Opresivo	109	85.82
Punzante	11	8.66
Urente	3	2.36
Irrradiado	62	48.81
Disnea	54	42.51
Síncope	6	4.72
Antecedentes personales	-	-
Diabetes mellitus	14	11.02
IMC	-	-
Peso normal (18-24.9 kg/m ²)	37	29.13
Sobrepeso (25-29.9 kg/m ²)	65	51.18
Obesidad (≥ 30 kg/m ²)	25	19.68
Dislipidemia	56	44.09
Hipertensión arterial	56	44.09
Tabaquismo activo	22	17.32
ERC estadio I	97	76.37
ERC estadio II	24	18.89
ERC estadio III	4	3.14
ERC estadio IV	0	0
ERC estadio V	2	1.57
Aterosclerosis previa	19	14.96
Antecedente familiar de enfermedad coronaria	28	22.04

(continúa)

Tabla 1. Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes (Continuación)

	Todos los pacientes (n = 127)	%
Ecocardiografía transtorácica	-	-
FEVI ≥ 50%	99	77.95
FEVI ≤ 40	9	7.08
TAPSE ≥ 17	100	78.74
Trastornos segmentarios de la contractilidad miocárdica	77	55.11

CABG: *coronary artery bypass grafting*; ERC: enfermedad renal crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Events*; IAM: infarto agudo de miocardio; ICP: intervención coronaria percutánea; IMC: índice de masa corporal; SCA: síndrome coronario agudo; TAPSE: *tricuspid annular plane systolic excursion*; TIMI: *Thrombolysis in Myocardial Infarction*.

hipertensión arterial, el 89% tenía tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II. Para el grupo con antecedente de dislipidemia, solo el 83% recibía tratamiento farmacológico, distribuido así: el 51% estatinas de alta intensidad, el 26.7% estatinas de moderada intensidad y el 5.3% estatinas de baja intensidad.

El 71% de los pacientes se encontraron con sobrepeso y obesidad evaluado por el índice de masa corporal (IMC). Las alteraciones en el perfil lipídico que predominaron fueron los triglicéridos elevados con el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL) bajo (triglicéridos 216 mg/dl en promedio, con un rango de 51-809 mg/dl; HDL promedio de 35.5 mg/dl, con un rango de 21-72 mg/dl); colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) promedio 109 mg/dl, con un rango de 30-259 mg/dl. Al evaluar los pacientes que tenían antecedente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (n = 18), cuatro se encontraban en metas de LDL, siete estaban fuera de metas y en los otros siete no se obtuvieron datos. Cabe anotar que 15 recibían estatinas de alta intensidad, uno de moderada intensidad, uno de baja intensidad y el último no tomaba medicamento hipolipemiente.

En cuanto a la valoración de la alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, se encontró un promedio de glucosa capilar al azar de 118 mg/dl, 19 pacientes (14.9%) con HbA1c en rango de prediabetes y 13 pacientes (10.2%) en rango de diabetes, y 7 (5.5%) tenían una HbA1c ≥ 8%. Entre los pacientes diabéticos, el 9.44% (n = 12) recibía tratamiento farmacológico con terapia hipoglucemiante (Tabla 2).

La ecocardiografía transtorácica basal demostró que el 78% de los pacientes tenían una fracción de

eyección del ventrículo izquierdo preservada y una adecuada función del ventrículo derecho (TAPSE \geq 17); se documentaron trastornos segmentarios de la contractilidad en el 55% de los casos.

En cuanto a los hallazgos de la angiografía coronaria (Fig. 2), el 43.3% de los pacientes tuvieron compromiso de un solo vaso, el 19.6% de dos vasos y el 20.47% de tres o más vasos coronarios; solo el 1.6% presentó compromiso de tronco principal izquierdo o equivalente. Sin embargo, el 16.5% de los pacientes tenían coronarias sin lesiones ateroscleróticas significativas; de este último grupo, el 5% debutó con IAM con elevación del segmento ST, el 45% con IAM sin elevación del segmento ST y el 50% con angina inestable. No se realizó medición de reserva de flujo fraccional (FFR), índice instantáneo sin ondas (iFR), test de provocación de vasoespasmo ni evaluación fisiológica de la microcirculación.

El principal vaso afectado fue la arteria descendente anterior, comprometida en 74 pacientes (58.26%), seguida por la coronaria derecha en 52 pacientes (50.9%) y, por último, la circunfleja en 44 pacientes (34.64%). En el subgrupo de ausencia de lesiones ateroscleróticas, los hallazgos estuvieron repartidos entre flujo lento coronario, ectasia coronaria, puente intramiocárdico, Takotsubo, origen anómalo y completa normalidad estructural coronaria. Cabe anotar que tres pacientes reportaron consumo de sustancias psicoactivas (pasta a base de coca).

El compromiso de un solo vaso fue lo más frecuente en esta población, y de ellos, el 89.7% debutaron con Killip-Kimball I, el 4% con Killip-Kimball II, el 0% con Killip-Kimball III y el 6.3% con Killip-Kimball IV.

Para el análisis bivariado, debido a la muestra pequeña, solo se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en pocas variables; entre ellas se encontró que, en cuanto al uso de terapia vasoactiva, de los 18 pacientes (14%) que la requirieron, 15 (83%) tenían trastornos segmentarios de la contractilidad en la ecocardiografía basal, con un valor de $p = 0.021$.

Discusión

Muchos de los hallazgos obtenidos pudieran cambiar o reorientar la manera en que se aborda en el servicio de urgencias a los pacientes menores de 50 años con enfermedad cardiovascular; esta existe en pacientes jóvenes y es uno de los primeros paradigmas que se debe cambiar. Llamó la atención encontrar que el IAM no ST, con el 43%, fue el SCA más prevalente. Aunque estos hallazgos concuerdan con los del estudio de

Tabla 2. Análisis estadístico de los paraclínicos evaluados

Paraclínicos	Promedio	Mínimo-máximo
Glucemia al ingreso	118 mg/dl	73-350 mg/dl
HbA1c	5.97%	3.9-13.6%
LDL basal	109 mg/dl	30-259 mg/dl
HDL basal	35 mg/dl	21-72 mg/dl
Triglicéridos basales	217 mg/dl	51-809 mg/dl
Colesterol no HDL	146 mg/dl	61-309 mg/dl
Creatinina	1.0 mg/dl	0.5-8.1 mg/dl

HbA1c: hemoglobina glucosilada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

McManus et al.²⁴, contrastan con los del resto de los estudios, en los cuales el IAM con elevación del segmento ST era la forma de presentación más frecuente en población joven, llegando incluso a ser del 95% en uno de los reportes²⁵⁻²⁹.

Otro de los principales puntos a resaltar tiene que ver con el uso de las diferentes escalas de valoración de riesgo y pronóstico utilizadas (Killip-Kimball, TIMI y GRACE), las cuales se correlacionaron adecuadamente con el buen pronóstico intrahospitalario y mortalidad de cero; sin embargo, no se pudo establecer si se correlacionaron de igual manera en los pacientes que se estudiaron de forma ambulatoria, dado que no se contó con los datos. Debido a que se halló una alta prevalencia de enfermedad coronaria grave y que, incluso, algunos pacientes desarrollaron complicaciones hemodinámicas a pesar de haber recibido tratamiento intrahospitalario oportuno, se quiere destacar la importancia de que la decisión de realizar el estudio ambulatorio o intrahospitalario y la modalidad de estratificación coronaria (invasiva o no invasiva) no debe basarse únicamente en las escalas de riesgo.

Acerca de los factores de riesgo, de modo similar a los resultados obtenidos en el estudio conducido en Bucaramanga por Higuera et al.²⁰, el IMC \geq 25 fue la principal comorbilidad encontrada, con un 71%, seguido por otros factores de riesgo tradicionales, como la hipertensión arterial y la dislipidemia. Esta última tuvo, de igual manera, un hallazgo particular, pues la hipertrigliceridemia acompañada de un HDL bajo fue la alteración más frecuente hallada en el perfil lipídico, con un promedio de triglicéridos de 216 mg/dl, e incluso se encontraron pacientes con triglicéridos de 809 mg/dl y

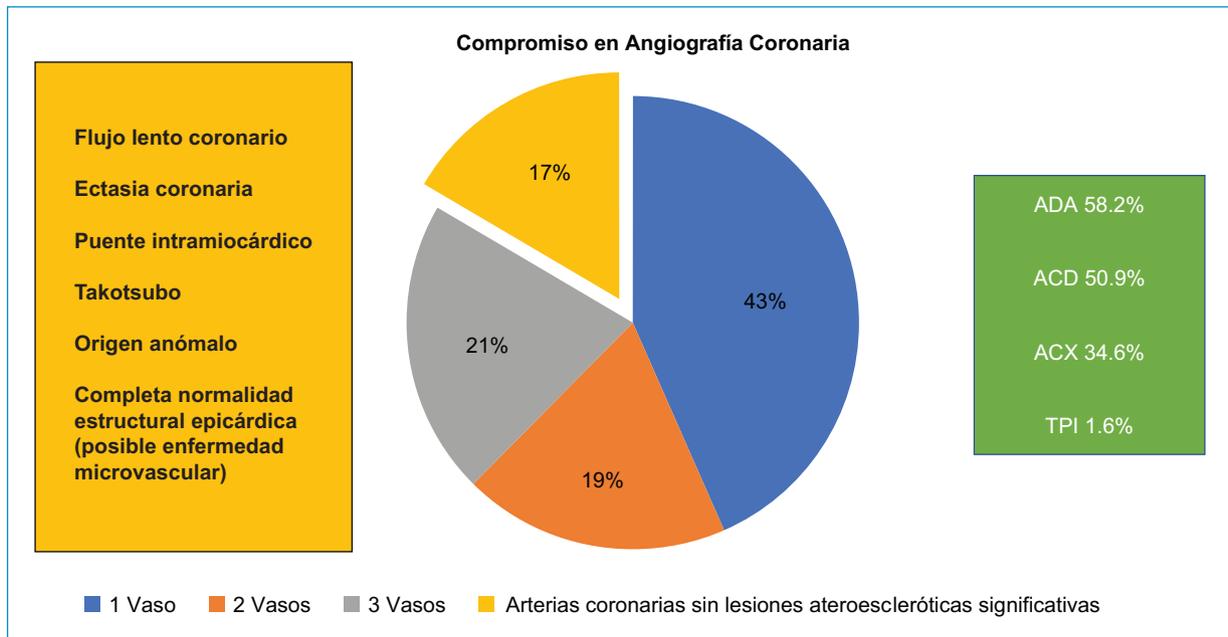


Figura 2. Hallazgos en la angiografía coronaria, tipo de lesiones y distribución de compromiso en cada arteria coronaria. ACD: arteria coronaria derecha; ACX: arteria coronaria circunfleja; ADA: arteria descendente anterior; TPI: tronco principal izquierdo.

HDL promedio de 35.5 mg/dl. Estas alteraciones son comunes en los pacientes con síndrome metabólico y resistencia a la insulina, de modo que sería interesante conocer el perímetro abdominal de esta población, ya que la adiposidad visceral se ha asociado en estudios previos con el desarrollo de enfermedad cardiovascular³⁰.

Mucho menos frecuentes fueron la diabetes *mellitus*, la enfermedad renal crónica y el tabaquismo o el consumo de sustancias psicoactivas; de este último contrastan los resultados con los de otros estudios en los que hacían parte de uno de los factores más prevalentes en población joven³¹. Como mensaje para los lectores, la ausencia de factores de riesgo tradicionales no excluye la presencia de enfermedad coronaria y, de igual manera, se debe realizar una búsqueda activa de factores de riesgo modificables en los pacientes jóvenes para realizar prevención primaria, y así mismo en aquellos que se presenten con angina de pecho y SCA³².

La distribución de las lesiones coronarias da a entender la magnitud de esta enfermedad incluso en pacientes jóvenes. La arteria descendente anterior fue la coronaria comprometida con mayor frecuencia (58% de los casos); el 21% tenían enfermedad coronaria grave multivaso (≥ 3 vasos). En la figura 2 se muestra que en el 16.5% de los pacientes no se documentaron lesiones ateroscleróticas, con lo cual se abre la

posibilidad de un grupo importante de enfermedades por estudiar y diagnosticar, diferentes al IAM tipo 1, e incluso vale la pena enfocarse en el subgrupo en el que no se documentaron lesiones en arterias epicárdicas y que tenían biomarcadores cardíacos elevados por encima del percentil 99 o una prueba de inducción de isquemia positiva, lo cual los ubica dentro del diagnóstico de IAM sin lesiones coronarias obstructivas (MINOCA, *myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries*) o isquemia sin lesiones coronarias obstructivas (INOCA, *ischemia with non-obstructive coronary arteries*). En algunos de ellos se realizó resonancia cardíaca, que no documentó alteraciones que explicaran el cuadro clínico actual. Así mismo, 19 pacientes con cuadro clínico sugestivo de angina inestable o cambios electrocardiográficos sugestivos de isquemia fueron llevados a coronariografía, sin que se evidenciaran lesiones en arterias epicárdicas. En estos pacientes sería interesante la realización de una evaluación hemodinámica funcional para descartar vasoespasmo coronario o enfermedad microvascular, concepto que involucra la disfunción microvascular, tanto funcional como estructural, a través de diferentes índices (reserva de flujo coronario disminuida, aumento del índice de resistencia microvascular o, incluso, vasoespasmo microvascular)³³⁻³⁵; hallazgos que, según el estudio CORMICA, pudieran ayudar a definir el

tratamiento farmacológico y con esto mejorar los síntomas de este tipo de pacientes^{36,37}. A la fecha, este tipo de evaluación no se hace de forma sistemática en Colombia, pero sería un nicho interesante para considerar.

Limitaciones y fortalezas

La principal limitación está dada por ser un estudio retrospectivo, lo cual hace que solo se puedan hacer observaciones sobre la información encontrada en las historias clínicas (que en algunos casos puede ser insuficiente). De igual forma, la muestra del estudio es pequeña, ya que se recolectaron datos de un solo centro durante 3.5 años. Al compararlo con los otros estudios nacionales y los realizados en Centroamérica y América del Sur, se tiene una muestra muy similar.

Conclusiones

En este estudio, los pacientes presentaron una mezcla de factores de riesgo tradicionales y no tradicionales, pero más importante aún, se demostró que la ausencia de estos no disminuye la posibilidad de tener la enfermedad. Entre los factores de riesgo de enfermedad coronaria, en esta población predominaron el sobrepeso y la obesidad, así como la hipertrigliceridemia con HDL bajo. Adicionalmente, a pesar de que las diferentes escalas de riesgo puntúan un bajo riesgo, el criterio clínico debe primar en la decisión de realizar los estudios de forma intrahospitalaria o ambulatoria, y para definir la metodología de estratificación coronaria (invasiva o no invasiva). Es importante tener presente la posibilidad de realizar una evaluación funcional y estructural de la microcirculación, así como las pruebas de provocación de espasmo coronario en pacientes con un cuadro clínico compatible.

Los pacientes con angina de pecho, cambios en el electrocardiograma y pruebas no invasivas de inducción de isquemia positivas, en quienes la coronariografía no detecta enfermedad cardiovascular, no deberían ser considerados falsos positivos. La disfunción coronaria microvascular puede ser una etiología importante a tener en cuenta.

Financiamiento

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Ferreira-González I. Epidemiología de la enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:139-44.
2. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2018;39:119-77.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chairman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:2231-64.
4. Khera S, Kolte D, Gupta T, Subramanian KS, Khanna N, Aronow WS, et al. Temporal trends and sex differences in revascularization and outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction in younger adults in the United States. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:1961-72.
5. Mirza AJ, Taha AY, Khdir BR. Risk factors for acute coronary syndrome in patients below the age of 40 years. *Egypt Heart J.* 2018;70:233-5.
6. Chan C-M, Chen W-L, Kuo H-Y, Huang C-C, Shen Y-S, Choy C-S, et al. Circadian variation of acute myocardial infarction in young people. *Am J Emerg Med.* 2012;30:1461-5.
7. Awad-Elkarim AA. A prospective study of long term prognosis in young myocardial infarction survivors: the prognostic value of angiography and exercise testing. *Heart.* 2003;89:843-7.
8. Morillas P, Bertomeu V, Pabón P, Ancillo P, Bermejo J, Fernández C, et al. Characteristics and outcome of acute myocardial infarction in young patients. *Cardiology.* 2007;107:217-25.
9. Tungsubutra W, Tresukosol D, Buddhari V, Boonsom W, Sanguanwang S, Srichaiveth B, et al. Acute coronary syndrome in young adults: the Thai ACS Registry. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet.* 2007;90 (Suppl 1):81-90.
10. Malmberg K, Båvenholm P, Hamsten A. Clinical and biochemical factors associated with prognosis after myocardial infarction at a young age. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:592-9.
11. Avezum A, Makdisse M, Spencer F, Gore JM, Fox KAA, Montalescot G, et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Am Heart J.* 2005;149:67-73.
12. Shah N, Kelly A-M, Cox N, Wong C, Soon K. Myocardial infarction in the "young": risk factors, presentation, management and prognosis. *Heart Lung Circ.* 2016;25:955-60.
13. Shukla AN, Jayaram AA, Doshi D, Patel P, Shah K, Shinde A, et al. The young myocardial infarction study of the Western Indians. *Glob Heart.* 2019;14:27-33.
14. Aggarwal A, Aggarwal S, Goel A, Sharma V, Dwivedi S. A retrospective case-control study of modifiable risk factors and cutaneous markers in Indian patients with young coronary artery disease. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2012;1:1-8.
15. Kianoosh Hosseini S, Soleimani A, Ali Karimi A, Sadeghian S, Darabian S, Hesameddin Abbasi S, et al. Clinical features, management and in-hospital outcome of ST elevation myocardial infarction (STEMI) in young adults under 40 years of age. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2009;72:71-6.
16. Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction: an update on the Framingham Study. *N Engl J Med.* 1984;311:1144-7.

17. Osula S. Acute myocardial infarction in young adults: causes and management. *Postgrad Med J.* 2002;78:27-30.
18. Chaudhary P, Agarwal N, Kulshrestha M, Kumaran A, Chaudhary S, Gupta S. Assessment of myocardial infarction in young patients. *IJCMR.* 2015;3:4.
19. Lee SH, Kim JH, Jeong MH, Park H, Jeong YA, Ahn Y, et al. Clinical characteristics and outcomes of acute ST-segment elevation myocardial infarction in younger Korean adults. *Korean Circ J.* 2015;45:275.
20. Higuera SA, Hernández-Delgado LM, Vesga BE. Síndrome coronario agudo en adultos jóvenes llevados a arteriografía coronaria. *Rev Colomb Cardiol.* 2020;27:77-83.
21. Wiesbauer F, Blessberger H, Azar D, Goliasch G, Wagner O, Gerhold L, et al. Familial-combined hyperlipidaemia in very young myocardial infarction survivors (≤ 40 years of age). *Eur Heart J.* 2009;30:1073-9.
22. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37:267-315.
23. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1-39.e14.
24. McManus DD, Piacentini SM, Lessard D, Gore JM, Yarzebski J, Spencer FA, et al. Thirty-year (1975 to 2005) trends in the incidence rates, clinical features, treatment practices, and short-term outcomes of patients < 55 years of age hospitalized with an initial acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2011;108:477-82.
25. Lei L, Bin Z. Risk factor differences in acute myocardial infarction between young and older people: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiovasc Sci.* 2019;32:163-76.
26. Malik FTN, Kalimuddin MD, Ahmed N, Badiuzzaman M, Ahmed MN, Dutta A, et al. AMI in very young (aged ≤ 35 years) Bangladeshi patients: risk factors and coronary angiographic profile. *Clin Trials Regul Sci Cardiol.* 2016;13:1-5.
27. Rubido YE, Sáez GC, Valdivié IQ, Rodríguez RMP, López DG. Infarto agudo de miocardio en pacientes menores de 50 años en el Hospital Arnaldo Milián Castro. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.* 2018;24:15.
28. Valdés Martín A, Martínez Benítez P, Chipi Rodríguez Y, Reyes Navia G, Echevarría Sifontes L, Rivas-Estany E. Caracterización del síndrome coronario agudo en adultos menores de 45 años de una institución especializada en la Habana, Cuba, entre 2013 y 2014. *Médicas UIS.* 2015;28:281-90.
29. Bhardwaj R, Kandoria A, Sharma R. Myocardial infarction in young adults — risk factors and pattern of coronary artery involvement. *Niger Med J.* 2014;55:44.
30. Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, de González AB, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet.* 2016;388:776-86.
31. Méndez M, Martínez G, Veas N, Pérez O, Lindefjeld D, Winter JL, et al. Infarto agudo al miocardio en pacientes menores de 40 años: características clínicas, angiográficas y alternativas terapéuticas. *Rev Chil Cardiol.* 2013;32:21-7.
32. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanus F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364:937-52.
33. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol.* 2018;250:16-20.
34. Padro T, Manfrini O, Bugiardini R, Cauty J, Cenko E, De Luca G, et al. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease'. *Cardiovasc Res.* 2020;116:741-55.
35. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:2625-41.
36. Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S, et al. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:2841-55.
37. Ford TJ, Stanley B, Sidik N, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, et al. 1-Year outcomes of angina management guided by invasive coronary function testing (CorMicA). *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:33-45.

Prevalencia de obesidad y riesgo cardiovascular en trabajadores del área de hidrocarburos

Prevalence of obesity and cardiovascular risk in workers in the hydrocarbon area

Edwards A. Velandia-Sua^{1,2*}, Ledmar J. Vargas-Rodríguez³, Óscar A. Vargas-Gil⁴ y Hernando A. Benavidez-Jiménez⁵

¹Programa de Medicina, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja; ²Especialización en Seguridad y Salud en el Trabajo, Universidad de Boyacá, Tunja; ³Programa de Medicina, Universidad de Boyacá, Tunja; ⁴Programa de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá; ⁵Programa de Medicina, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales, Bogotá. Colombia

Resumen

Introducción: La enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, muerte cardíaca y accidente cerebrovascular fatal o no fatal) es la principal causa de muerte prematura y de discapacidad en el mundo. Es responsable de más de 17 millones de muertes anuales y afecta principalmente a la población que se ubica en los países de ingresos bajos y medios. Se estima que el 80% de la carga mundial se produce en estos países. **Objetivo:** Establecer la prevalencia de obesidad y riesgo cardiovascular mediante los criterios de Framingham en una población de trabajadores de la industria de producción de hidrocarburos. **Método:** Se desarrolló un estudio observacional descriptivo, epidemiológico, en el que se tuvo en cuenta la población de los trabajadores de la empresa Montajes JM, Cerritos CPE6, Proyecto 176, en el departamento del Meta (Puerto Gaitán). Se representaron las variables en promedio, intervalos de confianza y desviación estándar, procediendo a desarrollar un análisis por sexo para cada uno de los factores de riesgo. **Resultados:** En la población del programa de riesgo cardiovascular se encontró un promedio de edad de 38.11 años y un índice de masa corporal de 26.00 m²/kg. El 7.58% presentó hipertensión arterial, el 1.08% diabetes mellitus y el 24.91% tabaquismo. El riesgo cardiovascular calculado con la escala de Framingham fue del 4.48%. El índice de masa corporal, la edad y la presión arterial sistólica no son estadísticamente significativos para la valoración del riesgo con la escala Framingham. **Conclusiones:** La prevalencia de obesidad fue del 64.9%, en tanto que el 75% de las personas que trabajan en hidrocarburos tenían riesgo leve de enfermedad cardiovascular.

Palabras clave: Escala de Framingham. Riesgo cardiovascular. Prevalencia. Hipertensión arterial. Salud pública.

Abstract

Introduction: Cardiovascular disease is one of the main causes of premature death and disability worldwide (myocardial infarction, cardiac death and fatal or non-fatal stroke) is responsible for more than 17 million annual deaths, in patients of low- and middle-income countries, it is estimated that 80% of the global burden occurs in these countries. **Objective:** To establish the prevalence of obesity and cardiovascular risk, evaluated using the Framingham criteria in a population of workers in the hydrocarbon production industry. **Method:** An observational, descriptive, epidemiological study was carried out of a population of workers of the company Montajes JM, Cerritos CPE6 Project 176, in Puerto Gaitán in the department of Meta,

Correspondencia:

*Edwards A. Velandia-Sua
E-mail: edanvesu2009@hotmail.com

Fecha de recepción: 01-07-2020
Fecha de aceptación: 03-11-2020
DOI: 10.24875/RCCAR.M22000118

Disponible en internet: 22-02-2022
Rev Colomb Cardiol. 2022;29(1):57-63
www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2020 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Colombia. The variables in average, standard deviation and confidence intervals were described, with a comparative analysis of risk factors by sex. **Results:** In the population of the cardiovascular risk program, an average age of 38.11 years old and a body mass index of 26.00 m²/kg were found. 7.58% presented high blood pressure, 1.08% diabetes mellitus and 24.91% were found to smoke. The cardiovascular risk calculated with the Framingham scale was found to be 4.48%. Body mass index, age and systolic blood pressure were not statistically significant for the risk assessment using the Framingham scales. **Conclusions:** The prevalence of obesity in the group of workers in the hydrocarbon drilling industry was 64.9% and 75% had a slight risk of cardiovascular disease.

Keywords: Framingham scale. Cardiovascular risk. Prevalence. Arterial hypertension. Public health.

Introducción

Las muertes por enfermedades cardiovasculares han aumentado en el mundo debido al crecimiento poblacional, al envejecimiento y a los cambios epidemiológicos¹. Adicionalmente, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte prematura y de discapacidad en el mundo (infarto de miocardio, muerte cardíaca y accidente cerebrovascular fatal o no fatal), y es responsable de más de 17 millones de muertes anuales, con lo que se afecta principalmente a la población que se ubica en los países de ingresos bajos y medios; se estima que el 80% de la carga mundial se produce en estos países².

El estudio Framingham y diferentes estudios epidemiológicos de cohorte permitieron un cambio de enfoque, estadificación e identificación del riesgo cardiovascular en el siglo xx. Las investigaciones desarrolladas en este período ayudaron a dilucidar factores de riesgo cardiovascular, como edad, peso, sexo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes *mellitus*, colesterol total o número de cigarrillos fumados^{3,4}.

El área de trabajo suele ser el primer sitio donde se desarrollan y se manifiestan factores de riesgo que pueden ir en detrimento de la salud de los trabajadores, y en los que se puede intervenir para realizar promoción de la salud y prevención de la enfermedad; sin embargo, las actividades de la industria del gas y el petróleo se llevan a cabo en sitios distantes, que producen cambios en los hábitos de vida y dificultan el acceso a la atención médica especializada. Una de las principales causas que activa el Medevac (*medical evacuation*) son los infartos agudos de miocardio y los accidentes cerebrovasculares, los cuales han aumentado en incidencia durante los últimos años en esta población⁵.

Adicionalmente, se ha evidenciado que las personas que se exponen a este tipo de trabajo tienen la necesidad de realizar labores nocturnas, lo cual se asocia con un incremento del riesgo de enfermedad coronaria, entre lo que se atribuye a un aumento de estrés

laboral, conflictos familiares, problemas personales, consumo de tabaco y cambios en el ritmo circadiano⁶⁻⁸. A pesar de esto, son pocas las empresas que tienen programas bien estructurados para prevenir este tipo de enfermedades, ya sea porque creen que no se relacionan con la productividad o porque consideran que es responsabilidad exclusiva del trabajador y no les interesa su calidad de vida⁹. Por este motivo se realizó esta investigación, que tiene como objetivo analizar el riesgo cardiovascular de trabajadores de operaciones petroleras.

Método

Se ejecutó un estudio descriptivo entre el 1 de enero y el 1 de marzo de 2020, en el que la muestra estaba constituida por toda la población trabajadora de la empresa Montajes JM, cuya operadora es Frontera Energy, ubicada en Puerto Gaitán, Meta.

La muestra estuvo constituida por la totalidad del personal que se encontraba en la planta en el momento del estudio (n = 350), todas las personas que tuvieran contrato laboral con la empresa y que en su historial clínico tuvieran reportados los registros clínicos de ingreso que permitieran aplicar la escala de Framingham (edad, índice de masa corporal [IMC], presión arterial, perfil lipídico completo, diagnóstico de diabetes *mellitus* y tabaquismo). Se excluyeron aquellas personas externas a la empresa, trabajadores con registros médicos incompletos y personas que no firmaran el consentimiento informado.

Las variables que se incluyeron correspondían a los factores de riesgo cardiovascular: edad, presión arterial, talla, peso, IMC, colesterol total, triglicéridos, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y glucemia. Se precisaron conceptos como hipertensión arterial (presión arterial > 140/90 mmHg, o diagnóstico previo o uso de medicación), sobrepeso (IMC > 25-29.9), obesidad (IMC > 30), colesterol total límite alto (entre 200 y 239), colesterol alto (> 240), colesterol HDL bajo (< 40 mg/dl), triglicéridos límite altos (entre 150 y

199 mg/dl), triglicéridos altos (entre 200 y 249 mg/dl) y muy altos (> 500 mg/dl), hiperlipidemia (considerada como la combinación de los siguientes conceptos: colesterol total límite alto o triglicéridos límite altos)⁶ y diabetes *mellitus* (glucemia basal > 126 mg/dl o poscarga > 200)⁷. Se determinó la prevalencia incluyendo los factores de riesgo, con lo cual se realizó el cálculo del riesgo cardiovascular según Framingham, teniendo en cuenta los criterios descritos en la literatura⁴: sin riesgo, < 1%; riesgo leve, 1-10%; riesgo intermedio, 10-20%; y riesgo alto o muy alto, > 20%.

Los datos fueron recolectados por dos investigadores, quienes se encargaban de realizar la consulta médica al personal de trabajo, les explicaban la finalidad del estudio (riesgos y beneficios), entregaban el consentimiento informado para la respectiva firma de autorización de participación y diligenciaban un formulario con las variables de interés del estudio (mencionadas anteriormente). Luego se creó una base de datos en Excel y se realizó el análisis estadístico en SPSS versión 22. El análisis univariado de la población escogida se hizo estableciendo frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas, en tanto que para las variables cuantitativas se realizaron el cálculo de tendencia central (media, mediana) y medidas de dispersión según la distribución de la variable.

Apoyados en la Resolución 8430 de 1993, en la cual se instauran las normas de investigación en salud, se supone una investigación sin riesgo, en la que se recabó el debido consentimiento informado para la revisión del historial clínico del personal de la empresa.

Resultados

Del total de los trabajadores se excluyeron 73 personas: 51 no aceptaron la participación en el estudio, 5 laboraban en una planta distinta y 17 no se realizaron los exámenes de laboratorio, por lo cual tuvieron historias clínicas incompletas. En total, se incluyeron 277 personas que se encontraban laborando en la planta Cerritos CPE6 del proyecto 176 de la empresa Montajes JM.

Del total de participantes, un 96.03% fueron hombres, con un promedio de edad poblacional de 38.11 años (desviación estándar: \pm 10.32). En las variables de medidas antropométricas se halló un peso promedio de 73.9 kg y una talla promedio de 168 cm; del IMC se computó una media estadística de 26.00 m²/kg (Tabla 1).

Entre los trabajadores incluidos en el programa, 21 (7.58%) eran hipertensos crónicos y 3 (1.08%) tenían diabetes *mellitus* (Tabla 2). Para las variables que incluían análisis del perfil lipídico se encontró que el

Tabla 1. Variables cuantitativas de la población

Variable	Media \pm DE	Mínimo-máximo
Edad (años)	38.12 \pm 10.32	36.90-39.33
Peso (kg)	73.90 \pm 11.78	72.51-75.28
Talla (cm)	1.68 \pm 0.068	1.67-1.68
IMC (kg/m ²)	26.08 \pm 3.536	25.67-26.50
Colesterol HDL (mg/dl)	45.74 \pm 10.11	44.55-49.93
Colesterol total (mg/dl)	200.50 \pm 41.48	195.61-205.38
Presión diastólica (mmHg)	119.9 \pm 9.626	118.76-121.03

DE: desviación estándar; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal.

Tabla 2. Variables cualitativas de la población

Variable	Frecuencia (n)	Porcentaje	
Sexo	Masculino	266	96.03
	Femenino	11	3.97
Diabetes <i>mellitus</i>	Sí	3	1.08
	No	274	98.92
Consumo de cigarrillo	Sí	69	24.91
	No	208	75.09
Hipertensión arterial	Sí	21	7.58
	No	256	92.42

colesterol HDL mostró una media estadística de 45.74 mg/dl, la cual estaría en rangos normales, y el colesterol total presentó una media estadística de 200.50 mg/dl, levemente por encima de los rangos de normalidad lipídica; los valores fueron tomados de la guía de la Sociedad Europea de Cardiología (Tabla 1).

En cuanto a la presión arterial sistólica, se halló una media de 119 mm Hg, que se encuentra dentro de la categorización óptima; estos valores fueron tomados de la Sociedad Europea de Hipertensión ESH/ESC18 (Tabla 1).

De los 277 trabajadores, el 64.9% tenía un IMC elevado (52.3% sobrepeso y 12.6% obesidad) (Tabla 3).

En la tabla 4 se muestran los resultados del riesgo cardiovascular según la escala de Framingham. La población estudiada, según la mencionada escala, exhibe una media estadística de 4.48%, valor que corresponde a riesgo leve; la población que se encuentra en

Tabla 3. Prevalencia de obesidad

Características sociodemográficas	Normopeso (n = 97)	Sobrepeso (n = 145)	Obesidad (n = 35)	Total (n = 277)	Mínimo-máximo
Sexo					
Femenino	4 (36.36%)	7 (63.63%)	0	11 (3.97%)	56.31-70.29
Masculino	93 (34.96%)	138 (51.87%)	35 (13.15%)	266 (96.02%)	72.88-75.72
Comorbilidad					
Hipertensión arterial	7 (33.33%)	10 (47.61%)	4 (19.04%)	21 (7.58%)	118.76-121.03
Tabaquismo	23 (33.33%)	38 (55.07%)	8 (11.59%)	69 (24.90%)	
Diabetes	0	1 (33.33%)	2 (66.66%)	3 (1.08%)	

Tabla 4. Cálculo del riesgo cardiovascular según la escala de Framingham

Promedio ± DE	4.48 ± 6.12
IC95%	3.76
Riesgo leve (%)	75.09
Riesgo moderado (%)	24.91
Riesgo alto (%)	0
Riesgo muy alto (%)	0

DE: desviación estándar; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

riesgo bajo corresponde al 75.09%, en riesgo moderado se encuentra el 24.91% de la población, mientras que en los otros dos niveles de riesgo no se encuentra ningún trabajador.

En la [tabla 5](#) se muestran la comparación del riesgo por sexos, las variables antropométricas y el perfil lipídico, los cuales presentaron diferencia estadísticamente significativa. El IMC evidencia que la mayoría de los participantes se encuentran en sobrepeso, pero su valor está aumentado en los hombres ($p = 0.2910$); la variable colesterol HDL se encuentra en valores normales para hombres y mujeres ($p = 0.0000$), y la presión arterial sistólica fue normal para ambos sexos. Los valores guía fueron tomados de la Sociedad Europea de Cardiología.

En la [tabla 6](#) se muestra el cálculo del riesgo cardiovascular por sexo según la escala de Framingham. No hay diferencia estadísticamente significativa entre los sexos; según esta escala, el riesgo fue bajo para hombres y mujeres ($p = 0.0000$).

Discusión

Al definir el riesgo cardiovascular en trabajadores de la industria de producción de hidrocarburos se

encontró que el riesgo cardiovascular calculado fue del 4.48% según la escala de Framingham, lo que se traduce en que la mayoría de los trabajadores tienen riesgo leve. Según Álvarez et al.¹⁰, el riesgo cardiovascular para pacientes pertenecientes a un primer nivel de atención en la ciudad de Armenia, Quindío, determinado por la escala de Framingham, es del 11.36%, cifra mayor que la obtenida en el presente estudio; sin embargo, cabe resaltar que la edad promedio en el estudio de Álvarez et al.¹⁰ fue de 64.54 años, mientras que en el nuestro fue de 38.11 años.

Por otro lado, con base en el estudio de Navarro y Rusvelt¹¹ el riesgo cardiovascular en personas mayores con síndrome metabólico previo de la ciudad de Soledad, Atlántico, calculado según la escala de Framingham, fue del 3%; es decir, riesgo bajo, dato que presenta similitudes con nuestros hallazgos. La edad promedio en los dos estudios es similar.

La población de hombres presentó un riesgo del 4.61% (riesgo bajo), frente al 1.03% en las mujeres (riesgo bajo). El riesgo encontrado es mayor en la población de hombres, teniendo en cuenta que la población de hombres corresponde al 96.02%, con un promedio de 38.11 años. Navarro y Rusvelt¹¹ determinaron que el riesgo cardiovascular es mayor en la población masculina (5.67%) y que las mujeres tienen un riesgo menor (1.01%). Aun así, los dos grupos poblacionales se clasifican en riesgo bajo. Se debe considerar que la población que más se dedica a los trabajos de la industria del petróleo y los hidrocarburos pertenece al sexo masculino y, por tanto, tiene más posibilidad de presentar riesgo cardiovascular; de ahí que sea importante hacer un estricto control y seguimiento en cuanto a sus hábitos de vida¹².

La hipertensión arterial tiene una prevalencia del 7.58% según los hallazgos de nuestro estudio. Por su parte, en una revisión sistemática y metaanálisis, Zurique et al.¹³ encontraron una prevalencia de hipertensión arterial del 24% en los 23 estudios incluidos, con

Tabla 5. Comparación de riesgo entre los sexos

Variable	Masculino Media \pm DE	Mínimo-máximo	Femenino Media \pm DE	Mínimo-máximo	p (χ^2)
Peso (kg)	74.3 \pm 11.78	72.88-75.72	63.3 \pm 11.82	56.31-70.29	0.0110
Talla (cm)	1.69 \pm 0.068	1.68-1.70	159 \pm 0.06	158.96-159.04	0.0020
IMC (kg/m ²)	26.1 \pm 3.536	25.68-26.52	25.1 \pm 3.51	23.02-27.18	0.2910
Edad (años)	38.2 \pm 10.32	36.99-39.44	36 \pm 10.95	29.74-42.26	0.8790
Colesterol HDL (mg/dl)	45.16 \pm 10.11	43.95-46.37	59.72 \pm 10.01	53.81-65.63	0.0000
Colesterol total (mg/dl)	199.7 \pm 41.48	194.71-204.69	219 \pm 41.33	194.57-243.43	0.0000
Presión diastólica (mmHg)	119.96 \pm 9.626	118.80-121.19	118 \pm 9.66	112.29-123.71	1.0000

DE: desviación estándar; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal.

Tabla 6. Comparación del riesgo entre los sexos

Cálculo del riesgo Framingham	Masculino Media \pm DE	Mínimo-máximo	Clasificación del riesgo	p (χ^2)
	4.61 \pm 6.117	3.934-5.404	Bajo	0.0000
	Femenino media \pm DE	Mínimo-máximo	Clasificación del riesgo	p (χ^2)
	1.3 \pm 6.198	2.391-4.935	Bajo	0.0000

DE: desviación estándar.

una población de 52,570 individuos. El Plan Decenal en Salud de Colombia (2012-2021) define, para la población del país, una prevalencia de hipertensión arterial del 22.8%, lo que indica que hay una asociación con los pacientes que presentan cardiopatía isquémica, en un 49%, y con aquellos que presentan accidentes cerebrovasculares, en un 62%¹⁴.

La prevalencia de diabetes fue del 1.08% en este estudio. Según el Plan Decenal de Salud en Colombia, se encontró que la prevalencia de diabetes *mellitus* fue del 2.6% en el año 2007¹⁴. Específicamente para Colombia, según el Atlas de Diabetes de la Federación Internacional de la Diabetes (FID), el número de personas con diabetes *mellitus* tipo 2 fue de 2,135,380, con una prevalencia reportada del 7.12%, en el grupo etario entre los 20 y 79 años, para el año 2013¹⁵⁻²⁰.

Por otro lado, la prevalencia de tabaquismo en el mundo es variable: va desde el 48.6% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 47.6-49.6) en hombres hasta el 11.3% (IC95%: 10.7-12.0) en mujeres. El Plan Decenal en Salud de Colombia refiere una prevalencia del 12.8% en el consumo de tabaco en 2007¹⁴. Para Álvarez et al.¹⁰, en el estudio de riesgo cardiovascular se evidencia un porcentaje de fumadores del 9.36%.

Los trabajadores estudiados tienen un IMC calculado con una media de 26.08 m²/kg, en sobrepeso; la prevalencia de sobrepeso y obesidad para ambos sexos fue del 64.29%. Durante el año 2010 se dieron a conocer los resultados de la Segunda Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia (ENSIN), que indican una prevalencia de sobrepeso y obesidad entre los colombianos del 51.2%, entre los 18 y los 64 años¹⁷. Por su parte, Álvarez et al.¹⁰ determinaron que el IMC fue de 27.71 m²/kg, es decir, sobrepeso. El IMC como factor de riesgo no fue concluyente en la escala de Framingham (p = 0.2910).

El colesterol HDL evidenció una media de 45.74 mg/dl, que corresponde a valores dentro de la normalidad para la población, con un valor promedio de 45.16 mg/dl para los hombres y de 59.72 mg/dl para las mujeres, hallazgos que, cruzados con el tercer Informe del Panel de Expertos en Detección, Evaluación y Tratamiento del Colesterol Alto en Sangre en Adultos, se hallan en metas¹⁹. La presión arterial sistólica evidenció una media de 119 mmHg (óptima), con una prevalencia poblacional del 7.58%. Para Lombo et al.¹⁸, la presión arterial sistólica media fue de 126.35 mmHg. De acuerdo con los estudios realizados por Aristizábal Ocampo²¹, la

hipertensión tiene un riesgo atribuible del 32.3%. Cuando se determinaron los factores de riesgo en la escala de Framingham, se observó que algunas variables no fueron estadísticamente significativas, como el IMC, la edad y la presión arterial sistólica, que anteriormente en otros estudios evidenciaban estas características de la escala para la población colombiana¹⁰.

Tenkanen et al.²², en un estudio de cohorte sobre una población de 1806 trabajadores, encontraron que todos los trabajadores en turnos nocturnos, comparados con los trabajadores de día, tenían un riesgo relativo de enfermedad cardiovascular de 1.52 (IC95%: 1.11-2.07). Así mismo, reportaron que los trabajadores de campo de día, de campo en dos turnos y de campo en tres turnos tuvieron un riesgo relativo para enfermedad cardiovascular de 1.3 (IC95%: 0.8-2.0), 1.9 (IC95%: 1.1-3.4) y 1.7 (IC95%: 1.1-2.7), respectivamente, comparados con los trabajadores de oficina que hacían solo turnos de día. Datos similares a los mencionados anteriormente fueron reportados por Virkkunen et al.²³ y Tuchson et al.²⁴, quienes encontraron una asociación entre los trabajos nocturnos por más de 5 años como factor relacionado con el riesgo cardiovascular.

Palacios Ruesta²⁵ reportó que en los trabajadores de plataformas petroleras no aumenta la frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular, pero sí hay un incremento en el nivel de riesgo de Framingham, así como un mayor porcentaje de trabajadores con alto riesgo cardiovascular según Framingham (12,5% y 6,3%).

A pesar de ello, es de vital importancia tener presente el estudio realizado por López Puerto²⁶, quien concluye que en las personas que laboran en operaciones petroleras la implementación de programas preventivos para el riesgo cardiovascular tiene un buen impacto, ya que genera cambios en los hábitos de vida y, a su vez, estos se transmiten a sus familiares y amigos, con lo que contribuyen a la disminución del riesgo de presentar infarto agudo de miocardio y otras enfermedades cardiovasculares.

Una de las limitaciones del estudio es que se realizó una entrevista a los participantes, en la que varios pueden dar respuestas que no concuerdan con la realidad; adicionalmente, es de vital importancia tener en cuenta que, hasta el momento, no se han reportado estudios en los que se evalúe este tipo de población, lo que genera dificultad en la comparación de los hallazgos.

Conclusiones

En este estudio fue posible determinar la prevalencia de obesidad: el 64.9% de los participantes tenían un

IMC elevado, el 52.3% de los cuales estaban en sobrepeso y el 12.6% eran obesos. A pesar de ello, se encontró que el 75% de los participantes se encontraban en riesgo cardiovascular leve.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los participantes, por su buena disposición y colaboración en la presente investigación.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores no presentan conflictos de intereses.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med.* 2015;372:1333-41.
2. Du H, Li L, Bennett D, Guo Y, Key YJ, Phil D, et al. Fresh fruit consumption and major cardiovascular disease in China. *N Engl J Med.* 2016;374:1332-43.
3. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet.* 2014;383:999-1008.
4. Goodarz D, Yuan L, Gitanjali MS, Emily C, Gretchen A. Cowan ME, et al. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:634-47.
5. Organización Internacional del Trabajo. La seguridad y salud en el trabajo y las necesidades en materia de competencias profesionales en la industria del petróleo y el gas que opera en zonas climáticas polares y subárticas del Hemisferio Norte. Informe para la discusión en la reunión sectorial tripartita sobre la seguridad y salud en el trabajo y las necesidades en materia de competencias profesionales en la industria del petróleo y el gas que opera en zonas climáticas polares y subárticas del Hemisferio Norte (Ginebra, 26-29 de enero de 2016). Disponible en: https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---ed_dialogue/---sector/documents/publication/wcms_438076.pdf.
6. Costa G. Shift work and health: current problems and preventive actions. *Obra sanitaria saf.* 2010 diciembre; 1(2): 113 - 123.
7. Harrington JM. Health effect of shift work and extended hours of work. *Occup Environ Med.* 2001;58:68-72.

8. van Amelsvoort LG, Schouten EG, Kok FJ. Impact of one year of shift work on cardiovascular disease risk factors. *J Occup Environ Med.* 2004;46:699-706.
9. Spurgeon A, Harrington JM, Cooper CL. Health and safety problems associated with long working hours. *Occup Environ Med.* 1997;54:367-75.
10. Álvarez J, Álvarez A, Carvajal W, González M, Duque J, Nieto O. Determinación del riesgo cardiovascular en una población. *Rev Colomb Cardiol.* 2017;24:334-41.
11. Navarro E, Rusvelt F. Riesgo coronario según ecuación de Framingham en adultos con síndrome metabólico de la ciudad de Soledad, Atlántico. 2010. *Rev Colomb Cardiol.* 2012;19:109-18.
12. Kane AE, Howlett SE. Differences in cardiovascular aging in men and women. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1065:389-411.
13. Zurique M, Zurique C, Camacho P, Sánchez M, Hernández S. Prevalencia de hipertensión arterial en Colombia. Revisión sistemática y meta-análisis. *Acta Med Colomb.* 2019;44:1-15.
14. Gaviria A, Muñoz N, Ruiz F, Ospina M, Urquijo L, Arias J, et al. Plan Decenal de Salud Pública Min-Salud. 2013. p. 13-237. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Plan%20Decenal%20-%20Documento%20en%20consulta%20para%20aprobaci%C3%B3n.pdf>.
15. Vargas H, Casas L. Epidemiología de la diabetes mellitus en Sudamérica: la experiencia de Colombia. *Clin Investig Arterioscler.* 2016;28:245-56.
16. Giovino A, Mirza A, Samet J, Gupta P, Jarvis M, Bhalra N, et al. Tobacco use in 3 billion individuals from 16 countries: an analysis of nationally representative cross-sectional household surveys. *Lancet.* 2012;380:668-79.
17. Ministerio de la Protección Social, Instituto Colombiano de Bienestar Familiar, Dirección de Prevención. Encuesta nacional de la situación nutricional en Colombia 2010. Revisado el 13 de mayo de 2020. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/Base%20de%20datos%20ENSIN%20-%20Protocolo%20Ensin%202010.pdf>.
18. Lombo B, Villalobos C, Tique C, Satizábal C, Franco AC. Metabolic syndrome prevalence in patients attending the hypertension clinic at the Fundación Santa Fe de Bogotá. *Rev Colomb Cardiol.* 2006;12:472-8.
19. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
20. Guías ALAD 2000 para el diagnóstico y manejo de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia. Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes. 2000; Supl 1, Ed. Extraordinaria.
21. Aristizabal, D. La hipertensión en el Siglo XXI: los grandes cambios que nos esperan. *Rev. Col. Cardiol.* 2007, vol.14, n.4, pp.181-184.
22. Tenkanen L, Sjöblom T, Kalimo R, Alikoski T. Shift work occupation and coronary heart disease over 6 years of follow-up in the Helsinki Heart Study. *Scand J Work Environ Health.* 1997;23:257-65.
23. Virkkunen H, Harma M, Kauppinen T, Tenkanen L. The triad of shift work, occupational noise, and physical workload and risk of coronary heart disease. *Occup Environ Med.* 2006;63:378-86.
24. Tuchson F, Hannerz H, Burr H. A 12 year prospective Study of Circulatory Disease Among Danish Shift Worker. *Occup Environ Med.* 2006;63:451-5.
25. Palacios Ruesta RC. Determinación de los factores de riesgo cardiovascular en trabajadores a turnos en plataformas marítimas de una petrolera del Norte del Perú. *Acta Med Per.* 2011;28:67-72.
26. López Puerto IA. Efecto del programa de medicina preventiva bajo el sistema OHSAS 18001, sobre el riesgo cardiovascular en la Empresa Colombiana de Operaciones Petroleras. *IGNOS.* 2145-1389. 2014;6:59-72.

Caracterización de una población pediátrica seguida en una clínica de anticoagulación

Description of a pediatric population followed at an anticoagulation clinic

Cesar H. Cely^{1,2}, Stephania Galindo-Cora^{2,3,4}, Carolina Mueses², Luis Figueroa², Liliana J. Flórez^{2,4} y Juan E. Gómez-Mesa^{2,3,4*}

¹Servicio de Cardiología Pediátrica, Fundación Valle del Lili; ²Facultad de Medicina, Universidad Icesi; ³Servicio de Cardiología Adultos, Fundación Valle del Lili; ⁴Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle de Lili. Cali, Colombia

Resumen

Introducción: En la población pediátrica, el 95% de las tromboembolias venosas son secundarias a un factor de riesgo; la presencia de catéter venoso central es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de trombosis venosa profunda en esta población. Los estudios en población adulta sobre el uso de anticoagulantes se han extrapolado a la población pediátrica, y por ello es importante tener en cuenta las características diferenciales entre ambas poblaciones. **Método:** Se realizó un estudio descriptivo en el que se revisaron 2300 registros clínicos de pacientes seguidos por la Clínica de Anticoagulación institucional desde 2011 hasta 2019, buscando identificar pacientes menores de 18 años que hubieran recibido manejo anticoagulante ambulatorio. **Resultados:** Se encontraron 43 pacientes menores de 18 años, el 60% de sexo femenino, con una edad promedio de 9.8 ± 5.2 años. El antecedente patológico más prevalente fueron las valvulopatías (28%). Las principales indicaciones para recibir manejo anticoagulante incluyeron cardiopatías congénitas (21%), prótesis valvular cardíaca mecánica (21%, 5 aórticas y 4 mitrales) y trombosis venosa profunda (14%). La warfarina se utilizó en el 72% de los pacientes. El 81% de los pacientes recibieron tratamiento anticoagulante extendido. Las principales complicaciones durante el tratamiento anticoagulante fueron sangrado ginecológico y cutáneo, así como trombocitopenia. **Conclusiones:** Las cardiopatías congénitas y las valvulopatías cardíacas son las principales indicaciones para considerar el manejo anticoagulante en la población pediátrica. La warfarina es el medicamento más utilizado en forma ambulatoria en esta población. La adherencia adecuada y el seguimiento ambulatorio en esta población requieren herramientas adicionales para lograr un excelente tratamiento anticoagulante.

Palabras clave: Anticoagulación. Clínica de anticoagulación. Pediatría. Warfarina. Enoxaparina.

Abstract

Introduction: In pediatric patients, 95% of venous thromboembolisms are secondary to a risk factor; the presence of central venous catheter is the most important risk factor for the development of deep vein thrombosis in this population. Studies about anticoagulation treatment in adult patients have been extrapolated to the pediatric population, it is important to consider the differential characteristics between these two populations. **Method:** A descriptive study was conducted; there were reviewed 2300 clinical records of patients followed by the institutional anticoagulation clinic from 2011 to 2019, looking for underage patients who have received ambulatory anticoagulation treatment management. **Results:** 43 patients under the age of 18 years

Correspondencia:

*Juan E. Gómez-Mesa

E-mail: juan.gomez.me@fvl.org.co

Fecha de recepción: 19-08-2020

Fecha de aceptación: 07-10-2020

DOI: 10.24875/RCCAR.M22000119

Disponible en internet: 22-02-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(1):64-69

www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2022 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

old were found. 60% were female and the average age was 9.8 ± 5.2 years. The most prevalent pathological antecedent was valve disease (28%). The main indications for anticoagulant treatment included congenital heart disease (21%), mechanical heart valves (21%, 5 aortic and 4 mitral) and deep vein thrombosis (14%). Warfarin was found in 72% of patients. 81% of patients received extended anticoagulation therapy. The main complications during anticoagulant treatment included gynecological and cutaneous bleeding, as well as thrombocytopenia. **Conclusions:** Congenital heart disease and heart valve disease are the main indications for considering anticoagulation treatment in the pediatric population. Warfarin is the most formulated anticoagulant in this outpatient population. Adequate adherence and outpatient follow-up in requires additional tools to achieve excellent anticoagulant treatment.

Keywords: Anticoagulation. Anticoagulation clinic. Pediatrics. Warfarin. Enoxaparin.

Introducción

La incidencia de tromboembolia venosa (TEV) en pacientes pediátricos ha aumentado en los últimos 20 años debido a la aparición de tratamientos e intervenciones quirúrgicas que prolongan la vida de pacientes con enfermedades crónicas o por condiciones clínicas que hace algunas décadas eran consideradas incompatibles con la vida^{1,2}.

A diferencia de los adultos, el 95% de los episodios de TEV en niños son secundarios a un factor de riesgo identificable. El uso de catéter venoso central (CVC) se considera uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de trombosis venosa profunda (TVP) en niños³. Los casos de TEV, en aproximadamente el 90% de los recién nacidos y más del 50% de los niños están asociados a un CVC⁴. También se consideran otras condiciones para anticoagulación pediátrica, como cirugías de corrección de cardiopatías congénitas, cáncer y reemplazo valvular cardíaco¹.

Se ha intentado extrapolar la evidencia aportada por diferentes estudios en población adulta sobre el uso de anticoagulantes a la población pediátrica⁵; sin embargo, es importante tener en cuenta las características diferenciales que existen entre estas dos poblaciones, entre ellas: 1) el sistema de coagulación se considera inmaduro en niños menores de 1 año; 2) la vía de administración del anticoagulante en pacientes de esta edad es compleja, ya sea oral o subcutánea; y 3) la polifarmacia en pacientes pediátricos críticamente enfermos o con múltiple comorbilidad incrementa el riesgo de sangrado y de trombosis debido a las interacciones medicamentosas^{6,7}.

Para el tratamiento de la TEV en la población pediátrica, los anticoagulantes empleados son heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular (HBPM) y antagonistas de la vitamina K, principalmente warfarina⁸. La HBPM es la preferida en entornos tanto hospitalarios como ambulatorios, debido a que su farmacocinética es menos variable en comparación

con la heparina no fraccionada, por lo que requiere menos ajustes y una monitorización menos estricta; sin embargo, la aplicación inyectada diaria es una desventaja en los pacientes pediátricos¹. Los antagonistas de la vitamina K tienen numerosas interacciones farmacológicas y un índice terapéutico muy estrecho que aumenta el riesgo de hemorragia grave⁹, pero su vía de administración oral es una ventaja en la población pediátrica.

A pesar de que existen pautas de tratamiento recomendadas para el manejo de la anticoagulación pediátrica¹⁰, aún no hay suficiente evidencia e información para la creación de un protocolo específico de manejo en esta población¹¹. De igual forma, dadas las limitaciones acerca del uso de los anticoagulantes clásicos (antagonistas de la vitamina K y heparinas) en pediatría, hay un gran interés por los anticoagulantes orales directos; no obstante, los estudios clínicos con estos medicamentos en población pediátrica aún deben esclarecer si tienen un balance positivo respecto a eficacia y seguridad en los diferentes grupos de edad⁸.

Teniendo en cuenta que la Fundación Valle del Lili es un centro de referencia de servicios de alta complejidad en Colombia y Latinoamérica, existe la necesidad de documentar y recopilar datos sobre la experiencia con pacientes pediátricos de la Clínica de Anticoagulación. Este estudio sirve como punto de partida para la realización de investigaciones futuras, que permitan determinar la dosificación óptima de un anticoagulante y establecer o identificar posibles interacciones farmacológicas, efectos adversos, complicaciones, desenlaces y seguimiento, entre otros.

Método

Se llevó a cabo un estudio de tipo descriptivo en el cual se incluyeron 43 pacientes menores de 18 años seguidos por la Clínica de Anticoagulación de la Fundación Valle del Lili atendidos desde el 1 de enero de 2011 hasta julio de 2019. El estudio fue aprobado por

el Comité de Ética e Investigación Biomédica de la Fundación Valle del Lili. Teniendo en cuenta que no se realizaron intervenciones adicionales con propósito del estudio y únicamente se hizo recolección de la información de cada paciente, este estudio no requirió el diligenciamiento de consentimiento informado.

Se revisó la historia clínica de cada paciente inscrito en el servicio de Clínica de Anticoagulación de la institución en busca de los datos requeridos para este estudio; los datos fueron ingresados a una base de datos personalizada, la cual es administrada y protegida por el Centro de Investigaciones Clínicas de la Fundación Valle del Lili.

Entre las limitaciones observadas cabe resaltar que la base de datos utilizada cuenta con varios digitadores debido a que se corren diferentes estudios a partir de la misma base de datos, lo cual puede presentar un sesgo para los resultados. Sin embargo, se realizaron controles durante la recolección de datos para asegurar, en lo posible, una buena calidad de los mismos.

Para el procesamiento y el análisis de los datos se utilizaron las herramientas de la estadística descriptiva; las variables categóricas se presentaron en frecuencias y porcentajes. Para el análisis de datos se utilizó el programa Stata 12.1.

Resultados

Se registró información de 43 pacientes pediátricos, de los cuales 26 (60%) corresponden a mujeres, 40 (93%) son de raza mestiza y tan solo 2 (5%) provienen de zonas rurales (Tabla 1). Entre los antecedentes patológicos más prevalentes se incluyen 12 valvulopatías cardíacas (28%), siendo la más común la estenosis aórtica grave (4 pacientes); la cirugía valvular aórtica se presentó en el 14% y la cirugía valvular mitral en 5 pacientes (11%). Otros antecedentes patológicos fueron estado hipercoagulable en 7 pacientes (16%), hipertensión arterial en 7 pacientes (16%), insuficiencia cardíaca en 6 pacientes (14%) y cáncer en 4 pacientes (9%) (Tabla 2).

La indicación para anticoagulación incluyó principalmente cardiopatías congénitas en 9 casos (21%), prótesis valvulares mecánicas (21%; aórtica en 5 pacientes y mitral en 4 pacientes) y TVP en 6 casos (14%) (Tabla 3). En 3 pacientes con antecedente de TVP se identificaron factores de riesgo asociado a TVP, los cuales incluyen hospitalización en los 3 meses previos al evento de TEV en 1 paciente (2%), cirugía en los 3 meses previos en 1 paciente (2%) y uso de CVC en la ubicación anatómica de la TVP (braquial) en 1 paciente (2%) (Tabla 4).

Tabla 1. Caracterización sociodemográfica

Características sociodemográficas	n = 43
Edad, años*	9.8 ± 5.2
Sexo, n (%)	
Femenino	26 (60)
Masculino	17 (40)
Raza, n (%)	
Mestizo	40 (93)
Blanco	2 (5)
Afrodescendiente	1 (2)
Procedencia, n (%)	
Urbano	41 (95)
Rural	2 (5)

*Promedio ± desviación estándar.

El principal tratamiento anticoagulante formulado fue warfarina, en 31 pacientes (72%), seguido por HBPM (enoxaparina) en 12 pacientes (28%). La duración del tratamiento anticoagulante se consideró como indefinido o extendido en 36 pacientes (84%), y la adherencia se logró en el 98% de los pacientes. Solo 5 pacientes (11%) habían recibido previamente otro medicamento anticoagulante, el cual se modificó por diferentes razones (Tabla 5).

Las complicaciones relacionadas con el tratamiento anticoagulante incluyeron hemorragia ginecológica, hemorragia cutánea, requerimiento de transfusión debido a hemorragia, requerimiento de hospitalización y trombocitopenia, en un paciente respectivamente (2% para cada complicación) (Tabla 6).

Discusión

La literatura que aporta información respecto a la anticoagulación pediátrica es limitada. No obstante, se mencionan cuatro grupos de pacientes en los que se tiene una experiencia en este campo: 1) neonatos críticamente enfermos; 2) niños con cáncer (que requieren líneas centrales permanentes); 3) niños con anomalías genéticas o adquiridas de la coagulación (proteína C, proteína S, deficiencia de antitrombina III, lupus anticoagulante y anticardiolipina); y 4) niños con ciertas formas de cardiopatía congénita y adquirida¹²⁻¹⁴.

Los resultados obtenidos en este estudio permiten conocer el entorno del manejo anticoagulante en la población pediátrica en una institución de referencia nacional. La edad promedio de los pacientes fue de 9.8 ± 5.2 años y el sexo femenino fue el más

Tabla 2. Antecedentes patológicos

Antecedentes	n = 43
Estado hipercoagulable/trombofilia, n (%)	7 (16)
Enfermedad renal crónica, n (%)	2 (5)
Insuficiencia cardíaca crónica, n (%)	6 (14)
FEVI disminuida	4
FEVI preservada	2
Valvulopatías, n (%)	12 (28)
Insuficiencia aórtica grave	3
Estenosis aórtica grave	4
Insuficiencia mitral grave	3
Estenosis mitral grave	2
Cirugía valvular aórtica, n (%)	6 (14)
Plastia	4
Prótesis mecánica	2
Cirugía valvular mitral, n (%)	5 (11)
Prótesis mecánica	4
Prótesis biológica	1
Otra valvulopatía grave, n (%)	4 (9)
Tricúspide	1
Pulmonar	3
Hipertensión arterial sistémica, n (%)	7 (16)
Diabetes mellitus, n (%)	2 (5)
Enfermedad coronaria, n (%)	3 (7)
Cáncer, n (%)	4 (9)
Accidente cerebrovascular isquémico, n (%)	3 (7)

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

prevalente, lo cual difiere de lo publicado en otros estudios, en los que se describe un pico bimodal en la incidencia de TEV, incluyendo el período neonatal en uno de ellos, y es más frecuente en población masculina¹²⁻¹⁴.

En este estudio se encontró que entre las indicaciones de anticoagulación más frecuentes están las cardiopatías congénitas (21%) y ser portador de prótesis valvular mecánica (21%), lo cual concuerda con publicaciones en las que las indicaciones más reportadas fueron el reemplazo de válvula cardíaca (hasta el 23.6%) y el procedimiento de Fontan (hasta el 19.5%)^{9,15}. No obstante, otro estudio prospectivo en pacientes con

Tabla 3. Indicaciones médicas para el inicio de anticoagulación

Indicaciones	n = 43
Fibrilación auricular (%)	1 (2)
No valvular	1
Prótesis valvular mecánica (%)	9 (21)
Aórtica	5
Mitral	4
Prótesis valvular biológica (%)	2 (4)
Aórtica	2
Trombosis venosa profunda (%)	6 (14)
Tromboembolia pulmonar (%)	3 (7)
Hipertensión pulmonar, n (%)	3 (7)
Enfermedad cerebrovascular, n (%)	3 (7)
Trombosis venosa cerebral, n (%)	3 (7)
Foramen oval permeable, n (%)	3 (7)
Cardiopatía congénita, n (%)	9 (21)

Tabla 4. Factores de riesgo asociados a tromboembolia venosa

Factores de riesgo asociados a TEV	n = 43
Otra cirugía en los 3 meses previos a TEV, n (%)	1 (2)
Hospitalización en los 3 meses previos a TEV, n (%)	1 (2)
Catéter venoso central en el lugar de TEV, n (%)	1 (2)

TEV: tromboembolia venosa.

una media de edad de 36 meses mostró como principal indicación la TVP asociada a CVC e infección¹³.

La incidencia de TVP en niños es de 5 casos por 10,000 niños, pero se considera que es subdiagnosticada; su recurrencia se ha reportado entre el 6.5% y el 21% en niños con TEV. En este estudio, el 14% de los pacientes tenían diagnóstico de TVP. Adicionalmente, en la literatura se describe que el 95% de las TEV en población pediátrica son secundarias a un factor de riesgo identificable, principalmente el uso de CVC¹⁶. Un estudio retrospectivo de 346 pacientes menores de 1 mes con TEV mostró que el 65.6% tenían TVP relacionada con el CVC¹². Por otro lado, en los registros de población adolescente (12-20 años) que desarrollaron TEV se observó como principal factor de riesgo la

Tabla 5. Tratamiento anticoagulante instaurado

Tratamiento	n = 43
<i>Medicamento anticoagulante, n (%)</i>	
Warfarina	31 (72)
Enoxaparina	12 (28)
<i>Cumplimiento de prescripción, n (%)</i>	
No	1 (2)
Sí	42 (98)
<i>Manejo previo con otro anticoagulante, n (%)</i>	
No	38 (88)
Enoxaparina	4 (9)
Warfarina	1 (2)
<i>Razón de cambio anticoagulante, n (%)</i>	
Decisión médica	3 (7)
Otra	2 (5)
<i>Duración sugerida anticoagulación, n (%)</i>	
3 meses	5 (12)
6 meses	1 (2)
Extendida	36 (84)
Sin datos	1 (2)

Tabla 6. Complicaciones desarrolladas durante el tratamiento anticoagulante

Complicaciones durante la anticoagulación	n = 43
Complicación hemorrágica ginecológica, n (%)	1 (2)
Complicación hemorrágica cutánea, n (%)	1 (2)
Complicación hemorrágica con hospitalización, n (%)	1 (2)
Complicación hemorrágica con transfusión, n (%)	1 (2)
Trombocitopenia, n (%)	1 (2)
Hospitalización, n (%)	1 (2)

obesidad, en el 47% de los casos¹⁷; sin embargo, tenían dos o más factores de riesgo al momento del diagnóstico. La aparición de TVP posterior a la colocación del CVC se observó en el 2% de la población, por lo cual se considera un factor de riesgo poco frecuente.

La incidencia de tromboembolia pulmonar (TEP) en niños es más baja que en adultos; no obstante, en cohortes de infantes y niños con enfermedad cardíaca congénita o adquirida existe mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad como resultado de una homeostasis alterada, entre otros factores de riesgo generales¹⁸. En nuestro estudio, la TEP estaba presente en el 7% de la población como indicación de anticoagulación. Cabe resaltar que en, nuestro caso, no es posible determinar si este evento es atribuible únicamente a la enfermedad cardíaca congénita^{18,19}.

Entre los medicamentos anticoagulantes más usados en la población pediátrica están la heparina no fraccionada, la HBPM y la warfarina. Las heparinas generalmente se usan para un tratamiento corto o para el inicio del manejo a largo plazo con warfarina²⁰; pese a ello, las HBPM han ganado popularidad por su efectividad demostrada, similar a la de la warfarina y la heparina no fraccionada, por su baja tasa de efectos adversos, incluyendo trombocitopenia y osteoporosis, y especialmente cuando se requieren períodos de anticoagulación cortos (3 meses) para el manejo de la TEV²¹. La warfarina continúa siendo otro de los medicamentos anticoagulantes más utilizados en la población pediátrica, aun cuando su manejo y titulación de dosis son particularmente difíciles en niños muy pequeños, en aquellos que reciben múltiples medicamentos y en quienes requieren intervenciones quirúrgicas frecuentes o con un alto riesgo de sangrado²¹⁻²⁵. En nuestra población, el medicamento anticoagulante prescrito con más frecuencia fue la warfarina (72%), seguido de la enoxaparina (28%), lo cual puede estar influenciado por el tipo de pacientes manejados en el servicio, como son aquellos con cardiopatías congénitas que requieren terapia anticoagulante extendida.

El fondaparinux tiene ventajas en la población pediátrica, ya que permite una dosificación única diaria, no interfiere en el metabolismo óseo y no tiene riesgo de trombocitopenia inducida por heparina²⁶. Existen varios reportes de casos y series respecto al uso de inhibidores directos de la trombina en esta población; sin embargo, la evidencia sobre efectos adversos es más pobre en comparación con los otros grupos de anticoagulantes²⁷, por lo que su uso está limitado a casos de trombocitopenia inducida por heparina y con mucha precaución¹⁸.

En la literatura, el porcentaje de eventos hemorrágicos durante el tratamiento anticoagulante es variable y oscila entre el 4% y el 10%^{9,15}. En el caso de las HBPM, el sangrado mayor y el menor se han descrito hasta en el 2.9% y en el 23.4%²⁸. En nuestro estudio se observaron complicaciones hemorrágicas en el 8% de los casos, entre las cuales se describen sangrado de origen ginecológico y cutáneo, además de hemorragia con necesidad de transfusión y hemorragia con requerimiento de manejo hospitalario.

Conclusiones

Las cardiopatías congénitas y las valvulopatías cardíacas (prótesis valvular mecánica) son las principales indicaciones para considerar el manejo anticoagulante en la población pediátrica. La warfarina es el principal

medicamento utilizado en forma ambulatoria en esta población, seguido por la HBPM (enoxaparina). Si bien la presencia de complicaciones relacionadas con la anticoagulación, incluyendo complicaciones hemorrágicas, no contraindica la terapia anticoagulante, hace necesario implementar medidas adicionales para lograr una mayor adherencia y un seguimiento ambulatorio teniendo en cuenta las dificultades que pudieran existir en la implementación de este tratamiento en la población pediátrica (edad, sociales, culturales, entre otras).

Financiamiento

Los autores no recibieron financiamiento para este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores no reportan conflictos de intereses.

Responsabilidades éticas

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

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Bibliografía

1. Young G. Anticoagulation therapies in children. *Pediatr Clin N Am*. 2017;64:1257-69.
2. Raffini L, Huang Y, Witmer C, Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001-2007. *Pediatrics*. 2009;124:1001-8.
3. Law C, Raffini L. A guide to the use of anticoagulant drugs in children. *Paediatr Drugs*. 2015;17:105-14.

4. Massicotte MP, Dix D, Monagle P, Adams M, Andrew M. Central venous catheter related thrombosis in children: analysis of the Canadian registry of venous thromboembolic complications. *J Pediatrics*. 1998;133:770-6.
5. Spentzouris G, Scriven RJ, Lee TK, Labropoulos N. Pediatric venous thromboembolism in relation to adults. *J Vasc Surg*. 2012;55:1785-93.
6. Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofosu F, Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood*. 1992;80:1998-2005.
7. Ignjatovic V, Furmedge J, Newall F, Chan A, Berry L, Fong C, et al. Age-related differences in heparin response. *Thromb Res*. 2006;118:741-5.
8. Newall F, Branchford B, Male C. Anticoagulant prophylaxis and therapy in children: current challenges and emerging issues. *J Thromb Haemost*. 2018;16:196-208.
9. Moffett BS, Kim S, Bomgaars LR. Readmissions for warfarin-related bleeding in pediatric patients after hospital discharge. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:1503-6.
10. Stem J, Christensen A, Davis D, Raffini L. Safety of prophylactic anticoagulation at a pediatric hospital. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35:e287-91.
11. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e737S-e801S.
12. Chan A, Lensing AWA, Kubitzka D, Brown G, Elorza D, Ybarra M, et al. Clinical presentation and therapeutic management of venous thrombosis in young children: a retrospective analysis. *Thromb J*. 2018;16:29.
13. Gupta T, Delhi Kumar CG, Ramesh Kumar R, Adhisivam B. Pediatric thrombotic events: incidence, clinical risk factors and outcome. *Indian J Pediatr*. 2019;86:241-4.
14. Reller MD. Congenital heart disease: current indications for antithrombotic therapy in pediatric patients. *Curr Cardiol Rep*. 2001;3:90-5.
15. Monagle P. Anticoagulation in the young. *Heart*. 2004;90:808-12.
16. Chan AK, Deveber G, Monagle P, Brooker LA, Massicotte MP. Venous thrombosis in children. *J Thromb Haemost*. 2003;1:1443-55.
17. Ishola T, Kirk SE, Guffey D, Voigt K, Shah MD, Srivaths L. Risk factors and co-morbidities in adolescent thromboembolism are different than those in younger children. *Thromb Res*. 2016;141:178-82.
18. Giglia M, Massicotte MP, Tweddell JS, Barst RJ, Bauman M, Erickson CC, et al. Prevention and treatment of thrombosis in pediatric and congenital heart disease a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128:2622-703.
19. Goldenberg NA, Durham JD, Knapp-Clevenger R, Manco-Johnson MJ. A thrombolytic regimen for high-risk deep venous thrombosis may substantially reduce the risk of postthrombotic syndrome in children. *Blood*. 2007;110:45-53.
20. Dabbous MK, Sakr FR, Malaeb DN. Anticoagulant therapy in pediatrics. *J Basic Clin Pharm*. 2014;5:27-33.
21. Chalmers E, Ganesen V, Liesner R, Maroo S, Nokes T, Saunders D, et al. Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. *Br J Haematol*. 2011;154:196-207.
22. Monagle P, Newall F. Anticoagulation in children. *Thromb Res*. 2012;130:142-6.
23. Chan AKC, Monagle P. Updates in thrombosis in pediatrics: where are we after 20 years? *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2012;2012:439-43.
24. Bohnhoff JC, DiSilvio SA, Aneja RK, Shenk JR, Domnina YA, Brozanski BS, et al. Treatment and follow-up of venous thrombosis in the neonatal intensive care unit: a retrospective study. *J Perinatol*. 2017;37:306-10.
25. Goldenberg NA, Takemoto CM, Yee DL, Kittelson JM, Massicotte MP. Improving evidence on anticoagulant therapies for venous thromboembolism in children: key challenges and opportunities. *Blood*. 2015;126:2541-7.
26. Young G, Male C, van Ommen CH. Anticoagulation in children: making the most of little patients and little evidence. *Blood Cells Mol Dis*. 2017;67:48-53.
27. Cetta F, Graham LC, Wrona LL, Arruda MJ, Walenga JM. Argatroban use during pediatric interventional cardiac catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;61:147-9.
28. Nowak-Göttl U, Bidlingmaier C, Krümpel A, Göttl L, Kenet G. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of LMWHs in venous thrombosis and stroke in neonates, infants and children. *Br J Pharmacol*. 2008;153:1120-7.

Incidence and risk factors for acute kidney injury associated to surgery for congenital heart disease

Incidencia y factores de riesgo de falla renal aguda asociados a la corrección quirúrgica de cardiopatías congénitas

Consuelo Restrepo-de Rovetto^{1,2*}, Cesar Llanos², Gloria Silva¹, Alexander Martínez^{1,2}, Margarita Torres^{1,2}, Clímaco Muñoz¹, Carlos Fragozo¹, Jimena Daza¹ y Erika Cantor¹

¹Clínica Imbanaco, Grupo Quirónsalud, Cali; ²Pediatric Department, Universidad del Valle. Cali, Colombia

Abstract

Background: Acute kidney injury (AKI) occurs frequently after cardiac surgery for congenital heart disease and it has a great impact on patient's prognosis. **Objective:** The aims of this study were to determine the incidence and risk factors for AKI in children undergoing cardiac surgery and its impact on mortality, duration of mechanical ventilation, ICU and total hospital length of stay. **Methods:** This was a historical cohort study of children 0 - 18 years of age who underwent cardiac surgery between 2012 and 2014. We used the Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery-1 (RACHS) scale to evaluate risk of the surgery. AKI was defined in accordance to the Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria. **Results:** A total of 485 patients were included. AKI occurred in 89 (18.3%) patients during the study period. Risk factors for AKI were age < 2 years, cardiopulmonary bypass (CPB) time > 120 min and RACHS score > 3. AKI increased the mortality risk (OR: 5.82, 95% CI: 2.24-15.10) and the time in mechanical ventilation and ICU stay from 1 to 5 days and 6 to 12 days, respectively. **Conclusions:** Risk factors for AKI are younger age, higher RACHS score, and time of CPB greater than 120 minutes. AKI increases mortality, days on MV and ICU stay. In the present study AKIN scale allowed us to classify the severity of AKI and it correlated with prognosis after cardiac surgery.

Keywords: Acute kidney injury. Cardiac surgery. Risk factors. Congenital heart defects.

Resumen

Introducción: La insuficiencia renal aguda (IRA) ocurre frecuentemente después de las cirugías de cardiopatías congénitas e impacta el pronóstico del paciente. **Objetivo:** Determinar incidencia y factores de riesgo para IRA en niños sometidos a cirugía de cardiopatía congénita y su impacto en mortalidad, duración de ventilación mecánica, tiempo de hospitalización total y en Cuidados Intensivos (UCI). **Métodos:** Cohorte histórica de niños entre cero y 18 años sometidos a cirugía cardíaca entre 2012 y 2014. El riesgo de la cirugía fue calculado mediante la escala Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery-1 (RACHS). La falla renal fue establecida de acuerdo a la escala de Acute Kidney Injury Network (AKIN). **Resultados:** Se incluyeron 485 pacientes. 89 pacientes (18.3%) desarrollaron IRA durante el postquirúrgico. Los factores de riesgo para IRA fueron edad < 2 años, tiempo de bypass cardiopulmonar > 120 minutos y escala de RACHS > 3. La ocurrencia de IRA

Correspondence:

*Consuelo Restrepo-de Rovetto

E-mail: consuelorestrepomd@gmail.com

0120-5633 / © 2020 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Date of reception: 02-07-2020

Date of acceptance: 17-12-2020

DOI: 10.24875/RCCAR.M22000120

Available online: 22-02-2022

Rev Colomb Cardiol. 2021;28(5):70-76

www.rccardiologia.com

aumento el tiempo de ventilación mecánica de 1 a 5 días, la estancia en UCI de 6 a 12 días y el riesgo de mortalidad (OR: 5.82, 95% IC: 2.24-15.10). **Conclusiones:** Los factores de riesgo para IRA fueron menor edad, mayor escala de RACHS y de tiempo de bypass. La ocurrencia de IRA aumentó la mortalidad, días en ventilación mecánica y estancia en UCI. En el presente estudio la escala de AKIN permitió clasificar la severidad de AKI y se correlaciono con el pronóstico después de cirugía de cardiopatía congénita.

Palabras clave: Falla renal aguda. Cardiopatías congénitas. Cirugía cardíaca. Factores de riesgo.

Introduction

Acute kidney injury (AKI) is a frequent complication in children undergoing cardiac surgery for congenital cardiac disease^{1,2}. Acute kidney injury network (AKI) can compromise clinical evolution and affect the prognosis of the patients. The number of days in mechanical ventilation, ICU stay and mortality increase up to 18%³⁻⁵ in patients with this complication. Even though this topic has been widely studied, most reports come from Europe, North America, and Australia, but there are a few studies in Latin America^{4,6} and no previous reports in Colombia.

The aims of this study were to determine the incidence, severity and risk factors of AKI in children undergoing cardiac surgery in a tertiary care center in Cali, Colombia and to evaluate its impact on mortality, duration of mechanical ventilation, ICU and total hospital length of stay.

Methods

After approval of the Institutional Review Board of Centro Médico Imbanaco de Cali S.A, we performed a historical cohort of pediatric patients undergoing cardiac surgery. We reviewed the cardiac registry to identify children from newborn to 18 years of age who underwent this procedure for congenital heart defects between January 2012 and June 2014. Cases with incomplete data, previous renal disease, and those who died during surgery were excluded (Fig. 1).

Study variables

We performed a search of the electronic medical records, anesthesia and surgical charts and collected the following variables:

PRE-OPERATIVE VARIABLES

These included age, sex and pre-surgical creatinine. We used the RACHS scoring system to categorize the complexity of surgery⁷. This method is widely accepted

for the evaluation of differences in outcomes of surgery for congenital heart disease. The score was determined for each patient by the cardiac surgery group and an anesthesiologist prior to surgery.

INTRAOPERATIVE VARIABLES

These variables included use and time of bypass, time of ischemia and hypothermia.

POST-OPERATIVE VARIABLES

Serum creatinine, total days on MV, mortality, total days in the ICU and hospital stay were also obtained from the electronic medical records.

AKI definition

The Acute Kidney Injury Network (AKIN) definition⁸ was used to define AKI. Serum creatinine prior to surgery was used to calculate baseline renal function. Increased in serum creatinine of 0.3 mg / dl were classified AKIN 1, doble baseline serum creatinine AKIN 2 and triple base line serum creatinine AKIN 3. We classified AKIN stage using the highest serum creatinine concentration identified during the entire length of ICU stay after cardiac surgery. We did not use urine output since it could be influenced by diuretic use.

Statistical analysis

We performed univariate analysis with chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables. Continuous variables were compared using Student t test or Mann-Whitney U test. A logistic regression model was applied to determine risk factors associated with AKI. Model selection was performed using a backward selection methodology based on Akaike's Information Criteria. In the multivariable model we included variables that reported $p < 0.20$ in the crude analysis. The odds ratio (OR) was estimated with its

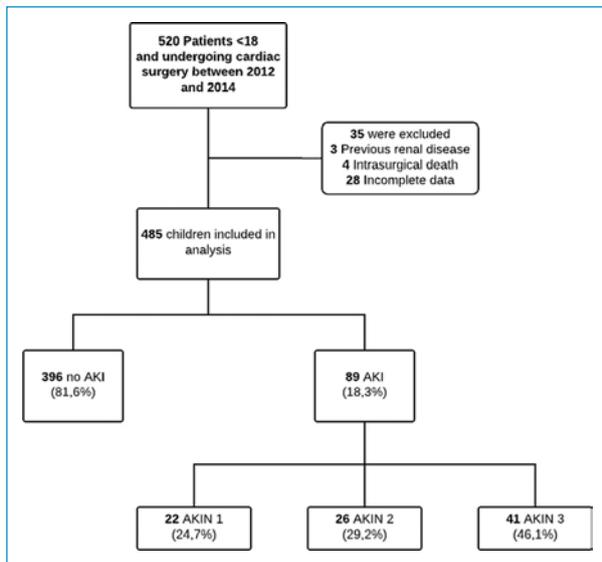


Figure 1. Patient selection and classification according to AKIN stage.

95% confidence interval (CI). Goodness-of-fit was evaluated with the likelihood ratio test and model deviance. We estimated crude OR and OR adjusted for age, time of CPB and RACHS scale to compare the clinical outcomes between groups. In the multivariable analysis, categories 4-6 of the RACHS scoring were combined due to the small number of children in these categories. All analyses were carried out using Stata 13 (STATA Corp, College Station, TX).

Results

Study population and AKI incidence

Table 1 shows the main characteristics of the patients who developed AKI compared to those without AKI. During the 30-month study period, 485 children who underwent cardiac surgery were included in the analysis: 84 (17.3%) were neonates and 238 (48.1%) were less than two years of age. Among the patients with AKI, 55.1% were male. According to the RACHS scale, 34.4% (167) of the procedures were at medium or high surgical risk (RACHS: 3-6). During the study period, the overall mortality rate was 14.4% (70/485), and the incidence of post-operative AKI was 18.3% (89 cases; 95% CI: 15.1%-22.0%). The most of these patients were classified as AKIN score 3 (41/89). The incidence of AKI decreased gradually from year 1 (23%) to year 3 (11%).

Risk factors for AKI development

The univariate analysis showed that patients with AKI were younger ($2.67 \text{ years} \pm 0.23$) vs. the patients without AKI ($3.65 \text{ years} \pm 0.22$). The use of ischemia was higher among AKI cases (77.5% vs. 66.7%; $p = 0.046$), and a higher proportion of cases had an ischemia time $>120 \text{ min}$ (21.3% vs. 3.7%; $p < 0.001$). Proportion of patients undergoing CPB did not differ between the groups with and without AKI (91% vs. 84.6%; $p = 0.117$), but 50.6% of the cases with AKI were on CPB for more than 120 min vs. 10.8% without AKI ($p < 0.001$) (Table 1). Fig. 2 shows that there is a tendency to develop a more severe type of AKI among the patients with a longer CPB time. This difference was more notorious between the patients with AKI stage 3 compared to patients without AKI and stages 1 and 2.

The multivariable logistic regression model identified age, RACHS score and CPB time as risk factors for AKI development. Neonates and children younger than two years of age had the highest cumulative risk of post-operative AKI (Table 2). The patients with RACHS category 3 had 3.74-fold the odds of developing AKI than those with RACHS category 1. Although, approximately half of the patients with RACHS category 4 to 6 developed AKI after cardiac intervention, evidence was insufficient to support differences between high-risk and low-risk procedures ($p = 0.49$) (Table 2).

CPB time was higher among the patients that developed AKI. 50% of patients with prolonged CPB time ($>120 \text{ min}$) developed AKI postoperatively. The patients undergoing procedures with a CPB time between 121 and 180 min were 7 times more likely to develop AKI than those who underwent a CPB with a duration of $<60 \text{ min}$ ($p < 0.001$). The odds increased 10.9-fold in patients with a CPB time of $>180 \text{ min}$ ($p < 0.001$) (Table 2).

AKI associated outcomes

Children with AKI had increased time on MV. The median number of days on MV was greater for patients with AKI than for patients without it (5 vs. 1 day, $p < 0.001$). In the adjusted model, we found that the odds of requiring MV for 2 days after surgery was 14.69-fold in children with AKI compared to patients without post-operative AKI (CI 6.6-32.67, $p < 0.001$, Table 2).

The length of ICU stay was 12 days for patients with AKI and 6 days for patients without AKI (Table 1), and the odds of having an ICU stay >7 days was 3.99-fold

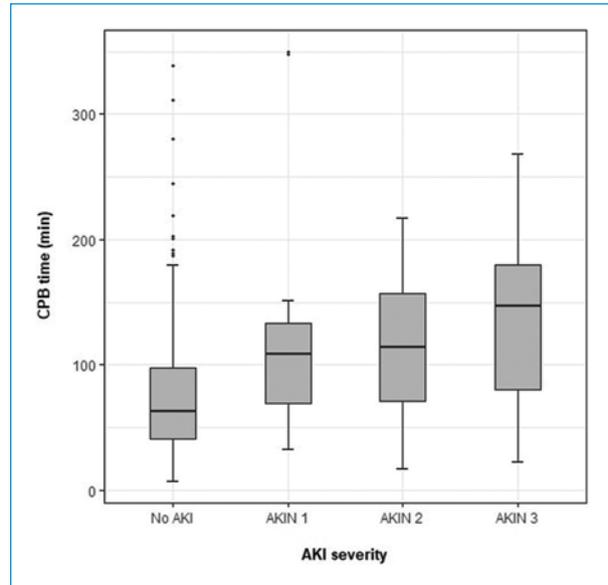
Table 1. Characteristics of the patients according to occurrence of AKI

Variables	AKI (n = 89)	No AKI (n = 396)	p value
Age, n (%)			
≤ 30 days	32 (35.9%)	52 (13.1%)	<0.001
> 30 days ≤ 2 years	39 (43.8%)	199 (50.2%)	
>2 years < 13 years	14 (15.7%)	122 (30.8%)	
≥13 years < 18 years	4 (4.5%)	23 (5.8%)	
Sex, n (%)			
Female	40 (44.9%)	188 (47.6%)	0.590
Male	49 (55.1%)	208 (52.5%)	
RACHS, n (%)			
Median (IQR)	3 (2-3)	2 (1-3)	<0.001
1	7 (7.9%)	114 (28.8)	
2	24 (26.9%)	173 (43.7)	
3	44 (49.4%)	93 (23.5%)	
4	10 (11.2%)	12 (3.0%)	
6	4 (4.5%)	4 (1.0)	
CPB, n (%)	81 (91.0%)	335 (84.6%)	0.117
CPB time, n (%)			
0-60 min	23 (25.8%)	225 (56.8%)	<0.001
61-120 min	21 (23.6%)	128 (32.3%)	
121-180 min	33 (37.1%)	33 (8.3%)	
>180 min	12 (13.5%)	10 (2.5%)	
Ischemic, n (%)	69 (77.5%)	264 (66.7%)	0.046
Ischemic time, n (%)			
0-60 min	42 (47.2%)	293 (73.9%)	<0.001
61-120 min	28 (31.5%)	88 (22.2%)	
121-180 min	16 (17.9%)	14 (3.5%)	
> 180 min	3 (3.4%)	1 (0.2%)	
DHCA, n (%)	10 (11.2%)	14 (3.5%)	0.002
MV duration, n (%)			
> 2 days	55 (63.9%)	43 (10.9%)	<0.001
Median (IQR)	5 (2-9)	1 (1-2)	
ICU length of stay			
> 7 days	60 (68.2%)	142 (35.9%)	<0.001
Median (IQR)	12 (4-21)	6 (4-9)	
Length of stay			
>7 days	70 (82.3%)	221 (56.5%)	<0.001
Median (IQR)	8 (6-17)	19 (10-33)	
Mortality, n (%)	40 (44.9%)	30 (7.6%)	<0.001

CPB: cardiopulmonary bypass; MV: mechanical ventilation; ICU: intensive care unit; DHCA: deep hypothermic circulatory arrest.

in children with AKI when compared to the ones without it (CI 1.83-8.71, $p < 0.001$, Table 2).

In-hospital, mortality was higher in patients who developed post-operative AKI (AKI: 44.9% (40/89) vs no AKI: 7.6% (30/396)), and increased gradually with the AKIN scale risk (Fig. 3). After model adjustment, the odds of death were 5.82-fold higher among patients with AKI (CI 2.24-15.1, $p < 0.001$) (Table 2).

**Figure 2.** Severity of AKI according to CPB time.

Discussion

The results of this study showed that the incidence of AKI after cardiac surgery using the AKIN definition was 18.3%, and morbidity and mortality increased with AKI severity. Neonates had higher risk of developing AKI when compared to older children.

The incidence of AKI using the AKIN scale was 18.3%, compared with 11% reported prior to AKI definitions¹. Later reports using the pRIFLE scale to define AKI reported 36%⁹ and 20%³. In a study comparing systems for identification of post-operative AKI in pediatric cardiac patients, the AKIN scale was more specific compared with the pRIFLE and KDIGO and detected mostly high-risk patients across all age groups¹⁰. Multiple studies have proven that the AKI scales allow for classification of AKI severity and also determines prognosis and mortality^{3,4,11}. The AKIN scale in the present study was able to classify the severity of AKI and it correlated with prognosis. Of note, for AKI staging we only used increasing creatinine since urine output could be influenced by the use of diuretics¹².

The incidence of AKI in our study was lower than estimates in previous studies⁵. This difference might be related to improvements in cardiac surgery techniques over the past decade. As reported in other studies, the AKI incidence decreased through the years of the program, from 23% in the first year to 11% in the third one, however the CPB duration has remained similar over the years^{13,14}. Adjustment in anesthesia protocols, the

Table 2. Risk factors and outcomes of acute kidney injury after cardiac surgery

Risk Factors			
Variables	Total (n = 485)		
	% (n) AKI	OR (CI 95%)	p value
Age, n (%)			
≤ 30 days	38.1% (32)	1	
> 30 days ≤ 2 years	16.4% (39)	0.36 (0.18-0.74)	0.005
> 2 years < 13 years	10.3% (14)	0.15 (0.06-0.36)	0.000
≥ 13 years < 18 years	14.8% (4)	0.16 (0.04-0.65)	0.010
RACHS			
1	5.8% (7)	1	
2	12.2% (24)	1.71 (0.67-4.34)	0.260
3	32.3% (44)	3.74 (1.48-9.40)	0.005
4,5,6	46.7% (14)	1.55 (0.43-5.54)	0.497
CPB time, min			
< 60	9.3% (23)	1	
61-120	14.1% (21)	1.55 (0.79-3.05)	0.203
121-180	50.0% (33)	6.98 (3.25-14.98)	<0.001
>180	54.5% (12)	10.87 (3.63-32.53)	<0.001
Outcomes			
Variables	Total (n = 485)		
	Crude OR [CI95%]	Adjusted OR [CI 95%]*	p value
MV duration			
> 2 days	14.44 [8.40; 24.84]	14.69 [6.60-32.67]	<0.001
PICU length of stay			
> 7 days	3.83 [2.34; 6.28]	3.99 [1.83;8.71]	<0.001
Length of stay			
> 7 days	3.59 [.98; 6.49]	2.81 [1.10;7.17]	<0.001
Mortality	9.96 [5.69; 17.42]	5.82 [2.24; 15.10]	<0.001

*Model adjusted for age, CPB time, RACHS scale.

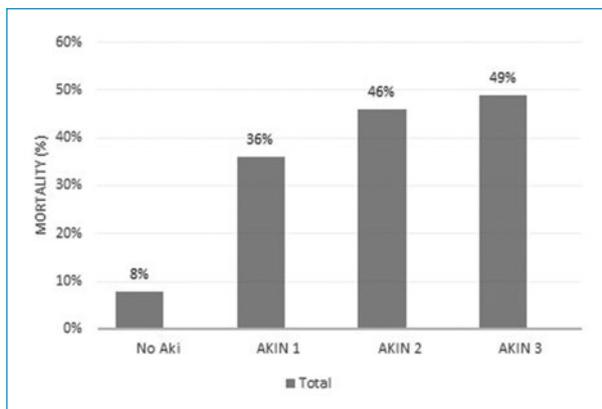


Figure 3. Mortality according to AKI severity.

use of pre-operative checklists, and recognition of high-risk patients are some of the changes that could explain this difference. Compared to other studies in Latin

America, AKI incidence in the present study was somewhat lower when compared to studies done in Brasil (25%)⁴ and Mexico (34%)⁶.

In our study, CPB time and younger age were the main factors in the development of AKI after cardiac surgery for congenital heart disease. The previous reports have shown that CPB is a risk factor for developing AKI^{3-5,11,13}. We found that CPB use, by itself, did not influence significantly the AKI risk (p 0.117), but time of CPB did, the longer the CBP time, the greater the risk of developing AKI and a higher AKIN stage.

Neonates were at higher risk of AKI, in this age group the incidence of AKI has previously been reported to be as high as 60.9% using the pRIFLE criteria¹⁵ and 64%¹⁶ and 62%⁵ using the AKIN score definition. The higher incidence of AKI in neonates can be explained

by body size, renal development related to gestational age, and birth weight.

The development of AKI increased mortality. There is a progressively higher mortality rate at each AKIN severity stage. Similar findings were reported by Alabbas et al.⁵ in a study of 76 neonates performed in Canada who developed AKI after cardiac surgery. In that study, the mortality rate was 14% compared with 4% in neonates without AKI; increments in mortality rate were found in the AKIN 3 score.

The recent studies have shown that differences in mortality rate can extend beyond the immediate post-operative period in patients with AKI, especially in those with stage AKIN 3 or pRIFLE failure stage¹⁷. In a study of 418 patients with AKI after cardiac surgery, 22% died during the 2-year follow-up period¹⁸. The TRIBE-AKI study¹⁹ found that in 131 children who had AKI after cardiac surgery, 17% had hypertension, 8% had microalbuminuria, and 14% had a glomerular filtration rate less than 90 mL/min/1.73 m² at 5-year follow-up. These data emphasize the importance of long-term follow-up of renal function and blood pressure in patients with AKI after cardiac surgery.

Knowing the risk factors for post-surgical AKI may contribute to take preventive measures such as placement of peritoneal catheter during surgery in patients with prolonged CPB time and higher RACHS, in fact this has showed to improve early management of AKI²⁰.

Among the limitations of this study, it was retrospective with the subsequent problems of insufficient data in the medical registries. It was a single center study with high proportion of neonates who are the ones with higher risk for AKI. Multicenter studies with a longer follow-up would be necessary to evaluate more the long term outcomes of these patients

AKI definitions have improved the diagnosis and treatment of AKI after cardiac surgery. New biomarkers, such as neutrophil gelatinase-associated lipocalin, kidney injury molecule 1, and cystatin C, have been investigated and soon will guide the early detection and severity of AKI after cardiac surgery^{21,22}. Serum cystatin C concentration has been shown to predict AKI as early as 8 hours after CPB²³. Earlier recognition and intervention of AKI can improve management and prognosis. Future studies using these biomarkers will help to guide earlier clinical interventions in the management of AKI.

Conclusions

AKI is a frequent complication after cardiac surgery. Risk factors for AKI are younger age, higher RACHS

score, and time of CPB greater than 120 min. AKI increases mortality, days on MV, and ICU and total hospital stay. In the present study, the AKIN scale allowed us to classify the severity of AKI and it correlated with prognosis after cardiac surgery.

Funding

The authors declare they do not receive external funding.

Conflicts of interest

The authors do not have conflicts of interest.

Ethical disclosures

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

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

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

References

1. Skippen PW, Krahn GE. Acute renal failure in children undergoing cardiopulmonary bypass. *Crit Care Resusc.* 2005;7:286-91.
2. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:19-32.
3. Gil-Ruiz Gil-Esparza MA, Alcaraz Romero AJ, Romero Otero A, Gil Villanueva N, Sanavia Moran E, de la Blanca AR, et al. Prognostic relevance of early AKI according to pRIFLE criteria in children undergoing cardiac surgery. *Pediatr Nephrol.* 2014;29:1265-72.
4. Dos Santos MG, Carvalho PR. Acute kidney injury according to pediatric RIFLE criteria is associated with negative outcomes after heart surgery in children. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:1307-14.
5. Alabbas A, Campbell A, Skippen P, Human D, Matsell D, Mammen C. Epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury in neonates: a retrospective study. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:1127-34.
6. Reyes-Flandes EN, Herrera-Landero A, Bobadilla-González P, Núñez-Enríquez JC. Factores de riesgo asociados a insuficiencia renal aguda postoperatoria en pacientes pediátricos intervenidos de cirugía cardíaca que requirieron de circulación extracorpórea. *Rev Chil Pediatr.* 2017;88:209-15.
7. Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, Spray TL, Moller JH, Iezzoni LI. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123:110-8.
8. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11:R31.
9. Zappitelli M, Bernier PL, Saczkowski RS, Tchervenkov CI, Gottesman R, Dancea A, et al. A small post-operative rise in serum creatinine predicts acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery. *Kidney Int.* 2009;76:885-92.
10. Lex DJ, Toth R, Cserep Z, Alexander SI, Breuer T, Sapi E, et al. A comparison of the systems for the identification of postoperative acute kidney injury in pediatric cardiac patients. *Ann Thorac Surg.* 2014;97:202-10.
11. Li S, Krawczeski CD, Zappitelli M, Devarajan P, Thiessen-Philbrook H, Coca SG, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2011;39:1493-9.

12. Yuan SM. Acute kidney injury after pediatric cardiac surgery. *Pediatr Neonatol.* 2019;60:3-11.
13. Pedersen K, Povlsen J, Christensen S, Pedersen J, Hjortholm K, Larsen S, et al. Risk factors for acute renal failure requiring dialysis after surgery for congenital heart disease in children. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51:1344-9.
14. Kramer RS, Herron CR, Groom RC, Brown JR. Acute kidney injury subsequent to cardiac surgery. *J Extra Corporeal Technol.* 2015;47:16-28.
15. Aydin SI, Seiden HS, Blafox AD, Parnell VA, Choudhury T, Punnoose A, et al. Acute kidney injury after surgery for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg.* 2012;94:1589-95.
16. Morgan CJ, Zappitelli M, Robertson CM, Alton GY, Sauve RS, Joffe AR, et al. Risk factors for and outcomes of acute kidney injury in neonates undergoing complex cardiac surgery. *J Pediatr.* 2013;162:120-7.e1.
17. Watkins S, Williamson K, Davidson M, Donahue B. Long-term mortality associated with acute kidney injury in children following congenital cardiac surgery. *Pediatr Anesth.* 2014;24:919-26.
18. Hirano D, Ito A, Yamada A, Kakegawa D, Miwa S, Umeda C, et al. Independent risk factors and 2-year outcomes of acute kidney injury after surgery for congenital heart disease. *Am J Nephrol.* 2017;46:204-9.
19. Greenberg JH, Zappitelli M, Devarajan P, Thiessen-Philbrook HR, Krawczeski C, Li S, et al. Kidney outcomes 5 years after pediatric cardiac surgery: the TRIBE-AKI study. *JAMA Pediatr.* 2016;170:1071-8.
20. Alkan T, Akcevin A, Turkoglu H, Paker T, Sasmazel A, Bayer V, et al. Postoperative prophylactic peritoneal dialysis in neonates and infants after complex congenital cardiac surgery. *ASAIO J.* 2006;52:693-7.
21. Toda Y, Sugimoto K. AKI after pediatric cardiac surgery for congenital heart diseases-recent developments in diagnostic criteria and early diagnosis by biomarkers. *J Intensive Care.* 2017;5:49.
22. Jefferies JL, Devarajan P. Early detection of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery. *Prog Pediatr Cardiol.* 2016;4:19-6.
23. Hassinger AB, Backer CL, Lane JC, Haymond S, Wang D, Wald EL. Predictive power of serum cystatin C to detect acute kidney injury and pediatric-modified RIFLE class in children undergoing cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13:435-40.

Miocinas: su rol en la obesidad y en las enfermedades cardiometabólicas

Myokines: their role in obesity and cardiometabolic diseases

Jorge Palacio-Uribe¹, Carolina Ocampo-Salgado², Pedro Sánchez¹,
Juan P. Polanco¹, Laura Lopera-Mejía³ y Mauricio Duque-Ramírez^{3*}

¹Departamento de Obesidad, Dismetabolismo y Deporte, Clínica Las Américas; ²Departamento de Investigación, Servicios en Salud IPS Suramericana; ³Departamento de Cardiología, CES Cardiología, Clínica CES, Medellín, Colombia

Resumen

Introducción: La obesidad es uno de los principales problemas de salud pública en el mundo. Se considera detonante de múltiples enfermedades cardiometabólicas, como el infarto agudo de miocardio, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo 2 y el accidente isquémico cerebral. Es interesante conocer diversos factores fisiopatológicos que no dependen solo de la adiposidad, sino también de la masa muscular. Al entender que el músculo como órgano endocrino corresponde al 40% del peso corporal, las miocinas, como sustancias propias de este órgano liberadas desde la contracción, cobran importancia por su efecto antiinflamatorio y cardioprotector, y suponen un esfuerzo mayor para, a partir de su comprensión, realizar una prescripción adecuada del ejercicio. **Objetivo:** Estudiar las funciones de las miocinas como sustancias reguladoras de diversos procesos metabólicos, fundamentales en la homeostasis corporal. **Método:** Se hizo una revisión de tema, resultado de la revisión crítica de la literatura disponible sobre las miocinas, sus funciones y los efectos de la actividad física y el ejercicio en su liberación y acción. **Conclusiones:** El estudio de las miocinas viene en aumento y cobra relevancia clínica. Los efectos antiinflamatorios y cardioprotectores de las miocinas dependen del tipo de entrenamiento y de las cargas aplicadas al músculo una vez ha sido sometido a diferentes tipos de estímulo (aeróbico/anaeróbico, fuerza). Por tanto, la prescripción correcta del ejercicio es crucial en la modulación de estos mediadores: la optimización de su efecto, el acondicionamiento físico y el mantenimiento del peso adecuado.

Palabras clave: Enfermedad cardiovascular. Hormonas. Miocinas. Obesidad.

Abstract

Introduction: Obesity is one of the main public health problems worldwide being considered as a trigger for multiple cardio-metabolic diseases such as acute myocardial infarction, high blood pressure, type 2 diabetes mellitus, cerebral ischemic accident among others. For this reason, it is of interest to know the various pathophysiological factors which depend not only on adiposity but also on muscle mass. Taking into account that the muscle as an endocrine organ corresponds to 40 % of the body weight, the importance that myokines charge as substances of this organ with an anti-inflammatory and cardioprotective character and which are released from muscle contraction is an additional study to perform an adequate Prescription of the exercise. **Objective:** To study the functions of myokines as regulatory substances in various metabolic processes,

Correspondencia:

*Mauricio Duque-Ramírez
E-mail: mduquer@ces.edu.co

Fecha de recepción: 06-07-2020
Fecha de aceptación: 19-08-2020
DOI: 10.24875/RCCAR.M22000121

Disponible en internet: 22-02-2022
Rev Colomb Cardiol. 2022;29(1):77-84
www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2020 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

being essential in body homeostasis. Method: It is presented a topic review article, the result of a critical review of the available literature on myokines, their functions and the effects of physical activity and exercise on their release and action. Conclusions: that the study of myokines is increasing and is becoming more important clinical. The anti-inflammatory and cardioprotective effects of myokines depend on the type of training and loads applied to the muscle once subjected to different types of stimulation (aerobic/anaerobic, strength). Therefore, the proper prescription of exercise becomes crucial in the physical conditioning and in the maintenance of the appropriate weight.

Keywords: Cardiovascular disease. Hormones. Myokines. Obesity.

Introducción

El sobrepeso y la obesidad se han convertido en un verdadero problema de salud pública, al punto de considerarse como la pandemia del siglo xxi¹. Esta condición, que tiene sus cimientos desde la resistencia a la insulina, es protagonista de múltiples enfermedades potencialmente prevenibles, que tienen como causa común el daño endotelial; entre estas, las más comunes son la diabetes *mellitus* tipo 2, la hipertensión arterial y el infarto agudo de miocardio, entre otras².

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2018 había más de 1900 millones de adultos (18 o más años) con sobrepeso, de los cuales más de 650 millones eran obesos, lo que equivale al 39% con sobrepeso y al 13% con obesidad en la población general³.

En Colombia, y según datos de la encuesta ENSIN 2015, la cual está orientada a estudiar los comportamientos alimentarios y del estilo de vida de los colombianos, se encontró que uno de cada tres jóvenes y adultos presenta sobrepeso (37.7%), mientras que uno de cada cinco es obeso (18.7%), y es más frecuente en población femenina (22.4%) que en población masculina (14.4%)⁴. Curiosamente, a pesar de la caracterización obtenida, la encuesta muestra que uno de cada dos adultos cumple con la recomendación de 150 minutos semanales de actividad física moderada o 75 minutos semanales de actividad vigorosa o fuerte, como recomienda la OMS. Estos datos evidencian la necesidad de fomentar políticas basadas en la promoción de cambios en los hábitos del estilo de vida saludable, partiendo de la buena alimentación y la práctica adecuada de actividad física^{3,4}.

El tejido adiposo debe reconocerse como órgano endocrino, capaz de generar disfunción metabólica. La alteración del metabolismo inicia por un proceso inflamatorio crónico leve generado por hipertrofia del adipocito, con posterior lipotoxicidad y desbordamiento de ácidos grasos libres al torrente sanguíneo para su posterior depósito ectópico en órganos vitales, lo cual

contribuye al hallazgo más importante, que es la resistencia insulínica. Esta última se explica porque los principales órganos que deben responder a la insulina, como el hígado, la grasa y el músculo, fallan y no pueden absorber la glucosa de la sangre fácilmente, lo que hace que el páncreas secrete más insulina para ayudar a mantener la glucosa entre las células.

Sabiendo que el músculo corresponde al 40% del peso corporal, es fácil entender por qué no solo el tejido adiposo tiene un papel central en la fisiopatología de la obesidad y el sobrepeso, sino que los efectos directos del ejercicio, y por ende del músculo, como el aumento de la oxidación del tejido graso o de la actividad antiinflamatoria, la conversión a tejido graso pardo y el incremento de la sensibilidad a la insulina, tienen un rol destacado en el entendimiento y el manejo de los pacientes con alteración metabólica^{5,6}.

Las miocinas (citocinas de origen muscular) son péptidos clave que median los efectos anteriormente mencionados en respuesta al ejercicio; su función autocrina, paracrina y endocrina las hacen los agentes responsables de la comunicación intercelular, que induce la activación de receptores específicos de membrana, funciones de proliferación, regeneración y diferenciación celular, así como efectos quimiotácticos, inducción de la producción de factores de crecimiento y modulación de la secreción de inmunoglobulinas^{2,5,6}.

En cuanto al músculo se refiere, se producen aproximadamente 600 clases de citocinas que, al ser liberadas por el miocito, interactúan con células inmunitarias, endoteliales, fibroblastos, osteocitos, hepatocitos y adipocitos^{5,6}, con propiedades tanto proinflamatorias como antiinflamatorias. Esta liberación, que se ha descrito en el momento de la contracción muscular, se estimula luego de 30 minutos del inicio de ejercicio^{5,6}.

Expuesto lo anterior, es importante estudiar qué clase de ejercicio tendría el mejor efecto para la producción de miocinas de tipo antiinflamatorio, para así lograr su máximo provecho en los diferentes tipos de entrenamiento.

Método

Se realizó una revisión no sistemática de la literatura en diferentes bases de datos, como PubMed, Google Scholar, Clinical Key y SciELO, entre otras, utilizando las palabras clave en términos planos y términos MeSH.

Resultados

A criterio de los autores, se incluyeron 35 referencias bibliográficas y se encontraron múltiples recursos con textos completos, entre los cuales se tomaron de manera preferente las revisiones sistemáticas y las revisiones de tema; sin embargo, se incluyen algunos ensayos clínicos, estudios observacionales y modelos animales. Finalmente, se incluyen dentro de las referencias bibliográficas 16 revisiones sistemáticas, 11 ensayos clínicos, 3 modelos animales, 3 estudios observacionales de corte transversal, 2 estudios observacionales de cohortes y 1 de casos y controles, publicados entre los años 1998 y 2019.

Las miocinas

El músculo esquelético es un órgano importante y su contracción produce y libera una variedad de miocinas⁷. Existen más de 660 miocinas reconocidas con efectos antiinflamatorios. Se mencionan algunas de las miocinas más estudiadas y su rol en el control y la prevención de enfermedades crónicas no transmisibles y de riesgo cardiovascular, dentro de las cuales se destacan las interleucinas (IL) 6 y 15, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*), la folistatina, la irisina y la apelina, en los estudios realizados en el contexto de rehabilitación cardíaca y prevención secundaria⁸⁻¹¹.

FACTOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DEL CEREBRO

Es una proteína inducida por contracción muscular, que mejora la oxidación lipídica por activación de AMPK. El ejercicio aumenta la expresión de ARNm y la expresión proteica en el hipocampo, por lo cual se ha involucrado en la diferenciación, la plasticidad y la supervivencia neuronal, con mejoría de las funciones cognitivas, como la memoria y el aprendizaje, y estimula el uso de ácidos grasos como fuente energética¹².

FOLISTATINA-1

La folistatina-1 (FSTL-1), también llamada osteonectina, tiene un efecto inhibitorio de la activina, la miostatina y la proteína morfogenética del hueso (BMP, *bone morphogenetic protein*), que limitan el crecimiento de la proteína muscular, lo cual lleva a que el músculo pueda tener una buena regeneración (hipertrofia)¹³.

Los organismos que estén bajo estrés, incluyendo el estrés oxidativo, con deficiencia nutricional o hipoxia, entre otros, tienen una capacidad celular de respuesta para mantener una homeostasis; a pesar de estar bajo esta situación y en este equilibrio desempeña un papel principal la folistatina¹⁴.

IRISINA

Es codificada por el gen FDNCs, que es un coactivador del PPAR γ , y está altamente expresada en el músculo esquelético y el tejido adiposo. Se secreta durante la contracción muscular y se relaciona con el aumento del gasto energético, por su capacidad de transformar el tejido adiposo blanco en pardo y por aumentar los niveles de la proteína no acopladora 1 (UPC1)¹⁵⁻¹⁷. Además, aumenta la biogénesis mitocondrial y el metabolismo oxidativo¹⁵. También se ha encontrado un efecto en el miocardio, que lo protege contra isquemia y daño cardíaco, mejora la función ventricular posisquemia, aumenta el flujo coronario, disminuye el área de infarto, minimiza la caspasa 3 y la anexina V, e incrementa la fosforilación 38 y SUP-1 en el miocardio isquémico¹⁶.

INTERLEUCINA 6

Pertenece a la superfamilia que usa el receptor de transducción gp130¹⁷. La IL-6 es una citocina pleiotrópica innata, producida por el hepatocito, las células T, los macrófagos y las células del músculo estriado y liso, que regula la respuesta de la inflamación aguda y de la hematopoyesis¹⁸, con un efecto antiinflamatorio mediado por la activación de STAT3¹⁹.

Desempeña un papel fundamental en el metabolismo de la glucosa, incrementa su síntesis hepática durante la actividad física y genera, además, un aumento de la lipólisis^{19,20}.

INTERLEUCINA 15

Es sintetizada en el músculo esquelético. Se ha demostrado su efecto anabólico y desempeña un papel

crucial en el metabolismo lipídico²¹. Es importante en el crecimiento y la diferenciación de los linfocitos B y T, las células *natural killer*, los macrófagos y los monocitos²². Estimula la formación de proteína muscular y la síntesis de fibra muscular, y disminuye la degradación proteica²³.

APELINA

Es un péptido vasoactivo de reciente descubrimiento, que ha demostrado ser un ligando endógeno del receptor APJ²⁴. La apelina y el receptor APJ fueron encontrados en el sistema nervioso central y en varios órganos periféricos. Entre estos órganos está el sistema cardiovascular, en el que este péptido está presente tanto en el corazón (cardiomiocito) como en el endotelio, y tiene un papel clave en la regulación del tono vascular y la función cardiovascular^{24,25}. También se ha encontrado que es secretada por el adipocito y se la ha considerado como una adipocina. Con esto se ha abierto un gran campo de investigación entre la apelina y los trastornos metabólicos^{24,25}.

Efecto metabólico de las miocinas

En el metabolismo de la glucosa, el músculo es responsable del 85% de su captación por los transportadores sensibles a la insulina GLUT-4. En la persona sedentaria aumenta la grasa corporal y visceral, con lo cual se incrementan los niveles de adipocinas proinflamatorias que, desde el punto de vista endocrinológico, generan la resistencia a la insulina, donde participa de manera protagónica la desensibilización de los receptores GLUT-4 a su efecto. La alteración de la sensibilidad a la insulina incrementa la producción de glucosa hepática, disminuye el almacenamiento de glucosa muscular y promueve la acumulación de lípidos en órganos dependientes de insulina, como el músculo, el hígado y el tejido adiposo⁹⁻¹¹.

Al retomarse la actividad física, las miocinas producidas con el ejercicio contrarrestan el efecto proinflamatorio de las adipocinas, restaurando la sensibilidad de los receptores GLUT-4 a la estimulación por parte de la insulina y reactivando el metabolismo muscular de la glucosa. El mejoramiento del metabolismo de la glucosa por efecto de las miocinas y su rol antiinflamatorio ha demostrado, además, generar beneficios en el corazón y en otros órganos⁹⁻¹¹.

Este efecto antiinflamatorio se ha encontrado en la mayoría de las miocinas producidas en el músculo y

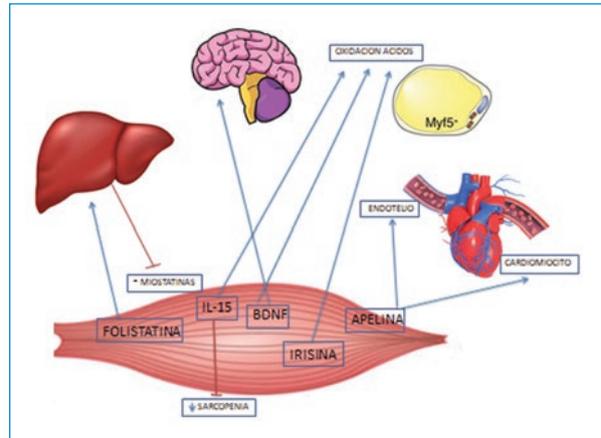


Figura 1. Resumen gráfico de la acción de las miocinas.

en algunas hepatocinas producidas en el hígado, en las cuales se ha estudiado su efecto benéfico cardiovascular en personas físicamente activas^{9,10}.

Por el contrario, las personas sedentarias tienen un incremento en la adiposidad que lleva a sobrepeso-obesidad, lo que, a su vez, incrementa las adipocinas proinflamatorias que llevan a desarrollar enfermedades crónicas cardiometabólicas, como la diabetes *mellitus* tipo 2, la hipertensión arterial, la dislipidemia y la enfermedad coronaria⁹⁻¹¹.

Las miocinas estimulan el crecimiento muscular y habilitan la comunicación con otros órganos, como el tejido adiposo, el hígado y el páncreas^{2,5}. También se ha descrito que protegen contra el desarrollo de varias enfermedades, además de las ya mencionadas, y se ha estudiado que previenen el desarrollo de cáncer de mama en la mujer, de cáncer de colon en el hombre y de demencia⁶.

Una vez secretadas las miocinas durante la contracción muscular, se lleva a cabo su actividad, que es autocrina, paracrina y endocrina, todo esto en diferentes vías y órganos lejanos del sitio de producción, que es el músculo. Estos órganos son, entre otros, la grasa visceral, el hueso, el hígado y el sistema nervioso central^{5,6} (Fig. 1).

Actividad física, ejercicio y liberación de miocinas

En los últimos años se ha incrementado el estudio del ejercicio de fortalecimiento como pilar fundamental de producción de miocinas. Cargas constantes de ejercicio de fuerza bien prescrito se han introducido en los programas de rehabilitación cardíaca y metabólica.

Este cambio revolucionario se ha dado porque durante largo tiempo el ejercicio de tipo aeróbico era lo más recomendado en los pacientes con enfermedad cardiovascular^{2,6}.

El ejercicio en circuitos ha demostrado ser efectivo en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular, así como en la reducción de la tasa de muerte e inhabilidad. También ha demostrado que reduce la grasa abdominal y el peso^{2,6}, y mejora la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina^{2,7}.

FACTOR NEUROTRÓPICO DERIVADO DEL CEREBRO

En un programa de ejercicio consistente en cambios del estilo de vida se encontró un aumento en el volumen del hipocampo de un 12% y un 16% en pacientes sanos frente a esquizofrénicos, respectivamente; además, se evidenció una mejoría en los procesos cognitivos y de la memoria. También se ha documentado que niveles bajos de BDNF predisponen a enfermedades como Alzheimer, Parkinson, Huntington y depresión mayor^{12,26}.

La producción de esta miocina se altera con la obesidad, la diabetes *mellitus* tipo 2 y en el adulto mayor¹².

FOLISTATINA-1

Los pacientes que se sometieron a trabajos de alta intensidad con cicloergómetro tuvieron un aumento importante en los niveles de FSTL-1²⁷. Estos valores altos de FSTL-1 demostraron ser protectores en la enfermedad cardiovascular por una disminución de la disfunción endotelial^{13,27}.

IRISINA

Altas concentraciones plasmáticas de irisina llevan a un mejoramiento marcado de la tolerancia a la glucosa y a una disminución del peso corporal. Estos dos resultados se dan porque el aumento en los niveles de irisina induce el cambio del tejido adiposo blanco por pardo, que lleva a un incremento del gasto energético y favorece la utilización de esa grasa parda como fuente energética durante el ejercicio. Queda un largo camino de estudio para la utilización de esta proteína como tratamiento preventivo para el desarrollo de enfermedades asociadas al aumento de peso por incremento en la adiposidad^{14,28}.

INTERLEUCINA 6

Otra de sus funciones es estimular el cortisol y la lipólisis. Se detecta después de una carga de ejercicio, como el trote, a un 75% del $VO_{2\text{máx}}$ ²⁹. El pico máximo de IL-6 se da al terminar el ejercicio o poco después de este; la duración del ejercicio y la intensidad son factores importantes en la aparición de la IL-6²⁹⁻³¹. La producción de IL-6 se genera más con la utilización de grandes grupos musculares²⁹⁻³¹.

INTERLEUCINA 15

En un estudio reciente, en población adulta mayor de 65 años, se encontró una relación directa entre la disminución de IL-15 y la sarcopenia; por primera vez se documentaron bajos niveles de IL-15 sérica en pacientes con sarcopenia, establecida por bioimpedanciometría eléctrica y dinamometría³².

Por otra parte, se ha descrito un aumento de los valores de ARNm muscular para IL-15 luego de un ejercicio agudo³³, con incremento de los niveles proteicos musculares luego de entrenamiento³³, así como concentraciones mayores en el líquido intersticial³⁴.

APELINA

Se han documentado niveles elevados de ARNm muscular²⁴. En 12 semanas de entrenamiento aeróbico se logró demostrar una mejoría significativa en el perfil metabólico y la capacidad cardiorrespiratoria en pacientes con sobrepeso y con diabetes *mellitus* tipo 2. Además, se demostraron, de manera concluyente, los efectos positivos del entrenamiento físico sobre las concentraciones séricas de las nuevas adipocinas, apelina y grelina. Los últimos resultados parecen estar mediados por los efectos sensibilizadores a la insulina del ejercicio, esbozando un nuevo mecanismo ateroprotector^{35,36} (Tabla 1).

Discusión

En las últimas décadas se ha sugerido el entrenamiento físico como una estrategia preventiva y terapéutica para controlar y tratar varias enfermedades crónicas no transmisibles, incluidas la diabetes *mellitus* tipo 2, la hipertensión arterial, las enfermedades cardíacas, la obesidad y la sarcopenia. Se sabe que el ejercicio físico mejora la salud metabólica a través de adaptaciones a varios tejidos, incluidos el músculo esquelético y el tejido adiposo.

Tabla 1. Resumen de las principales funciones estudiadas de las miocinas

Miocinas	Origen	Estado en ejercicio	Efectos
IL-6	<ul style="list-style-type: none"> – Hepatocitos – Células T – Macrófagos – Músculo estriado y liso – Músculo estriado esquelético y liso 	Es una de las miocinas que presenta los cambios más notorios en plasma durante el ejercicio, aumentando su concentración entre 2 y 100 veces su nivel basal	<ul style="list-style-type: none"> – Responsable de la anorexia inducida por ejercicio – Aumenta la lipólisis – Aumenta la síntesis de glucosa
IL-15	<ul style="list-style-type: none"> – Músculo estriado esquelético 	Estimulada especialmente por el ejercicio de fuerza o resistencia	<ul style="list-style-type: none"> – Inhibe la degradación proteica muscular – Aumenta la lipólisis – Disminuye la absorción de grasas a nivel del intestino delgado – Disminuye la lipogénesis hepática – Estimula la angiogénesis
BDNF	<ul style="list-style-type: none"> – Músculo estriado esquelético 	Estimulado especialmente por el ejercicio de fuerza y aeróbico	<ul style="list-style-type: none"> – Mejora la plasticidad neuronal – Mejora las funciones cognitivas – Aumenta la sobrevivencia neuronal
FSTL-1	<ul style="list-style-type: none"> – Músculo estriado esquelético 	Estimulada especialmente por el ejercicio de fuerza y aeróbico	<ul style="list-style-type: none"> – Disminuye la disfunción endotelial – Factor protector para enfermedad cardiovascular – Estimula la hipertrofia muscular
Irisina	<ul style="list-style-type: none"> – Músculo estriado esquelético – Adipocito 	Estimulada especialmente por el ejercicio de fuerza y aeróbico	<ul style="list-style-type: none"> – Mejora el metabolismo de la glucosa – Promueve la disminución de peso a expensas de la pérdida de grasa – Estimula el cambio de grasa blanca a parda – Aumenta la termogénesis y el gasto energético – Factor cardioprotector
Apelina	<ul style="list-style-type: none"> – Músculo liso – Adipocito 	El ejercicio aeróbico estimula su producción a nivel cardiaco	<ul style="list-style-type: none"> – Factor ateroprotector – Regula el tono vascular y la función cardiovascular

El músculo esquelético es el órgano principal que contribuye al metabolismo corporal. La identificación de mioquinas inducidas por el ejercicio establece un nuevo paradigma en la biología del ejercicio, que ayuda a la homeostasis metabólica. La producción de las miocinas por el músculo crea un acoplamiento entre este y otros órganos, como el tejido adiposo, el hueso, el hígado, el riñón y el cerebro, que limita la expresión de sustancias inflamatorias en unos tejidos y estimula su biosíntesis en otros.

Dada la gran diferencia entre los tipos de ejercicio y las respuestas metabólica y molecular, las miocinas que son sensibles al ejercicio podrían servir como biomarcadores pronósticos, que reflejan la mejoría del metabolismo corporal. En el futuro, los perfiles de expresión de las miocinas identificadas podría proporcionar medios para coordinar programas individualizados de ejercicio y como parte del tratamiento de las enfermedades metabólicas.

Mejorar la comprensión del efecto que tienen diferentes tipos de entrenamiento (aeróbico vs. fortalecimiento, intensidad, duración, etc.) en la inducción de estas sustancias para optimizar así su potencial

beneficio en el control de enfermedades crónicas no transmisibles, su efecto antiinflamatorio y cardioprotector, permitirá tener una base más sólida al momento de realizar la prescripción individualizada del ejercicio, así como durante el seguimiento de la respuesta a los planes terapéuticos propuestos, complementada con mediciones antropométricas y bioquímicas.

Es esperanzador saber que, en el mediano plazo, la correlación clínica de estas moléculas con la fisiopatología de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento (uso de las miocinas como biomarcadores, factores diagnósticos y pronósticos) permitirá una mayor utilidad clínica, incluso desde el planteamiento de nuevas hipótesis a partir de las cuales se puedan explorar opciones terapéuticas con estas dianas farmacéuticas, con beneficios como la inducción de grasa parda y la activación de la termogénesis, entre otros. Las miocinas se seguirán estudiando hasta conseguir validar su utilidad para el tratamiento de enfermedades metabólicas, razón por la cual la puerta sigue abierta para profundizar aún más en su comprensión, de alta importancia en el futuro de la medicina.

Conclusiones

Las miocinas han proporcionado una nueva base para comprender los mecanismos moleculares y los efectos beneficiosos del entrenamiento físico sobre la reducción de las tasas de morbilidad y mortalidad en las enfermedades cardiometabólicas. Estas desempeñan un papel importante en la disminución de procesos inflamatorios producidos por las citocinas que se generan en el tejido adiposo.

Los cambios en los estilos de vida siempre han sido importantes para mejorar la salud; sin embargo, cada vez es más claro, desde la fisiología y la bioquímica, el sustento y las bases moleculares del beneficio del ejercicio en la salud, la modulación de enfermedades metabólicas y cardiovasculares, y por ende del papel que desempeña el músculo en la homeostasis corporal. La generación de conocimiento en este campo permite dilucidar, por ejemplo, la importancia de proteínas como la follistatina en el restablecimiento de procesos celulares en personas con alta carga de estrés, que previene la degeneración celular y su potencial impacto en la oncogénesis, así como el impacto de la irisina en la inducción del perfil antiinflamatorio de otras interleucinas y su rol modulador del metabolismo de los lípidos y la glucosa, entre otros.

El papel de cada una de estas miocinas será una herramienta clave en el control de la enfermedad cardiovascular, haciendo objetivo y cuantificable el impacto de la actividad física y el ejercicio, así como un reto para la ciencia y arte de su prescripción.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

- Meldrum DR, Morris MA, Gambone JC. Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions-but do we have the will. *Fertil Steril*. 2017;107:833-9.
- Hoffmann C, Weigert C. Skeletal muscle as an endocrine organ: the role of myokines in exercise adaptations. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017;7:1-7.
- World Health Organization. Obesity and overweight, key facts. New York: WHO; 16 February 2018. (Consultado 16-02-2018.) Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Minsalud. Encuesta Nacional de Situación Nutricional. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2015. (Consultado 12-12-2019.) Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/epidemiologia/Paginas/encuesta-nacional-de-situacion-nutricional-ensin.aspx>.
- Pedersen BK. Physical activity and muscle-brain crosstalk. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15:383-92.
- Di Raimondo D, Musiari G, Miceli G, Arnao V, Pinto A. Preventive and therapeutic role of muscle contraction against chronic disease. *Curr Pharm Des*. 2016;22:4686-99.
- Brant C, Pedersen BK. The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic disease. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:520258.
- Peake JM, Della Gatta P, Susuky K, Nieman D. Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: regulatory mechanism and exercise effects. *Exerc Immunol Rev*. 2015;21:8-25.
- Di Raimondo D, Miceli G, Musiari G, Tuttolomondo A, Pinto A. New insights about the putative role of myokines in the context of cardiac rehabilitation and secondary cardiovascular prevention. *Ann Transl Med*. 2017;5:300.
- Pedersen BK. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest*. 2017;47:600-11.
- Brant C, Nielsen AR, Fischer CP, Hansen J, Pedersen BK, Plomgaard P. Plasma and muscle myostatin in relation to type 2 diabetes. *PLoS One*. 2012;7:e37236.
- Krabbe KS, Mortensen EL, Avlund K, Pedersen AN, Pedersen BK, Jørgensen T, et al. Brain derived neurotrophic factor predicts mortality risk in older women. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:1447-52.
- Lara-Pezzi E, Felkin LE, Birks EJ, Sarathchandra P, Panse KD, George R, et al. Expression of follistatin-related genes is altered in heart failure. *Endocrinology*. 2008;149:5822-7.
- Zhang L, Liu K, Han B, Xu Z, Gao X. The emerging role of follistatin under stresses and its implications in diseases. *Gene*. 2018;639:111-6.
- Swick AG, Orena S, O'Connor A. Irisin levels correlate with energy expenditure in a subgroup of humans with energy expenditure greater than predicted by fat free mass. *Metabolism*. 2013;62:1070-3.
- Wang H, Zhao YT, Zhang S, Dubielecka PM, Du J, Yano N, et al. Irisin plays a pivotal role to protect the heart against ischemia and reperfusion injury. *J Cell Physiol*. 2017;232:3775-85.
- Taguchi Y, Yamamoto M, Yamate T, Lin SC, Mocharja H, DeTogni P, et al. Interleukin-6-type cytokines stimulate mesenchymal progenitor differentiation toward the osteoblastic lineage. *Proc Assoc Am Physicians*. 1998;110:559-74.
- Murakami M, Kamimura D, Hirano T. Pleiotropy and specificity: insights from the interleukin 6 family of cytokines. *Immunity*. 2019;50:812-31.
- Kern L, Mittenbühler M, Vesting A, Ostermann A, Wunderlich C, Wunderlich F. Obesity-induced TNF α and IL-6 signaling: the missing link between obesity and inflammation-driven liver and colorectal cancers. *Cancers*. 2019;11:1-21.
- Fontes JA, Rose NR, Cihakova D. The varying faces of IL-6: from cardiac protection to cardiac failure. *Cytokine*. 2015;74:62-8.
- Quinn LS, Anderson BG, Strait-Bodey L, Stroud AM, Argiles JM. Oversecretion of interleukin-15 from skeletal muscle reduces adiposity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296:E191-202.
- Ganjemi S, Basile G, Monti D, Merendino RA, Di Pasquale G, Bisognano U, et al. Age-related modifications in circulating IL-15 levels in humans. *Mediators Inflamm*. 2005;2005:245-7.
- Nielsen AR, Mounier R, Plomgaard P, Mortensen OH, Penkowa M, Speerschneder T, et al. Expression of interleukin-15 in human skeletal muscle effect of exercise and muscle fibre type composition. *J Physiol*. 2007;584:305-12.

24. Falcao-Pires I, Leite-Moreira AF. Apelin: a novel neuro-humoral modulator of the vascular system. Pathophysiologic importance and potential use as a therapeutic target. *Rev Por Cardiol.* 2005;24:1263-76.
25. Cudnoch Jedrzejewska A, Czarzasta K, Gomolka R, Szczepanska Sadowska E. The role of apelin in pathogenesis of cardiovascular diseases and metabolic disorders. *Kardiol Pol.* 2011;69:89-93.
26. Tyler WJ, Alonso M, Bramham CR, Pozzo-Miller LD. From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning. *Learn Mem.* 2002;9:224-37.
27. Hansen J, Brandt C, Nielsen AR, Hojman P, Whitham M, Febbraio M, et al. Exercise induces a marked increase in plasma follistatin: evidence that follistatin is a contraction-induced hepatokine. *Endocrinology.* 2011;152:164-71.
28. Jedrychowski MP, Wrann CD, Paulo JA, Kaitlyn K, Gerber J, Robinson M, et al. Detection and quantitation of circulating human irisin by tandem mass spectrometry. *Ell Metab.* 2015;22:734-40.
29. Ostrowski K, Schjerling P, Pedersen BK. Physical activity and plasma interleukin-6 in humans — effect of intensity of exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2000;83:512-5.
30. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P, et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil.* 2003;24:113-9.
31. Steensberg A, van Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B, Klarlund PB. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol.* 2000;529:237-42.
32. Yalcin A, Silay C, Balik AR, Avcioglu G, Aydin AS. The relationship between plasma interleukin-15 levels and sarcopenia in outpatient older people. *Aging Clin Exp Res.* 2017;30:783-90.
33. Rinnov A, Yfanti C, Nielsen S, Akerstrom TC, Peijs L, Zankari A, et al. Endurance training enhances skeletal muscle interleukin-15 in human male subjects. *Endocrine.* 2014;45:271-8.
34. Pierce JR, Maples JM, Hickner RC. IL-15 concentrations in skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue in lean and obese humans: local effects of IL-15 on adipose tissue lipolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015;308:E1131-9.
35. Besse-Patin A, Montastier E, Vinel C, Castan-Laurell I, Louche K, Dray C, et al. Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: identification of apelin as a novel myokine. *Int J Obes (Lond).* 2014;38:707-13.
36. Kadoglou NP, Vrabas IS, Kapelouzou A, Lampropoulos S, Sailer N, Kostakis A, et al. The impact of aerobic exercise training on novel adipokines, apelin and ghrelin, in patients with type 2 diabetes. *Med Sci Monit.* 2012;18:CR290-5.

Alteraciones cardíacas en los pacientes con enfermedad tiroidea

Cardiac disorders in patients with thyroid disease

Andrea N. Velandia-Rátiva^{1*}, Laura V. Zarta-Rengifo¹, Juan D. Guerrero-Peña¹,
Karen T. Rangel-Castellanos¹, Ledmar J. Vargas-Rodríguez^{1,2} y Edwar J. Rozo-Ortiz^{1,2}

¹Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Boyacá; ²Departamento de Medicina Interna, Hospital San Rafael. Tunja, Colombia

Resumen

Introducción: Al hablar de los trastornos funcionales de la glándula tiroidea se hace referencia al aumento o la disminución en la producción de hormonas tiroideas; estos reciben el nombre de hipertiroidismo e hipotiroidismo, respectivamente. Son condiciones que han sido ampliamente estudiadas por el impacto negativo que tienen en el organismo, ya que ocasionan cambios en el metabolismo y generan alteraciones que llevan a que el paciente presente una serie de complicaciones graves, como son las enfermedades cardíacas. **Objetivo:** Identificar las alteraciones cardíacas en pacientes con enfermedad tiroidea.

Método: Se realizó una revisión sistemática de las publicaciones disponibles en las bases de datos que hacen referencia a la enfermedad tiroidea y su relación con las alteraciones en el corazón. **Resultados:** En total se incluyeron 35 artículos publicados en los últimos 10 años, en distintos idiomas, en los que se evaluaba la asociación entre la enfermedad tiroidea y las alteraciones cardíacas. **Conclusiones:** Las enfermedades tiroideas están íntimamente relacionadas con cardiopatías que pueden empeorar la gravedad del cuadro clínico del paciente, e incluso asociarse con un incremento en la mortalidad de los mismos. Algunas de las cardiopatías mencionadas son cambios valvulares mixomatosos, disfunción endotelial, miocarditis, pericarditis aguda, vasoespasma coronario, fibrilación atrial en el caso del hipertiroidismo, fibrosis endocárdica, aumento de la rigidez miocárdica, pericarditis, derrame pericárdico, estenosis coronaria y bradicardia sinusal por efecto del hipotiroidismo.

Palabras clave: Hipotiroidismo. Hipertiroidismo. Hormonas tiroideas. Cardiopatías. Insuficiencia cardíaca.

Abstract

Introduction: When speaking of functional disorders of the thyroid gland, reference is made to increased or decreased production of thyroid hormones. These were called hyperthyroidism and hypothyroidism respectively. They are pathologies that have been studied for the negative impact they have on the body, since they cause changes in the metabolism; thus generating alterations that lead to the patient presenting a series of serious complications, such as cardiac pathologies. **Objective:** To identify cardiac disorders in patients with thyroid disease. **Method:** A systematic review of the publications available in the databases that refer to thyroid pathology and its relationship with heart level disorders was performed. **Results:** A total of 35 articles published in the last 10 years, in different languages, which evaluate the association between thyroid pathology and cardiac abnormalities are included. **Conclusions:** Thyroid pathologies are closely related to heart disease that can worsen

Correspondencia:

*Andrea N. Velandia-Rátiva

E-mail: anvelandia@uniboyaca.edu.co

Fecha de recepción: 20-07-2020

Fecha de aceptación: 17-09-2021

DOI: 10.24875/RCCAR.M22000122

Disponible en internet: 22-02-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(1):85-93

www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2021 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

the severity of the patient's clinical condition, and may even be associated with an increase in their mortality. Some of the mentioned heart diseases are: myxomatous valve changes, endothelial dysfunction, myocarditis, acute pericarditis, coronary vasospasm, atrial fibrillation in the case of hyperthyroidism; endocardial fibrosis, increased myocardial rigidity, pericarditis, pericardial effusion, coronary stenosis, and sinus bradycardia due to hypothyroidism.

Keywords: Hypothyroidism. Hyperthyroidism. Thyroid Hormones. Heart disease. Heart failure.

Introducción

La prevalencia de enfermedad tiroidea en nuestro medio es alta. Esta condición patológica varía de acuerdo con factores como la edad, el sexo y la raza¹. El hipertiroidismo es una anomalía tiroidea en la que se presentan niveles elevados de hormona tiroidea, debido a la secreción excesiva de la misma, o que sea de origen extratiroideo. En cambio, el hipotiroidismo es un trastorno en el que se producen bajos niveles de esta hormona, secundarios a una variación estructural o funcional².

Estas son enfermedades endocrinas que pueden causar enfermedad cardiovascular, considerando la acción que ejercen las hormonas tiroideas sobre el corazón y los vasos sanguíneos, pues inducen cambios hemodinámicos y efectos sobre las células miocárdicas³. También cabe señalar que el hipotiroidismo puede generar cambios, como disminución en la contractibilidad cardíaca, reducción del gasto cardíaco, disminución de la frecuencia cardíaca y disfunción diastólica ventricular; a diferencia del hipertiroidismo, en el que se encuentra mayor riesgo de desarrollar fibrilación auricular, infarto agudo de miocardio, embolia arterial y eventos cerebrovasculares⁴. Múltiples estudios observacionales muestran que la enfermedad tiroidea tiene efectos cardiovasculares⁴. El objetivo de esta investigación es identificar las alteraciones cardíacas en los pacientes con enfermedad tiroidea (hipertiroidismo o hipotiroidismo).

Método

Se realizó una revisión de la literatura científica de pacientes con hipertiroidismo e hipotiroidismo, en quienes se evaluó el desarrollo de alteraciones cardíacas y se identificó el grado de afectación cardíaca entendida como cambios del miocardio, el endocardio o el pericardio, cardiomegalia, infarto agudo de miocardio, arritmias o insuficiencia cardíaca congestiva, diagnosticados en base a los hallazgos clínicos y paraclínicos respectivos para cada una de las enfermedades.

Para ello se realizó una búsqueda de la literatura en las siguientes bases de datos: PubMed/Medline, ScienceDirect, Scopus, DOAJ, Embase, Cochrane, Direme,

Redalyc y SciELO. Para esto se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (hypothyroidism OR hyperthyroidism OR Thyroids hormones) AND (heart diseases OR heart failure OR heart valve); y en idioma español: (hipotiroidismo O hipertiroidismo O hormonas tiroideas) Y (enfermedades del corazón O insuficiencia cardíaca O válvula cardíaca).

Se incluyeron artículos e investigaciones que evaluaran uno o más de los desenlaces descritos, en tanto que se excluyeron investigaciones distintas a las mencionadas en los criterios de inclusión y artículos que no evaluaran los desenlaces descritos. Se limitó la búsqueda de la literatura a publicaciones de los últimos 10 años, en idiomas español e inglés.

Resultados

De acuerdo con los criterios establecidos y la estrategia de búsqueda, la exploración arrojó un total de 4476 artículos. Se excluyeron 3698 investigaciones tras la aplicación de los límites, quedando así 778 artículos. Posteriormente, se eliminaron 620 artículos por considerarlos no pertinentes para la resolución de la pregunta de investigación. Por último, se hizo la revisión de los artículos completos y se retiraron 123 por estar repetidos ($n = 52$) o no permitir su descarga ($n = 71$). De esta manera, se consideraron solo 35 estudios como pertinentes para dar respuesta a la pregunta de investigación. El proceso de selección de dichos estudios se muestra en el diagrama de flujo de la [figura 1](#), de acuerdo con la declaración PRISMA. En total se incluyeron 35 artículos, cuyas características se muestran en la [tabla 1](#).

Tiroides y sistema cardiovascular

La tiroides es una glándula que pesa aproximadamente 15-20 g en el adulto sano y está localizada en la parte inferior a la laringe y anterior a la tráquea. Está constituida por folículos cerrados que almacenan el coloide, sustancia conformada por la glucoproteína tiroglobulina, la cual contiene las hormonas T3 y T4. La función endocrina de estas hormonas es el incremento del metabolismo, pero cuando se produce ausencia de

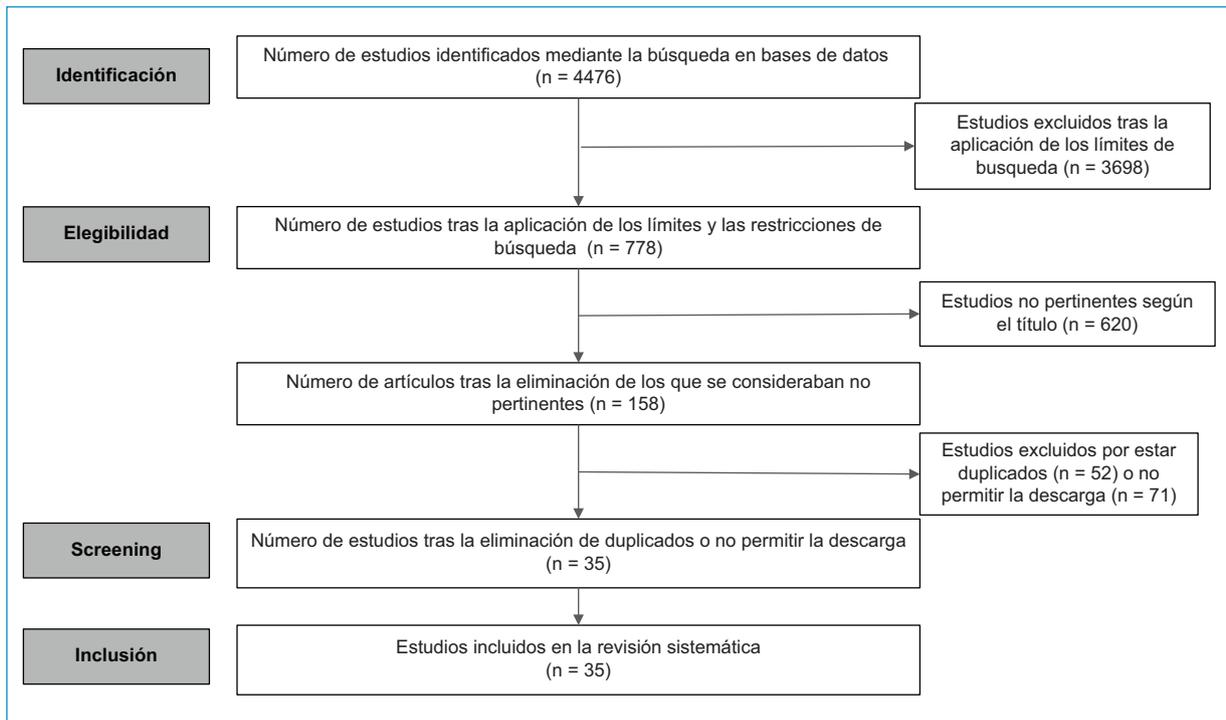


Figura 1. Proceso de selección de estudios de acuerdo con la declaración PRISMA.

estas (hipotiroidismo) se presenta un descenso en la tasa metabólica, a diferencia de cuando hay una cantidad excesiva de hormonas, que se incrementa la tasa metabólica^{5,6}. Estas hormonas tienen acciones cardioprotectoras, especialmente a través de la acción de los receptores tiroideos $\alpha 1$ y $\beta 1$ de T₃, donde actúan como antiapoptosis, antiinflamatorias, procontráctiles, antifibróticas, angiogénesis y regeneración, y tienen un efecto benéfico en cuanto al micro-ARN^{7,8}.

La disfunción tiroidea es un motivo frecuente de consulta. Esta puede afectar al 15% de las mujeres y a un porcentaje menor de los hombres. Asimismo, es importante identificar los signos y síntomas cardiovasculares, como son, en el hipertiroidismo, la taquicardia, la fibrilación auricular y la hipertensión sistólica, entre otros, y los efectos opuestos generados en el hipotiroidismo⁹.

Hipotiroidismo

Entre un 4% y un 10% de la población cursa con hipotiroidismo¹⁰. La característica principal es la disminución de T₄ y T₃, con un ascenso en los niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH); este es un mecanismo compensatorio ante los valores bajos de estas hormonas^{6,11}. Las manifestaciones clínicas clásicas de esta son fatiga, lentitud, voz ronca,

estreñimiento, reflejo tendinoso distal retardado y cambios tanto en la piel como cardiovasculares¹¹. El hipotiroidismo se asocia con baja disponibilidad del óxido nítrico endotelial, además de relajación alterada del músculo liso vascular, lo que conlleva disminución del gasto cardíaco y, como consecuencia, genera un aumento en la rigidez arterial, incrementando así la resistencia vascular sistémica. A nivel molecular, estas alteraciones resultan de la expresión reducida del retículo sarcoplásmico Ca²⁺-ATPasa y el aumento de la expresión de fosfolambán, que inhibe la ATPasa. Las hormonas tiroideas también afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona (los sustratos de renina se sintetizan en el hígado bajo el estímulo de T₃). Por lo tanto, en un estado hipotiroideo, la presión arterial diastólica aumenta, la presión del pulso se estrecha y los niveles de renina disminuyen. Esto resulta en hipertensión diastólica que, a menudo, es sensible al sodio¹⁰.

ALTERACIONES CARDÍACAS EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO

Alteración de las válvulas cardíacas

Es poco común, pero algunos pacientes con hipotiroidismo crónico pueden presentar cambios valvulares

Tabla 1. Características de los artículos incluidos en la revisión

Autor(es)	Nombre del artículo	Año	Idioma
Chaves ¹	Prevalencia de la disfunción tiroidea en la población adulta mayor de la consulta externa del hospital de San José	2018	Español
Kumar et al. ²	Patología estructural y funcional	2015	Español
Soto y Verbeke ³	Disfunción tiroidea y corazón	2015	Español
Espinosa ⁴	Mujer, corazón y tiroides	2017	Español
Vélez et al. ⁵	La glándula tiroides en el paciente críticamente enfermo: abordaje fisiológico y revisión de la literatura	2019	Español
Dischinger y Fassnacht ⁶	Thyroid gland and the heart: pathophysiological background, diagnostic and therapeutic consequences	2018	Alemán
Martínez ⁷	Thyroid hormones and heart failure	2016	Inglés
Dan ⁸	Thyroid hormones and the heart	2016	Inglés
Danzi y Klein ⁹	Thyroid abnormalities in heart failure	2020	Inglés
Udovcic et al. ¹⁰	Hypothyroidism and the heart	2017	Inglés
Grais y Sowers ¹¹	Thyroid and the heart	2014	Inglés
Martínez et al. ¹²	Subclinical hypothyroidism might increase the risk of postoperative atrial fibrillation after aortic valve replacement	2015	Inglés
Iervasi y Nicolini ¹³	Thyroid hormone and cardiovascular system: from basic concepts to clinical application	2013	Inglés
Klein y Danzi ¹⁴	Thyroid disease and the heart	2016	Inglés
Jabbar et al. ¹⁵	Thyroid hormones and cardiovascular disease	2017	Inglés
Vargas y Bonelo ¹⁶	Thyroid dysfunction and heart failure: mechanisms and associations	2017	Inglés
Biondi y Klein ¹⁷	Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease	2004	Inglés
Vargas et al. ¹⁸	Effects of thyroid hormones on the heart	2014	Inglés
Mirwais et al. ¹⁹	Hypothyroidism causing pericardial effusion: a case report	2019	Inglés
Delitala et al. ²⁰	Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk factors	2019	Inglés
Badawy et al. ²¹	Thyroid stimulating hormone as risk factor for coronary heart disease	2013	Inglés
Reddy et al. ²²	Atrial fibrillation and hyperthyroidism: a literature review	2017	Inglés
Khan et al. ²³	Thyroid and cardiovascular disease: a focused review on the impact of hyperthyroidism in heart failure	2020	Inglés
Pierre et al. ²⁴	Thyrotoxic valvulopathy: case report and review of the literature	2017	Inglés
Kobayashi et al. ²⁵	Unusual manifestation of Graves' disease: ventricular fibrillation	2015	Inglés
Gussak y Antzelevitch ²⁶	Early repolarization syndrome: clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanisms	2000	Inglés
Ueno et al. ²⁷	Ventricular fibrillation associated with early repolarization in a patient with thyroid storm	2010	Inglés
Mavrogeni et al. ²⁸	Hyperthyroidism induced autoimmune myocarditis. Evaluation by cardiovascular magnetic resonance and endomyocardial biopsy	2012	Inglés
Lancaster et al. ²⁹	Acute autoimmune myocarditis as a manifestation of Graves' disease: a case report and review of the literature	2019	Inglés
Alam y Zaman ³⁰	Case study of thyrotoxic cardiomyopathy	2019	Inglés
Smith y Hegedüs ³¹	Graves' disease	2016	Inglés

(Continúa)

Tabla 1. Características de los artículos incluidos en la revisión (Continuación)

Autor(es)	Nombre del estudio	Año	Idioma
Koo et al. ³²	Acute recurrent pericarditis accompanied by Graves' disease	2012	Inglés
Mirić et al. ³³	Thyrotoxicosis as the cause of acute recurrent perimyocarditis	2018	Inglés
Razvi et al. ³⁴	Thyroid hormones and cardiovascular function and diseases	2018	Inglés
Mejia et al. ³⁵	Hyperthyroidism and the heart	2017	Inglés

mixomatosos¹¹. En el hipotiroidismo subclínico se requiere que los niveles de T4 libre estén dentro del rango normal, pero que los niveles séricos de TSH estén moderadamente elevados¹². En un estudio se evaluaron 467 pacientes para determinar la relación existente entre el hipotiroidismo subclínico y el desarrollo de fibrilación auricular en el posoperatorio inmediato de cirugía de reemplazo de válvula aórtica con circulación extracorpórea. En este se demostró que el hipotiroidismo subclínico se comporta como un factor de riesgo para desarrollar fibrilación auricular posoperatoria en pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico con circulación extracorpórea, puesto que la incidencia fue del 57% en el grupo con hipotiroidismo subclínico frente al 30.3% en el grupo sin hipotiroidismo. Sin embargo, en este estudio se recalca que se necesitan más estudios para determinar si la terapia de reemplazo de T4 preoperatoria y la profilaxis de fibrilación auricular más agresiva previenen este tipo de complicación en pacientes sometidos a reemplazo de válvula aórtica¹². Asimismo, se debe tener en cuenta el pequeño número de pacientes con hipotiroidismo subclínico, puesto que de los 467 pacientes estudiados solo 35 eran casos de hipotiroidismo subclínico, lo que se considera una limitante en dicho estudio, además de la falta de medición de los niveles de T3 y T3 libre. Esto es un impedimento para confirmar el «síndrome de T3 bajo» en los pacientes con hipotiroidismo subclínico después de la operación¹².

Alteración del endocardio

Rara vez se presentan fibrosis endocárdica, miocardiopatía o cambios valvulares mixedematosos¹¹.

Alteración del miocardio

El hipotiroidismo, como la hipertensión y los efectos del envejecimiento, conducen a una menor actividad de SERCA2 y, por tanto, a un deterioro del ciclo del

calcio, lo que resulta en un aumento de la rigidez miocárdica y del consumo de O₂¹³, y en disfunción diastólica ventricular izquierda. Incluso, el hipotiroidismo subclínico puede aumentar la incidencia de insuficiencia cardíaca y disfunción diastólica¹⁴⁻¹⁶. La triyodotiroina estimula la transcripción de SERCA2 mientras reprime simultáneamente la expresión de fosfolambán. La última proteína ejerce un efecto inhibitorio sobre el ciclo del calcio mediado por SERCA2 y, por lo tanto, el efecto de la hormona tiroidea en estas dos proteínas es sinérgico. La tasa de liberación de calcio y su recaptación en el retículo sarcoplasmático son determinantes importantes de la contractilidad sistólica y la relajación diastólica. Por consiguiente, la regulación de las cantidades de estas proteínas en el miocito explica los efectos observados de T3 en la contractilidad miocárdica^{6,13,17}. Los pacientes con hipotiroidismo subclínico presentan disminución en los niveles de T3, lo que genera una relación importante con la fibrilación posoperatoria tras un reemplazo valvular aórtico con circulación extracorpórea¹². Esto se debe a una disminución de la actividad de la adenosina trifosfatasa del retículo sarcoplasmático y una reducción de las corrientes de Ca²⁺ en los miocitos cardíacos, observado en la remodelación iónica arritmogénica¹².

Alteración del pericardio

Aproximadamente un 4% de los pacientes desarrollan pericarditis^{11,15,18}, e incluso algunos pacientes con hipotiroidismo grave llegan a desarrollar derrame pericárdico en un 3-6% de los casos¹⁵, cuya causa no es muy clara, si bien se cree que se debe a la retención de volumen que hay en estos pacientes. Existe una extravasación en la que sale líquido rico en proteínas a la superficie del corazón, por un aumento en la permeabilidad del capilar^{11,15}; en algunos casos, al examen físico el líquido se observa de coloración amarillenta, debido a la presencia de cristales de colesterol que le otorgan esta tonalidad¹¹. Rara vez se

produce taponamiento pericárdico¹⁵, sobre todo en sujetos en quienes predominan niveles bajos de T4¹⁸. Recientemente se presentó un reporte de caso de un varón de 68 años con un historial médico extenso de consumo de alcohol y tabaco, incumplimiento de la medicación, enfermedad de Graves tratada con ablación con yodo radiactivo e hipotiroidismo resultante, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión, trombosis venosa profunda con colocación de filtro de vena cava inferior y trastorno bipolar, presentado en la sala de emergencias por tos e intoxicación con alcohol. La radiografía de tórax mostró derrame pericárdico, que se confirmó con tomografía computarizada de tórax y ecocardiografía. El nivel de TSH fue de 31.42 μ UI/ml (rango normal: 0,4-5,5 μ UI/ml), con T4 libre indetectable y antecedentes de enfermedad tiroidea, apuntando hacia un hipotiroidismo incontrolado como causa probable de su derrame pericárdico¹⁹.

Alteración en la circulación coronaria

La disminución de la hormona tiroidea actúa directamente sobre el corazón y la vasculatura, e influye de manera indirecta en la hemodinámica cardiovascular, lo que conduce a una disminución en la contractibilidad cardíaca, pero a su vez a aumentar la resistencia vascular y a causar estenosis coronaria^{6,9}. De igual manera, en el hipotiroidismo subclínico se ha observado el posible vínculo con la enfermedad coronaria, en especial cuando hay niveles altos de TSH y niveles significativamente elevados en adultos con TSH de 10 mUI/l o más. El principal factor es el aumento en los niveles de lípidos en suero, así como rigidez arterial, disfunción endotelial, homocisteína, niveles elevados de proteína C reactiva, parámetros de coagulación alterados e hipertensión diastólica^{20,21}.

Alteración del sistema eléctrico del corazón

Los cambios más comunes que aparecen son bradicardia sinusal por la disfunción del nodo sinusal y el fallo en la capacidad de este para aumentar la frecuencia cardíaca en situaciones de estrés; otros pueden presentar taquicardia, la cual puede estar acompañada de taquicardia helicoidal, bloqueo auriculoventricular y prolongación del QT^{11,18}.

Hipertiroidismo

El hipertiroidismo o tirotoxicosis se debe a la liberación excesiva de hormona tiroidea secundaria a una

glándula tiroides hiperactiva o a la liberación pasiva de la hormona almacenada. También puede producirse por el tratamiento excesivo con hormona tiroidea. Generalmente, se considera abierto o subclínico, dependiendo de la gravedad bioquímica²². El hipertiroidismo manifiesto se define como una TSH suprimida y valores elevados de T3 o T4 libre estimada. El hipertiroidismo subclínico cursa con niveles de TSH séricos bajos o indetectables y valores dentro del rango de referencia normal para T3 y T4 libre. El hipertiroidismo debe considerarse la enfermedad potencial siempre que el nivel de TSH sea subnormal²². La insuficiencia cardíaca representa la presentación clínica inicial en aproximadamente el 6% de los pacientes con hipertiroidismo, y la mitad tienen disfunción ventricular izquierda^{13,15,16,23}.

ALTERACIONES CARDÍACAS EN PACIENTES CON HIPERTIROIDISMO

Alteración de las válvulas cardíacas

En el artículo *Thyrotoxic valvulopathy: case report and review of the literature* se comenta el caso de una paciente que presentó una válvula tricúspide mixedematosa con regurgitación tricuspídea²⁴. En el mismo se comenta sobre reportes de caso similares, que se han presentado en pacientes con alguna valvulopatía, la cual ha sido resuelta luego del tratamiento adecuado para el hipertiroidismo²⁴. Se cree que la regurgitación tricuspídea está causada por la dilatación del ventrículo derecho secundaria al aumento del retorno venoso. Sin embargo, en el artículo mencionado, la paciente cursó con una válvula tricúspide mixomatosa, con una regurgitación tricúspide importante que pudo ser causada por una combinación de regurgitación tricúspide primaria debida a la degeneración mixomatosa de las valvas, además de un componente secundario de regurgitación tricúspide relacionado con la dilatación del ventrículo derecho. Esto se fundamenta en que la degeneración mixomatosa se caracteriza por una apariencia desordenada de haces de colágeno, que finalmente conducen a un tejido que se estira y se rompe con mayor facilidad. Así mismo, en las tirotoxicosis, como en la enfermedad de Graves, se han reportado muchos efectos sobre el tejido conectivo de las válvulas tricúspides que conducirían a una degeneración mixomatosa²⁴.

Alteración del endocardio

La tirotoxicosis se asocia con mayor riesgo de arritmias, especialmente supraventriculares. La fibrilación

auricular es la arritmia más frecuente y se presenta en el 9-22% de los pacientes con hipertiroidismo. La fibrilación ventricular asociada a tirotoxicosis se explica por dos posibles mecanismos. El primero es el vasoespasmo coronario, en el que la disfunción endotelial y la hiperreactividad de las células del músculo liso vascular que generan espasmo van a ser seguidas de isquemia miocárdica y, posiblemente, de fibrilación ventricular²⁵. El segundo mecanismo se asocia con la repolarización temprana. El mecanismo causante de la elevación del punto J que se presenta en el síndrome de repolarización temprana aún no está claro, pero sí se ha asociado la participación del gradiente de voltaje transmural entre el endocardio y el epicardio en la activación ventricular del potencial de acción²⁵. Esto se explica porque los bloqueadores β y la estimulación parasimpática mejoran la elevación del punto J y del segmento ST mediante la atenuación del calcio ionizado, lo cual genera un aumento del gradiente de voltaje entre el endocardio y el epicardio, y de esta forma causan la arritmia²⁶. Por ende, el tratamiento indicado para la tormenta tiroidea en pacientes que presentan repolarización temprana podría exacerbar la elevación del punto J e inducir fibrilación ventricular²⁷.

Alteración del miocardio

En esta estructura se produce un aumento en la contractilidad cardíaca, el gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca en reposo. Las funciones sistólica y diastólica mejoran, y la disminución de la resistencia vascular genera una disminución en la poscarga. Estos cambios se ven reflejados en la hemodinámica cardiovascular, lo que conlleva un aumento del flujo sanguíneo y de la perfusión tisular, que se ven reflejados en arritmias auriculares, taquicardia, presión de pulso ensanchada y disnea de esfuerzo^{6,9}. El exceso de TSH puede conducir a una disminución en la resistencia vascular periférica y un aumento en el volumen de sangre, lo que resulta en mayores contractilidad y gasto cardíaco. Para compensar este mayor nivel de estrés, se cree que el corazón sufre un proceso de remodelación, caracterizado por el agrandamiento de los miocitos y la deposición de la matriz extracelular. Durante la fase inicial del hipertiroidismo, la compensación se produce por el crecimiento proporcional en el área de corte transversal de los miocitos. Sin embargo, esta carga hemodinámica sostenida puede sobrecargar la capacidad compensatoria del corazón y provocar ventrículos dilatados con mayor longitud de

miocitos, sin un aumento adicional en el grosor del diámetro de la pared posterior del ventrículo izquierdo. Esto puede conducir a insuficiencia cardíaca dilatada^{13,23}.

Mavrogeni et al.²⁸ investigaron la relación entre la enfermedad tiroidea y la miocarditis en 250 pacientes con hipertiroidismo, antitiroglobulina y anticuerpos antimicrosomales elevados, a pesar de que estaban eutiroideos por el tratamiento. De estos, 50 pacientes tenían síntomas cardíacos, como dolor torácico, disnea y palpitaciones. La biopsia endomiocárdica reveló infiltración linfocítica sin infección viral, indicativa de etiología autoinmunitaria²⁸. A diferencia de la serie de casos anterior, Lancaster et al.²⁹ reportan el caso de un paciente de 29 años con enfermedad de Graves de inicio reciente que presentaba síntomas activos de hipertiroidismo, T4 elevada, TSH suprimida y aparición aguda de síntomas cardíacos con enzimas cardíacas elevadas. El paciente comenzó tratamiento con metimazol, 10 mg dos veces al día, y 3 meses después de su hospitalización experimentó la resolución de sus síntomas cardíacos, con lo que concluyen que esta es una presentación rara concurrente de la enfermedad de Graves y la miocarditis autoinmunitaria²⁹. Alam y Zaman³⁰ presentan el caso de una paciente de 65 años derivada de atención primaria por empeoramiento de la disnea durante 3 semanas, asociada a taquicardia y bloqueo de rama izquierda. Tenía antecedentes de diabetes *mellitus* tipo 2, asma e hipertensión. El electrocardiograma inicial reveló fibrilación auricular con frecuencia ventricular rápida. Las pruebas iniciales, incluida la prueba de función tiroidea, revelaron hipertiroidismo. Con esto, se evidenció que la paciente tenía miocardiopatía tirotóxica y se inició tratamiento temprano, con recuperación notable.

Alteración del pericardio

La enfermedad de Graves es una enfermedad autoinmunitaria en la que la tiroides se activa por anticuerpos contra el receptor de TSH³¹. Esta enfermedad es conocida por producir alteraciones cardiovasculares, pero son pocos los reportes de pericarditis aguda asociados a esta³². Koo et al.³² informan sobre un paciente de 42 años con pericarditis recurrente aguda que se consideró asociada con la enfermedad de Graves. En este no se realizó diagnóstico tisular de la pericarditis que revelara la infiltración linfocítica, pero con el curso del paciente, que no presentó recurrencias con el tratamiento de la tiroides, queda la posibilidad de la relación existente entre la inflamación pericárdica

y la enfermedad de Graves. Mirić et al.³³ informan el caso de un paciente con perimiocarditis recurrente aguda asociada con tirotoxicosis; al igual que en el caso anterior, este paciente presentó mejoría clínica y normalización de los resultados de laboratorio después del tratamiento de la tirotoxicosis, lo que sugiere el vínculo entre esta y la perimiocarditis recurrente.

Alteración en la circulación coronaria

Los pacientes que desarrollan hipertiroidismo grave pueden presentar vasoespasmo coronario que se manifiesta con dolor torácico en reposo o isquemia miocárdica³⁴. En respuesta a la acción de las hormonas tiroideas, el corazón y la vasculatura influyen en la hemodinámica cardiovascular, produciendo un aumento en la contractilidad, pero una disminución en la resistencia vascular, debido a los efectos directos de T3 sobre la termogénesis de los tejidos, la resistencia vascular del sistema y la cronotropía e isotropía cardíacas, lo que resulta en cambios en el volumen sanguíneo y el gasto cardíaco^{6,9}.

Según la literatura, los datos ecocardiográficos muestran que el hipertiroidismo a corto plazo induce cambios en el sistema cardiovascular, pues mejora la función sistólica del ventrículo izquierdo y la relajación del mismo. Sin embargo, a medida que evoluciona este cuadro, y a pesar del alto gasto cardíaco, los pacientes con hipertiroidismo presentan una función cardiopulmonar deteriorada durante el esfuerzo, lo que refleja una reserva cardiovascular y respiratoria reducida durante el ejercicio³⁴.

Alteración del sistema eléctrico del corazón

La hormona triyodotironina aumenta la despolarización sistólica y la repolarización diastólica, y disminuye la duración del potencial de acción, así como el período refractario del miocardio auricular y ganglionar auricular/ventricular. Según lo anterior, al generarse un potencial de acción interauricular reducido, se facilita la aparición de fibrilación auricular al mejorar la propagación de la actividad ectópica desde la aurícula izquierda^{16,34}.

Asimismo, para el desarrollo de fibrilación auricular en el paciente con hipertiroidismo se debe tener en cuenta el aumento en la edad, la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca congestiva o valvulopatía³⁴. Un estudio analizó los efectos de la hormona tiroidea en la actividad arritmogénica de los cardiomiocitos de la vena pulmonar en conejos²². Los autores

encontraron que la hormona tiroidea incrementaba la actividad espontánea de los cardiomiocitos en la vena pulmonar, y producía una elevación en la aparición de posdespolarizaciones tardías en los cardiomiocitos de dicha vena y un aumento de las despolarizaciones posteriores en los cardiomiocitos vencidos. Con los cambios observados, los autores concluyeron que la hormona tiroidea desempeña un papel en la arritmogénesis²². Del 10% al 25% de los pacientes con hipertiroidismo tienen fibrilación auricular, y el extremo superior de ese rango lo constituyen los pacientes con hipertiroidismo de 60 años o más; por el contrario, solo el 5% de los pacientes menores de 60 años con hipertiroidismo tienen fibrilación auricular^{6,16,35}.

Conclusiones

Las enfermedades endocrinas, como el hipertiroidismo y el hipotiroidismo, deben ser identificadas a tiempo, dado que su tratamiento inadecuado induce cambios en el sistema cardiovascular que llevan al desarrollo de cardiopatías que pueden llegar a comprometer la vida del paciente.

Financiamiento

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Chaves W. Prevalencia de la disfunción tiroidea en la población adulta mayor de la consulta externa del hospital de San José. *Acta Médica Colomb.* 2018;43:24-30.

2. Kumar V, Abbas A, Aster J, Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 9.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2014.
3. Soto J, Verbeke S. Disfunción tiroidea y corazón. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2015;26:186-97.
4. Espinosa A. Mujer, corazón y tiroides. *Rev Colomb Cardiol*. 2018;25(Supl 1):42-8.
5. Vélez J, Vélez P, Aguayo S, Vélez J, Navarrete R, Tercero W, et al. La glándula tiroidea en el paciente críticamente enfermo : abordaje fisiológico y revisión de la literatura. *Rev Científica INSPILIP*. 2019;3:1-20.
6. Dischinger U, Fassnacht M. Thyroid gland and the heart: pathophysiological background, diagnostic and therapeutic consequences. *Internist*. 2018;59:668-73.
7. Martínez F. Thyroid hormones and heart failure. *Heart Fail Rev*. 2016;21:361-4.
8. Dan GA. Thyroid hormones and the heart. *Heart Fail Rev*. 2016;21:357-9.
9. Danzi S, Klein I. Thyroid abnormalities in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2020;16:1-9.
10. Udovcic M, Herrera R, Patham B, Tabatabai L, Kansara A. Hypothyroidism and the heart. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2017;13:55-9.
11. Grais IM, Sowers JR. Thyroid and the heart. *Am J Med*. 2014;127:691-8.
12. Martínez J, Marcos J, Gualis J, Martín C, Martín E, Otero J, et al. Subclinical hypothyroidism might increase the risk of postoperative atrial fibrillation after aortic valve replacement. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;64:427-33.
13. Iervasi G, Nicolini G. Thyroid hormone and cardiovascular system: from basic concepts to clinical application. *Intern Emerg Med*. 2013;8(Suppl 1):71-4.
14. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Curr Probl Cardiol*. 2016;41:65-92.
15. Jabbar A, Pingitore A, Pearce S, Zaman A, Iervasi G, Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:39-55.
16. Vargas H, Bonelo A. Thyroid dysfunction and heart failure: mechanisms and associations. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14:48-58.
17. Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine*. 2004;24:1-13.
18. Vargas H, Bonelo A, Sierra C. Effects of thyroid hormones on the heart. *Clin Invest Arterioscler*. 2014;26:296-309.
19. Mirwais S, Kazmi S, Hussain S, Mirwais M, Sharma A. Hypothyroidism causing pericardial effusion: a case report. *Cureus*. 2019;11:10-4.
20. Delitala A, Fanciulli G, Maioli M, Delitala G. Subclinical hypothyroidism, lipid metabolism and cardiovascular disease. *Eur J Intern Med*. 2017;38:17-24.
21. Badawy E, Abdel S, Ghoniou S. Thyroid stimulating hormone as risk factor for coronary heart disease. *J Saudi Heart Assoc*. 2013;25:109.
22. Reddy V, Taha W, Kundumadam S, Khan M. Atrial fibrillation and hyperthyroidism: a literature review. *Indian Heart J*. 2017;69:545-50.
23. Khan R, Sikanderkhel S, Gui J, Adeniyi A, O'Dell K, Erickson M, et al. Thyroid and cardiovascular disease: a focused review on the impact of hyperthyroidism in heart failure. *Cardiol Res*. 2020;11:68-75.
24. Pierre K, Gadde S, Omar B, Awan GM, Malozzi C. Thyrotoxic valvulopathy: case report and review of the literature. *Cardiol Res*. 2017;8:134-8.
25. Kobayashi H, Haketa A, Abe M, Tahira K, Hatanaka Y, Tanaka S, et al. Unusual manifestation of Graves' disease: ventricular fibrillation. *Eur Thyroid J*. 2015;4:207-12.
26. Gussak I, Antzelevitch C. Early repolarization syndrome: clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanisms. *J Electrocardiol*. 2000;33:299-309.
27. Ueno A, Yamamoto T, Sato N, Tanaka K. Ventricular fibrillation associated with early repolarization in a patient with thyroid storm. *J Interv Card Electrophysiol*. 2010;29:93-6.
28. Mavrogeni S, Markussis V, Bratis K, Mastorakos G, Sidiropoulou E, Papadopoulou E, et al. Hyperthyroidism induced autoimmune myocarditis. Evaluation by cardiovascular magnetic resonance and endomyocardial biopsy. *Int J Cardiol*. 2012;158:166-8.
29. Lancaster S, Koons K, Lee Y, Mazimba S, Kwon Y. Acute autoimmune myocarditis as a manifestation of Graves' disease: a case report and review of the literature. *Clin Case Reports*. 2019;7:1489-93.
30. Alam S, Zaman J. Case study of thyrotoxic cardiomyopathy. *BMJ Case Rep*. 2019;12:1-4.
31. Smith T, Hegedüs L. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2016;375:1552-65.
32. Koo E, Kim S, Park S, Park J, Kim E, Lee G, et al. Acute recurrent pericarditis accompanied by Graves' disease. *Korean Circ J*. 2012;42:419-22.
33. Mirić D, Glavaš D, Kuščić L, Kramarić D, Lukin A, Klančnik M, et al. Thyrotoxicosis as the cause of acute recurrent perimyocarditis. *Endocr Oncol Metab*. 2018;4:2-5.
34. Razvi S, Jabbar A, Pingitore A, Danzi S, Biondi B, Klein I, et al. Thyroid hormones and cardiovascular function and diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1781-96.
35. Mejia P, Udovcic M, Sharma M. Hyperthyroidism and the heart. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2017;13:60-3.

Síndrome de Hedinger

Hedinger syndrome

Ronald E. Rivas-Gálvez^{1*}, Luis E. Estrada-Martínez¹, Eliana Yagual-Gutiérrez², Luz D. Sandoval-Castillo³
y Julieta D. Morales-Portano⁴

¹Cardiología Clínica Adultos; ²Cirugía Cardiovascular Adultos; ³Servicio de Imagen Cardiovascular; ⁴Servicio de Cardiología y Ecocardiografía. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de la Seguridad Social de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México

Resumen

La afectación cardíaca por tumor carcinoide (síndrome de Hedinger) sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad entre los pacientes con síndrome carcinoide y tumores neuroendocrinos metastásicos. El estudio de imagen inicial ante la sospecha clínica es el ecocardiograma transtorácico, el cual es importante para la detección temprana de la afectación cardíaca. La cirugía cardíaca, en casos apropiados, es la única terapia definitiva para el tumor carcinoide con afectación cardíaca y mejora los síntomas del paciente y la supervivencia. El tratamiento es complejo y multidisciplinario; el estado cardíaco, el síndrome hormonal y la carga tumoral son fundamentales para guiar el momento óptimo de la cirugía. Se presenta el caso de una paciente joven, con síndrome de Hedinger con afectación valvular tricúspide y pulmonar, quien recibió tratamiento quirúrgico y tuvo evolución exitosa.

Palabras clave: Tumor carcinoide. Estenosis pulmonar. Estenosis de la válvula tricúspide.

Abstract

Cardiac carcinoid tumor involvement (Hedinger's syndrome) remains a major cause of morbidity and mortality among patients with carcinoid syndrome and metastatic neuroendocrine tumors. The initial imaging study in case of clinical suspicion is the transthoracic echocardiogram, which is important for the early detection of cardiac involvement. Cardiac surgery, in appropriate cases, is the only definitive therapy for carcinoid tumor with cardiac involvement and improves patient symptoms and survival. Treatment is complex and multidisciplinary; cardiac status, hormonal syndrome, and tumor burden are essential to guide the optimal timing of surgery. The case of a young female patient with Hedinger's syndrome with tricuspid and pulmonary valve involvement, who received surgical treatment and had a successful evolution.

Keywords: Carcinoid tumor. Pulmonary stenosis. Tricuspid valve stenosis.

Introducción

Los tumores carcinoideos son parte de una categoría mayor de tumores, conocidos como tumores neuroendocrinos; son de crecimiento lento y tienen potencial

significativo para producir metástasis hepáticas y liberar cantidades excesivas de aminas vasoactivas en la circulación sistémica¹. Aunque el progreso en el manejo médico y quirúrgico de los pacientes con tumores

Correspondencia:

*Ronald Rivas-Gálvez

E-mail: rivasgalvez3007@gmail.com

0120-5633 / © 2021 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 02-12-2019

Fecha de aceptación: 17-09-2021

DOI: 10.24875/RCCAR.M22000123

Disponible en internet: 22-02-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(1):94-99

www.rccardiologia.com

neuroendocrinos metastásicos ha conducido en una mejoría de los síntomas y de la supervivencia, la afectación cardíaca por tumor carcinoide sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad. Entre los pacientes con síndrome carcinoide se ha descrito una afectación cardíaca en el 20% al 50% de los casos². Se ha observado un ligero predominio masculino, de aproximadamente el 60%, con una edad media al momento del diagnóstico de 59 ± 11 años³. Sin tratamiento, el pronóstico de la enfermedad coronaria es pobre, con una supervivencia a 3 años tan baja como del 31%, en comparación con el 68% en los pacientes con tumores neuroendocrinos sin afectación cardíaca. La enfermedad cardíaca carcinoide con síntomas avanzados (clase funcional III o IV de la New York Heart Association [NYHA]) conlleva particularmente un mal pronóstico, con una mediana de supervivencia de solo 11 meses. Sin embargo, en las últimas décadas, el pronóstico de los pacientes con enfermedad cardíaca carcinoide ha mejorado. En una serie retrospectiva de 200 pacientes con síndrome carcinoide y enfermedad cardíaca carcinoide, la supervivencia media mejoró de 1.5 años en los años 1980 a 4.4 años a fines de los años 1990, y los datos sugieren que esta mejoría está relacionada con el aumento de las tasas de cirugía cardíaca y el uso de análogos de la somatostatina²⁻⁴.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino, de 21 años de edad, sin antecedentes médicos quirúrgicos, que presenta 5 años de evolución de alopecia circular eventual, astenia, fatiga, adinamia y diarrea crónica, refractaria a tratamiento. En los últimos 3 meses presentó edema de miembros inferiores, disnea a esfuerzos moderados, episodios de eritema en la cara, el tronco y las extremidades, artralgias de manos y pies, astenia, adinamia y pérdida de peso. En la exploración física presentó episodios de enrojecimiento, con evidencia de eritema malar (Fig. 1), cuello con ingurgitación yugular, reflujo hepatoyugular, soplo holosistólico en foco tricúspide que aumentó con la maniobra de Rivero-Carvalho, soplo holosistólico en foco pulmonar de grado IV/IV, S3 y ritmo de galope; en el abdomen se detectó hepatomegalia sin dolor a la palpación, y presentaba edema en las extremidades inferiores con signo de Godet. En los exámenes de laboratorio se evidenciaron concentraciones de serotonina de 397 ng/ml y ácido 5-hidroxi-indolacético en orina de 24 horas de 95 mg. Se realizó tomografía computarizada abdominal trifásica (Fig. 2), la cual reportó múltiples metástasis hipervasculares en



Figura 1. Paciente antes de la intervención quirúrgica.

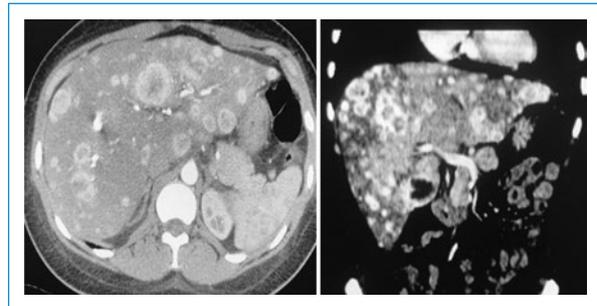


Figura 2. Tomografía computarizada de abdomen en la que se evidencian lesiones metastásicas en el hígado.

el hígado, por lo que, como primera posibilidad, se consideró tumor carcinoide neuroendocrino, con lesión sospechosa de primario en la región ampular, con ganglios retroperitoneales inespecíficos. Se inició tratamiento con lanreotide, 120 mg por vía subcutánea mensual. Posteriormente fue referida a cardiología, donde se le realizó ecocardiograma transtorácico y transesofágico (Fig. 3). El caso presenta las siguientes lesiones: 1) Doble lesión tricúspide: insuficiencia masiva y estenosis grave y 2) doble lesión pulmonar: insuficiencia grave y estenosis grave. Se realizó resonancia magnética cardíaca (Fig. 4) que reportó válvula tricúspide con engrosamiento y retracción de sus valvas, doble lesión con predominio de la insuficiencia, la cual fue grave, válvula pulmonar con engrosamiento y retracción de sus valvas, y doble lesión con predominio de la estenosis e insuficiencia moderada. Durante la intervención quirúrgica se visualizaron las válvulas

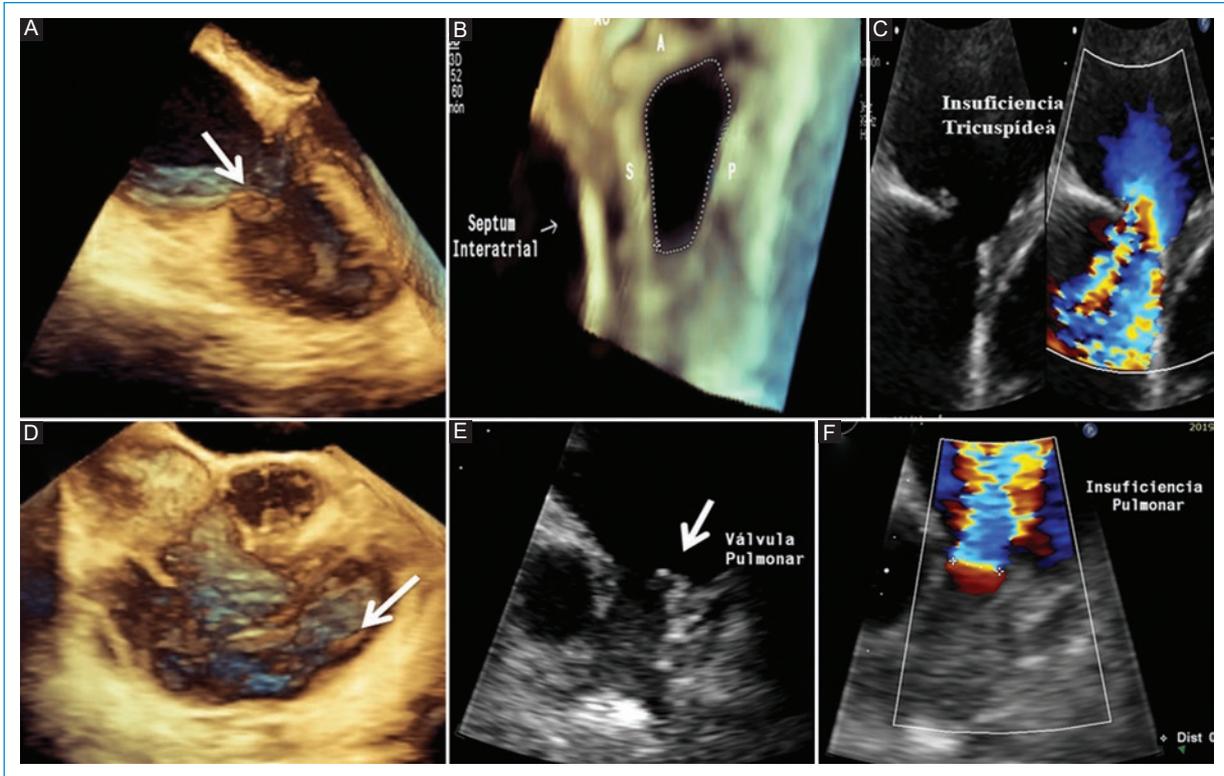


Figura 3. Ecocardiograma transtorácico 3D y 2D de ventrículo derecho y válvula tricúspide, en el que se observa la valva anterior engrosada (flecha). **A:** restricción del movimiento de tres valvas, el cual condiciona estenosis. **B:** insuficiencia tricúspide. **C:** volumen 4D de la vía de entrada y salida del ventrículo derecho, en el que se observan valvas pulmonares engrosadas y retraídas. **D:** condicionan estenosis. **F:** condicionan insuficiencia.

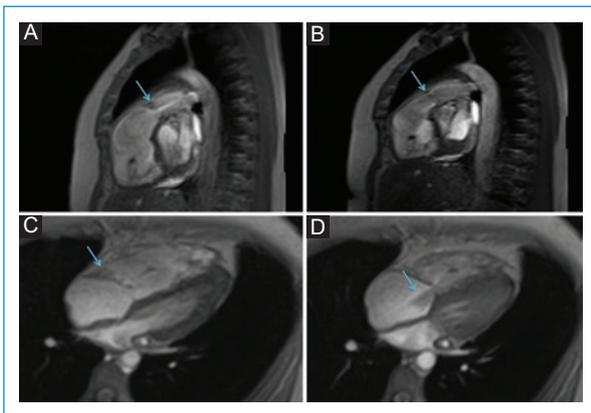


Figura 4. Resonancia magnética cardíaca en secuencia de cine. **A:** corte sagital del tracto de salida del ventrículo derecho en sístole que muestra la válvula pulmonar engrosada con flujo de aceleración por estenosis. **B:** corte sagital del tracto de salida del ventrículo derecho en diástole, sin coaptación completa e insuficiencia grave. **C:** secuencia de cine en cuatro cámaras en diástole con válvula tricúspide engrosada. **D:** secuencia de cine en cuatro cámaras en sístole con válvula tricúspide engrosada, sin coaptación completa, con *jet* de insuficiencia.

tricúspide y pulmonar (Fig. 5). Se realizó sustitución valvular tricúspide y pulmonar con válvulas biológicas Edwards de 27 mm y 21 mm, respectivamente. Se reportó biopsia (Fig. 6) y se hizo ecocardiograma de control posquirúrgico, en el que se evidenció mejoría.

Discusión

Los tumores carcinoides son raros (2.5 a 5.0 casos por 100,000 habitantes/año); son neoplasias neuroendocrinas de crecimiento lento, con potencial significativo para producir metástasis hepáticas y liberar cantidades excesivas de aminas vasoactivas en la circulación sistémica como consecuencia. El sitio primario más común de los tumores carcinoides es el tracto gastrointestinal (60%); un tercio de ellos (34%) surgen en el intestino delgado y hasta el 75% de estos pueden hacer metástasis al hígado⁵. Hasta el 15% de los pacientes pueden desarrollar síndrome carcinoide, con manifestaciones de enrojecimiento cutáneo y gastrointestinal, hipermotilidad y afectación cardíaca⁶. Las

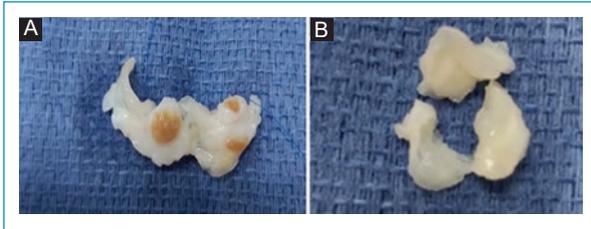


Figura 5. **A:** válvula tricúspide con valvas acortadas y fibróticas. **B:** válvula pulmonar trivalva con fibrosis, acortamiento y retracción.

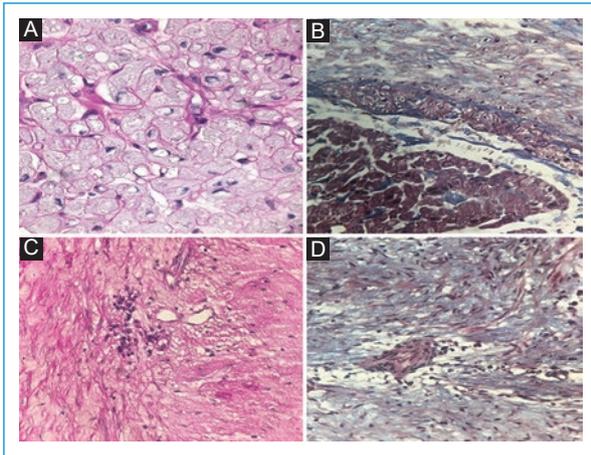


Figura 6. **A-D:** cortes histológicos de las válvulas pulmonar y tricúspide, en los que se reporta hiperplasia hialina.

manifestaciones cardíacas, también conocidas como enfermedad cardíaca carcinoide, son causadas por la deposición endocárdica de placas fibróticas perladas (notables por la ausencia de elasticidad de las fibras) que, generalmente, se extienden a las válvulas del lado derecho y dan lugar a múltiples patrones de disfunción valvular grave. La formación de placa causa constricción anular, engrosamiento de la valva y fusión del aparato subvalvular, y una marcada degeneración de la arquitectura de la valva que conduce a la retracción grave y a la no adaptación de la válvula, que permanece fija en posición semiabierto^{6,7}.

Se cree que la patogenia de la enfermedad cardíaca carcinoide es multifactorial y no se comprende por completo. Se considera que una variedad de sustancias vasoactivas secretadas por el tumor, incluidas serotonina, prostaglandinas, histamina, bradicinina y otras sustancias con propiedades proliferativas de fibroblastos, como las taquicinas (sustancia P, neuroquinina A, neuropéptido K) o el factor de crecimiento

transformante beta, están involucradas en la enfermedad⁸. Existe una creciente evidencia que sugiere que la serotonina desempeña un papel importante en la patogenia de la enfermedad cardíaca. Es ampliamente conocido que el ácido 5-hidroxiindolacético urinario, el metabolito de la serotonina, es significativamente más alto en pacientes con enfermedad cardíaca carcinoide, en comparación con aquellos sin compromiso cardíaco⁹. Entre los hallazgos patológicos de la enfermedad cardíaca carcinoide se encuentran depósitos en forma de placa en el endocardio de las cúspides valvulares, así como en las valvas, las cuerdas tendinosas, los músculos papilares y las cámaras cardíacas, y ocasionalmente dentro de la íntima de las arterias pulmonares o la aorta. Los depósitos están compuestos de miofibroblastos y células musculares lisas rodeadas por componentes de la matriz extracelular (colágeno y matriz mixoide), y cubiertas por una capa de células endoteliales¹⁰. Las válvulas y el endocardio del lado derecho del corazón son los más afectados, lo cual, generalmente, se debe a la presencia de metástasis hepáticas que secretan grandes cantidades de péptidos vasoactivos que luego llegan al corazón derecho sin ser inactivados. En la válvula pulmonar, esto conduce a la adherencia de las valvas al endotelio de la arteria pulmonar, con la consiguiente insuficiencia, estenosis o ambas. En contraste, la regurgitación tiende a predominar con la enfermedad de la válvula tricúspide debido a la retracción de las valvas (síndrome de Hedinger); las válvulas del lado izquierdo se afectan con menos frecuencia, y se plantea la hipótesis de que se salvan debido a la inactivación de las hormonas vasoactivas por la circulación pulmonar y, así, la afectación del miocardio directamente solo ocurre en el 4% de los casos¹¹. Los síntomas tempranos de regurgitación tricúspide grave e aislada incluyen fatiga y disnea de esfuerzo debido a un bajo gasto cardíaco. El edema periférico con congestión hepática y la anorexia consiguiente también pueden ocurrir con la presión auricular derecha elevada. Así mismo, las arritmias auriculares son comunes en el contexto de la ampliación auricular derecha. En la exploración física, el hallazgo más temprano de regurgitación tricúspide grave suele ser la distensión venosa yugular con una prominente onda v sistólica, aunque su presencia varía entre el 35% y el 75% de los pacientes. Otros hallazgos pueden incluir un impulso ventricular derecho palpable y soplos tricúspides, además de regurgitación pulmonar¹¹.

Entre los estudios de imagen, la ecocardiografía es la principal modalidad para diagnosticar y valorar la cardiopatía, ya que permite la evaluación de la

enfermedad valvular, así como del tamaño y la función de la cámara cardíaca derecha. Las técnicas avanzadas, que incluyen TTE 3D y TOE 3D, pueden ayudar a diagnosticar y evaluar la enfermedad de la válvula, especialmente en las válvulas tricúspide y pulmonar, ya que es posible que no se visualicen todas las valvas en la TTE 2D. La tomografía computarizada cardíaca o la resonancia magnética cardíaca pueden complementar a la ecocardiografía cuando se obtienen datos incompletos o cuando las estructuras no se encuentran bien definidas. Los hallazgos ecocardiográficos típicos de la afectación de la válvula tricúspide avanzada incluyen engrosamiento y retracción de las valvas, las cuales son fijas y no coaptan. Esto, generalmente, se asocia con regurgitación tricuspídea grave, perfil Doppler en forma de daga y estenosis tricúspide leve a moderada¹².

Dentro del tratamiento indicado se encuentran los medicamentos dirigidos a la insuficiencia cardíaca y el tratamiento con análogos de la somatostatina, como por ejemplo telotristat; sin embargo, el reemplazo de la válvula cardíaca es la única terapia definitiva para la cardiopatía coronaria avanzada, y mejora los síntomas y la supervivencia del paciente. No se ha determinado el momento óptimo para la cirugía de reemplazo valvular en la cardiopatía coronaria, pero en general los pacientes con síndrome carcinoide bien controlado y con una esperanza de vida de al menos 12 meses se derivan para realización de cirugía valvular¹³. La elección de la prótesis valvular sigue siendo controvertida, ya que la literatura se limita a estudios retrospectivos, no aleatorizados; pese a ello, esta ha apoyado progresivamente el uso de bioprótesis debido al manejo mejorado del síndrome carcinoide, a las bajas tasas de afectación de carcinoides en series patológicas recientes de bioprótesis, a los resultados favorables a corto plazo, a la probabilidad de que la longevidad de las válvulas bioprotésicas de nueva generación tenga éxito en la supervivencia a mediano y largo plazo del paciente, al riesgo de sangrado inherente en pacientes con metástasis hepáticas y disfunción hepática, y a la probabilidad de cirugía oncológica o quimioterapia en el futuro, para lo cual la anticoagulación a largo plazo puede representar un riesgo adicional. Además, es muy importante el seguimiento posoperatorio de manera multidisciplinaria para determinar la evolución de los pacientes, tanto a nivel clínico como con ecocardiograma de seguimiento para valoración funcional y hemodinámica de las válvulas a corto, mediano y largo plazo¹⁴.

En el caso que se expone, la paciente fue referida al servicio de cardiología por disnea y se le diagnosticó afectación valvular que le condicionaba signos de insuficiencia cardíaca. Es importante destacar que los pacientes con síndrome carcinoide pueden llegar a tener afectación cardíaca, por lo que se considera conveniente que ante un diagnóstico de tumor carcinoide siempre tengan una valoración por parte de cardiología y se les realice un ecocardiograma transtorácico como tamizaje para poder diagnosticar de manera oportuna el síndrome de Hedinger y establecer el tratamiento quirúrgico, como ocurrió con el caso que se expone, que se encuentra en clase funcional I de la NYHA después de 2 años de su intervención.

Conclusiones

El síndrome de Hedinger disminuye la supervivencia en los pacientes con tumor carcinoide, por lo cual es de vital importancia realizar un diagnóstico oportuno para poder llevar a cabo el tratamiento quirúrgico y mejorar la calidad de vida.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003;97:934-59.

2. Hayes A, Davar J, Caplin ME. Carcinoid heart disease a review. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2018;47:671-82.
3. Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, Seward JB, Callahan JA, Pitot HC, et al. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation*. 1993;87:1188-96.
4. Möller JE, Pellikka PA, Bernheim AM, Schaff HV, Rubin J, Connolly HM. Prognosis of carcinoid heart disease: analysis of 200 cases over two decades. *Circulation*. 2005;112:3320-7.
5. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26:3063-72.
6. Warner R, Castillo J. Carcinoid heart disease: the challenge of the unknown known. *JACC*. 2015;66:2197-200.
7. Castillo JG, Adams DH, Fischer GW. Absence of the tricuspid valve due to severe carcinoid heart disease. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:96.
8. Grozinsky-Glasberg S, Grossman AB, Gross DJ. Carcinoid heart disease: from pathophysiology to treatment — 'Something in the way it moves'. *Neuroendocrinology*. 2015;101:263-73.
9. Denney WD, Kemp WE, Anthony LB, Oates JA, Byrd BF 3rd. Echocardiographic and biochemical evaluation of the development and progression of carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:1017-22.
10. Simula DV, Edwards WD, Tazelaar HD, Connolly HM, Schaff HV. Surgical pathology of carcinoid heart disease: a study of 139 valves from 75 patients spanning 20 years. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:139-47.
11. Bruce CJ, Connolly HM. Right-sided valve disease deserves a little more respect. *Circulation*. 2009;119:2726-34.
12. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Burke M, Taylor AM, Caplin ME, Davar J. Features of carcinoid heart disease identified by two- and three-dimensional echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3:103-11.
13. Connolly HM, Schaff HV, Abel MD, Rubin J, Askew JW, Li Z, et al. Early and late outcomes of surgical treatment in carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2189-96.
14. El Gabry M, Shehade SE, Mourad F, Ruhparwar A, Lahner H, Dirkmann D, et al. Hedinger syndrome: first experience and two-year follow-up in patients with carcinoid heart disease. *J Thorac Dis*. 2019;11:3234-40.

Estudios genéticos del metabolismo de la warfarina y su utilidad en la toma de decisiones

Genetic studies of warfarin metabolism and its usefulness in decision making

Cristhian F. Ramírez-Ramos^{1,2*}, Gustavo A. Castilla-Agudelo^{2,3}, Jacobo Corrales-Gómez⁴, Carlos A. Martínez-Cano³ y Clara I. Saldarriaga-Giraldo^{3,5}

¹Departamento de Cardiología Intervencionista y Hemodinámica, Universidad Pontificia Bolivariana; ²Clínica CardioVID; ³Departamento de Cardiología Clínica, Universidad Pontificia Bolivariana; ⁴Departamento de Anestesiología, Universidad de Antioquia; ⁵Departamento de Cardiología, Medellín, Colombia

Resumen

Introducción: Al momento de valorar la necesidad de realizar un reemplazo quirúrgico valvular cardíaco es posible elegir entre una válvula mecánica o una bioprotésica; la elección debe tener presentes los riesgos de la terapia anti-coagulante y la necesidad potencial o el riesgo de nuevas intervenciones. La anticoagulación se realiza con antagonistas de la vitamina K, y de estos, la warfarina es el que se prescribe con mayor frecuencia. Por su metabolismo hepático (P450), dicho medicamento tiene múltiples interacciones farmacológicas y no farmacológicas que en ocasiones se convierten en un verdadero problema en la práctica clínica. Hasta la fecha no se recomienda realizar de forma rutinaria una dosificación guiada por genotipo; sin embargo, se requieren estudios genéticos para definir conductas médicas cuando se hace difícil su manejo. **Caso clínico:** Se describe el caso de una mujer de 37 años portadora de una válvula mitral mecánica por enfermedad reumática, anticoagulada de forma crónica con warfarina; sin embargo, durante el seguimiento tuvo múltiples consultas a urgencias (entre dos y tres veces por mes) por niveles de anticoagulación en rangos subterapéuticos, como valores elevados de INR. Presentó infarto agudo de miocardio con coronarias sanas e isquemia cerebral transitoria en contexto de INR bajo, considerados así de etiología tromboembólica. Por estas dificultades se decidió realizar la medición de los niveles de factor II de la coagulación, el cual fue normal a pesar del uso del medicamento, por lo que se sospechó resistencia al fármaco. Se solicitó estudio genético que mostró genotipo asociado con actividad enzimática reducida o normal de la CYP2C9, además un genotipo WARF CYP2C9 *1/*2 y WARF VKORC1 A/A, con lo cual se concluyó que la paciente presentaba un comportamiento metabólico divergente para warfarina. Se decidió realizar un reemplazo de válvula mecánica por válvula bioprotésica, con el objetivo de suspender el uso de la warfarina. La paciente presentó una evolución clínica satisfactoria. **Conclusiones:** La farmacogenética ha logrado identificar polimorfismos en los genes implicados en el metabolismo de la warfarina, los cuales están relacionados con riesgo de sangrado. Estas variantes se encuentran relacionadas con los genes CYP2C9, CYP4F2 y VKORC1. Si bien no se ha demostrado un impacto clínico en los ajustes de warfarina guiados por genotipo, dichos exámenes se hacen necesarios en algunos casos para sugerir un cambio en la dosis del medicamento o su suspensión definitiva.

Palabras clave: Polimorfismo genético. Warfarina. Anticoagulantes. Válvula mitral

Correspondencia:

*Cristhian F. Ramírez-Ramos

E-mail: cristhianramos1989@hotmail.com

Fecha de recepción: 11-01-2020

Fecha de aceptación: 11-09-2020

DOI: 10.24875/RCCAR.M22000124

Disponible en internet: 22-02-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(1):100-105

www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2020 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abstract

Introduction: *When assessing the need for a cardiac valvular surgical replacement, it is possible to choose between a mechanical or bioprosthetic valve; The choice must take into account the risks of anticoagulant therapy and the potential need and/or risk of new interventions. Anticoagulation is performed with vitamin K antagonists and warfarin is the most commonly prescribed of these. This medicine due to its hepatic metabolism (P450) has multiple pharmacological and non-pharmacological interactions that sometimes become a real problem in clinical practice. To date, it is not recommended to routinely perform a genotype-guided dosage. However, such genetic studies are necessary to define medical behaviors when handling is difficult. Case report: It is described a case of a 37-year-old woman with a mechanical mitral valve due to rheumatic disease, chronically anticoagulated with warfarin; however, during the follow-up with multiple emergency consultations (2-3 times per month) for anticoagulation levels in subtherapeutic ranges such as elevated INR levels. She presented acute myocardial infarction with healthy coronary arteries and transient cerebral ischemia in the context of low INR thus considered thromboembolic etiology. Due to these difficulties, it was decided to measure coagulation factor II levels, which was normal despite the use of the drug, suspecting drug resistance. A genetic study was requested that showed genotype associated with reduced or normal CYP2C9 enzymatic activity, plus a WARF CYP2C9 * 1/* 2 and WARF VKORC1 A/A genotype concluding that the patient presented a divergent metabolic behavior for warfarin. It was decided to perform a mechanical valve replacement with a bioprosthetic valve, in order to suspend the use of warfarin. The patient presented a satisfactory clinical evolution. Conclusions: Pharmacogenetics has managed to identify polymorphisms in the genes involved in warfarin metabolism, which are related to bleeding risk. These variants are related to the CYP2C9, CYP4F2 and VKORC1 genes. Although no clinical impact has been demonstrated in genotype-guided warfarin adjustments, such tests are necessary in some cases to suggest a change in the dose of the medication or the definitive suspension.*

Keywords: Genetic polymorphism. Warfarin. Anticoagulants. Mitral valve

Introducción

Al momento de valorar la necesidad de realizar un reemplazo quirúrgico valvular cardiaco es posible elegir entre una válvula mecánica o una válvula bioprotésica. La elección del tipo de válvula cardiaca protésica para el reemplazo quirúrgico es un proceso en el cual es necesario tener presentes los riesgos de la terapia anticoagulante y la necesidad potencial o el riesgo de nuevas intervenciones, además de las preferencias del paciente. El equipo médico debe contemplar la comorbilidad del paciente, la adherencia a la terapia farmacológica, la edad y la esperanza de vida^{1,2}.

Teniendo en cuenta el proceso de deterioro de las prótesis biológicas y la necesidad de reintervención a mediano plazo, en múltiples situaciones (principalmente en pacientes jóvenes) se decide emplear las prótesis mecánicas; sin embargo, para hacer uso de esta alternativa terapéutica se requiere anticoagulación indefinida para evitar la trombosis de la prótesis y eventos tromboembólicos³. Las pruebas no han mostrado buenos resultados con anticoagulantes directos orales⁴, y por ello solo está indicado el uso de antagonistas de la vitamina K¹. En este grupo farmacológico, la warfarina es el fármaco más utilizado; sin embargo, presenta múltiples interacciones farmacológicas y no farmacológicas, y tiene un estrecho rango terapéutico y una marcada variabilidad interindividual, lo que limita su

uso, y se requiere un control riguroso en su administración a través de la medición del INR (*International Normalized Ratio*) para evitar accidentes hemorrágicos por sobreanticoagulación o trombóticos por subterapéutica del medicamento⁵. Uno de los aspectos que influyen la respuesta a la warfarina es el genético, con polimorfismos conocidos por alterar su rango terapéutico en una manera dependiente de la dosis⁶. Si bien hasta la fecha no se recomienda realizar de forma rutinaria una dosificación guiada por genotipo para la administración de un antagonista de la vitamina K⁷, hay algunos datos que muestran grupos poblacionales (afroamericanos) con mayor riesgo derivado de la presencia más común de dichas alteraciones genéticas, lo cual sugiere la necesidad de algoritmos de manejo en estos pacientes⁸. Por otro lado, estas pruebas farmacológicas pueden ayudar a tomar conductas terapéuticas en pacientes con uso crónico del medicamento, pero que tienen dificultad en el control.

Se presenta un caso en el cual una mujer portadora de una válvula mitral mecánica requirió un cambio por una válvula bioprotésica en contexto de importante labilidad del INR guiado por pruebas genéticas que permitieron establecer un polimorfismo en el metabolismo de la warfarina, que ocasionaba un comportamiento metabólico divergente para este medicamento. El objetivo es presentar la utilidad de las pruebas

genéticas del metabolismo de la warfarina y la dosificación guiada por estas en la práctica clínica.

Caso clínico

Mujer de 37 años, con antecedentes de fiebre reumática, diagnosticada en la adolescencia, y colitis ulcerativa en tratamiento inmunosupresor. A los 31 años, durante su primer embarazo, presentó edema pulmonar espontáneo posterior a la cirugía al ser sometida a cesárea urgente (a las 31 semanas de gestación) en contexto de oligoamnios. Sus estudios mostraron insuficiencia mitral excéntrica grave tipo IIIA con dilatación del ventrículo izquierdo y signos indirectos de hipertensión pulmonar leve. Por persistencia de los síntomas, se realizó reemplazo valvular mitral por prótesis mecánica número 29, mediante cirugía cardíaca mínimamente invasiva, sin complicaciones. Sin embargo, desde entonces requirió múltiples consultas y controles médicos en clínica de anticoagulación (2-3 por semana) por ser difícil mantener su nivel de INR en rango terapéutico objetivo, llamando la atención que con pequeños ajustes tenía respuestas desproporcionadas (con dosis semanales promedio entre 57.5 y 65 mg de warfarina). Durante ese mismo año presentó isquemia cerebral transitoria y 5 años después un infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; en la coronariografía no se identificó enfermedad coronaria aterosclerótica. Ambos cuadros ocurrieron con INR subterapéuticos, probablemente explicados por microembolia.

Las consultas se volvieron cada vez más frecuentes, razón por lo cual se decidió realizar la medición de los niveles de factor II de la coagulación, con unos valores reportados en rango de la normalidad a pesar del uso de la warfarina, por lo que se sospechó resistencia a los antagonistas de la vitamina K. Se solicitó estudio farmacogenético, que mostró un genotipo asociado con actividad enzimática reducida o normal de la CYP2C9, y además un genotipo WARF CYP2C9 *1/*2 y WARF VKORC1 A/A, lo que sugirió que podría requerirse una dosis moderada a baja de warfarina para mantener un nivel óptimo de INR. Sin embargo, el alelo CYP4F2*3: *1/*3 (rs2108622T) también se encontró presente; se asoció a necesidades de incremento de dosis de warfarina para lograr efectividad clínica. Por todo lo anterior, se concluyó que la paciente presentaba un comportamiento metabólico divergente para los antagonistas de la vitamina K, dado por los polimorfismos (por un lado, aumentan la sensibilidad, pero por

otro lado inducen resistencia) y reforzado por su comportamiento clínico.

Con base en ello, y considerando la gran variabilidad del INR de la paciente, los episodios trombóticos sistémicos, el alto riesgo de trombosis de la prótesis mecánica, los resultados del estudio genético que predecían dificultades en continuar con el uso de antagonistas de la vitamina K y la imposibilidad de usar otra estrategia de anticoagulación, como heparinas por vía subcutánea (a largo plazo pueden favorecer la fibrosis en el tejido) y demás anticoagulantes orales directos, se decidió realizar un cambio de válvula mecánica por válvula biológica, procedimiento que transcurrió sin complicaciones y que tuvo una evolución clínica que ha sido satisfactoria a la fecha.

Discusión

Se presenta un caso clínico en el que el estudio farmacogenético en una paciente con dificultad para lograr niveles óptimos de anticoagulación permitió guiar la conducta terapéutica.

En muchas oportunidades es un gran desafío seleccionar el tipo de prótesis cardíaca adecuada para un paciente, y la literatura es limitada respecto a estudios que comparan resultados con tipos específicos de válvulas mecánicas o bioprotésicas⁹. El sangrado es un problema común en los pacientes con válvulas cardíacas protésicas, complicación que se presenta con mayor frecuencia en pacientes con prótesis mecánicas debido a la necesidad de anticoagulación oral de forma indefinida¹⁰, por el hecho de que todos estos pacientes tienen un riesgo latente de presentar un evento trombótico; aunque los datos sean limitados, hay información que sugiere que este riesgo es menor con las válvulas biológicas¹. A pesar de la mejoría en el diseño de las válvulas, la incidencia de trombosis de la válvula mecánica se reporta entre el 0.5% y el 8%¹¹. Hasta la fecha solo se tiene disponible la warfarina como anticoagulante oral en este tipo de pacientes, medicamento que ha sido usado por más de 50 años para dicho fin.

Utilizar un antagonista de la vitamina K, como la warfarina, es un reto clínico constante por su margen terapéutico estrecho; además, la dosificación se ve afectada por factores clínicos, dieta, interacciones medicamentosas y polimorfismos genéticos; estos últimos son sumamente cruciales, pues estos pacientes pueden tener una mayor sensibilidad al medicamento, como otros asociados a resistencia⁶. La farmacogenética ha logrado identificar polimorfismos en los genes

implicados en el metabolismo de la warfarina, los cuales están relacionados con riesgo de sangrado. Estas variantes se encuentran asociadas con los genes CYP2C9, CYP4F2 y VKORC1¹²⁻¹⁴. En población antioqueña se ha documentado que la variación en la respuesta es explicada por las variantes VKORC1-1639G/A en un 11.3% y por CYP2C9*1, *2 y *3 en un 7.1%¹⁵. En Colombia se han validado algoritmos farmacogenéticos que permiten un ajuste de dosis más rápido y con menor variabilidad¹⁶. Sin embargo, la evidencia del beneficio clínico de esta aproximación ha sido conflictiva, pues otros estudios no han mostrado beneficio en ajustar la dosis por el método farmacogenético, comparado con la estrategia estándar, y por esto no se recomienda realizarlo de forma rutinaria^{17,18}. Por otro lado, se ha encontrado que el polimorfismo CYP4F2 1347 G>A aumenta cinco veces más el riesgo de trombosis valvular¹⁹, lo que evidencia que estas alteraciones no solo predicen la respuesta terapéutica a la anticoagulación. Este es un campo de continua investigación y es posible que, si esta misma asociación se encuentra en otras poblaciones, el perfil genético del paciente pueda convertirse en uno de los factores de peso antes de definir el tipo de válvula a implantar para evitar complicaciones del manejo farmacológico, como reintervenciones que por lo general son altamente mórbidas. En la [tabla 1](#) se resumen los estudios de algoritmos basados en farmacogenética.

En este reporte se presenta el caso de una paciente que contaba con un metabolismo divergente para los antagonistas de la vitamina K con polimorfismos que, por un lado, aumentaban la sensibilidad, pero por otro inducían resistencia. Isaza, et al.²⁵ cuentan con una serie de casos de 10 pacientes con sensibilidad aumentada a la warfarina (dosis \leq 15 mg/semana), de los cuales encontraron que el 100% tenían entre uno y tres marcadores genéticos de susceptibilidad. Cifuentes, et al.²⁶ recopilaron los datos demográficos y clínicos de 130 pacientes colombianos y buscaron determinar, a partir de estudios genéticos, la exactitud del análisis farmacogenético de los principales polimorfismos implicados en el metabolismo de la warfarina; concluyen que los polimorfismos en los genes CYP2C9 y VKORC1 permitieron explicar un 52.8% de la variación de la dosis de la warfarina, es decir, que a mayor edad o mayor número de mutaciones, mayor es la probabilidad de encontrar sensibilidad aumentada a la warfarina. Un estudio similar realizado por Palacio, et al.¹⁵, en Antioquia, Colombia, con 191 pacientes, indicó que un 38.2% de la varianza de la dosis de warfarina fue

explicada por un modelo dependiente de la edad y los polimorfismos ya mencionados.

El caso que se presenta es de particular interés por el hecho de encontrar en la paciente alteraciones múltiples de resistencia y aumento de la respuesta al medicamento con la expresión fenotípica final de tener una marcada variación con pequeñas dosis del fármaco, y con la imposibilidad de lograr el objetivo terapéutico. Este tipo de alteraciones, en especial la resistencia a la warfarina, pueden ser de dos tipos: adquiridas (habitualmente debido a alimentos con alto contenido de vitamina K, o alteraciones en el metabolismo del anticoagulante, como disminución de la absorción o aumento del aclaramiento) o hereditarias (extremadamente raras, asociadas a la presencia de una enzima anormal o un receptor que muestra una afinidad disminuida por los cumarínicos o aumentada por la vitamina K)²⁷. Isaza, et al.²⁵ también reportan tres casos de resistencia (dosis \geq 70 mg/semana) al fármaco, de los cuales dos estaban en contexto de uso concomitante de anticonvulsivantes (potentes inductores de la enzima CYP2C9), pero el tercero presentaba una mutación del gen VKORC1 y, sin embargo, se comportaba como resistente al anticoagulante (similar al presente caso). Los autores de dicho artículo consideraron que estuviese asociado con un trastorno trombofílico de base.

Sospechamos que la mayor sensibilidad y la resistencia a la warfarina en esta paciente se deban a polimorfismos genéticos; hasta ahora no se ha demostrado otro factor diferente a lo ya mencionado que pueda alterar el metabolismo de dicho medicamento. Lo cierto es que, ante el riesgo persistente de sangrado y trombosis en vista de la labilidad del INR, la alternativa terapéutica más segura para la paciente fue el reemplazo de la prótesis valvular mecánica por una biológica.

Con las pruebas clínicas y la evidencia reciente, para nadie es un secreto la disminución del uso de la warfarina. Por esto, el escenario donde sigue siendo la única alternativa es en el del cambio valvular mecánico. En estos pacientes debería realizarse la genotipificación para variantes de CYP2C9 y VKORC1 teniendo en cuenta el trabajo de Gálvez, et al.¹⁶, como los estudios genéticos realizados respecto a polimorfismos de la warfarina en nuestra población. Planteamos, en concordancia con el estudio de Gálvez et al.¹⁶, el siguiente algoritmo de dosificación: raíz cuadrada de la dosis de warfarina (mg) = $9.672 - (0.02 * \text{edad}) - (0.404 * \text{sexo}) - (0.794 * \text{VKORC1}) - (0.607 * \text{CYP2C9})$; con la edad definida en años y el sexo

Tabla 1. Estudios con utilización de algoritmos farmacogenéticos de dosificación de warfarina

Autor y año de publicación	Lugar	Tipo de estudio (n)	Resultados
Pirmohamed et al., 2013 ²⁰	Suecia y Reino Unido	Aleatorizado, controlado, pragmático, un cegamiento (455)	Tiempo de rango terapéutico 67% en el grupo guiado por genotipo vs. 60% (IC95%: 3.3-10; p < 0.001); menos incidencia de anticoagulación excesiva. El tiempo medio para alcanzar el INR fue de 21 días para el grupo guiado por genotipo vs. 29 días.
Gage et al., 2017 ²¹	Estados Unidos	Aleatorizado, multicéntrico (1650)	Resultado primario sangrado mayor, INR 4 o más, y muerte a 30 días, enfermedad tromboembólica con prueba objetiva en 60 días: 10.8% en el grupo guiado por fenotipo vs. 14.7% en el grupo de manejo médico (IC95%: 0.56-0.95)
Gálvez et al., 2018 ¹⁶	Bogotá	Cohorte de generación (152) y de validación (87)	Dosis semanal menos en pacientes VKORC1-1639 AA y metabolizadores pobres CYP2C9*2/*2,*2/*3. Dosis 2.3 mayores para pacientes con genotipo salvaje VKORC1/CYP2C9
Xu et al., 2018 ²²	Asia	Aleatorizado, doble ciego (201)	Tasa libre de eventos tromboembólicos y sangrado mayor fue 97% en el grupo guiado por fenotipo. Tiempo para alcanzar dosis estable de 33 vs. 42 días, con tiempo de rango terapéutico de 47.2 vs. 47.4%
Tse et al., 2018 ²³	No limitado	Revisión sistemática y metaanálisis (2626)	Tiempo para lograr INR terapéutico estable 5.9 días menos vs. terapia convencional, disminución relativa de INR > 4 de 13%, sangrado 18%, sin diferencias en muerte o tromboembolia
Yang et al., 2019 ²⁴	No limitado	Metaanálisis (4.852)	Dosis guiada por fenotipo se asoció con mayor porcentaje de tiempo en rango terapéutico, más pacientes en dosis estables > 1 mes de seguimiento, tiempo más corto de INR terapéutico y disminución del riesgo de sangrado mayor

IC95%: intervalo de confianza del 95%; INR: International Normalized Ratio.

codificado 1 para hombres y 2 para mujeres; VKORC1 codificado 1 para GG, 2 para GA y 3 para AA; y CYP2C9 codificado 1 para *1/*1, 2 para *1/*2, *1/*3 o *2/*2, y 3 para *2/*3*.

Conclusiones

Ante un paciente que requiere obligatoriamente anticoagulación oral crónica con warfarina y no se logre obtener valores estables de INR es necesario considerar que la dieta, la asociación con otros fármacos y la genética del paciente son los factores que primordialmente intervienen en la resistencia y la sensibilidad a este fármaco. Es posible considerar la realización de pruebas genéticas con el objetivo de tomar conductas, aunque no es correcto recurrir a dichos exámenes de forma sistemática.

Financiamiento

El trabajo no fue soportado por ninguna beca ni por fondos de la industria farmacéutica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran la ausencia de conflictos de intereses con respecto al reporte del presente caso.

Responsabilidades éticas

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

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado del paciente y/o sujeto referidos en el artículo.

Bibliografía

- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:e57-185.
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017;21:2739-91.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:252-89.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013;369:1206-14.
- Jacobs LG. Warfarin pharmacology, clinical management, and evaluation of hemorrhagic risk for the elderly. *Cardiol Clin.* 2008;26:157-67.
- Weeke PE. Pharmacogenetics in cardiovascular medicine. *Adv Pharmacol San Diego Calif.* 2018;83:333-60.
- Belley-Cote EP, Hanif H, D'Aragnon F, Eikelboom JW, Anderson JL, Borgman M, et al. Genotype-guided versus standard vitamin K antagonist dosing algorithms in patients initiating anticoagulation. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2015;114:768-77.
- Shendre A, Dillon C, Limdi NA. Pharmacogenetics of warfarin dosing in patients of African and European ancestry. *Pharmacogenomics.* 2018;19:1357-71.
- Gott VL, Alejo DE, Cameron DE. Mechanical heart valves: 50 years of evolution. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:S2230-9.
- Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1152-8.
- Gürsoy MO, Kalçık M, Yesin M, Karakoyun S, Bayam E, Gündüz S, et al. A global perspective on mechanical prosthetic heart valve thrombosis: diagnostic and therapeutic challenges. *Anatol J Cardiol.* 2016;16:980-9.
- Shikata E, Ieiri I, Ishiguro S, Aono H, Inoue K, Koide T, et al. Association of pharmacokinetic (CYP2C9) and pharmacodynamic (factors II, VII, IX, and X; proteins S and C; and gamma-glutamyl carboxylase) gene variants with warfarin sensitivity. *Blood.* 2004;103:2630-5.
- Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, Li C, Dudek SM, Frye-Anderson A, et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med.* 2008;358:999-1008.
- Al-Eitan LN, Almasri AY, Khasawneh RH. Effects of CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms on warfarin sensitivity and responsiveness during the stabilization phase of therapy. *Saudi Pharm J.* 2019;27:484-90.
- Palacio L, Falla D, Tobon I, Mejia F, Lewis JE, Martínez AF, et al. Pharmacogenetic impact of VKORC1 and CYP2C9 allelic variants on warfarin dose requirements in a Hispanic population isolate. *Clin Appl Thromb.* 2010;16:83-90.
- Gálvez JM, Restrepo CM, Contreras NC, Alvarado C, Calderón-Ospina C-A, Peña N, et al. Creating and validating a warfarin pharmacogenetic dosing algorithm for Colombian patients. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2018;11:169-78.
- Belley-Cote EP, Hanif H, D'Aragnon F, Eikelboom JW, Anderson JL, Borgman M, et al. Genotype-guided versus standard vitamin K antagonist dosing algorithms in patients initiating anticoagulation. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2015;114:768-77.
- Stergiopoulos K, Brown DL. Genotype-guided vs. clinical dosing of warfarin and its analogues: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern Med.* 2014;174:1330-8.
- Sr K, Bharath G, Jain S, Moorthy N, Manjunath SC, Christopher R. Prosthetic valve thrombosis — association of genetic polymorphisms of VKORC1, CYP2C9 and CYP4F2 genes. *Medicine (Baltimore).* 2019;98:e14365.
- Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, Jorgensen AL, Toh CH, Nicholson T, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med.* 2013;369:2294-303.
- Gage BF, Bass AR, Lin H, Woller SC, Stevens SM, Al-Hammadi N, et al. Effect of genotype-guided warfarin dosing on clinical events and anticoagulation control among patients undergoing hip or knee arthroplasty. *JAMA.* 2017;318:1115-24.
- Xu Z, Zhang S-Y, Huang M, Hu R, Li J-L, Cen H-J, et al. Genotype-guided warfarin dosing in patients with mechanical valves: a randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg.* 2018;106:1774-81.
- Tse G, Gong M, Li G, Wong SH, Wu WKK, Wong WT, et al. Genotype-guided warfarin dosing vs. conventional dosing strategies: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84:1868-82.
- Yang T, Zhou Y, Chen C, Lu M, Ma L, Cui Y. Genotype-guided dosing versus conventional dosing of warfarin: a meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther.* 2019;44:197-208.
- Isaza C, Henao J, Beltrán L. Resistance and sensibility to warfarine. *Investig Andina.* 2010;12:30-40.
- Cifuentes RA, Murillo-Rojas J, Avella-Vargas E. Prediction of sensitivity to warfarin based on VKORC1 and CYP2C9 polymorphisms in patients from different places in Colombia. *Biomed Rev Inst Nac Salud.* 2016;36:91-100.
- Castelhanos Rojas R, Ferrer Herrera IM, Segura Pujal LA, Ojeda Matías MR, Alfonso Hernández MC. Resistencia y sensibilidad a la warfarina. *Rev Arch Med Camagüey.* 2014;18:226-39.

Origen anómalo de la arteria descendente anterior

Anomalous origin of the anterior descending artery

Carlos A. Martínez-Cano*, Sergio A. Romero-Seguro, Cristhian F. Ramírez-Ramos,
Diego A. Echeverry y Luis A. Bolívar-Mejía

Departamento de Cardiología Clínica, Clínica CardioVID, Medellín, Colombia

Resumen

Se considera origen anómalo de una arteria coronaria cuando esta no se origina de su seno de Valsalva respectivo. La prevalencia estimada varía entre el 0.6% y el 1.3%. Si bien la mayoría estarán asintomáticos, el 20% puede debutar con arritmias, síncope, infarto del miocardio o muerte súbita. Se expone el caso de una mujer de 42 años, con historia de hipertensión arterial, quien, durante una prueba de esfuerzo para prescripción de ejercicio, presentó bloqueo de rama izquierda. Ante la ausencia de síntomas se decidió realizar una angiografía coronaria por tomografía, la cual mostró un origen anómalo de la arteria descendente anterior desde el seno de Valsalva derecho. Se consideró realizar angiografía coronaria para evaluar la compresión dinámica durante el ciclo cardiaco; sin embargo, la paciente no aceptó intervenciones adicionales, por lo que se indicó restricción del ejercicio, metoprolol y seguimiento. A la fecha no reporta complicaciones. Las anomalías de las arterias coronarias son defectos cardiacos poco comunes, y entre estos, las anomalías de la arteria descendente anterior son aún menos habituales. Son una causa frecuente de muerte súbita en atletas. Sus características anatómicas y la presencia de síntomas ayudarán a elegir a los pacientes que se beneficiarán del manejo quirúrgico.

Palabras clave: Anomalías congénitas. Enfermedad de la arteria coronaria. Muerte súbita.

Abstract

An anomalous origin of a coronary artery is considered when it does not originate from its respective Valsalva sinus. The estimated prevalence varies between 0.6% to 1.3%. While the majority will be asymptomatic, 20% may debut with arrhythmias, syncope, myocardial infarction or sudden death. It is presented a case of a 42 year old woman, with a history of high blood pressure. During exercise stress test for exercise prescription she presented a left bundle branch block. In absence of symptoms, it was decided to perform a coronary angiotomography that showed an anomalous origin of the anterior descending artery from the right Valsalva sinus. It was considered to perform coronary angiography to evaluate dynamic compression during the cardiac cycle, however, the patient did not accept additional interventions, so exercise restriction was indicated, metoprolol as drug treatment and follow up, not report complications to date. Coronary artery abnormalities are rare heart defects and within these abnormalities of the anterior descending artery are even less frequent. They are a frequent cause of sudden death in athletes. Its anatomical characteristics as the presence of symptoms will help to choose the patients who will benefit from surgical management.

Keywords: Congenital Abnormalities. Coronary artery disease. Sudden death

Correspondencia:

*Carlos A. Martínez-Cano

E-mail: karlosmartinezcano@hotmail.com

Fecha de recepción: 17-02-2020

Fecha de aceptación: 05-08-2020

DOI: 10.24875/RCCAR.M22000125

Disponible en internet: 22-02-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(1):106-110

www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2022 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Caso clínico

Paciente de sexo femenino, de 42 años de edad, con antecedente de hipertensión arterial, en evaluación por médico del deporte, para quien solicitaron prueba de esfuerzo previa a recomendaciones de ejercicio, la cual fue reportada como máxima 88% negativa para isquemia, suspendida por fatiga a los 2 minutos y 30 segundos de la tercera etapa, logrando 9 MET. Durante la prueba de esfuerzo presentó un bloqueo completo de rama izquierda dependiente de frecuencia, que se resolvió al comienzo de la recuperación; no tuvo angina. Por la presencia de bloqueo de rama izquierda durante la prueba se decidió evaluar con angiografía por tomografía computarizada (angio-TC) de coronarias, en la que se evidenció un origen anómalo de la arteria descendente anterior (ADA), la cual se origina en el seno de Valsalva derecho, de manera independiente, haciendo un ángulo de 90°, para luego dirigirse a través del *septum* y entre el tracto de salida del ventrículo derecho y la aorta, al ventrículo izquierdo (sin trayecto intramural), sin definirse áreas de estenosis. Codominancia coronaria, fracción de eyección del 60% (Figs. 1-2). El electrocardiograma basal fue normal y la ecocardiografía transtorácica basal no mostró alteraciones; la fracción de eyección fue del 65%.

Al reinterrogar a la paciente, refirió que desde su infancia notaba limitación para los esfuerzos extenuantes, fatiga con los mismos, sin disnea, angina, síncope ni antecedentes familiares de muerte súbita o cardiopatías congénitas. El caso fue discutido con tres cirujanos cardiovasculares, dos de los cuales consideraron innecesaria una corrección quirúrgica; uno de ellos recomendó coronariografía para evaluar la compresión dinámica de la arteria durante el ciclo cardíaco, con miras a una posible intervención quirúrgica. Luego de discutir las opciones de manejo, la paciente decidió optar por el manejo médico; se agregó metoprolol al manejo antihipertensivo y se le recomendó abstenerse del ejercicio físico y de esfuerzos extenuantes, y asistir a seguimiento periódico por cardiología. Once meses después de tomar esta conducta, la paciente permanece asintomática, sin eventos cardiovasculares.

Introducción

El origen anómalo de las arterias coronarias es poco frecuente; fue descrito hace 2000 años por Galeno e ilustrado por primera vez por Vesalio en su *Tabulea Anatomica*. Actualmente, aun después de tanto tiempo de su conocimiento, su abordaje y su tratamiento siguen siendo un reto para los especialistas¹.



Figura 1. Corte axial en el que se aprecian el seno de Valsalva derecho, el origen de la coronaria derecha y la arteria descendente anterior, originándose de manera independiente y haciendo un ángulo de 90° para dirigirse por el tracto de salida del ventrículo derecho hacia el ventrículo izquierdo, debajo de la válvula pulmonar.



Figura 2. Corte axial en el que se aprecia el trayecto de la arteria descendente anterior por el *septum* interventricular hacia el ventrículo izquierdo. TSVI: tracto de salida del ventrículo izquierdo.

Definición y epidemiología

Se considera un origen anómalo de una arteria coronaria aquel que no tiene un origen típico desde su seno de Valsalva respectivo, implica un trayecto aberrante o presenta una fístula en el recorrido típico de la arteria². Se estima que un 80% de los pacientes serán asintomáticos en el transcurso de sus vidas y se diagnosticarán de manera incidental; el 20% restante

debutará con arritmias, síncope, infarto de miocardio o muerte súbita de causa cardíaca, convirtiéndose en la segunda causa más común de muerte súbita de causa cardíaca en jóvenes atletas³.

Se ha reportado una prevalencia de anomalías coronarias entre el 0.6% y el 1.3% en series de angiografía y del 0.3% en series de autopsias. Las más comunes son el origen independiente de la ADA y la circunfleja (Cx) en ausencia del tronco principal izquierdo (TPI), con un 64%; la segunda en frecuencia es el origen anómalo de la coronaria derecha (CD) desde el seno de Valsalva izquierdo, con un 13%, luego el origen de la Cx del seno de Valsalva derecho, con un 9%, y finalmente el origen anómalo del TPI desde el seno de Valsalva derecho, con un 0.89%⁴. Respecto al caso que se expone, con un origen de la ADA desde el seno de Valsalva derecho, se describen una incidencia del 0.008% y una prevalencia del 0.01% al 0,04%, si bien juntos, origen coronario anómalo desde la arteria pulmonar, son anomalías más infrecuentes^{4,5}.

El origen anómalo de la ADA desde el seno de Valsalva derecho se presenta típicamente como angina estable o inestable, infarto de miocardio, arritmias ventriculares malignas y muerte súbita de causa cardíaca; son infrecuentes los casos asintomáticos. Se clasifica, según el trayecto de la ADA desde su origen en el seno de Valsalva derecho hasta el ventrículo izquierdo, en aquellos con curso por delante de la arteria pulmonar (prepulmonar), por detrás de la aorta (retroaórtica), por debajo de la válvula pulmonar (subvalvular pulmonar o transeptal) (Fig. 3) y entre la aorta y la arteria pulmonar (interarterial), también conocida como variante «maligna», dada su alta asociación con isquemia miocárdica y muerte súbita⁵⁻⁷. Además del curso interarterial de la ADA, hay otras características anatómicas de alto riesgo para eventos cardíacos, como son el *ostium* muy estrecho (*slit-like*), un ángulo de salida agudo menor de 45°, el curso intramural (dentro de la túnica media de la aorta) y un estrechamiento de más del 50% del vaso proximal comparado con el distal^{7,8}. La evaluación de imagen multimodal es indispensable para definir las características anteriores.

Diagnóstico

En la actualidad, con el uso creciente de la imagen no invasiva para el diagnóstico cardiovascular, se ha logrado una mayor identificación de casos incidentales, por lo cual generan un gran reto el enfoque y el abordaje de estos pacientes ante la poca evidencia que existe sobre su tratamiento. A continuación, se

presentan las ayudas diagnósticas más usadas para la detección y la evaluación del riesgo del origen anómalo de las arterias coronarias.

Ecocardiografía

La ecocardiografía transtorácica es un medio diagnóstico altamente disponible y de bajo costo, de alta utilidad en niños por la excelente ventana acústica, pero en adultos tiene un valor limitado⁹. Por su parte, la ecocardiografía transesofágica mejora la sensibilidad y la especificidad; sin embargo, se ha reportado una gran variabilidad interobservador, caso en el cual es determinante la experticia de cada centro. No se puede recomendar como estudio de elección frente a otras modalidades diagnósticas más precisas^{5,7}.

Angio-TC y resonancia magnética cardíaca

Son las ayudas diagnósticas con mayor grado de recomendación. La angio-TC prevalece debido a la alta resolución espacial, la velocidad de adquisición y la amplia disponibilidad. Junto a la resonancia magnética (RM), permiten una adecuada visualización de las coronarias, su relación con estructuras adyacentes y la determinación de las características de alto riesgo⁷⁻⁹. La RM también permite evaluar la contractilidad miocárdica regional, la perfusión y la presencia de fibrosis, evitando la exposición a radiación y contraste yodado. Tiene la desventaja de necesitar mayor tiempo de adquisición y ofrecer un poco menor resolución espacial⁷. Estudios recientes sugieren la RM como un método de evaluación ideal que aporta gran información y puede ser realizado rápidamente, en 10 a 15 minutos, y sin mayores eventos adversos^{10,11}.

Angiografía y ultrasonido intravascular

Originalmente, la mayoría de los hallazgos de anomalías coronarias se realizaban durante estudios angiográficos; sin embargo, la angiografía coronaria es una técnica invasiva que no permite una adecuada caracterización anatómica de estructuras adyacentes ni una visualización del *ostium* coronario y del trayecto arterial proximal. Algunos estudios muestran que hasta un 44% de los pacientes a quienes se realizó un estudio angiográfico necesitaron otro, como RM o TC. La principal utilidad de la angiografía está en la posibilidad de realizar ultrasonido intravascular (IVUS), que con su alta resolución espacial y temporal permite evaluar con

precisión las características del *ostium* y el trayecto intramural, y puede valorar la dinámica vascular en condiciones de estrés con dobutamina o ejercicio. La tomografía por coherencia óptica aún no se ha estudiado mucho en este escenario^{5,7,12}.

Pruebas funcionales no invasivas

Las pruebas de estrés con ejercicio son las más recomendadas, debido a que son más fisiológicas y asemejan las condiciones de ejercicio extremo en las cuales ocurren la mayoría de los casos de muerte súbita. Se puede realizar una prueba electrocardiográfica o imagenológica; no obstante, ambas pueden dar resultados falsos positivos y negativos. En un estudio de 27 atletas con origen anómalo de coronarias, seis de ellos tuvieron pruebas de esfuerzo negativas previo a un episodio de muerte súbita¹³. En otro estudio con prueba de perfusión miocárdica, se observó que la inducción de isquemia en esta población es muy rara¹⁴. Una prueba de estrés negativa no puede verse como tranquilizadora, especialmente cuando hay otros hallazgos anatómicos de alto riesgo o el paciente tiene síntomas⁵.

Tratamiento

El tratamiento de esta muy rara condición sigue siendo controvertido, como pudo verse en este caso, en el cual hubo discrepancia entre los conceptos de tres diferentes cirujanos cardiovasculares. En los más recientes consensos, las variantes de origen anómalo de la DA desde el *ostium* derecho, con curso que no es interarterial (subvalvular pulmonar o transeptal, retroaórtico, prepulmonar), se consideran benignas, y estos pacientes, en general, tienen un excelente pronóstico y usualmente no son referidos para cirugía, ni se les restringe el ejercicio, pero deben tener una prueba de esfuerzo previa antes de participar en deportes competitivos. Caso contrario son aquellos que, a pesar de tener estas variantes benignas, son sintomáticos, con angina o con inducción de isquemia demostrada o inducción de arritmias o muerte súbita abortada, en quienes está indicado el tratamiento quirúrgico¹².

Los pacientes que tienen variantes interarteriales o malignas se consideran de peor pronóstico y se ha recomendado corrección quirúrgica a todos, incluso a quienes están asintomáticos¹². Las guías americanas consideran la cirugía como una opción razonable para todos los pacientes con origen anómalo de la DA desde el seno de Valsalva izquierdo, aun sin curso interarterial y sin síntomas, con un grado de recomendación IIa⁸.

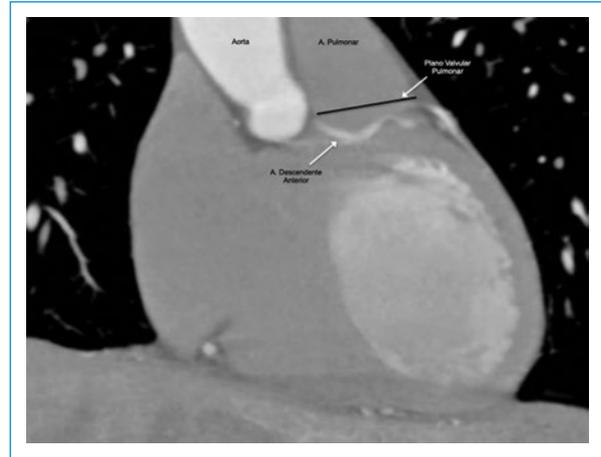


Figura 3. Corte coronal en el que se aprecia el curso subvalvular pulmonar, hacia el ventrículo izquierdo.

Otros grupos hacen énfasis en la evaluación de otras características de riesgo para eventos cardiovasculares, como *ostium* en hendidura, curso intramural, compresión coronaria y ángulo de salida agudo, como determinantes que hacen considerar la cirugía, incluso en pacientes asintomáticos¹⁵.

Los pacientes con origen de la CD desde el seno de Valsalva izquierdo se consideran una variante de bajo riesgo. En aquellos asintomáticos se considera la cirugía solo si se logra demostrar inducción de isquemia o arritmias cardíacas secundarias a isquemia. A aquellos con pruebas de ejercicio negativas puede permitírseles el ejercicio una vez discutidos, con el paciente y la familia, los potenciales riesgos, pues una prueba negativa para isquemia no excluye de manera definitiva la posibilidad de una muerte súbita^{8,12}.

En algunos casos, como los pacientes que no aceptan la opción quirúrgica o los mayores de 35 años con variantes no interarteriales y sin otros determinantes de alto riesgo, como ocurre en el caso reportado, se ha descrito el manejo con beta-bloqueadores y se han reportado buenos desenlaces a largo plazo^{12,15}.

Conclusiones

El origen anómalo de las arterias coronarias es una anomalía congénita bastante rara. El origen anómalo de la DA desde el seno de Valsalva derecho es la presentación más rara, solo superada por el origen anómalo desde la arteria pulmonar. La presentación clínica va desde angina hasta muerte súbita. Las anomalías coronarias son la segunda causa de muerte súbita en atletas

jóvenes. El diagnóstico y la evaluación requieren un abordaje multimodal, pues no todos los pacientes precisan corrección quirúrgica. La decisión de tratamiento implica una evaluación clínica juiciosa, imágenes y funcionalidad, y la discusión idealmente en centros expertos entre los cardiólogos clínicos y cirujanos cardiovasculares, para optar por el tratamiento más adecuado.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Mosca RS, Phoon CK. Anomalous aortic origin of a coronary artery is not always a surgical disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2016;19:30-6.
2. Lluri G, Aboulhosn J. Coronary arterial development: a review of normal and congenitally anomalous patterns. *Clin Cardiol.* 2014;37:126-30.
3. Graidis C, Dimitriadis D, Karasavvidis V, Dimitriadis G, Argyropoulou E, Economou F, et al. Prevalence and characteristics of coronary artery anomalies in an adult population undergoing multidetector-row computed tomography for the evaluation of coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:112.
4. Yildiz A, Okcun B, Peker T, Arslan C, Olcay A, Bulent Vatan M. Prevalence of coronary artery anomalies in 12,457 adult patients who underwent coronary angiography. *Clin Cardiol.* 2010;33:E60-4.
5. Cheezum MK, Liberthson RR, Shah NR, Villines TC, O'Gara PT, Landzberg MJ, et al. Anomalous aortic origin of a coronary artery from the inappropriate sinus of Valsalva. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1592-608.
6. Tuncer C, Batyraliev T, Yilmaz R, Gokce M, Eryonucu B, Koroglu S. Origin and distribution anomalies of the left anterior descending artery in 70,850 adult patients: multicenter data collection. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;68:574-85.
7. Grani C, Buechel RR, Kaufmann PA, Kwong RY. Multimodality imaging in individuals with anomalous coronary arteries. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10:471-81.
8. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;139:e698-e800.
9. Angelini P. Imaging approaches for coronary artery anomalies: purpose and techniques. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21:101.
10. Angelini P, Cheong BY, Lenge De Rosen VV, López A, Uribe C, Masso AH, et al. High-risk cardiovascular conditions in sports-related sudden death: prevalence in 5,169 schoolchildren screened via cardiac magnetic resonance. *Tex Heart Inst J.* 2018;45:205-13.
11. Prakken NH, Cramer MJ, Olimulder MA, Agostoni P, Mali WP, Velthuis BK. Screening for proximal coronary artery anomalies with 3-dimensional MR coronary angiography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2010;26:701-10.
12. Brothers JA, Frommelt MA, Jaquiss RDB, Myerburg RJ, Fraser CD Jr, Tweddell JS. Expert consensus guidelines: anomalous aortic origin of a coronary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153:1440-57.
13. Basso C, Maron BJ, Corrado D, Thiene G. Clinical profile of congenital coronary artery anomalies with origin from the wrong aortic sinus leading to sudden death in young competitive athletes. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1493-501.
14. Grani C, Benz DC, Schmied C, Vontobel J, Mikulicic F, Possner M, et al. Hybrid CCTA/SPECT myocardial perfusion imaging findings in patients with anomalous origin of coronary arteries from the opposite sinus and suspected concomitant coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 2017;24:226-34.
15. Molossi S, Martínez-Bravo LE, Mery CM. Anomalous aortic origin of a coronary artery. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2019;15:111-21.

Guía atrapada durante cambio de electrodo del seno coronario en terapia de resincronización cardíaca

Trapped guidewire during coronary sinus electrode exchange in cardiac resynchronization therapy

Diego I. Vanegas-Cadavid^{1,2*}, Paula A. Franco-Garrido², Linda Ibatá-Berna² y Carlos A. Rincón-Arango¹

¹Unidad de Electrofisiología, Hospital Militar Central; ²Fundarritmia – Fundación Cardiovascular. Bogotá, Colombia

Resumen

Se presenta el caso de una paciente con atrapamiento de guía al interior del seno coronario durante el procedimiento de cambio de un electrodo (Sentus ProMRI OTW BP L-85) por desalojo asociado a disfunción de la terapia de resincronización cardíaca. Durante el implante del nuevo electrodo se presentó atrapamiento y retención intravascular de la guía utilizada para su posicionamiento a nivel del seno coronario, lo cual hizo imposible su remoción. La paciente no aceptó tratamiento quirúrgico, se encuentra en vigilancia médica y permanece asintomática desde hace 3 años.

Palabras clave: Seno coronario. Terapia de resincronización cardíaca. Electrodo.

Abstract

It is reported the case of a patient with guidewire trapping inside the coronary sinus during an electrode exchange procedure (Sentus ProMRI OTW BP L-85) due to dislocation associated with dysfunction of cardiac re-synchronization therapy. During the implantation of the new electrode, entrapment of the guidewire used for its positioning at the level of the coronary sinus and intravascular retention were presented, making it impossible to remove it. The patient did not accept surgical treatment and has been under medical surveillance, asymptomatic for three years.

Keywords: Coronary sinus. Cardiac resynchronization therapy. Electrodes.

Introducción

El uso de la terapia de resincronización cardíaca (TRC o TRC-D) se ha incrementado exponencialmente en el mundo como una opción de tratamiento que mejora la expectativa de vida y los desenlaces en salud para los pacientes con falla cardíaca sistólica¹. En vista de lo anterior, se ha producido un incremento paralelo de las complicaciones

asociadas no solo al implante *de novo*, sino en relación a reintervenciones y procedimientos de actualización o recambio de dispositivos o electrodos intracardiacos, o ambos². A continuación, se reporta el caso de una paciente en quien se presentó atrapamiento de la guía utilizada para el posicionamiento del electrodo intracardiaco en el seno coronario.

Correspondencia:

Diego I. Vanegas-Cadavid
E-mail: diegovanegascadavid@gmail.com

Fecha de recepción: 10-03-2020
Fecha de aceptación: 23-06-2020
DOI: 10.24875/RCCAR.M22000126

Disponible en internet: 22-02-2022
Rev Colomb Cardiol. 2022;29(1):111-114
www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2020 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Caso clínico

Mujer de 61 años, con miocardiopatía dilatada idiopática (fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 28%), en tratamiento con enalapril 5 mg cada 12 horas, carvedilol 6.25 mg cada 12 horas y espirolactona 25 mg diarios. Seis meses atrás se le había implantado un dispositivo de TRC-D por falla cardíaca en clase funcional III y bloqueo de rama izquierda (QRS > 150 ms).

En control ambulatorio durante los primeros 2 meses posimplante, presentó mejoría clínica y de la clase funcional, pero a partir del tercer mes la sintomatología previa al implante reapareció. El interrogatorio del dispositivo evidenció un aumento de la impedancia (2039 Ω), pérdida de captura ventricular izquierda y estimulación diafragmática. La radiografía de tórax mostró desalojo parcial del electrodo del seno coronario en posición anterolateral, por lo cual fue programada para reintervención con el objetivo de reacomodarlo o implantar uno nuevo.

No fue posible la reacomodación del electrodo (Sentus ProMRI OTW BP L-85), debido a inestabilidad al intentar su acuñamiento en la rama anterolateral del seno coronario de donde se había desalojado; adicionalmente, los umbrales de estimulación en la vecindad de ese vaso eran elevados (7.5 V con 0.75 ms) o ausentes a pesar de múltiples opciones de estimulación bipolar o cruzada, razón por la cual se decidió su retiro. Para manipulación y explante, se utilizó una guía *extra support* (CholCE™, 0.014In X 182 cm), mediante la técnica *over the wire*; se realizó tracción suave y se encontró resistencia discreta en la porción lateral del seno coronario, la cual fue superada fácilmente. La guía se dejó en el extremo del vaso desde el cual se explantó el electrodo. Por la guía utilizada para el explante se avanzó un dilatador de 5 Fr y se intercambió por una guía larga para introducir un sistema de canalización del seno coronario. Tras canalizar el seno coronario, se realizó venografía comprobando la permeabilidad vascular, la ausencia de disección y el número de ramas distales. Se avanzó una guía *extra support* del mismo modelo inicial para introducir un nuevo electrodo, presentándose dificultad moderada a su avance en el mismo sitio donde el electrodo desalojado había mostrado resistencia al retiro. Se logró franquear ese punto, pero al intentar su manipulación se observó enrollamiento distal y amenaza de atrapamiento. La tracción y la manipulación de la guía permitieron su retiro con un grado moderado de dificultad. Se avanzó otra guía *extra support* escogiendo un vaso

inferolateral al instrumentado previamente; sin embargo, en uno de los intentos de canalización del nuevo vaso la guía tomó el curso del vaso anterior y su extremo distal se «enrolló» y quedó atrapada en el sitio donde se habían presentado antes las dificultades técnicas para el implante intravascular.

A pesar de múltiples maniobras realizadas por dos operadores no se logró su extracción; se inyectó medio de contraste sin evidencia de disección o ruptura vascular. La tracción no logró desprender la guía y cada intento mostraba desplazamiento de la estructura cardíaca con riesgo de ruptura. Se empleó el electrodo de seno coronario para llegar al extremo distal de la guía y hacer tracción, pero no hubo éxito. Se llevó la camisa del sistema de canalización del seno coronario lo más distal posible dentro del vaso para apalancar la tracción, sin lograr el desprendimiento de la guía. Se retiró el electrodo del seno coronario que estaba *over the wire* y se avanzó un catéter utilizándolo para dar soporte a la tracción, sin lograr su retiro. Se decidió dejar la guía atrapada «abandonada», y por el sistema de canalización del seno coronario se introdujo una nueva guía, la cual se avanzó exitosamente por un vaso lateral y se logró posicionar un nuevo electrodo bipolar. Se realizaron umbrales con éxito y se retiró el sistema de canalización del seno coronario dejando estable el electrodo implantado; se probaron de nuevo los umbrales y se verificó la captura y la ausencia de estimulación frénica. La guía abandonada se cortó proximalmente dejando 5 cm extravasculares y se fijó con seda. Se conectaron los electrodos al dispositivo y se cerró por planos (Fig. 1).

Se realizó un ecocardiograma transtorácico posterior al procedimiento, en el que se descartó hemopecricardio. En el posoperatorio se verificó la posición radiológica de los electrodos, observándose estabilidad de los mismos, así como migración del extremo proximal de la guía atrapada hacia el espacio intravascular.

Se planteó la extracción quirúrgica abierta, pero la paciente rechazó el procedimiento. Se inició anticoagulación permanente con warfarina para lograr unos niveles de INR (*International Normalized Ratio*) entre 2 y 3. Se realizaron una angiografía por tomografía computarizada y varias radiografías del tórax en las que no se documentaron desplazamientos de la guía atrapada, la cual quedó localizada bajo el área claviclar. Se ha realizado un control radiológico trimestral durante 36 meses, sin evidencia de migración de la guía y sin sintomatología relacionada.

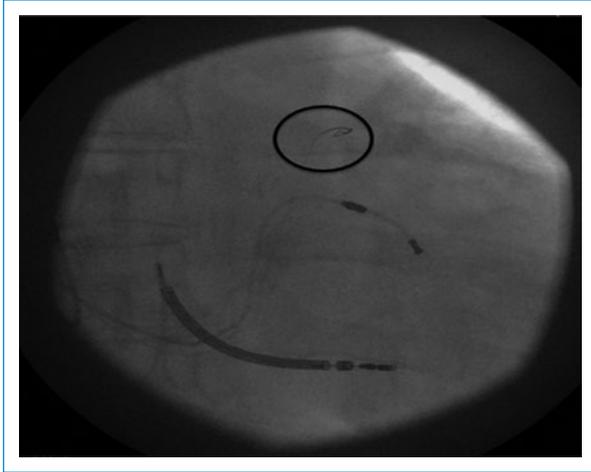


Figura 1. Fluoroscopia en la que se observa la guía atrapada en el seno coronario (círculo).

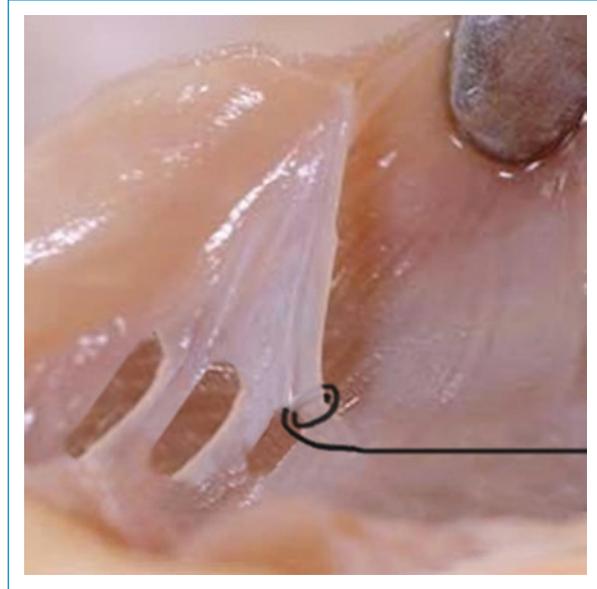


Figura 2. Válvula de Vieussens en el endotelio del seno coronario y posible forma en la que esta estructura facilitó el atrapamiento de la guía e imposibilitó su remoción.

Discusión

La TRC es un procedimiento complejo, el cual tiene una tasa de complicaciones perioperatorias de aproximadamente el 13.8%; la más frecuente es el desalojo del electrodo (5.8%)². Existen estudios que reportan una tasa de éxito del reimplante del 95.6%, con fallas en el implante del dispositivo que se relacionan con oclusión del seno coronario, ausencia de ramas disponibles para el implante del electrodo, disección del seno coronario, ausencia de umbrales adecuados o estimulación diafragmática persistente³.

La revisión de la literatura informa de un solo caso reportado de guía fracturada en el seno coronario durante el implante de un dispositivo de TRC⁴, la cual fue abandonada en la vena coronaria. Cabe señalar que esa guía quedó atrapada en un sitio similar al de nuestro caso: en el aspecto de mayor curvatura de esa estructura vascular. Consideramos que el atrapamiento de la guía pudo ocurrir en las fenestraciones de la válvula de Vieussens o en un remanente de dicha estructura anatómica, que pudieran tener un plano de clivaje entre el endotelio y los puntos de anclaje de la estructura (Fig. 2). La guía atrapada pudo haber hecho un asa entre el endotelio y los puntos de anclaje mencionados⁵.

El manejo de una guía retenida intravascular incluye cirugía cardíaca, recuperación con una técnica de lazo, técnica de dos hilos o dejar el fragmento *in situ* con observación, como se hizo en este caso.

El tratamiento debe ser individualizado, basado en el riesgo-beneficio. A pesar del alto riesgo de trombogenicidad, estos elementos no necesariamente tienen que ser extraídos, en especial cuando están atrapados en un segmento distal del vaso. Los estudios clínicos indican que es probable que, con el paso del tiempo, el segmento de la guía se recubra con endotelio, lo que hace que los segmentos sean inmóviles y menos trombogénicos⁶.

Conclusiones

Este caso evidencia una complicación infrecuente y poco estudiada de la TRC (atrapamiento de guía en el seno coronario), la cual se manejó de forma expectante teniendo en cuenta el riesgo-beneficio para la paciente, quien ha tenido una evolución clínica adecuada durante los 2 años de seguimiento.

Financiamiento

Fundarritmia – Fundación Cardiovascular, Bogotá, Colombia.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Responsabilidades éticas

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

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Poole JE, Gleva MJ, Mela T, Chung MK, Uslan DZ, Borge R, et al. Complication rates associated with pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator generator replacements and upgrade procedures: results from the REPLACE registry. *Circulation*. 2010;122:1553-61.
2. Ojo A, Tariq S, Harikishnan P, Iwai S, Jacobson J. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Intervent Cardiol Clin*. 2017;6:417-26.
3. Nishihara S, Azai H, Nishi Y, Takao N, Hayashida N. Fractured guidewire during left ventricular lead insertion: a first case report. *J Arrhythmia*. 2010;26:272-5.
4. Roka A, Borgquist R, Singh J. Coronary sinus lead positioning. *Heart Fail Clin*. 2017;13:79-91.
5. Mark G, Hill A, Moisiuc F, Krishnan S. Variations in Thebesian valve anatomy and coronary sinus ostium: implications for invasive electrophysiology procedures. *Europace*. 2009;11:1188-92.
6. Chu C, Lin T, Su H, Voon W, Lai W, Sheu S. Management of a retained coronary guidewire fragment during percutaneous transluminal coronary angioplasty: a case report. *Kaohsiung J Med Sci*. 2009;25:151-5.

Muerte súbita abortada en el patio de prisión

Sudden death aborted in a prison yard

William F. Bautista-Vargas* y José C. Tinageros-Quiroga

Servicio de Hemodinamia, Hospital Departamental Universitario Santa Sofía, Manizales, Colombia

Paciente de 33 años, convicto, con antecedente de herida por arma corto-punzante en región precordial y herida por arma de fuego en tórax, intervenida mediante cirugía, de la cual no se tenía descripción. Presentó un episodio de paro cardiorrespiratorio con ritmo de taquicardia ventricular sin pulso, mientras deambulaba en el patio de la prisión. Fue admitido en el servicio de emergencias del hospital, posterior a reanimación de 15 minutos. Un electrocardiograma mostró infarto con supradesnivel del segmento ST, el cual sugirió oclusión de la arteria descendente anterior, distal a la primera septal y proximal a la primera diagonal (Fig. 1). Fue trasladado a la sala de hemodinamia, en donde se comprobó la obstrucción de la arteria descendente anterior con intento fallido de angioplastia, incluso con guías angiográficas usadas en casos de oclusión crónica. Se documentó un trayecto de la arteria en zigzag, sin paso de las guías de angiografía (Fig. 1). Tuvo mejoría del estado hemodinámico y no presentó secuelas neurológicas incapacitantes; la función ventricular izquierda fue del 45%. Fue llevado a revascularización coronaria de un vaso por vía abierta, en la que se halló material quirúrgico sobre la arteria descendente anterior (sutura). La evolución posoperatoria fue adecuada y no se observaron secuelas neurológicas motrices, por lo cual fue dado de alta y retornado a su centro penitenciario.

Discusión

La muerte súbita en individuos aparentemente sanos puede ser la primera manifestación de una enfermedad

genética cardíaca; en individuos jóvenes, menores de 35 años, las canalopatías son la causa más frecuente¹. En Suecia, la prevalencia de muerte súbita en individuos de 1 a 35 años de edad es de 1.3 por 100,000 habitantes; el 48% de los episodios de muerte súbita reportados ocurrieron durante la actividad diaria cotidiana, el 38% durante el sueño y el 14% durante la actividad física². En un estudio retrospectivo de personal aéreo canadiense se reportó el 35% de los episodios de muerte súbita el día lunes³.

Por otro lado, existe un aumento de la incidencia de muerte súbita alrededor de los 35 años de edad, que parece corresponder con el aumento de la incidencia de enfermedad coronaria, y el 50% de los episodios en pacientes con enfermedad coronaria representan la primera manifestación⁴.

La muerte súbita es más frecuente en los hombres, de raza afroamericana y con familiares en primer grado de personas con muerte súbita⁴.

Si bien la causa de defunción en pacientes con muerte súbita es un diagnóstico de probabilidades y no de certezas², se consideran grupos de alto riesgo aquellos pacientes con disfunción ventricular, arritmias ventriculares, miocardiopatía hipertrófica —especialmente hombres jóvenes durante la actividad deportiva—¹, síndrome de QT largo y síndrome de Brugada, entre otras condiciones específicas⁴.

Se han reportado malformaciones congénitas de las arterias coronarias hasta en el 1.2% de la población general, así como alteraciones específicas en cuanto a la morfología del *ostium* de las arterias coronarias:

Correspondencia:

*William F. Bautista-Vargas

E-mail: williambautista679@gmail.com

Fecha de recepción: 10-08-2020

Fecha de aceptación: 22-09-2020

DOI: 10.24875/RCCAR.M22000127

Disponible en internet: 22-02-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(1):115-116

www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2020 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

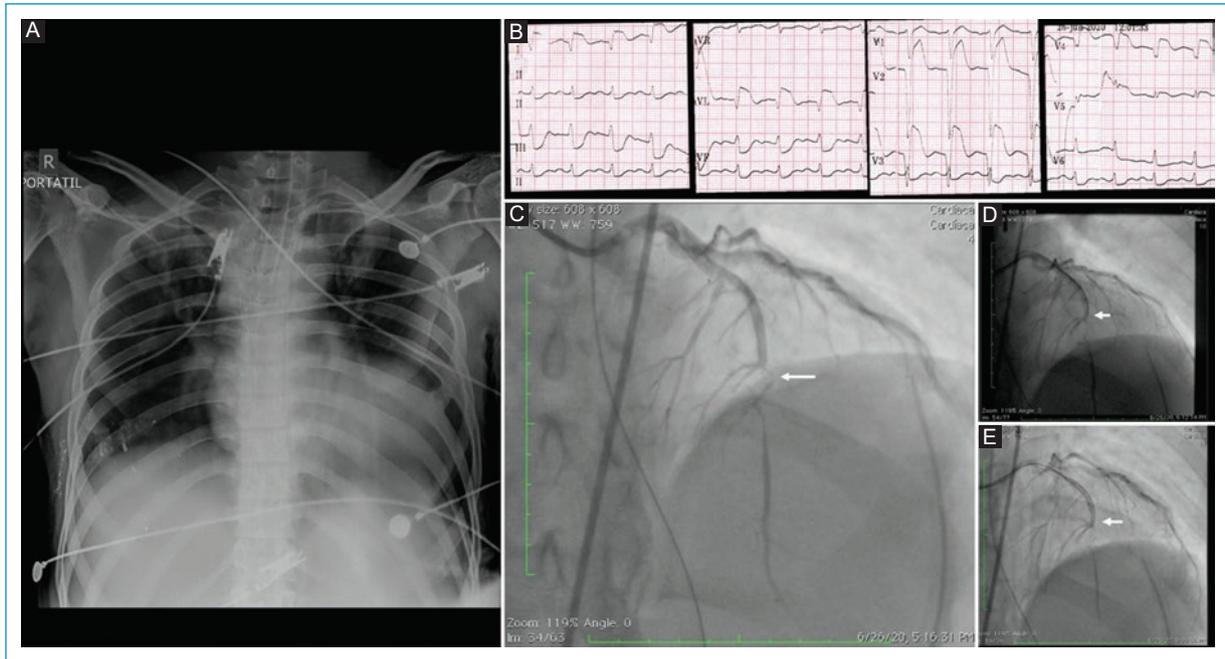


Figura 1. **A:** radiografía de tórax portátil en la que se observan proyectiles antiguos en la base del tórax, además del tubo orotraqueal. **B:** electrocardiograma de 12 derivadas en ritmo sinusal con supradesnivel del segmento ST en las derivaciones V1-V5, DI y aVL. **C:** imagen angiográfica de la arteria descendente anterior con recorrido en zigzag. **D-E:** uso de guía angiográfica con paso fallido a través de la obstrucción coronaria.

angulado, en forma de repisa o incluso ojal como causa^{5,6}.

Finalmente, las causas de muerte súbita relacionadas con procedimientos quirúrgicos, como el reportado, son poco frecuentes y no han sido documentadas en la literatura.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la

Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Finocchiaro G, Papadakis M, Sharma S, Sheppard MN. Sudden cardiac death: clinical characteristics and circumstances of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2017;38:1280-2.
2. Wisten A, Krantz P, Stattin EL. Sudden cardiac death among the young in Sweden from 2000 to 2010: an autopsy-based study. *Europace.* 2017;19:1327-34.
3. McClain AD, Otten JJ. Sudden unexpected cardiac death on Monday in younger and older men: the MANITOBA follow-up study. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15:87-90.
4. Jazayeri MA, Emert MP. Sudden cardiac death: who is at risk? *Med Clin North Am.* 2019;103:913-30.
5. Monroe DJ, Meehan JT, Schandl CA. Sudden cardiac death in a young man with migraine-associated arrhythmia. *J Forensic Sci.* 2015;60:1633-6.
6. Joshi SD, Joshi SS, Athavale SA. Origins of the coronary arteries and their significance. *Clinics.* 2010;65:79-84.

A propósito del artículo *Impacto del aislamiento preventivo obligatorio en la actividad física diaria y en el peso de los niños durante la pandemia por SARS-CoV-2*

About the article Impact of mandatory preventive isolation on daily physical activity and weight of children during the SARS-CoV-2 pandemic

Karina M. Miranda-Valencia* y Carlos Egoavil-Fuentes

Escuela Profesional de Medicina Humana, Universidad Privada San Juan Bautista, Lima, Perú

Estimado señor editor:

Luego de haber leído el artículo *Impacto del aislamiento preventivo obligatorio en la actividad física diaria y en el peso de los niños durante la pandemia por SARS-CoV-2*, de los doctores Harold Arévalo, Miguel Urina Triana y Juan Carlos Santacruz, publicado en el número 6 del volumen 27 de su revista¹, consideramos que se trata de un estudio de amplia relevancia en el campo de la cardiología por su impacto hacia el futuro en la salud de los niños. Quisiéramos acotar la importancia de reportar también la evaluación nutricional como una variable de suma importancia para determinar la presencia de sobrepeso y obesidad en niños de edad escolar en futuros estudios.

La Organización Mundial de la Salud ha declarado a la obesidad como la epidemia del siglo XXI, condición cuya relevancia no solo se centra en el incremento constante de su incidencia, sino que trasciende hacia el aumento de la morbilidad asociada (como diabetes *mellitus* tipo 2, dislipidemias, hipertensión arterial y ciertos tipos de cáncer) que compromete muy seriamente la salud a temprana edad. En los últimos años, varios estudios de confiabilidad mencionan a la

obesidad infantil como un potencial factor de riesgo a futuro².

Por otra parte, en el estudio no se tomó en cuenta si los niños habían adquirido un hábito alimenticio inadecuado, y el consumo de azúcar diario es de gran relevancia, pues el consumo excesivo de dichos insumos puede influir en un aumento excesivo de peso en los niños.

El consumo de azúcar en sus diferentes presentaciones, tales como son los refrescos o bebidas azucaradas, incrementa el riesgo de obesidad y los riesgos cardiovasculares en el futuro. El primer factor de incremento calórico lo proporcionan los refrescos o bebidas azucaradas, el cual es de 150 kcal por cada 350 ml aproximadamente. Hubiera sido interesante conocer si estos niños consumían estas bebidas y la frecuencia con que lo hacían.

Las bebidas azucaradas en los niños y adolescentes presentan diversos efectos negativos, tales como aumento de la adiposidad, aumento de la presión arterial, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, problemas dentales y problemas comportamentales³.

Es importante mencionar también que el consumo de frutas y verduras es de vital importancia dentro de la dieta de un niño. Hubiera sido interesante conocer

Correspondencia:

*Karina M. Miranda-Valencia

E-mail: karina.miranda@upsjb.edu.pe

0120-5633 / © 2021 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 10-06-2021

Fecha de aceptación: 30-11-2021

DOI: 10.24875/RCCAR.21000076

Disponible en internet: 22-02-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(1):117-118

www.rccardiologia.com

con qué frecuencia consumían frutas y verduras, sobre todo por el incremento de familias que durante la pandemia crearon en casa un ambiente obesogénico.

Según el Dr. José L. Medina-Valdivia: «En el Perú, en consultorio externo de pediatría del Hospital Regional Moquegua, de un total de 170 niñas y niños de 5 a 10 años atendidos se encontró 88 niños (51.8%) con sobrepeso y obesidad, 36 niñas y niños (21.2%) con sobrepeso, y 52 niñas y niños (30.6%) con obesidad»⁴.

Una evaluación sobre la obesidad en los niños es importante. En un estudio realizado en Verona, Italia, en 2020, se constató el aumento de peso en los niños tras unos malos hábitos alimenticios, los cuales constaban en el excesivo consumo de carne roja, pasta y meriendas. En dicho estudio se confirmó el cambio de hábitos saludables que tenían los niños, lo que indica que a los niños con obesidad les va peor en los programas de estilo de vida de control de peso mientras están en casa, a diferencia de cuando participan en su plan de estudios escolar⁵.

La obesidad presenta múltiples causas de inicio, en el que se encuentran comprometidos los factores genéticos, los hábitos de buena alimentación y las características del ambiente. De igual manera se presentan determinantes implícitos, tales como la universalización, el entorno económico, la capacitación de la población y el desarrollo urbano, los cuales son factores que favorecen el cambio en los estilos de vida saludable en los diversos grupos humanos^{6,7}.

Con todo lo expuesto, esta carta pretende incentivar la investigación en las características destacadas previamente, pues en nuestro país tampoco existen muchos estudios al respecto. Además, dichas investigaciones podrán servir para identificar casos de sobrepeso y obesidad a temprana edad y poder actuar a tiempo, así como conocer nuevas medidas que ayuden a disminuir la prevalencia de obesidad infantil en nuestro medio.

Financiamiento

Los autores declaran que la redacción de esta carta no tuvo financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Arévalo H, Urina Triana M, Santacruz J. Impacto del aislamiento preventivo obligatorio en la actividad física diaria y en el peso de los niños durante la pandemia por SARS-CoV-2. *Rev Col Cardiol.* 2020;27:575-82.
2. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. OMS; 2021. (Consultado 06-05-2021.) Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Ruiz Castellanos E. Relación entre el consumo de bebidas azucaradas e indicadores de adiposidad en niños y adolescentes de Bogotá: estudio FUPRECOL 2014. Magister, Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario; 2016. Disponible en: <https://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/13125/Tesis%20Bebidas%20Azucaradas%20ErikaRuiz%20Urosario%20dic%202016.pdf?sequence=1>
4. Medina-Valdivia JL. Sobrepeso y obesidad infantil en el Hospital Regional Moquegua. *Rev Fac Med Hum.* 2019;19:16-26.
5. Pietrobelli A, Pecoraro L, Ferruzzi A, Heo M, Faith M, Zoller T, et al. Effects of COVID-19 lockdown on lifestyle behaviors in children with obesity living in Verona, Italy: a longitudinal study. *Obesity.* 2020;28:1382-5
6. Vicente-Sánchez B, García K, González-Hermida A, Saura-Naranjo C. Sobrepeso y obesidad en niños de 5 a 12 años. *Revista Finlay [revista en Internet].* 2017 [citado 2022 Ene 21]; 7(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/445>
7. Dávila-Torres J, González-Izquierdo JJ, Barrera-Cruz A. Panorama de la obesidad en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53:241-9.