

Revista Colombiana de Cardiología

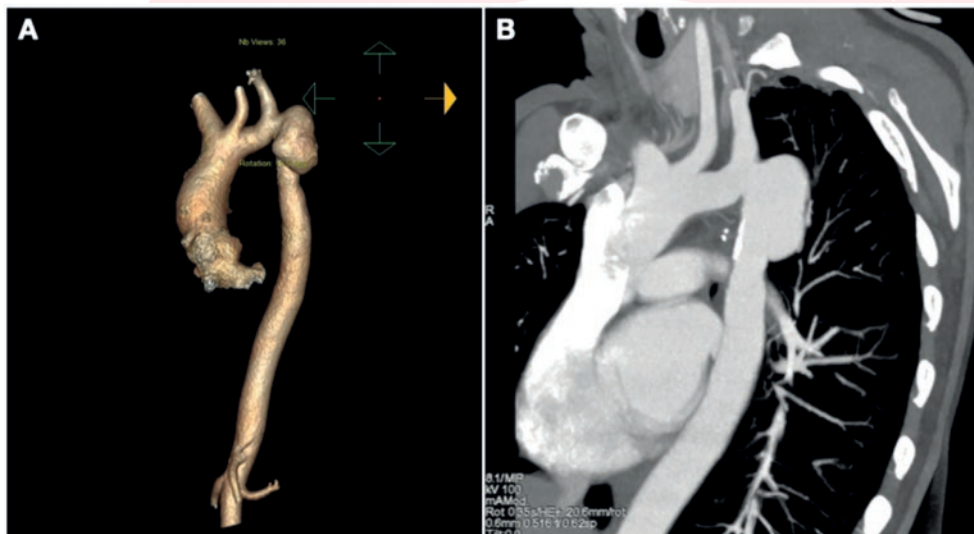
Volumen 29 Número 2

ISSN: 0120-5633

Marzo / Abril **2022**

www.rccardiologia.com

www.revcolcard.org



- Microvasculatura coronaria: un mundo cada día más cercano
- Embarazo y riesgo cardiovascular
- *Assessment of the culotte technique*
- *Effect of elevated glycated hemoglobin*
- Valoración del *strain* auricular en ultramaratonistas
- Epidemiología de la fibrilación auricular
- Desempeño del método de suma de discos
- *Relationship between polypharmacy and cognitive status*
- Prevalencia de fibrilación auricular
- Experiencia en angioplastia percutánea

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.permanner.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 Cassalett
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

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

colombia@permalyer.com

Edición impresa en Colombia

ISSN: 0120-5633

Ref.: 6968AL212



www.permalyer.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.

© 2022 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permalyer.

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

Microvasculatura coronaria: un mundo cada día más cercano

Coronary microvasculature: an ever closer world

Darío Echeverri^{1,2*}

¹Departamento de Cardiología, Servicio de Hemodinamia e Intervencionismo Cardiovascular, La Cardio – Fundación Cardioinfantil; ²Editor, Revista Colombiana de Cardiología. Bogotá, Colombia

Nunca antes la ciencia médica había ofrecido tantos y mejores resultados para el tratamiento de las enfermedades en el ser humano. La pandemia actual por el SARS-CoV-2 (COVID-19) parece que permitió un «renacimiento» en la producción científica y en el desarrollo de nuevas tecnologías para el diagnóstico temprano, el tratamiento y el seguimiento de las enfermedades cardiovasculares (ECV), incluyendo la enfermedad coronaria (EC) y las enfermedades estructurales y de grandes vasos. A pesar de esto, las ECV continúan entre las principales causas de morbilidad global en los países tanto de altos como de bajos ingresos, y representan el mayor número de muertes relacionadas con enfermedades crónicas en el mundo desarrollado.

Las observaciones recientes sugieren que algunos aspectos están cambiando. En muchos pacientes con síntomas, como la angina y la disnea, patognomónicos de la enfermedad arterial coronaria obstructiva, no se encuentran lesiones coronarias que obstruyan de manera significativa el flujo, pero estos hallazgos no significan que su pronóstico sea benigno. Además, durante las últimas dos décadas, el rendimiento diagnóstico de las diferentes pruebas ha disminuido, mientras que las tasas de hospitalizaciones con diagnóstico de infarto del miocardio (IM) de tipo 2 e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada han aumentado en forma considerable. Estas observaciones

siguen otros cambios epidemiológicos en la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la población, incluido el incremento de la obesidad, la intolerancia a la glucosa y la vejez.

La microcirculación se encuentra involucrada en la mayoría de las enfermedades que afectan los diversos órganos del cuerpo humano (Fig. 1). La microcirculación coronaria tiene un papel fundamental en la regulación del flujo sanguíneo coronario. La extracción de oxígeno desde los miocitos es casi máxima en reposo. Por ende, un aumento en la demanda de oxígeno debe ir acompañado de un incremento correspondiente en el flujo sanguíneo coronario. Casi la mitad de los pacientes con angina sometidos a coronariografía no presentan lesiones coronarias obstructivas. Una proporción sustancial de estos pacientes tiene alteraciones en la función y la estructura de la microcirculación coronaria por disfunción endotelial y de las células musculares lisas, definida como enfermedad de la microcirculación coronaria (EMC). En pacientes consecutivos con dolor torácico en las salas de emergencias sin evidencia de IM o EC, el 42% tiene signos de EMC en la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada (TC) cardíaca con Rb, el 36% tiene EC y el 22% presenta flujos normales. La EMC está fuertemente asociada con el desarrollo de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, diabetes *mellitus* y enfermedad

Correspondencia:

*Darío Echeverri

E-mail: decheverri@lacardio.org

Fecha de recepción: 12-01-2022

Fecha de aceptación: 13-01-2022

DOI: 10.24875/RCCAR.M22000128

Disponible en internet: 19-05-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(2):119-122

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/>).

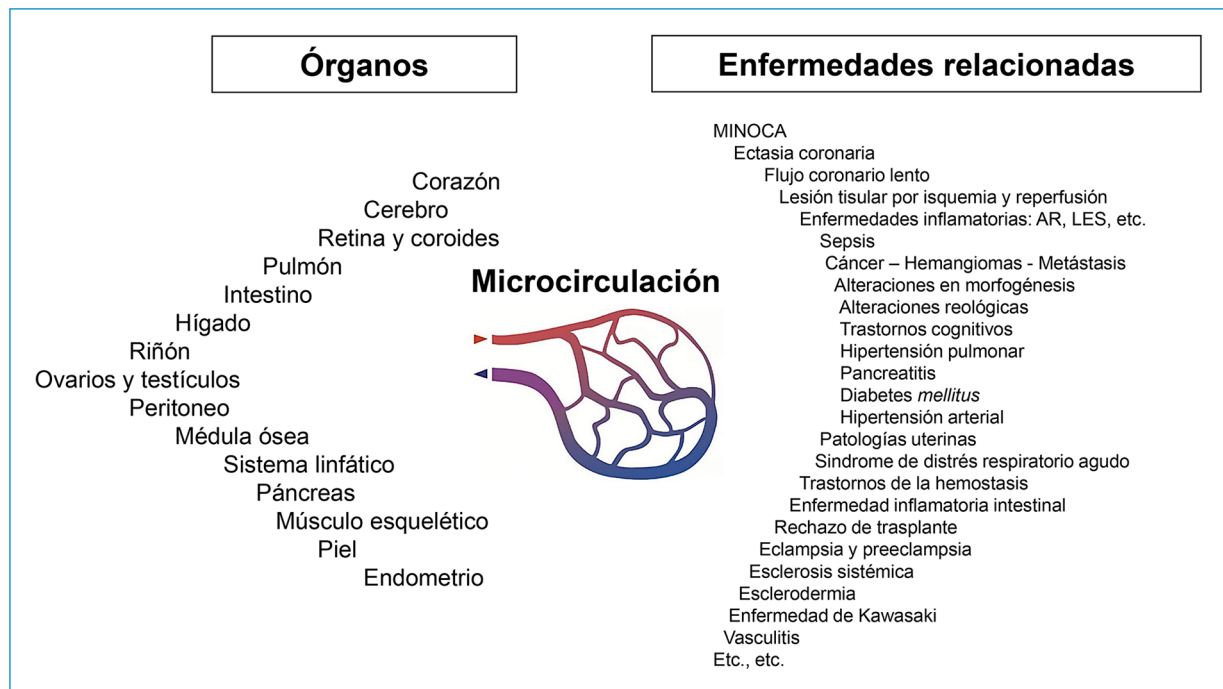


Figura 1. Órganos y enfermedades relacionadas con trastornos de la microcirculación. AR: artritis reumatoide; LES: lupus eritematoso sistémico; MINOCA: *Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries*.

cardíaca hipertensiva, y conlleva mayor riesgo de resultados clínicos cardiovasculares adversos.

El suministro de sangre a los órganos es perfecto en su arquitectura y es el producto de millones de años de evolución. Cada vez existe mayor evidencia de que la microcirculación coronaria, entendida como los vasos coronarios de diámetro inferior a 300 μm , desarrolla un rol crucial en la fisiopatología de numerosas enfermedades cardíacas. La circulación coronaria, así como todos los lechos vasculares, tienen un comportamiento de árbol o estructura fractal. Dos arterias coronarias mayores que se derivan de la aorta se distribuyen en la superficie epicárdica, y su función es la de actuar como vasos de distribución o de conducción, y aportar gran cantidad de sangre al miocardio. El sistema arterial coronario representa una red continua de vasos funcionalmente distintos y de tamaño decreciente (Fig. 2). Las prearteriolas y las arteriolas constituyen la mayor parte del circuito de resistencia del corazón y se encargan de la regulación y la distribución del flujo sanguíneo para satisfacer las necesidades dinámicas del metabolismo tisular local a través de los capilares coronarios. Los capilares sirven para realizar el intercambio gaseoso y transferir oxígeno y nutrientes al tejido subyacente (Fig. 3). Existen aproximadamente

2500 cardiomiocitos y 2500 capilares por milímetro cuadrado. En reposo, solo una tercera parte de los capilares son perfundidos. Durante el ejercicio, la vasodilatación coronaria resultante favorece un incremento en el reclutamiento capilar y en el flujo sanguíneo local. El endocardio, que representa la capa endotelial de las aurículas, los ventrículos y las válvulas cardíacas, se encuentra desarrollado fenotípicamente distinto del lecho vascular, y por consiguiente no se considera dentro de la microcirculación.

Las variaciones en el flujo sanguíneo coronario son causadas, principalmente, por cambios de calibre de los vasos de resistencia coronaria en respuesta a las demandas metabólicas del corazón. La reserva de flujo coronario es la diferencia entre el flujo máximo causado por un fármaco vasodilatador y el flujo en el rango fisiológico. El flujo de sangre coronario está regulado por factores físicos, como la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la compresión de los vasos miocárdicos durante la sístole y la presión intramural del ventrículo izquierdo; factores neurohumorales, como la estimulación del sistema nervioso autónomo del corazón, donde participan los reflejos barorreceptores y quimiorreceptores, y el tono constrictor simpático de las arteriolas coronarias que se pueden modular de

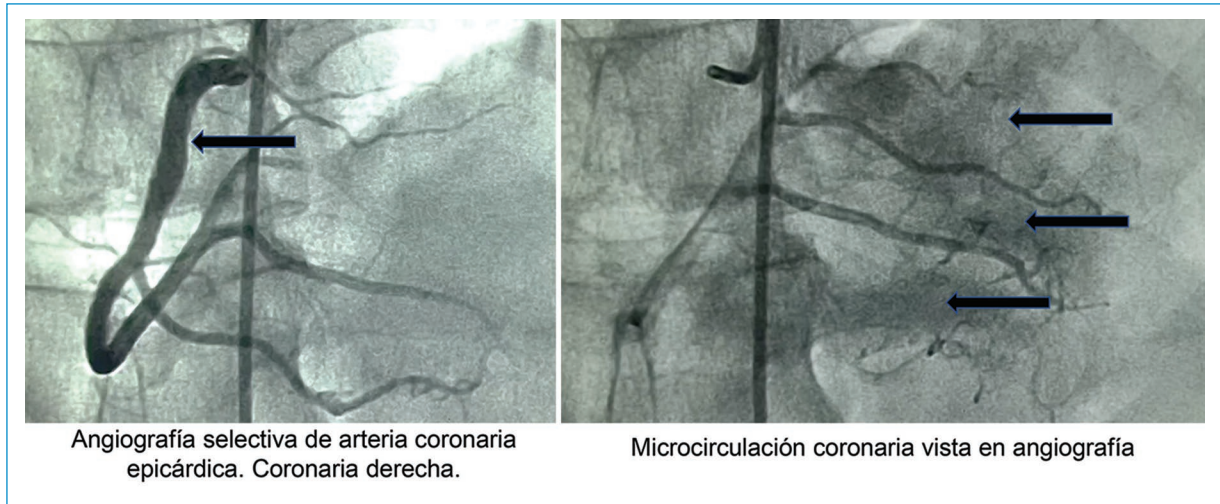


Figura 2. Arteriografía coronaria selectiva de la coronaria izquierda.

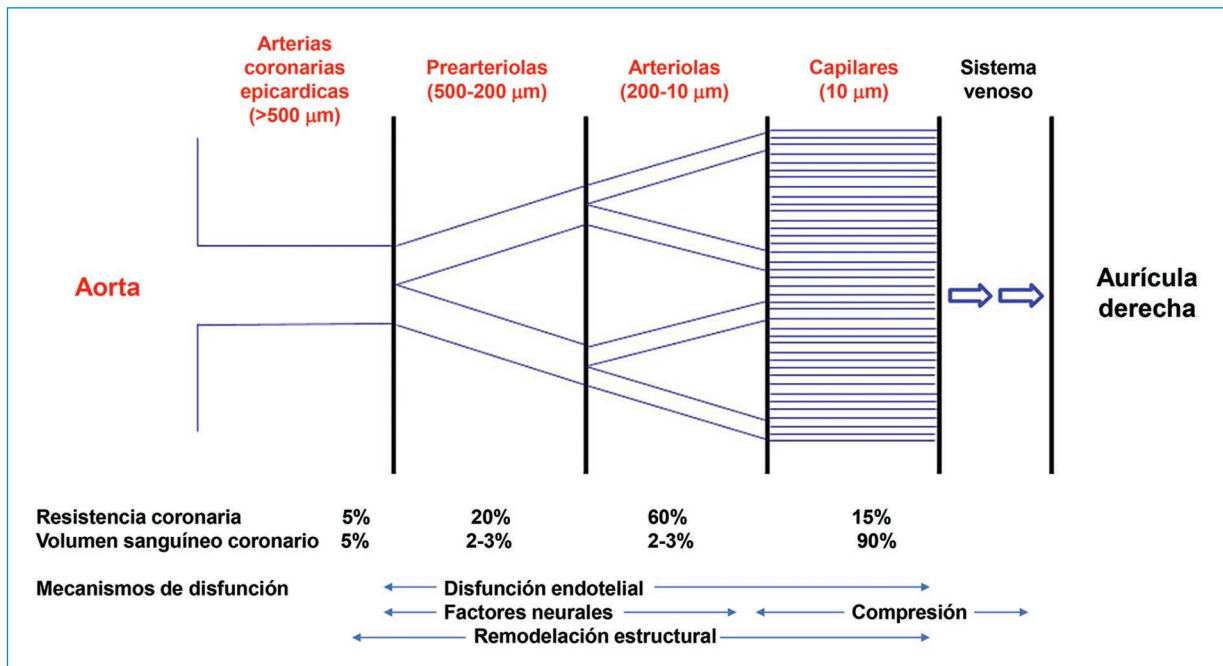


Figura 3. Esquema de la estructura normal de la microcirculación coronaria.

forma refleja; y factores metabólicos, como la disminución en el contenido de oxígeno en la sangre arterial o en el flujo sanguíneo coronario, o un aumento en la tasa metabólica cardíaca, que disminuyen la proporción de suministro/demanda de oxígeno. Esto libera sustancias vasodilatadoras, como la adenosina y el óxido nítrico (NO), que dilatan las arteriolas y, por tanto, ajustan el suministro de oxígeno a la demanda. Entre los factores implicados se encuentran el dióxido de

carbono, el oxígeno, los iones de hidrógeno (ácido láctico) y potasio, la adenosina, las prostaglandinas, el NO y la apertura de los canales de potasio sensibles a adenosina y trifosfato de adenosina.

Los estudios han demostrado que aproximadamente la mitad de los pacientes con IM tipo 2 no tienen una EC significativa; es decir, pueden clasificarse como portadores de MINOCA (*Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries*). El diagnóstico de

la EMC suele basarse en la evaluación funcional de la microcirculación, que puede realizarse por diferentes métodos. Debido a que la microcirculación coronaria está más allá de la resolución de la angiografía coronaria invasiva o no invasiva (Fig. 2), es necesario el interrogatorio directo de la función microvascular coronaria para establecer el diagnóstico. Existen varios enfoques, no invasivos e invasivos, para la evaluación de la disfunción vasomotora coronaria, cada uno con ventajas y limitaciones. El diagnóstico no invasivo se basa en evaluar la función vasomotora coronaria a través de la medición del flujo sanguíneo miocárdico global y regional en reposo y durante el estrés, la resistencia microvascular y el flujo de reserva coronario (CFR). La PET es el método no invasivo más validado y preciso para la evaluación cuantitativa de la función vasomotora coronaria. La resonancia magnética también se puede utilizar para cuantificar la perfusión miocárdica y descartar enfermedades, como la de takotsubo y la miocarditis. La ecocardiografía Doppler de la arteria coronaria descendente anterior y la TC de perfusión miocárdica dinámica también se han utilizado para estimar el flujo sanguíneo miocárdico. La angiografía coronaria invasiva, al combinar la capacidad de excluir la enfermedad coronaria (EC) obstructiva con técnicas complementarias basadas en catéteres para explorar la fisiología coronaria epicárdica y microvascular, es un enfoque atractivo y moderno para evaluar a los pacientes con EMC. Se encuentran disponibles varias medidas basadas en catéteres: el CFR invasivo en reposo y en respuesta a la vasodilatación de adenosina (independiente del endotelio) o acetilcolina (dependiente del endotelio), el flujo de reserva fraccional (FFR), el índice de resistencia microvascular (CFR/FFR) y el flujo de reserva instantáneo (iFR). Estas mediciones permitirán identificar si la disfunción en la microcirculación es funcional o estructural, y así tomar decisiones terapéuticas más objetivas.

En conclusión, una «frontera» que estuvo olvidada, y que gracias a la tecnología tenemos cada vez más cercana, permite conocer las propiedades funcionales y estructurales de la microcirculación coronaria y procura dar respuesta a las diferentes preguntas enunciadas en el diario vivir de nuestra práctica médica: ¿qué sabemos de la microcirculación coronaria en nuestros pacientes?, ¿cómo se afecta la microcirculación por

condiciones funcionales y estructurales?, ¿cuántos de nuestros pacientes con angina, isquemia o ambas, y coronarias epicárdicas normales o con lesiones mínimas, tienen enfermedad de la microcirculación?, ¿qué tan importante es su papel en la morbilidad por ECV en la actualidad?, ¿es el compromiso de la microcirculación igual en todas las enfermedades cardíacas?, ¿cómo estudiar la microcirculación al frente del enfermo? y ¿cómo mejorar la microcirculación coronaria?, entre otras. Responder estos interrogantes será el reto para los próximos años.

Lecturas recomendadas

- Demir OM, Rahman H, van de Hoef TP, Escaned J, Piek JJ, Plein S, et al. Invasive and non-invasive assessment of ischaemia in chronic coronary syndromes: translating pathophysiology to clinical practice. *Eur Heart J*. 2022;43:105-17.
- Gdowski MA, Murthy VL, Doering M, Monroy-González AG, Slart R, Brown DL. Association of isolated coronary microvascular dysfunction with mortality and major adverse cardiac events: a systematic review and meta-analysis of aggregate data. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e014954.
- Herrmann J, Kaski JC, Lerman A. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality. *Eur Heart J*. 2012;33:2771-81.
- Konst RE, Guzik TJ, Kaski JC, Maas AHEM, Elias-Smale SE. The pathogenic role of coronary microvascular dysfunction in the setting of other cardiac or systemic conditions. *Cardiovasc Res*. 2020;116:817-28.
- Merz NC, Pepine CJ, Shimokawa H, Berry C. Treatment of coronary microvascular dysfunction. *Cardiovasc Res*. 2020;116:856-70.
- Ong P, Safdar B, Seitz A, Hubert A, Beltrame JF, Prescott E. Diagnosis of coronary microvascular dysfunction in the clinic. *Cardiovasc Res*. 2020;116:841-55.
- Slovinski AP, Hajjar AL, Ince C. Microcirculation in cardiovascular diseases. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33:3458-68.
- Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2625-41.

Alteraciones del embarazo como factores de riesgo cardiovascular

Pregnancy alterations as cardiovascular risk factors

Edison Muñoz-Ortiz^{1,2,*}, Jesús A. Velásquez-Penagos^{1,3}, Jairo A. Gándara-Ricardo^{1,2} y Ana G. Múnera-Echeverri^{4,5}

¹Clínica Cardio-Obstétrica, Unidad Funcional Cardiopulmonar y Vascular Periférico, Hospital Universitario San Vicente Fundación; ²Departamento de Medicina Interna, Sección Cardiología, Grupo para el Estudio de las Enfermedades Cardiovasculares, Universidad de Antioquia; ³Departamento de Gineco-Obstetricia, Universidad de Antioquia; ⁴Servicio de Cardiología no Invasiva, Hospital General de Medellín; ⁵Grupo HGM-Universidad CES. Medellín, Colombia.

Resumen

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en el mundo. Las complicaciones del embarazo y el parto se han identificado como factores de riesgo cardiovascular específicos de la mujer, lo cual resalta la importancia del enfoque de riesgo cardiovascular teniendo en cuenta las diferencias de género. Es necesario reconocer los riesgos cardiovasculares futuros de las mujeres que experimentaron un trastorno hipertensivo asociado al embarazo o un parto prematuro. Se proporciona, por tanto, una revisión completa de estos factores de riesgo específicos de la mujer, con énfasis en las alternativas de manejo para impactar en estos “nuevos factores de riesgo”.

Palabras clave: Embarazo. Preeclampsia. Parto prematuro. Factores de riesgo.

Abstract

Cardiovascular diseases are the leading cause of death in the world. Complications of pregnancy and childbirth have been identified as specific cardiovascular risk factors for women, which highlights the importance of the cardiovascular risk approach taking into account gender differences. It is necessary to recognize the future cardiovascular risks of women who have experienced a hypertensive disorder associated with pregnancy or premature delivery. Therefore, a complete review of these risk factors specific to women is proposed, with a review of the management alternatives to impact on these “new risk factors”.

Keywords: Pregnancy. Pre-eclampsia. Preterm birth. Risk factors.

Introducción

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en el mundo, y es responsable del 37% de las muertes de mujeres en los Estados Unidos¹.

La Asociación Americana del Corazón reconoce como una de las estrategias de prevención más eficaz de las enfermedades cardiovasculares entre las mujeres, que los médicos inculquen conciencia de los factores de riesgo y reconocer las diferencias de género. Entre

Correspondencia:

*Edison Muñoz-Ortiz

E-mail: edison.munoz@sanvicentefundacion.com

Fecha de recepción: 02-05-2021

Fecha de aceptación: 09-03-2022

DOI: 10.24875/RCCAR.21000055

Disponible en internet: 19-05-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(2):123-130

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/>).

estas diferencias aparecen algunos factores de riesgo exclusivos de la mujer, relacionados con eventos adversos del embarazo y resultados fetales adversos, como lo son los trastornos hipertensivos asociados al embarazo (THAE) y el parto pretérmino (PP), los cuales, de forma consistente, se asocian con futuros resultados de mala salud para la madre, especialmente por el riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular².

El propósito de esta revisión sistemática de la literatura es evaluar la asociación entre antecedentes de complicaciones del embarazo (THAE y PP) con el riesgo futuro de enfermedad cardiovascular para la madre.

Estrategia de búsqueda y criterios de elegibilidad

Se realizó una búsqueda de la literatura usando las bases de datos bibliográficas PubMed, EMBASE y Cochrane. En la estrategia de búsqueda se incluyó (((("premature birth"[MeSH Terms] OR ("premature"[All Fields] AND "birth"[All Fields]) OR "premature birth"[All Fields]) OR ("premature birth"[MeSH Terms] OR ("premature"[All Fields] AND "birth"[All Fields]) OR "premature birth"[All Fields] OR ("preterm"[All Fields] AND "delivery"[All Fields]) OR "preterm delivery"[All Fields])) AND ("cardiovascular diseases"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "cardiovascular diseases"[All Fields] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "cardiovascular disease"[All Fields])) AND (("mothers"[MeSH Terms] OR "mothers"[All Fields] OR "maternal"[All Fields]) AND ("cardiovascular diseases"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "cardiovascular diseases"[All Fields] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "cardiovascular disease"[All Fields])) AND ("risk factors"[MeSH Terms] OR ("risk"[All Fields] AND "factors"[All Fields]) OR "risk factors"[All Fields]) AND (English[lang] OR Spanish[lang])), para la búsqueda de artículos relacionados con PP, y los términos (((("Pre-Eclampsia"[MeSH Terms] OR ("Hypertension, Pregnancy-Induced"[MeSH Terms] OR ("Eclampsia"[MeSH Terms] OR ("HELLP syndrome"[MeSH Terms] AND ("cardiovascular diseases"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "cardiovascular diseases"[All Fields] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "cardiovascular disease"[All Fields])) AND (("mothers"[MeSH Terms] OR "mothers"[All Fields] OR "maternal"[All Fields]) AND ("cardiovascular diseases"[MeSH Terms]

OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "cardiovascular diseases"[All Fields] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "cardiovascular disease"[All Fields])) AND ("risk factors"[MeSH Terms] OR ("risk"[All Fields] AND "factors"[All Fields]) OR "risk factors"[All Fields]) AND (English[lang] OR Spanish[lang])) para los artículos relacionados con THAE como factores de riesgo cardiovascular. Se consideraron como criterios de inclusión, aquellos estudios que investigaran los resultados cardiovasculares posnatales de mujeres que habían tenido un PP o un THAE. Los desenlaces de interés para evaluar incluían un compuesto de enfermedades cardiovasculares (enfermedad cardíaca, cerebrovascular o vascular periférica), muerte de causa cardiovascular, enfermedad coronaria, muerte por enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y muerte por accidente cerebrovascular. Los estudios debían tener grupos en los que se compararan aquellas pacientes que habían tenido un PP, un THAE, o ambos, con aquellas sin estas alteraciones. No se realizó restricción por tiempo y se incluyeron artículos publicados hasta el 30 de septiembre de 2020. El idioma se restringió a artículos en inglés o español, aunque finalmente todos los artículos que cumplieron los criterios de inclusión fueron en inglés. No se restringió un tiempo específico de seguimiento.

Se excluyeron artículos que eran revisiones narrativas, aquellos en los que no se reportaban los resultados de interés o no tenían un grupo comparador y estudios duplicados en la búsqueda de las diferentes bases de datos. Para el análisis de la evidencia y recomendaciones quedaron 4 meta análisis^{3,4-6} y 2 estudios adicionales no incluidos en el metaanálisis^{7,8} (Fig. 1).

Trastornos hipertensivos asociados al embarazo

Los THAE son una complicación médica muy común que afecta el 5 al 10% de los embarazos en el mundo. Son la principal causa de morbilidad y mortalidad materna, fetal y neonatal. La incidencia de preeclampsia ha incrementado acorde con el aumento de la edad materna, la obesidad, la diabetes y la hipertensión arterial en las mujeres en edad reproductiva⁹.

Fisiopatología

La fisiopatología de los THAE no está totalmente explicada. En el embarazo, el sistema renina-angiotensina-aldosterona está regulado y la resistencia vascular

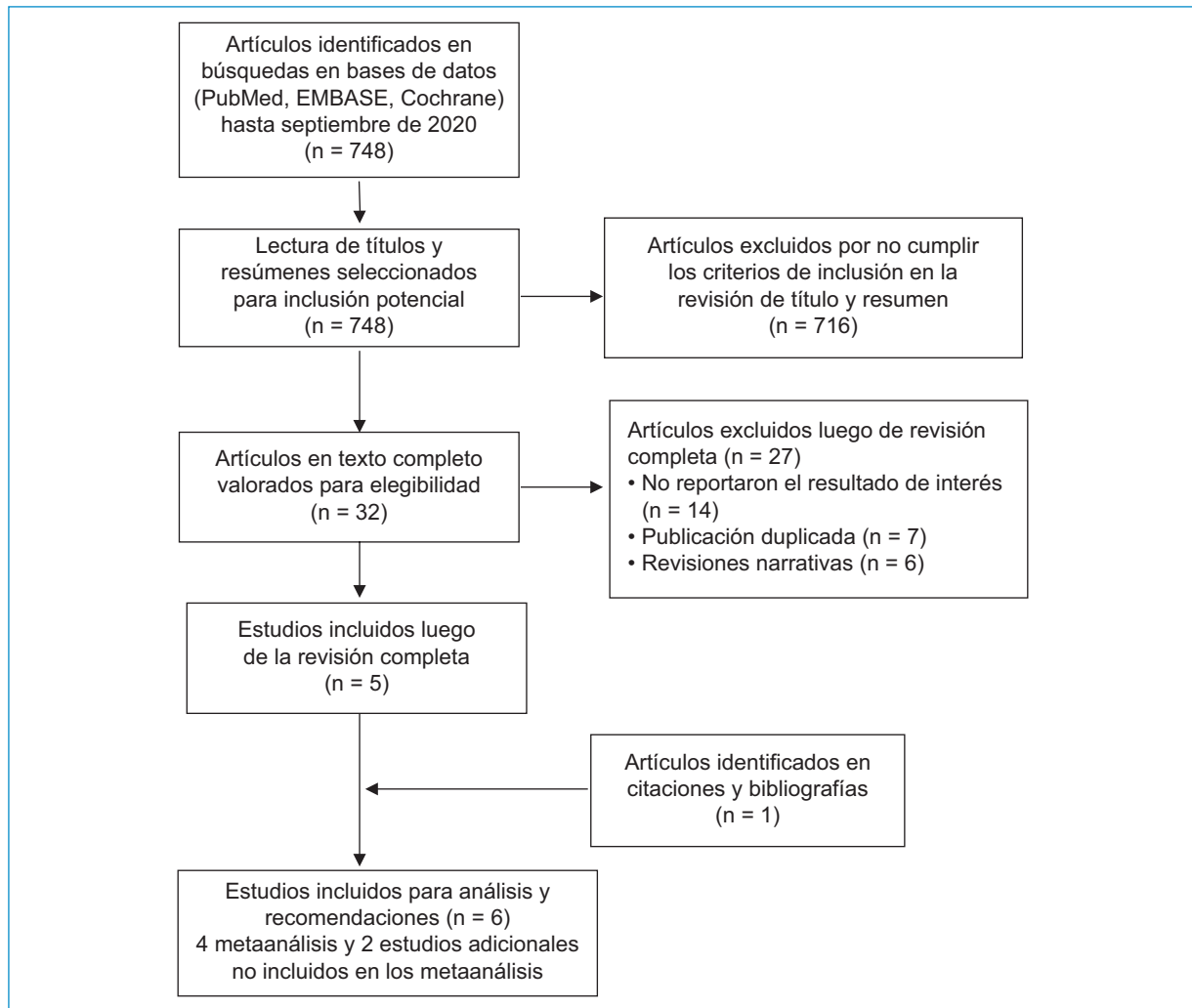


Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda de artículos.

sistémica disminuye. Como resultado, la presión arterial inicialmente disminuye comenzando desde la semana 7 de gestación y luego incrementa en el tercer trimestre¹⁰.

La preeclampsia consiste en dos etapas: la primera incluye el desarrollo anormal de la placenta y la segunda consiste en la liberación de citocinas y la respuesta materna sistémica a su liberación. El evento desencadenante para desarrollar eventos hipertensivos en el embarazo es la invasión anormal del citotrofoblasto en las arterias espirales, lo cual lleva a reducción de la perfusión útero-placentaria. La isquemia placentaria resultante causa activación anormal del endotelio vascular materno. La preeclampsia comprende una serie de cambios fisiológicos que incluyen vasoconstricción, hemoconcentración e isquemia en la placenta y otros órganos maternos. La reactividad vascular se debe al

desbalance entre las sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras. La vasoconstricción resultante disminuye la perfusión placentaria, lo cual lleva al daño final de los órganos^{10,11}.

Definición y clasificación de los trastornos hipertensivos en el embarazo

La definición de hipertensión arterial (HTA) en la gestante es relativamente unánime entre la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y el Colegio Americano de Gineco-Obstetricia (ACOG), y se considera cuando la cifra de presión arterial sistólica es mayor o igual a 140 mm Hg y la presión arterial diastólica mayor o igual a 90 mm Hg^{9,12,13}. Se recomienda la clasificación de los THAE dada por las guías de enfermedad cardíaca y embarazo de la ESC¹, que es muy similar a la

propuesta de la ACOG y la sociedad Internacional de Hipertensión (SIH)^{13,14}, que la clasifica en cuatro grupos:

- **Hipertensión antes del embarazo (HTA crónica):** es aquella que precede el embarazo o aparece antes de la semana 20 de gestación y persiste más de 6 semanas posparto. En estas pacientes debe descartarse HTA secundaria antes de considerar HTA esencial.
- **Hipertensión gestacional:** es aquella que se detecta luego de la semana 20 de gestación en ausencia de manifestaciones de preeclampsia y se resuelve en menos de 6 semanas posparto.
- **Preeclampsia:** es la HTA que inicia luego de la semana 20 de gestación con proteinuria, y puede incluso presentarse en el posparto. En ausencia de proteinuria la preeclampsia se diagnostica por la presencia de HTA asociada a daño de órgano blanco, demostrado por trombocitopenia (plaquetas menos de 100.000/ μ l), compromiso de la función hepática (transaminasas el doble del valor normal), insuficiencia renal (creatinina > 1.1 mg/dl o creatinina el doble del valor basal en ausencia de enfermedad renal), edema pulmonar, trastornos cerebrales o visuales.
- **Preeclampsia asociada a HTA crónica:** se presenta en mujeres que tienen HTA conocida, pero desarrollan empeoramiento de esta en combinación con proteinuria nueva, disfunción de órgano o disfunción útero-placentaria^{9,12,13}.

Riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres con antecedente de THAE

En 3 revisiones sistemáticas con metaanálisis⁴⁻⁶, se encontraron 48 estudios que incluyeron un total de 3'598.601 mujeres, de las cuales 199.122 tuvieron historia de preeclampsia. La preeclampsia se asoció con tres veces incremento del riesgo para desarrollar HTA crónica. Cuando se comparó con mujeres normotensas, aquellas que tenían antecedente de preeclampsia tuvieron el doble de riesgo o más de enfermedad cardiovascular y mortalidad por enfermedad cardiovascular¹⁵.

Las mujeres con preeclampsia y PP tienen 7.7 veces mayor probabilidad de desarrollar enfermedad coronaria en comparación con mujeres normotensas que tuvieron un parto a término (RR: 7.7; IC 95%: 4.4-13.52)⁴. Cuando la preeclampsia se clasificó como grave encontraron que las mujeres tuvieron 2.86 a 5.36 veces mayor probabilidad de desarrollar enfermedad cardiovascular, que mujeres normotensas durante el

embarazo (RR: 5.36; IC 95: 3.96-7.27 y RR: 2.86; IC 95%: 2.25-3.65)^{4,6,15}.

La preeclampsia también se asoció con el doble de riesgo para accidente cerebrovascular fatal y no fatal⁴⁻⁶.

En cuanto a la mortalidad, el riesgo de morir por enfermedad cardíaca isquémica luego de preeclampsia es 2.5 veces mayor en comparación con mujeres sin preeclampsia⁴. El riesgo de morir por enfermedad coronaria isquémica, infarto de miocardio o falla cardíaca es 2.3 veces mayor⁴. Las mujeres tienen dos a tres veces mayor riesgo de morir por enfermedad cerebrovascular luego de preeclampsia^{4,6}.

Manejo del riesgo cardiovascular en mujeres con antecedente de THAE

La incidencia de enfermedad cardiovascular en una mujer joven es baja (0.6% para mujeres entre 20-39 años), intermedio en mujeres en la edad media (5.6% para mujeres entre 40-50 años), mientras es alto en las mujeres mayores de 50 años, con un riesgo del 32.9% de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, cuando al riesgo se le añade la historia de preeclampsia, el impacto en la mujer aumenta con la edad. Así, una mujer de 20 años con riesgo basal de 0.6% pasa a 1.2%, mientras una paciente de 40 años pasa de un riesgo del 5.6% al 11.2%¹⁴.

En las guías del año 2011 para la prevención de la enfermedad cardiovascular en mujeres¹⁶, la Asociación Americana del Corazón consideró que la historia previa de preeclampsia o diabetes gestacional son factor de riesgo mayor como parte de la evaluación, junto a condiciones como HTA, hipercolesterolemia, tabaquismo, inactividad física, obesidad o historia familiar de enfermedad cardiovascular. La presencia de uno o más de estos factores de riesgo, confiere la categoría "en riesgo", con posibilidad de 5.5 % de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte debido a causas cardiovasculares. Esto comparado con 19% en pacientes con estados de "alto riesgo" (enfermedad cardiovascular establecida, riesgo $\geq$ 10% enfermedad cardiovascular aterosclerótica por escalas de riesgo) y 2.2% de riesgo anual en mujeres con ausencia de factores.

La mejor forma de prevenir el riesgo cardiovascular futuro varía según la categoría de riesgo. Las mujeres con historia de preeclampsia están, por lo menos, en la categoría "en riesgo" de enfermedad cardiovascular¹⁷. El Instituto Nacional de Excelencia Clínica del Reino Unido recomienda una evaluación posnatal 6 a 8 semanas

Tabla 1. Guías y recomendación para el seguimiento cardiovascular en pacientes con preeclampsia

Guía	Año	Recomendación
NICE	2019	Evaluar riesgo cardiovascular 6 a 8 semanas luego del parto con el proveedor de atención médica ¹⁸
ASA	2014	Evaluar y tratar a todas las mujeres con historia de preeclampsia y factores de riesgo como HTA, obesidad, tabaquismo, dislipidemia, iniciando 6 meses a 1 año posparto ²⁸
ESC/ESH	2018	Evaluación anual de la presión arterial y de los factores metabólicos por médico de atención primaria ^{9,20}
SOMANZ	2014	Evaluación del riesgo cardiovascular cada 5 años ²¹
AHA	2011/2018	En posparto el obstetra debe remitir a médico de atención primaria o al cardiólogo para la evaluación y el control de factores de riesgo cardiovascular. Considerar terapia con estatinas en mujeres con riesgo ASCVD 5 a 7.5% ^{2,16}

AHA: American Heart Association; ASA: American Stroke Association; ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease; ESC: European Society of Cardiology; ESH: European Society of Hypertension; ISSHP: International Society for the study of Hypertension in Pregnancy; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; SOMANZ: Society of Obstetric Medicine Australia and New Zealand.

luego de un embarazo con preeclampsia, lo cual permite evaluar el riesgo e implementar medidas de intervención. En este momento las mujeres deberían ser informadas de las implicaciones en futuros embarazos y educarlas sobre el incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular¹⁸. El puntaje de riesgo debe ser con base en factores de riesgo tradicionales, y se sugiere que para evaluar el riesgo debe hacerse seguimiento a mujeres con riesgo estimado anual > 5%, a los 6 a 12 meses posparto. Mientras tanto, debe implementarse la modificación de estilos de vida para facilitar la resolución de la preeclampsia y mejorar la salud cardiovascular¹⁷.

Con el fin de optimizar la prevención de enfermedad cardiovascular es relevante iniciar la evaluación tan pronto luego del parto, ya que el período entre embarazo y aparición de enfermedad cardiovascular es una oportunidad única para la prevención cardiovascular¹⁹; con recomendaciones de seguimiento como las que se muestran en la [tabla 1](#)^{2,9,16,18,20,21}.

Parto pretérmino

El PP se define como aquel que ocurre antes de la semana 37 de gestación, aunque se acepta que en

ocasiones pueden existir dificultades en estimar con precisión la edad gestacional, lo cual puede generar dificultades para estimar las tasas globales de PP^{22,23}. El PP se presenta, por lo menos, en 11% de los embarazos, aunque con variación entre regiones; las menores tasas se registran en Europa (< 5%), en tanto que las mayores en África (18%). América Latina se encuentra en un punto intermedio y se registran incluso diferencias al interior de la subregión²³. Acorde con el momento de presentación del PP, se subdivide en: prematuros extremos, por debajo de 28 semanas (5% de los que nacen antes de 37 semanas), muy prematuros: 28-31 semanas (10%) y moderadamente prematuros: 32-36 semanas (85%). Por otro lado, el PP puede ser espontáneo (70% de los casos) o medicamente indicado (30%). Las principales indicaciones médicas son los trastornos hipertensivos de la gestación y la restricción del crecimiento intrauterino²².

Se ha identificado que tanto el recién nacido pretérmino, como el recién nacido afectado por restricción del crecimiento intrauterino, tienen riesgo de desarrollar a largo plazo enfermedad cardiovascular. Sin embargo, se reconoce que el PP no sólo es de riesgo para el recién nacido, sino que identifica un grupo de mujeres con potencial riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular a futuro, de tal modo que, desde el 2011 la Asociación Americana del Corazón incluyó dos complicaciones relacionadas con el parto (PP y fetos pequeños para la edad gestacional) como posibles factores de riesgo para la presentación de enfermedad cardiovascular futura en las mujeres que los presentan^{16,24}.

Fisiopatología

Poco se sabe de los mecanismos fisiopatológicos que vinculan al PP con el riesgo cardiovascular, hecho que dificulta el diseño de intervenciones tempranas con interés preventivo, de diagnóstico precoz y tratamientos efectivos que mitiguen esta asociación. Con frecuencia, el PP espontáneo ocurre en circunstancias clínicas distintas al PP por indicación médica; a pesar de ello, la asociación es similar para ambos escenarios clínicos²⁵. Los fenómenos fisiopatológicos se han agrupado en tres grandes hipótesis: factores de riesgo cardiovascular precedentes, inflamación sistémica y disfunción vascular.

En cuanto a factores de riesgo cardiovascular precedentes, en la actualidad se sabe que el tabaquismo, la HTA y la diabetes son factores de riesgo para PP y, por tanto, la presencia de estos factores previos o que

debutan durante el embarazo, aumentan la probabilidad de tener enfermedad cardiovascular clínica. Esta relación es fuerte y actualmente se indaga en todas las gestaciones, con lo cual se genera el diagnóstico temprano y la posibilidad de implementar estrategias para su control oportuno². La dislipidemia no se busca de manera sistemática; no obstante, modelos experimentales han documentado la asociación positiva entre hiperlipidemia y riesgo de presentar PP. Así mismo, parece ser mayor cuando la dislipidemia se acompaña de alteración de la glucosa en ayunas, lo que sugiere, un perfil metabólico adverso²⁶.

Por su parte, la inflamación sistémica y su correlación con disfunción endotelial es otra vía fisiopatológica potencial, pues la inflamación documentada por biomarcadores como proteína C reactiva (PCR) e interleucina 6 se asocian con una mayor presentación del PP; sin embargo, su utilidad clínica para predecir el PP y la enfermedad cardiovascular futura es limitada^{27,28}.

Por último, se ha considerado el papel de la función vascular en el PP, aunque con evidencia limitada, dado que parámetros de disfunción vascular encontrados en el PP, pueden ser un marcador temprano de riesgo para la enfermedad cardiovascular futura de la gestante, tales como la velocidad de onda de pulso con evidencia de rigidez arterial³.

Riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres con parto prematuro

Se encontró un metaanálisis con 21 estudios primarios con un total de 5'813.682 mujeres que tuvieron al menos una gestación, de las cuales 338.007 tuvieron al menos un parto pretérmino, lo cual representa un 5,8% de pacientes con dicha entidad³. Adicionalmente, 2 estudios publicados posteriores al metaanálisis, incluyeron 1'909.865 mujeres adicionales, de las cuales 135.989 tuvieron parto pretérmino (7,1% la proporción de parto pretérmino entre estos dos estudios)^{7,8}.

Tanto el metaanálisis como los estudios adicionales mostraron que el parto pretérmino está asociado con un incremento en el riesgo materno futuro para presentar eventos cardiovasculares adversos, tales como muerte de causa cardiovascular, enfermedad coronaria fatal y no fatal, y accidentes cerebrovasculares fatales y no fatales. Este aumento del riesgo en promedio se reportó entre 1,4 y 2 veces cuando se comparó con mujeres que tuvieron sus partos a término³. Así mismo, en los diferentes análisis de los estudios se encuentra que este riesgo parece ser aún mayor cuando el parto pretérmino

es menor a 32 semanas de edad gestacional y en las mujeres que tuvieron un parto pretérmino por una indicación médica, como restricción del crecimiento intrauterino o THAE. Además, se encuentra que el riesgo para el compuesto de enfermedad cardiovascular y enfermedad coronaria es más alto en las mujeres que tienen PP recurrentes^{3,7,8}.

La totalidad de la evidencia concuerda en que el PP aumenta los eventos cardiovasculares en las mujeres que lo experimentaron, y, además, que cuando se relaciona con THAE o peso bajo del neonato, el riesgo cardiovascular puede aumentar aún más³. Es por esto que el antecedente de un PP debe considerarse como un factor de riesgo cardiovascular específico de la mujer, tal como se ha venido recomendando por guías europeas y norteamericanas^{2,16,20,29}. Se debe tener presente que, hasta el momento, los análisis no han permitido determinar causalidad del PP con los eventos cardiovasculares, debido a que los estudios que han evaluado este tópico son cohortes longitudinales. Por otro lado, se deben considerar sesgos de publicaciones de aquellos estudios con resultados neutros o negativos. Una consideración adicional es que hay estudios con periodos de tiempo y seguimiento muy variable, en los que el enfoque diagnóstico y terapéutico de la enfermedad cardiovascular pudo ser diferente³.

Manejo del riesgo cardiovascular en mujeres con antecedente de PP

En 2011, las guías de la Asociación Americana del Corazón para prevención de enfermedad cardiovascular en mujeres indicaban a los profesionales de la salud indagar acerca de resultados adversos en el embarazo, incluyendo el PP, como parte de la valoración del riesgo cardiovascular en mujeres; pese a ello, hizo falta orientación específica adicional ya que el PP no se consideró un factor de riesgo importante de enfermedad cardiovascular¹⁶. En las guías del 2014 de la Asociación Americana del Corazón y la Asociación Americana de Accidente Cerebrovascular, para la prevención de accidente cerebrovascular en mujeres, también se reconoció el PP como un factor asociado con incremento del riesgo de accidente cerebrovascular después del embarazo, pero no se hicieron recomendaciones específicas por la falta de evidencia en la literatura hasta ese momento²⁹. La Sociedad Europea de Cardiología (ESC), en sus guías de prevención de enfermedad cardiovascular del 2021, recomienda un tamizaje periódico para HTA y diabetes *mellitus* en

mujeres con historia de PP²⁰. Las guías de prevención de enfermedad cardiovascular del 2019 de la Asociación Americana del Corazón mencionan los factores que aumentan el riesgo, que deben ser discutidos con la paciente e incluyen factores de riesgo específicos de la mujer, como las condiciones asociadas con el embarazo².

En línea con estas recomendaciones, pero entendiendo que hay nuevos estudios publicados, incluyendo un metaanálisis con resultados que consistentemente muestran que el parto pretérmino aumenta diferentes eventos cardiovasculares, sugerimos una evaluación detallada en un programa de tamizaje para enfermedad cardiovascular en la mujer con historia de parto prematuro, especialmente las que tuvieron un parto menor de 32 semanas o por indicación médica, en quienes el riesgo parece ser mayor. No hay claridad del momento de iniciar estas evaluaciones, pero un momento que parece oportuno es en la revisión a la semana 6 posparto sugerida por la Organización Mundial de la Salud como parte del cuidado posnatal^{3,30}.

Conclusión

Las complicaciones del embarazo y el parto se imponen cada vez más como factores de riesgo cardiovascular específicos de la mujer, lo cual resalta la importancia del enfoque de riesgo cardiovascular teniendo en cuenta las diferencias de género. Ante el incremento en el riesgo de futuros eventos cardiovasculares en mujeres que experimentaron un THAE o un PP es razonable explicar a las mujeres con estos antecedentes su mayor riesgo cardiovascular y apoyar los cambios de estilo de vida para controlar sus factores de riesgo modificables y, evaluar y tratar los factores de riesgo cardiovascular, incluidos la HTA, la obesidad, el tabaquismo, la dislipidemia y la diabetes. Con base en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud de realizar una revisión a la semana 6 posparto, consideramos que este puede ser el primer punto de evaluación y consejería a las pacientes con estas condiciones.

Financiamiento

No requirió financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Cirillo PM, Cohn BA. Pregnancy complications and cardiovascular disease death: 50-year follow-up of the child health and development studies pregnancy cohort. *Circulation*. 2015;132:1234-42.
2. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2019;140:e596-646.
3. Wu P, Gulati M, Shing C, Wai C, Narain A, O'Brien S, et al. Preterm delivery and future risk of maternal cardiovascular disease: A systematic review and Meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e007809.
4. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;335(7627):974.
5. Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(1):1-19.
6. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardio-vascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J*. 2008;156(5):918-30.
7. Silverberg O, Park AL, Cohen E, Fell DB, Ray JG. Premature cardiac disease and death in women whose infant was preterm and small for gestational age. A retrospective cohort study. *JAMA Cardiol*. 2018;3(3):247-51.
8. Auger N, Potter BJ, He S, Healy-Profitt J, Schnitzer ME, Paradis G. Maternal cardiovascular disease 3 decades after preterm birth. Longitudinal cohort study of pregnancy vascular disorders. *Hypertension*. 2020;75:788-95.
9. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink J, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cífková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:3165-241.
10. Braithwaite S, Brateanu A. Hypertension in pregnancy: pathophysiology and treatment. *SAGE Open Med*. 2019;7:1-15.
11. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: Variations on the theme. *Placenta*. 2009;30(suppl A):S32-7.
12. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ASH guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104.
13. ACOG practice bulletin number 202. Gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019;133:e1-25.
14. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan N, Poulter N, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75:00-00.
15. Sagady Leslie, Briggs L. Preeclampsia and the risk of future vascular disease and mortality: a review. *J Midwifery Womens Health*. 2016;61:315-24.
16. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:1243-62.
17. Ahmed R, Dunford J, Mehran R, Robson S, Kunadian V. Pre-eclampsia and future cardiovascular risk among women a review. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1815-22.
18. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management (NG133). *Nice Guidelines* 2019, Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>.

19. Laura Benschop L, Duvekot J, Roeters van Lennep. Future risk of cardiovascular disease risk factors and events in women after a hypertensive disorder of pregnancy. *Heart*. 2019;105:1273-278. DOI:10.1136/heartjnl-2018-313453.
20. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: developed by the task force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J Cardiol*. 2021;42(34):3227-337.
21. Lowe SA, Bowyer L, McMahon LP, Morton MR, North RA, Peach MJ et al. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. Disponible en: <https://www.somanz.org/content/uploads/2020/07/HTguidelineupdatedJune2015.pdf>
22. Kramer MS, Papageorgiou A, Culhane J, Bhutta Z, Goldenberg RL, Gravett M, et al. Challenges in defining and classifying the preterm birth syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(2):108-12.
23. Vogel J P, Chawanpaiboon S, Moller A-B, Watananirun K, Boneta M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018;52:3-12.
24. Robbins CL, Hutchings Y, Dietz PM, Kuklina EV, Callaghan WM. History of preterm birth and subsequent cardiovascular disease: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(4):285-97.
25. Bonamy AK, Parikh NI, Cnattingius S, Ludvigsson JF, Ingelsson E. Birth characteristics and subsequent risks of maternal cardiovascular disease: effects of gestational age and fetal growth. *Circulation*. 2011;124:2839-46.
26. Magnussen EB, Vatten LJ, Lund-Nilsen TI, Salvesen KA, Davey Smith G, Romundstad PR. Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 2007;335:978.
27. Pitiphat W, Gillman MW, Joshipura KJ, Williams PL, Douglass CW, Rich-Edwards JW. Plasma C-reactive protein in early pregnancy and preterm delivery. *Am J Epidemiol*. 2005;162:1108-13.
28. Dulay AT, Buhimschi IA, Zhao G, Bahtiyar MO, Thung SF, Cackovic M et al. Compartmentalization of acute phase reactants interleukin-6, C-reactive protein and procalcitonin as biomarkers of intra-amniotic infection and chorioamnionitis. *Cytokine*. 2015;76:236-43.
29. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:1545-88.
30. Brown H, Smith GN. Pregnancy complications, cardiovascular risk factors, and future heart disease. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020;47(3):487-95.

Clinical and angiographic assessment of the culotte technique for the treatment of complex coronary bifurcation lesions

Valoración clínica y angiográfica de la técnica de culotte para el tratamiento de lesiones complejas en bifurcaciones coronarias

Eugenio F. Ionescu-Silva* and Álvaro Bula

Clinica Cardiovascular del Caribe, Montería, Colombia

Abstract

Introduction: The current standard treatment for bifurcation lesions is the provisional stent technique, by implanting only one stent in the main branch; however, in certain cases, the use of more complex techniques that require double stenting should be considered. **Objective:** To perform a clinical and angiographic assessment of patients with true bifurcation lesions treated with the two-stent culotte technique. **Materials and methods:** A prospective study was done, which included patients diagnosed with significant obstructive coronary artery disease in bifurcation areas, who were candidates for angioplasty with culotte technique. The study included 44 patients with proved diagnosis of coronary bifurcation lesions; 66% of the treated bifurcation lesions compromised the anterior descending artery and the diagonal branch and 27%, the circumflex artery with the marginal branch. It was found that 68% of the cases had Medina 1,1,1 lesions and 23% had Medina 0,1,1 lesions. Six months later, it was found that 12.5% of the patients followed up by angiography had in-stent restenosis (ISR) > 50% that involved at least one of the bifurcation areas. In 9% of these patients, the ISR was at the origin of the side branch only, and in 3%, the ISR was confined to the distal segment of the main branch stent. **Conclusion:** The use of the culotte technique with two new-generation stents to treat complex coronary bifurcation lesions is an effective option and does not increase the risk of complications during the procedure nor the risk of the appearance of ISR.

Keywords: Coronary disease. Bifurcations lesions. Culotte stenting. Drug-eluting stents.

Resumen

Introducción: El tratamiento estándar actual para las lesiones en bifurcaciones es la técnica de stent provisional, implantando solo un stent en la rama principal, sin embargo, en ciertos casos, se debería considerar el uso de técnicas más complejas que requieren de doble stent. **Objetivo:** Realizar una evaluación clínica y angiográfica de pacientes con verdaderas lesiones en bifurcaciones tratados con la técnica culotte de doble stent. **Material y métodos:** Se realizó un estudio prospectivo que incluyó pacientes diagnosticados con enfermedad obstructiva significativa de arterias coronarias en bifurcaciones, quienes eran candidatos a angioplastia con la técnica culotte. El estudio incluyó 44 pacientes con un diagnóstico comprobado de lesiones coronarias en bifurcaciones; el 66% de las lesiones en bifurcaciones tratadas comprometían la arteria descendente anterior y

Correspondence:

*Eugenio Florin Ionescu Silva

E-mail: dreugenioionescu@yahoo.es

Date of reception: 05-04-2020

Date of acceptance: 13-10-2021

DOI: 10.24875/RCCAR.M22000133

Available online: 19-05-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(2):131-138

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/>).

la rama diagonal, y el 27% la arteria circunfleja con la rama marginal. Se encontró que el 68% de los casos tenían lesiones Medina 1,1,1 y el 23% tenían lesiones Medina 0,1,1. A los seis meses, se encontró que el 12,5% de los pacientes en seguimiento con angiografía presentaban reestenosis intrastent (RIS) mayor al 50%, que comprometía al menos una de las áreas de bifurcación. En el 9% de estos pacientes, la RIS se ubicaba únicamente en el origen de la rama lateral, y en el 3%, la RIS se restringió al segmento distal del stent de la rama principal. **Conclusiones:** El uso de la técnica culotte empleando dos stents de nueva generación es una opción efectiva para tratar las lesiones complejas en bifurcaciones coronarias, y no aumenta el riesgo de complicaciones durante el procedimiento ni el riesgo de la aparición de reestenosis intrastent.

Palabras clave: Enfermedad coronaria. Lesiones en bifurcaciones. Culotte con stent. Stents liberadores de fármaco.

Introduction

The coronary heart disease represents one of the leading causes of morbidity and mortality today¹; thus, the diagnosis of complex coronary lesions, like those involving coronary bifurcations, representing around 15-20% of all lesions requiring treatment with angioplasty is increasingly frequent^{1,2}.

The current standard treatment for bifurcation lesions is the provisional stent technique that entails implanting a single stent in the main branch. However, in certain cases, the use of more complex techniques that require double stenting should be considered to treat both branches³⁻⁵. This study was aimed to perform a clinical and angiographic assessment of patients with true bifurcation lesions treated with the two-stent culotte technique.

Materials and methods

A prospective study was done, which included patients diagnosed with significant obstructive coronary artery disease (over 70% blockage) in bifurcation areas (coronary bifurcation lesions), who were candidates for angioplasty (percutaneous coronary intervention [PCI]) using the culotte technique and had vessels with a diameter > 2.0 mm and long side branches that involved significant myocardial territory. The patients were included regardless of any clinical and/or angiographic presentation of their disease, that is, patients with acute coronary syndromes and patients in cardiogenic shock, with the presence of intracoronary thrombi, severe coronary calcification, multivessel coronary disease, and chronic total occlusions, were included in the study. The study received institutional (Caribbean Cardiovascular Clinic) ethics committee approval, complied with the Declaration of Helsinki⁶; the verbal informed consent of the study was carried out during the standard coronary angioplasty procedure in the cardiac catheterization laboratory, including patients who were conscious enough to understand the information regarding

the study. The description of the study information that had been previously approved by the ethics committee of the Caribbean Cardiovascular Clinic, was subsequently provided to each participant and their families in the recovery room, where written informed consent was obtained.

It was established that a lesion was a bifurcation lesion if the origin of the branch that the operator considered as the side branch had over 50% blockage (true bifurcations, Medina 1:1:1, 1:0:1, 0:1:1), or when this criterion was not met, but it was considered that the side branch could pose a risk of significant flow compromise during angioplasty of the main vessel.

The patients received a loading dose of 300 mg of aspirin and 600 mg of clopidogrel or 180 mg of ticagrelor if they had not received a previous dose of the medicines. In the procedure, unfractionated heparin was used as an anticoagulant at a dose of 70-100 U/kg. The right radial artery access route was the one selected by default, leaving the left radial or right femoral route as a second option if there were any limitations to carry out the right radial procedure. Drug-eluting stents (DESs) were used in all patients. The first choice was the stent coated with Zotarolimus Medtronic Resolute Onyx, and the stent coated with Sirolimus Terumo Ultimaster, was used at the operator's choice. The use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitor was at the operator's choice, depending on the clinical situation.

To perform the culotte technique, a 0.014" angioplasty guide wire was advanced to the distal bed of the main branch and a second 0.014" angioplasty guide wire to the distal bed of the side branch. Both branches were pre-dilated with a semi-compliant balloon (SC) 0.5-1 mm diameter smaller than the estimated diameter of the vessel to be treated, inflated at a nominal pressure. Then, the first stent was implanted in the most angulated branch, considered by the operator as a side branch, taking the diameter of the side branch as a reference, in a reverse culotte technique. Then, the 0.014" guide wire was crossed through the cell closest

to the carina and the stent cell was opened towards the branch considered as the main branch, using the same semi-compliant balloon or a new balloon of smaller diameter, depending on the level of difficulty to pass the balloon through the cell, the second DES was implanted in the main branch through the stent cell of the side branch, considering the diameter of the distal main branch. Afterward, the 0.014" guide wire is crossed again toward the side branch through the stent cell and the cell is opened with a semi-compliant balloon, next, the post-dilation of the stents is performed in the side branch and main branch with non-compliant balloons (NC) with a 1:1 ratio with the diameter of the stents, performing simultaneous kissing inflation of the balloons in the carina, to reshape it. Finally, a dilation is performed by proximal stent optimization technique (POT) with a non-compliant balloon with a diameter of 0.5-1 mm larger than the stent diameter of the main branch, at high pressure (using the diameter of the vessel proximal to the bifurcation, as a reference). In some cases, a sequential dilation was chosen, with NC non-compliant balloons (vessel diameter ratio of 1:1) in the proximal main branch, the side branch, and the proximal main branch again (POT-side-POT). Having angiographic evidence of TIMI III coronary flow in both branches, without evidence of residual stenosis in any stent was considered an optimal result.

The clinical and angiographic follow-up of the patients began 180 days after the coronary intervention, and it was directly done by the research team, through personal interviews, telephone interviews, review of health records and performing a follow-up angiography, documenting the presence of symptoms related to coronary heart disease (angina, dyspnea, or equivalent), the appearance of new myocardial infarctions, strokes, death from cardiac cause or any cause during follow-up, treated vessel revascularization (TVR) or treated lesion (TLR) revascularization, stent thrombosis, or angiographic evidence of in-stent restenosis (ISR) > 50% in any of the components of the bifurcation (proximal, distal, side branch, or confluence zone). The data obtained were recorded and processed using averages, ranges, and percentages to handle the variables.

Results

The study included 44 patients with proved diagnosis of coronary bifurcation lesions from June 2017 to June 2018, clinical follow-up was achieved at 30 and 180 days in 43 patients of the patients initially included, and angiographic follow-up at 180 days in 32 patients;

Table 1. Clinical characteristics of patients undergoing angioplasty using culotte technique in bifurcation lesion

	%	Total
Male	68%	30
Female	32%	14
Average age (years)	68	Range (48-82)
High blood pressure	68%	30
Diabetes	23%	10
Heart failure	18%	8
Chronic kidney disease	9%	4
Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome	57%	25
ST-segment elevation acute coronary syndrome	16%	7
Left ventricular ejection fraction using Simpson's biplane method (average)	50%	

68% were male and 32% of female. The average age was 68 years old, with a range from 48 to 82 years old; 68% of the patients were diagnosed with systemic high blood pressure, 23% with diabetes mellitus, 18% with heart failure, and 9% with chronic kidney disease. At the time of the angiography, 57% had been diagnosed with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome and 16% with ST-segment elevation acute coronary syndrome. The average left ventricular ejection fraction, evaluated by Simpson's biplane method, was 50% (Table 1).

The angiographic characteristics of the patients were as follows: 66% of treated bifurcation lesions compromised the anterior descending artery with diagonal branch (D-ADA); 27%, the circumflex artery with marginal branch (M-CXA); 7% had a bifurcation lesion in posterior interventricular and posterior lateral branch from the right coronary artery (PIV-PL-RCA); 73% of the patients had a coronary disease in other vessels in addition to the treated vessel (multivessel coronary disease). Based on the Medina classification of bifurcation lesions, 68% had Medina 1.1.1 lesions, 23% had Medina 0.1.1 lesions, and 2% of the patients had lesions classified as Medina 0.0.1, Medina 1.0.1, Medina 0.1.0, and Medina 1.1.0 (Table 2).

As to the angioplasties, 77% were performed by radial artery approach, the right side was the approach by default, 23% were performed by femoral approach.

Table 2. Angiographic characteristics of bifurcation lesions in patients undergoing angioplasty using culotte technique

	%	Total
D-LAD lesions	66%	29
OM-CxA lesions	27%	12
PIV-PL-RCA lesions	7%	3
Multivessel disease	73%	32
Medina 1,1,1	68%	30
Medina 0,1,1	23%	10
Medina 0,0,1	2%	1
Medina 1,0,1	2%	1
Medina 0,1,0	2%	1
Medina 1,1,0	2%	1

The average diameter of the main branch was 2.86 mm; the average diameter of the side branch was 2.58 mm; the average length of the main branch lesion was 32 mm; and the average length of the side branch lesion was 22 mm. The average stent used to treat the lesions was 2.54 stent/lesion; 93% of the stents used released zotarolimus (Medtronic Resolute) and 7% released sirolimus (Terumo Ultimaster). In 52% of the cases, simultaneous kissing balloon inflation was performed; in 41% of the cases, a proximal balloon optimization technique (POT) was performed with high pressure dilation in the side branch (POT-side-POT); and in the remaining 7% of the cases, the use of both techniques was required to optimize the result (Table 3).

There were no complications during the procedure of 84% of the patients; in 9% of the patients, it was not possible to open the cell toward the side branch to perform the final kissing; 2% of the patients showed a cardiogenic shock in the procedure due to acute coronary syndrome; 4% (2 patients) presented coronary dissection after pre-dilation of the lesions, which was treated with stent implantation; and 2% of the patients presented subacute stent thrombosis in the proximal segment to the main branch of the bifurcation, 7 days after the angioplasty (Tables 4-5).

Within 30 days after the procedure, two patients died from causes related to their heart disease (acute myocardial infarction), two patients reported angina, two reported dyspnea, and one claimed feeling heart palpitations (no arrhythmia was documented). The patient

Table 3. Characteristics of angioplasties using culotte technique in bifurcation lesions

	%	Total
Radial approach	77%	34
Femoral approach	23%	10
Main branch diameter (average)	2.86 mm	
Side branch diameter (average)	2.58 mm	
Main branch lesion length	32 mm	
Side branch lesion length	22 mm	
Stent/lesion (average)	2.54	112
Zotarolimus-eluting stent, Medtronic	93%	
Sirolimus-eluting stent, Terumo	7%	
Number of balloons (average)	2.9	
Number of guiding catheters (average)	2.0	
Fluoroscopy time (average)	17 min	
Final kissing	52%	23
POT-side-POT	41%	18
Overlap (kissing plus POT-side-POT)	7%	3

POT: proximal optimization technique.

Table 4. Immediate complications associated with angioplasty procedure using culotte technique in bifurcation lesions

	%	Total
None	84%	37
Cardiogenic shock	2.2%	1
Impossibility for side branch final cell opening	9%	4
Coronary dissection	4.4%	2

Table 5. Clinical events at 180 days of follow-up after angioplasty procedure using culotte technique in bifurcation lesions (43 followed up patients)

	Total
Death from cardiac cause	2
Angina	2
Dyspnea	2
Palpitations	1
Target lesion revascularization (TLR) (definite stent thrombosis)	1

with definite subacute stent thrombosis required a new revascularization of the treated lesion. No patient had cerebrovascular accidents in the 1st month of follow-up and one patient refused to complete the clinical or angiographic follow-up due to personal reasons (Table 5).

After 6 months, 32 patients were followed up by angiography. The results of each control study were reviewed by an expert operator other than the operator who performed the initial procedure; 4 of which (12.5%) showed evidence of ISR > 50%, which involved at least one of the bifurcation areas; in 3 patients (9%), the ISR was at the origin of the side branch only (first 5 mm), and in the other patient (3%), the ISR was confined to the distal stent segment of the main branch. Any patient with significant restenosis reported symptoms during follow-up (Tables 6-7).

On assessing the patients who had ISR, it was evident that in one of them, the final kissing technique had not been performed during the procedure, which was completed with POT-side-POT technique because the angle of the lesion limited the advance of the two balloons simultaneously through the stents. In the three remaining patients, the final kissing was performed; two of them were completed with final POT and one without using POT (Table 7). In all patients with ISR, DES with zotarolimus had been used; in one of the four patients with ISR, the diameter of the stent used in the side branch was 2.25 mm and the diameter of the stent used in the other three patients was ≥ 2.5 mm. In all patients with ISR, the diameter of the main branch stents was > 2.5 mm (Table 6).

Discussion

When a bifurcation lesion requires a PCI, it should be considered what segments of the bifurcation area are involved, for which the Medina classification is used, thus standardizing as true bifurcation lesions those with significant stenosis involving the side branch (Medina 1:1:1, 1:0:1, and 0:1:1). However, the estimate of the distal angle, the level of calcification, the characteristics of the plaque, and the diameter of the vessels are also relevant, and predicting the dynamic changes that occur in the lesion during angioplasty is not less important¹.

The most important decision when facing a coronary angioplasty of a bifurcation is whether to use a single-stent or a complex 2-stent strategy^{3,5}. If using a single-stent strategy, the decision involves the completion of the provisional stenting technique, in which after

Table 6. Characteristics of patients with in-stent restenosis > 50% at 6 months of follow-up after the treatment of bifurcation lesion with culotte technique

Patient	Sex	Age	Diabetes	HBP	Dyslipidemia	STSE ACS	Multivessel	Medina	Approach	D-LAD	OM-CxA	MB stent	SB stent	DES
1	M	72	No	Yes	No	No	Yes	0,1,1	Radial	No	Yes	2.5 × 30 MM-2.75 × 22 MM	2.25 × 18 MM	ZES
2	M	70	No	No	Yes	Yes	Yes	1,1,1	Radial	No	Yes	3.0 × 12 MM-3.5 × 30 MM	2.5 × 30 MM	ZES
3	M	76	No	Yes	No	No	No	0,1,1	Radial	Yes	No	3.0 × 26 MM	2.75 × 22 MM	ZES
4	M	78	No	No	No	No	Yes	1,1,1	Radial	No	Yes	3.5 × 26 MM	3.0 × 22 MM	ZES

DES: type of drug released by the stent used; D-LAD: bifurcation in diagonal branch of the left anterior descending coronary artery; HBP: systemic high blood pressure; MB STENT: measures of stents used to treat the lesion located in the main branch; MEDINA: type of bifurcation lesion according to the Medina classification; MULTIVESSEL: diagnosis of obstructive coronary artery disease of multiple vessels; OM-CxA: bifurcation between circumflex artery and obtuse marginal branch; SB STENT: measures stent used to treat lesion located in the lateral branch; STSE ACS: ST-elevation acute coronary syndrome.

Table 7. Relation of completion of final kissing technique, POT proximal optimization technique, or POT technique followed by post-lateral dilation followed by POT (POT-side-POT) with the appearance of in-stent restenosis > 50% at 6 months of follow-up after the treatment of bifurcation lesion with culotte technique

Patient	Final kissing	POT/POT-side-POT	Immediate complications	Location of in-stent restenosis
1	No	Yes	None	Restenosis of 60% at side branch origin
2	Yes	Yes	None	Restenosis of 70% at side branch origin
3	Yes	Yes	None	Restenosis of 90% distal segment of main branch
4	Yes	No	None	Restenosis of 100% at side branch origin

POT: proximal optimization technique.

implanting the stent in the main branch, it will be decided whether a balloon dilation or a second stent implantation in the side branch should be performed, establishing as criteria to treat the side branch, the presence of residual stenosis > 50%, TIMI <3 flow, or of side branch ostial dissection². The provisional stent technique is currently the most accepted, due to its benefits regarding long-term final clinical outcomes⁴.

Although the two-stent strategy is more demanding in terms of the operator learning curve, fluoroscopy time, amount of contrast used, and structural changes of the lesion during the procedure, there are situations where the use of two stents should be considered as the first option, like cases with > 2 mm diameter side branches, significant obstructive lesions > 70% in the origin of the side branch, diffuse lesions (> 20 mm) involving the origin and third proximal of the side branch, and left coronary artery main trunk lesions. The most relevant angioplasty techniques involving two stents are skirt, T stenting, TAP, culotte, V stenting, Y stenting, Crush, and DK-Crush, using for the planning of the procedure the MADS (main, across, distal, and side) classification that presents stenting procedures step by step, depending on the technique chosen^{3,5}.

In the era of the new DES, there are no significant differences as to the use of single-stent or two-stent strategies, providing that angiographic criteria are taken into account before the procedure (choosing the best strategy) and technical criteria, during the procedure (use of kissing and/or proximal optimization technique, POT). This applies to the clinical outcomes (cardiovascular death, general death, and MI) and the safety points (TLR and TVR)⁷.

Based on the results of our follow-up study, we consider that the culotte technique was successfully used in most cases, with a very low rate of procedure-related complications, even though most patients had pre-procedural acute coronary syndromes, which entail that the general

complexity level of the procedure is very high. In this regard, it is worth mentioning that the main technical complication was that it was not possible to fully dilate the side branch cell (9% of the cases), which prevented the completion of the kissing with the two simultaneously inflated balloons in these patients. However, that was not reflected in clinical or angiographic outcomes unfavorable to these patients, as evidenced by the fact that three out of the four cases in which no final kissing was performed due to the limitation to dilate the side branch cell, the patients did not show new clinical events within the following 30 days and did not had significant angiographic restenosis at the 6-month follow-up.

In the cases of patients who showed coronary dissection during the procedure, the strategy chosen was not modified because the dissections were short, did not limit flow, and were in the pre-dilated lesion. Therefore, the dissections were successfully treated with the stenting planned for the procedure. One of the two patients showing coronary dissection after pre-dilatation had no clinical complications in the 30-day follow-up nor did he had significant angiographic restenosis at the 6-month follow-up; and the other patient died within the 1st week after the procedure from cardiac complications due to pre-procedure acute coronary syndrome.

The subacute stent thrombosis was successfully treated with a new kissing dilation and the use of tirofiban IIb/IIIa inhibitor. The clinical progress was satisfactory, without new events at 30 days or significant restenosis at 6 months. We believe that the probable cause of thrombosis was the prothrombotic state conditioned by the non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. However, one of the limitations of this study was the lack of availability of intracoronary imaging methods, such as IVUS or OCT, that could determine the possible causes of stent thrombosis more specifically.

There were two deaths related to cardiovascular causes during the follow-up in the first 30 days after the procedure. One of the deaths was mentioned above, in the section that refers to the coronary dissections that were present during the procedure, and the second death was caused by a cardiogenic shock due to acute coronary syndrome.

The presence of significant ISR was evidenced in 12.5% of the patients followed up by angiography. In three of these patients, the treated artery was the circumflex artery at the bifurcation with the marginal branch, evidencing that the ISR was at the origin of the side branch, which could have been conditioned by the wider angle of the lesions in this position. In the case of the other patient, the ISR was in the distal stent segment in the main branch, which was, in this case, the anterior descending artery, thus the precise cause thereof could not be established because the angle was $< 70^\circ$ and both vessels had good diameter. The technique was concluded with kissing – POT and there were no complications during the procedure.

There was no evident correlation regarding the occurrence of ISR and the diameter of the stent implanted in the side branch or main branch, since a 2.25 mm stent was used in the side branch in just one case with ISR, which could have caused early restenosis. However, in the other three patients, stents of more than 2.5 mm were used in the side branch and of more than 2.75 mm in the main branch. We did not find a correlation between the presence of ISR and the optimization of the final outcome after stent implantation with kissing balloon, since only in one of the three patients with ISR in the side branch, the final kissing had not been performed, and the procedure was completed with the POT-side-POT technique; and the patient with ISR in the distal segment of the main branch had been treated with kissing and POT at the end of the angioplasty (Tables 6 and 7).

There was no correlation between the presence of ISR and the presence of cardiovascular symptoms, since all the patients who had restenosis were asymptomatic at the time of angiographic follow-up at 6 months.

The use of the double DES technique in culotte for the treatment of complex bifurcation lesions is safe and effective, especially when compared to other two-stent techniques⁸⁻¹⁰. This could be due to the fact that the use of new generation stents has proved to reduce the occurrence of ISR and the occurrence of adverse events in this population of patients¹¹⁻¹⁵.

There were limitations because the angiographic follow-up at 6 months was only achieved in 72% of patients. However, clinical follow-up was achieved in 98% of initially registered patients. Not having the option of using IVUS or OCT for the assessment before and after the angioplasty did not affect the planning or decision making during the culotte technique. However, it is clear that using IVUS or OCT, the exact diagnosis of the mechanism whereby the ISR occurred in the patients affected could have been established.

The fact that the patients affected with ISR were completely asymptomatic at the angiographic assessment at 6 months raises the possibility that these lesions (ISR) were not truly functionally significant despite the angiographic degree of stenosis or that the myocardial territory irrigated by the vessels with ISR showed no viability and/or residual ischemia due to the degree of necrosis of the tissue or the hibernating tissue as a result of previous coronary events. Therefore, not having the possibility of measuring intracoronary pressure FFR (coronary fractional flow reserve), which would help clarify these doubts, was a clear limiting factor.

Conclusion

The use of the culotte technique with two new-generation drug-eluting stents to treat complex coronary bifurcation lesions is an effective option and does not increase the risk of complications during the procedure nor the risk of ISR.

Funding

The authors declare that the totality of the funding of the study was given by them.

Conflicts of interest

No potential conflicts of interest exist with any of the authors.

Ethical disclosures

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

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

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

References

1. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization; Eur J Cardio Thorac Surg. 2014;46:517-92.
2. Latib A, Colombo A. Bifurcation disease, what do we know, what should we do? JACC Cardiovasc Interv. 2008;1:218-26.
3. Sidhu BS, Gerber RT. Percutaneous coronary intervention for bifurcation lesions: a state of the art review of techniques and dedicated devices; EMJ Int Cardiol. 2016;4:44-54.
4. Maeng M, Holm NR, Erglis A, Kumsars I, Niemela M, Kervinen K, et al. Long-term results after simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: nordic bifurcation study 5-year follow-up results. J Am Coll Cardiol. 2013;62:30-4.
5. Lassen JF, Holm NR, Stankovic G, Lefèvre T, Chieffo A, Hildick-Smith D, et al. Percutaneous coronary intervention for coronary bifurcation disease: consensus from the first 10 years of the European Bifurcation Club meetings. EuroIntervention. 2014;10:545-60.
6. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2013;310:2191-4.
7. Gao XF, Zhang YJ, Tian NL, Wu W, Li MH, Bourantas CV, et al. Stenting strategy for coronary artery bifurcation with drug-eluting stents: a meta-analysis of nine randomised trials and systematic review. EuroIntervention. 2014;10:561-9.
8. Milasinovic D, Wijns W, Ntsekhe M, Hellig F, Mohamed A, Stankovic G. Step-by-step manual for planning and performing bifurcation PCI: a resource-tailored approach. EuroIntervention. 2018;13:e1804-11.
9. Erglis A, Kumsars I, Niemela M, Kervinen K, Maeng M, Lassen JF, et al. Randomized comparison of coronary bifurcation stenting with the crush versus the culotte technique using sirolimus eluting stents: the Nordic stent technique study. Circ Cardiovasc Interv. 2009;2:27-34.
10. Colombo A, Bramucci E, Sacca S, Violini R, Lettieri C, Zanini R, et al. Randomized study of the crush technique versus provisional side-branch stenting in true coronary bifurcations: the CACTUS (coronary bifurcations: application of the crushing technique using sirolimus-eluting stents) study. Circulation. 2009;119:71-8.
11. Ferenc M, Gick M, Comberg T, Rothe J, Valina C, Toma A, et al. Culotte stenting vs. TAP stenting for treatment of de-novo coronary bifurcation lesions with the need for side-branch stenting: the Bifurcations Bad Krozingen (BBK) II angiographic trial. Eur Heart J. 2016;37:3399-405.
12. Burzotta F, Trani C, Todaro D, Mariani L, Talarico GP, Tommasino A, et al. Prospective randomized comparison of sirolimus-or everolimus-eluting stent to treat bifurcated lesions by provisional approach. JACC Cardiovasc Interv. 2011;4:327-35.
13. Pan M, Medina A, de Lezo JS, Romero M, Segura J, Martín P, et al. Randomized study comparing everolimus-and sirolimus-eluting stents in patients with bifurcation lesions treated by provisional side-branch stenting. Catheter Cardiovasc Interv. 2012;80:1165-70.
14. Burzotta F, Trani C, Talarico GP, Tommasino A, Todaro D, Coluccia V, et al. Resolute zotarolimus-eluting stent to treat bifurcated lesions according to the provisional technique: a procedural performance comparison with sirolimus-and everolimus-eluting stents. Cardiovasc Revasc Med. 2013;14:122-7.
15. Lee JM, Hahn JY, Kang J, Park KW, Chun WJ, Rha SW, et al. Differential prognostic effect between first- and second-generation drug-eluting stents in coronary bifurcation lesions: patient-level analysis of the Korean bifurcation pooled cohorts. JACC Cardiovasc Interv. 2015;8:1318-31.

The effect of elevated glycated hemoglobin on in-hospital and short-term outcome of patients with acute anterior myocardial infarction

Efecto de la hemoglobina glicosilada elevada sobre el desenlace hospitalario y a corto plazo en pacientes con infarto agudo de miocardio anterior

Shereen Ibrahim-Farag*, Khaled Emad-El-Din El-Rabbat, Heba Abd-El-Kader Mansour, Wael Saker-Mohamed, and Al-Shimaa Mohamed-Sabry

Cardiology Department, Faculty of Medicine, Benha University, Benha, Egypt

Abstract

Introduction: Hyperglycemia has a negative impact on morbidity and mortality among patients with acute myocardial infarction (AMI). **Objective:** The objective of the study was to evaluate the impact of chronic hyperglycemia on in-hospital and short-term outcome in patients with acute anterior MI treated with streptokinase as thrombolytic therapy. **Materials and methods:** A total of 100 patients with acute anterior myocardial infarction received streptokinase as thrombolytic therapy were enrolled. They were classified according to the admission glycated hemoglobin (HbA1c) level into two groups: Chronic hyperglycemic group (HbA1c $\geq 6.5\%$) (36 patients) and non-chronic hyperglycemic group (HbA1c $<6.5\%$) (64 patients). Laboratory investigation, conventional echocardiography, and speckle tracking were performed. **Results:** Global longitudinal strain (GLS) was significantly lower in patients with chronic hyperglycemia group compared to non-chronic hyperglycemia group (-13.52 ± 4.83 vs. $-15.27 \pm 1.87\%$, $p = 0.009$). In-hospital outcome: Heart failure and reinfarction were significantly increased in patients with chronic hyperglycemia (45.5 vs. 16.7% and 18.2 vs. 3.3%, respectively, $p < 0.05$). Six months outcome: Heart failure, left ventricular (LV) remodeling, arrhythmias, and bleeding rates were significantly increased in patients with chronic hyperglycemia (41.9 vs. 12.1%, 51.6 vs. 13.8%, 6.5 vs. 1.7%, and 6.5 vs. 1.7%, respectively, $p < 0.05$). GLS cutoff value ≥ -13.5 has the best diagnostic accuracy in predicting LV remodeling (sensitivity: 100%, specificity: 93%, positive predictive value: 94%, negative predictive value: 100%, accuracy: 97%, and area under curve: 0.99). **Conclusion:** Chronic hyperglycemia had higher incidence of heart failure and LV remodeling following acute MI. GLS can be used as a predictor of LV remodeling.

Keywords: Glycated hemoglobin. Acute myocardial infarction. Left ventricular remodeling.

Resumen

Introducción: La hiperglucemia tiene un impacto negativo sobre la morbimortalidad en pacientes con infarto agudo de miocardio. **Objetivo:** Evaluar el impacto de la hiperglucemia crónica sobre el desenlace hospitalario y a corto plazo en pacientes

Correspondence:

*Shereen Ibrahim Farag

E-mail: dr.shereenfarag@gmail.com

Date of reception: 18-04-2020

Date of acceptance: 17-12-2020

DOI: 10.24875/RCCAR.M22000134

Available online: 19-05-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(2):139-144

www.rccardiologia.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/>).

con infarto agudo de miocardio (IAM) anterior, tratados con estreptoquinasa como terapia trombolítica. **Materiales y métodos:** Se incluyeron un total de 100 pacientes con IAM anterior, quienes recibieron estreptoquinasa como terapia trombolítica. Se clasificaron en dos grupos de acuerdo con el nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c) al ingreso: el grupo con hiperglucemia crónica (HbA1c $\geq$ 6.5%) (36 pacientes) y el grupo sin hiperglucemia crónica (HbA1c <6.5%) (64 pacientes). Se practicaron estudios de laboratorio, y ecocardiografía convencional y con rastreo de marcas. **Resultados:** El strain longitudinal global (SLG) fue significativamente menor en pacientes del grupo con hiperglucemia crónica comparados con los del grupo sin hiperglucemia crónica (-13.52 ± 4.83 vs. $-15.27 \pm 1.87\%$, $p = 0.009$). Desenlace hospitalario: La falla cardíaca y el reinfarto aumentaron significativamente en los pacientes con hiperglucemia crónica (45.5 vs. 16.7% y 18.2 vs. 3.3%, respectivamente, $p < 0.05$). Desenlace a los seis meses: Las tasas de falla cardíaca, remodelación del ventrículo izquierdo (VI), arritmia, y sangrado aumentaron significativamente en pacientes con hiperglucemia crónica (41.9 vs. 12.1%, 51.6 vs. 13.8%, 6.5 vs. 1.7% y 6.5 vs. 1.7%, respectivamente, $p < 0.05$). El punto de corte de SLG ≥ -13.5 tiene la mejor precisión diagnóstica para predecir la remodelación del VI (sensibilidad: 100%, especificidad: 93%, VPP: 94%, VPN: 100%, precisión: 97% y área bajo la curva $-AUC-: 0.99$). **Conclusión:** La hiperglucemia crónica tuvo una mayor frecuencia de falla cardíaca y remodelación del VI luego de un infarto agudo de miocardio. El SLG se puede utilizar como predictor de la remodelación del VI.

Palabras clave: Hemoglobina glicosilada. Infarto agudo de miocardio. Remodelación ventricular izquierda.

Introduction

Hyperglycemia was reported to deteriorate myocardial function in the setting of ischemia as it causes oxidative stress, stimulates apoptosis, and activates coagulation pathway¹.

In clinical practice, glycated hemoglobin (HbA1c) is used as a measure of chronic hyperglycemia². However, it remains unclear how chronic hyperglycemia affects short-term outcomes in patients with acute myocardial infarction (AMI)².

Despite the advances in the management of AMI, ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) continues to be a major health problem worldwide and its fatality is in the first initial hours³.

The aim of this study was to evaluate the impact of chronic hyperglycemia on in-hospital and short-term outcome in patients with the first acute anterior myocardial infarction (MI) treated with streptokinase as reperfusion therapy.

Materials and methods

It was a single-center, prospective, cross-sectional study that was conducted at the coronary care unit of Benha University Hospital, Egypt, during the period from December 2017 to September 2018. A total of 100 patients with the first acute anterior STEMI treated with streptokinase were enrolled in the study. They were classified according to the level of admission HbA1c into two groups: chronic hyperglycemic group (HbA1c $\geq$ 6.5%) and non-chronic hyperglycemic group (HbA1c < 6.5%). An informed consent was signed from all patients after its approval from the local ethics committee.

Patients with cardiogenic shock at presentation, contraindications to thrombolytic therapy, prior ischemic heart disease, rhythm other than sinus rhythm, and poor echogenicity were excluded from the study.

Laboratory investigation

Random blood sugar, HbA1c, cardiac enzymes (troponin and CKMB), and creatinine were done to all patients.

Echocardiography

All echocardiographic parameters were done during hospital admission by two experienced cardiologists blinded to patient clinical data. All examinations were done using the commercially available system (Vivid 7, GE Ultrasound, Horten, Norway). The left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), left ventricular end-systolic volume (LVESV), and left ventricular ejection fraction (LVEF) were assessed using modified biplane Simpson's method⁴. After 6-month follow-up, the left ventricular (LV) volumes were reassessed and compared to baseline data to detect LV remodeling; defined by significant LV volume dilatation (> 20%) compared to baseline measurements⁵. Tissue Doppler imaging was used to assess systolic (S) wave and diastolic waves (e and a')⁶. Speckle tracking echocardiography (STE) and three consecutive cardiac cycles with frame rate of 60-90 frames/s in the apical three, four, and two chamber views were used. The LV endocardial border was traced at end systole after identification of 3 points (basal septal, basal lateral, and apical), and the automatically created region of interest was manually

adjusted to the thickness of the myocardium. Segments were discarded if tracking was of persistent poor quality following readjustment of the region of interest. Subsequently, numeric and graphical bull's eye displays of deformation parameters were automatically generated for all LV segments to obtain global longitudinal strain (GLS). Aortic valve closure was defined in the apical long-axis view, and the interval between the R wave and this time point was then automatically measured to serve as a reference for identification of end systole⁷.

Outcome

Patients were followed up in-hospital and for 6 months post-discharge, for the development of any major adverse cardiac events (MACEs) including; death, heart failure, reinfarction, arrhythmias, stroke, bleeding, and LV remodeling.

Statistical analysis

Data management was performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) program version 20 (SPSS, Chicago, IL, USA). Continuous variables were expressed as mean and standard deviation, while categorical variables were expressed as numbers and percentages. Comparison of continuous variables among groups was made using the Student's t-test. Associations between two categorical variables were tested using the Likelihood ratio χ^2 test, as appropriate. All tests of significance were two-tailed and $p < 0.05$ was considered statistically significant. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to identify optimal cutoff value for GLS with maximum sensitivity and specificity for prediction of LV remodeling.

Results

A total of 100 patients with anterior STEMI were included in the study. They were classified according to admission plasma HbA1c level into two groups, chronic hyperglycemic group (patients with HbA1c $\geq 6.5\%$) (36 patients) and non-chronic hyperglycemic group (patients with HbA1c $< 6.5\%$) (64 patients). Baseline demographics and clinical characteristics of study groups are shown in [table 1](#).

Laboratory investigation

Patients with chronic hyperglycemia had significantly higher levels of serum creatinine level (1.38 ± 0.37 vs.

Table 1. Baseline demographics and clinical characteristics of study groups

Variables	Chronic hyperglycemia, (n = 36)	Non-chronic hyperglycemia, (n = 64)	p value
Age (mean $\pm$ SD)	57.86 $\pm$ 8.05	53.82 $\pm$ 6.41	0.007
Gender			
Male	32 (88.9%)	40 (62.5%)	0.03
Female	4 (11.1%)	24 (37.5%)	
Hypertension	32 (88.9%)	36 (56.2%)	< 0.001
Diabetes	32 (88.9%)	2 (3.1%)	< 0.001
Dyslipidemia	30 (83.3%)	26 (40.6%)	< 0.001
Smoking	25 (69.4%)	8 (12.5%)	< 0.001
BMI (mean $\pm$ SD)	29.08 $\pm$ 2.43	29.43 $\pm$ 2.93	0.12
SBP (mmHg)	147.58 $\pm$ 14.3	118.68 $\pm$ 17.9	< 0.001
DBP (mmHg)	93.08 $\pm$ 10.21	75.82 $\pm$ 9.51	< 0.001
Heart rate	85.16 $\pm$ 6.94	89.12 $\pm$ 11.93	0.07
Killip class			
I	23 (63.8%)	42 (65.6%)	0.17
II	10 (27.7%)	16 (25%)	0.16
III	3 (8%)	6 (9%)	0.11

All values are in mean $\pm$ SD, number, and percent %. BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure.

0.83 ± 0.19 mg/dl, $p < 0.001$), random blood sugar (298.5 ± 82.5 vs. 138.5 ± 65.5 mg/dl, $p < 0.001$), and HbA1c (10.61 ± 1.89 vs. $5.58 \pm 0.24\%$, $p < 0.001$). There was no significant difference between both groups as regard CKMB (157.36 ± 53.15 vs. 150.48 ± 33.69 u/l, $p = 0.21$) and troponin levels (6.19 ± 1.46 vs. 6.10 ± 1.62 ng/ml, $p = 0.91$).

Management of hyperglycemia

During hospital stay, all patients received rapid acting insulin subcutaneous injection. After discharge, patients with HbA1c $\leq 7.5\%$ continue on oral hypoglycemic drugs and patients with HbA1c $> 7.5\%$ continue on long-acting insulin.

Echocardiographic parameters

There was no significant statistical difference between the two groups regarding baseline LVEDV (105.69 ± 9.16 vs. 99.92 ± 9.35 ml, $p = 0.09$), LVESV (56.31 ± 7.83 vs. 53.67 ± 6.59 ml, $p = 0.07$), and LVEF

Table 2. Baseline and 6 months follow-up echocardiographic parameters of study groups

Variables		Chronic hyperglycemia (n = 36)	Non-chronic hyperglycemia (n = 64)	p-value
EDV (ml) (baseline)	Mean ± SD	105.69 ± 9.16	99.92 ± 9.35	0.09
EDV (ml) (follow-up)	Mean ± SD	119.63 ± 14.24	105.14 ± 9.19	0.02
ESV (ml) (baseline)	Mean ± SD	56.31 ± 7.83	53.67 ± 6.59	0.07
ESV (ml) (follow-up)	Mean ± SD	68.91 ± 13.59	56.42 ± 6.95	0.003
EF (%) (baseline)	Mean ± SD	43.47 ± 3.14	46.93 ± 4.62	0.08
EF (%) (follow-up)	Mean ± SD	38.16 ± 4.94	47.18 ± 4.28	< 0.001
E wave (cm/s)	Mean ± SD	67.96 ± 21.45	43.20 ± 6.83	< 0.001
A wave (cm/s)	Mean ± SD	65.99 ± 29.44	95.15 ± 14.82	< 0.001
E/A ratio	Mean ± SD	1.31 ± 0.72	0.52 ± 0.21	< 0.001
WMSI	Mean ± SD	1.92 ± 0.56	1.29 ± 0.42	0.03
é wave (cm/s)	Mean ± SD	5.85 ± 0.57	6.45 ± 0.75	< 0.001
a` wave (cm/s)	Mean ± SD	3.25 ± 0.57	3.85 ± 0.57	< 0.001
E/é ratio	Mean ± SD	11.66 ± 4.22	6.76 ± 1.61	< 0.001
S wave (cm/s)	Mean ± SD	7.29 ± 0.6	8.4 ± 0.91	< 0.001
GLS (%)	Mean ± SD	-13.52 ± 4.83	-15.27 ± 1.87	0.009

EDV: end-diastolic volume, ESV: end-systolic volume, EF: ejection fraction, WMSI: wall motion score index, GLS: global longitudinal strain.

(43.47 ± 3.14 vs. 46.93 ± 4.62%, $p = 0.08$). GLS was significantly lower in patients with the chronic hyperglycemic group compared to the non-chronic hyperglycemic group (-13.52 ± 4.83 vs. -15.27 ± 1.87%, $p = 0.009$).

After 6 months, EDV and ESV were significantly increased in patients with chronic hyperglycemia (119.63 ± 14.24 vs. 105.69 ± 9.16 ml and 68.91 ± 13.59 vs. 56.31 ± 7.83 ml, $p = 0.04$ and 0.003, respectively). EF was significantly decreased in patients with chronic hyperglycemia (38.16 ± 4.94 vs. 43.47 ± 3.14%, $p = 0.004$). All echocardiographic parameters illustrated in [table 2](#).

In-hospital outcome

Heart failure and reinfarction were significantly higher in patients with chronic hyperglycemia (15 patients “45.5%” vs. 10 patients “16.7%” and six patients “18.2%” vs. two patients “3.3%,” respectively, $p < 0.05$). There was no statistical difference regarding arrhythmia, bleeding, and mortality ([Table 3](#)).

Six months outcome

Patients with chronic hyperglycemia had higher incidence of complications. Heart failure, LV remodeling,

Table 3. In-hospital outcome of study groups

Variables	Chronic hyperglycemia (n = 36)	Non-chronic hyperglycemia (n = 64)	p-value
Mortality	3 (8.3%)	4 (6.3%)	0.14
Heart failure	15 (45.5%)	10 (16.7%)	0.005
Reinfarction	6 (18.2%)	2 (3.3%)	0.003
Arrhythmias	1 (3%)	2 (3.3%)	0.73
Stroke	0 (0%)	0 (0%)	-
Bleeding	1 (3%)	0 (0%)	0.07

arrhythmias, and bleeding rates were significantly increased in patients with chronic hyperglycemia (13 patients “41.9%” vs. seven patients “12.1%”, 16 patients “51.6%” vs. eight patients “13.8%,” two patients “6.5%” vs. one patient “1.7%,” and two patients “6.5%” vs. one patient “1.7%,” respectively, $p < 0.05$) ([Table 4](#)).

ROC curve was used to assess the overall accuracy of GLS in predicting LV remodeling. Optimal cutoff value of GLS that predicts LV remodeling was ≥ -13.5 – sensitivity: 100%, specificity: 93%, positive

Table 4. Six months outcome of studied groups

Variables	Chronic hyperglycemia (n = 36)	Non-chronic hyperglycemia (n = 64)	p-value
Mortality	2 (6.1%)	2 (3.3%)	0.09
Heart failure	13 (41.9%)	7 (12.1%)	0.006
Reinfarction	2 (6.5%)	3 (5.2%)	0.26
Arrhythmias	2 (6.5%)	1 (1.7%)	0.02
Stroke	1 (3.2%)	0 (0%)	0.08
Bleeding	2 (6.5%)	1 (1.7%)	0.02
LV remodeling	16 (51.6%)	8 (13.8%)	0.005

predictive value: 94%, negative predictive value: 100%, accuracy: 97%, and area under curve: 0.99.

Discussion

Hyperglycemia is associated with increased morbidity and mortality in patients with AMI. In the thrombolysis era, it has been reported that diabetes and chronic hyperglycemia as assessed by HbA1c level are prognostic factors for in-hospital mortality in patients with AMI⁸.

The purpose of the study was to evaluate the impact of chronic hyperglycemia on in-hospital and short-term outcome in patients with the first acute anterior MI treated with streptokinase as thrombolytic therapy.

The present study showed that hypertension, diabetes mellitus, smoking, and dyslipidemia were significantly more prevalent in the chronic hyperglycemic group.

These results are discordant with those reported by Fujino et al.⁹ who reported that there was no significant difference between patients with chronic hyperglycemia and patients without as regard hypertension and history of smoking ($p = 0.065$ and 0.736 , respectively), while there was a significant difference between both patient's groups as regard dyslipidemia ($p = 0.031$). This discrepancy might be attributed to larger sample volume included in their study.

The present study showed that serum creatinine was higher in patients with chronic hyperglycemia. This could be explained by the fact that diabetes mellitus is recognized as a leading cause of chronic kidney disease and end-stage renal failure.

In the present study, there was no significant difference regarding in-hospital mortality between the two

groups ($p = 0.14$). Furthermore, Fujino et al.⁹ found no significant difference between chronic hyperglycemia and non-chronic hyperglycemia patients regarding in-hospital mortality ($p = 0.79$). Similarly, Chan et al.¹⁰ reported that elevated HbA1c levels were not associated with short-term cardiovascular outcome (all-cause mortality, cardiovascular mortality, rehospitalization for angina, and hospitalization for heart failure).

On the other hand, Timmer et al.¹¹ observed that increasing levels of HbA1c were associated with increased mortality rates over an average 3.3 years of follow-up in 4176 consecutive STEMI patients submitted to PCI. This finding was partially related to the fact that increasing HbA1c levels were associated with adverse baseline characteristics such as a high cardiovascular risk profile.

After 6 months, there was no significant difference in mortality between both groups ($p = 0.09$). This was in agreement with Zaghla et al.¹² who reported that HbA1c level was not found to be correlated with 6 months mortality.

Heart failure and LV remodeling were significantly increased in patients with chronic hyperglycemia. LV remodeling occurred in 51.6% versus 13.8% in the non-chronic hyperglycemia group, which was statistically significant. In the present study, patients with chronic hyperglycemia had lower level of GLS which can be used as a predictor of adverse myocardial changes, especially LV remodeling.

These findings consistent with the results by Mele et al.¹³ who found that patients with LV remodeling following AMI had lower GLS (-11.2 ± 2.5 vs. -14.8 ± 3.2 , $p = 0.003$).

Conclusion

Chronic hyperglycemia patients had higher incidence of heart failure and LV remodeling following AMI. Speckle tracking can be used as a predictor of LV remodeling in this group of patients.

Study limitation

It was a single center study with relatively small number of patients and limited follow up period. Our study was applied on the first acute anterior MI patients only, excluding those with other types of acute coronary syndrome and previous MI. The reperfusion strategy was fibrinolytic therapy (streptokinase) and percutaneous coronary intervention (PCI) was not included.

Funding

The authors declare have no funding.

Conflicts of interest

The authors declare have no conflicts of interest.

Ethical disclosures

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

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

Right to privacy and informed consent. The authors have obtained the written informed consent of the patients or subjects mentioned in the article. The corresponding author is in possession of this document.

References

1. Yeung CY, Lam KS, Li SW, Lam KF, Tse HF, Siu CW. Sudden cardiac death after myocardial infarction in Type 2 diabetic patients with no residual myocardial ischemia. *Diabetes Care*. 2012;12:2564-9.
2. Lønborg J, Vejstrup N, Kelbæk H, Nepper-Christensen L, Jørgensen E, Helqvist S, et al. Impact of acute hyperglycemia on myocardial infarct size, area at risk, and salvage in patients with STEMI and the association with exenatide treatment: results from a randomized study. *Diabetes*. 2014;63:2474-85.
3. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2013;34:3028-34.
4. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afkalo 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.
5. Bochenek T, Wita K, Tabor Z, Grabka M, Krzych Ł, Wróbel W, et al. Value of Speckle-tracking echocardiography for prediction of left ventricular remodeling in patients with ST-Elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous intervention. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:1342-8.
6. Jeffrey C, Rdc S, Richie A. Doppler tissue imaging for the assessment of left ventricular diastolic function: a systematic approach for the sonographer. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:808.
7. Wierzbowska-Drabik K, Plewka M, Kasprzak JD. Variability of longitudinal strain in left ventricular segments supplied by non-stenosed coronary artery: insights from speckle tracking analysis of dobutamine stress echocardiograms in patients with high coronary risk profile. *Arch Med Sci*. 2017;13:82-92.
8. Cakmak M, Cakmak N, Cetemen S, Tanriverdi H, Enc Y, Teskin O, et al. The value of admission glycosylated hemoglobin level in patients with acute myocardial infarction. *Can J Cardiol*. 2008;24:375-8.
9. Fujino M, Ishihara M, Honda S, Kawakami S, Yamane T, Nagai T, et al. Impact of acute and chronic hyperglycemia on in-hospital outcomes of patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2014;114:1789-93.
10. Chan CY Li R, Chan JY, Zhang Q, Chan CP, Dong M, et al. The Value of admission HbA(1c) level in diabetic patients with acute coronary syndrome. *Clin Cardiol*. 2011;34:507-12.
11. Timmer JR, Hoekstra M, Nijsten MW, van der Horst IC, Ottervanger JP, Slingerland RJ, et al. Prognostic value of admission glycosylated hemoglobin and glucose in non diabetic patients with ST elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2011;124:704-11.
12. Zaghlal HE, Elbadry MA, Ashour AM, Abdelfatah MM. Influence of admission blood glucose and hemoglobin A1c on outcomes of acute myocardial infarction. *Egypt J Intern Med*. 2014;26:21-6.
13. Mele D, Nardoza M, Chiodi E. Early speckletracking echocardiography predicts left ventricle remodeling after acute STsegment elevation myocardial infarction. *J Cardiovasc Echography*. 2017;27:93-8.

Valoración del *strain* auricular izquierdo en competidores de ultramaratón ¿Se extiende la fatiga cardíaca a todas las estructuras miocárdicas?

Evaluation of the left atrium strain in ultramarathon competitors. Does cardiac fatigue extend to all myocardial structures?

José Picco*, Emanuel González-Dávila, Sebastián Wolff y David Wolff

Instituto de Cardiología y Deportes Wolff, Mendoza, Argentina

Resumen

Introducción: La aurícula izquierda cumple varias funciones durante el ciclo cardíaco (reservorio, conducción y contracción), que podrían verse afectadas por la remodelación fisiológica al igual que por el estrés inducido por el ejercicio intenso (carreras de ultra-trail de montaña). **Objetivo:** Valorar si las adaptaciones fisiológicas de la aurícula izquierda al deporte (aumento del volumen auricular), así como el estrés inducido por las competiciones de ultramaratón, influyen en la función auricular izquierda estimada por *strain* auricular realizado mediante speckle tracking. **Método:** Fueron evaluados 28 participantes antes y después del ejercicio (en el transcurso de 1 hora posterior al esfuerzo de carreras de ultra-trail) utilizando ecocardiografía Doppler y nuevas técnicas ecocardiográficas (posprocesamiento). Se excluyeron cinco deportistas: dos por regular ventana ecocardiográfica que no permitía visualizar correctamente el borde endomiocárdico y tres por no finalizar la carrera. Se realizaron estadística descriptiva convencional, análisis comparativo para datos pareados mediante test t de Student y correlación de Pearson para valorar factores que influyeran en las alteraciones detectadas. **Resultados:** La mediana de edad de los competidores fue de 38 ± 9 años, con predominancia del sexo masculino ($n = 17$, 65%). En el ecocardiograma basal se encontró una media de volumen auricular izquierdo de 33 ± 7 ml/m² (min. 21 ml/m², max. 47 ml/m²), con *strain* auricular izquierdo basal promedio del 31%. En la evaluación tras el esfuerzo se observó una disminución no significativa del volumen auricular izquierdo, que mantuvo el *strain* auricular e incluso aumentó su deformación, como en el caso de las mujeres evaluadas. **Conclusiones:** A diferencia de lo observado en otros parámetros de función ventricular tras un esfuerzo, el *strain* auricular no se ve afectado por la fatiga cardíaca.

Palabras clave: Strain miocárdico. Fatiga cardíaca. Corazón de atleta.

Abstract

Introduction: The left atrium fulfills several functions during the cardiac cycle (reservoir, conduction and contraction) that could be affected by physiological remodeling as well as by stress induced by intense exercise (ultra-mountain trail races). **Objective:** To assess whether the physiological adaptations of the left atrium to sport (increase in atrial volume) as well as

Correspondencia:

*José Picco

E-mail: piccojose@gmail.com

Fecha de recepción: 06-05-2020

Fecha de aceptación: 17-07-2020

DOI: 10.24875/RCCAR.M22000135

Disponible en internet: 19-05-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(2):145-149

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 stress induced by ultramarathon competitions influence left atrial function estimated by atrial strain performed by speckle tracking. **Method:** 28 participants were evaluated pre and post exercise, using Doppler echocardiography and new echocardiographic techniques. Conventional descriptive statistics, comparative analysis were performed for paired data using the t test and Pearson correlation to assess factors that influence the detected alterations. **Results:** The median age of the competitors was 38 ± 9 years with a predominance of males ($n = 17$, 65%). In the basal echocardiogram, we found an average left atrial volume of 33 ± 7 ml/m² (min. 21 ml/m², max. 47 ml/m²), with an average baseline left atrial strain of 31%. In the post-effort evaluation, a non-significant decrease in left atrial volume was observed, maintaining atrial strain and even increasing its deformation, as in the case of the women evaluated. **Conclusions:** Unlike what was observed in other parameters of ventricular function after effort, atrial strain is not affected by cardiac fatigue.*

Keywords: Myocardial strain. Athlete's heart. Heart fatigue

Introducción

Realizar ejercicio de manera recreativa aporta beneficios a la salud cardiovascular¹. Sin embargo, muchos de estos deportistas recreativos entrenan largas horas y se someten a pruebas físicas de mucha intensidad, lo cual los condiciona al desarrollo, a largo plazo, de modificaciones fisiológicas cardíacas en un afán de mejorar el rendimiento deportivo. Esta condición, llamada «corazón de atleta», ha sido descrita por varios autores^{2,3}.

El corazón de atleta es una adaptación a la sobrecarga cardíaca y es reversible con el cese de la actividad. Implica un agrandamiento del ventrículo izquierdo, un engrosamiento parietal y un aumento del volumen de la aurícula izquierda. Este agrandamiento auricular no se acompaña de un aumento de la presión intraauricular, dado que los deportistas en reposo y posesfuerzo presentan un patrón de relajación del ventrículo izquierdo normal⁴. Cuando el ejercicio es intenso y prolongado pueden producirse cambios agudos, más allá de los fisiológicos, que ponen al clínico en un escenario incierto⁵. Estos cambios, solapados entre lo fisiológico y algunas condiciones clínicas patológicas (sobrecargas agudas repetitivas), pueden provocar pequeños focos de fibrosis que, sumado a los años de práctica de una actividad intensa, podrían ser sustrato para arritmias, como suele observarse en atletas sénior⁶.

A esta teoría se suman hipótesis de trabajos en los que los deportistas que realizan ejercicio extremo presentan elevación de biomarcadores, como el péptido natriurético cerebral y su porción aminoterminal, o la troponina T ultrasensible⁷.

En atletas de alto rendimiento, con frecuencia se observa un remodelado auricular izquierdo, con modificaciones de la función auricular en la fase de contracción⁸.

Por lo anterior, surge la hipótesis de que la aurícula izquierda responde a los cambios relacionados con la fatiga cardíaca en deportistas de ultramaratón.

Método

Ultramaraton

Previo consentimiento informado, 28 deportistas fueron invitados a participar del estudio. Las carreras que se evaluaron fueron:

- Kumen Aconcagua: recorrido de 10, 38 o 70 km en los distintos campamentos del Parque Provincial Aconcagua, a una altura estimada de 4200 m sobre el nivel del mar, con un desnivel acumulado de 2200 m, realizada en febrero de 2018.
- Cruce Mendoza: recorrido de 10, 30 o 55 km desde Villavicencio hasta Uspallata a través de la Cruz de Paramillos, a una altura máxima de 3400 m sobre el nivel del mar, con un desnivel acumulado de 2400 m, realizada en diciembre de 2018.

Cada deportista fue responsable de su hidratación y de su plan de entrenamiento previo a la carrera. Como criterios de exclusión, no se incluyeron para el análisis deportistas con mala ventana ecocardiográfica que impidiera la correcta visualización del borde endomiocárdico ni deportistas que tuvieran antecedentes cardiovasculares.

Se recabaron datos clínicos y antecedentes cardiovasculares y heredofamiliares. Los deportistas fueron evaluados los días previos a la carrera e inmediatamente posterior a esta (en el transcurso de 1 hora desde la finalización de la carrera). Solo se incluyeron deportistas que completaron 70 km, 55 km y uno que completó 38 km. A todos se les realizó exploración física, interrogatorio dirigido y ecocardiograma Doppler.

Ecocardiograma Doppler

Dos médicos cardiólogos ecocardiografistas realizaron todos los estudios con el mismo equipo (Vivid-i, General Electric Vingmed, Milwaukee, Wisconsin, USA). Las imágenes fueron guardadas y analizadas posteriormente con el *software* de posprocesamiento *off line*. Los diámetros del ventrículo izquierdo se obtuvieron en 2D en el eje largo paraesternal izquierdo. El diámetro ventricular derecho se obtuvo en el eje apical de cuatro cámaras a nivel del anillo tricúspide. Se realizó Doppler pulsado en el tracto de entrada del ventrículo izquierdo, a nivel del *tips* mitral, para determinar las presiones de llenado ventricular. Se guardó un *loop* de Doppler tisular (DTI) en el eje apical de cuatro cámaras, al igual que Doppler pulsado tisular en el anillo mitral lateral para estimar la relación E/e'. El tamaño de la aurícula izquierda se determinó a través del volumen auricular indexado, realizado en los ejes de cuatro y dos cámaras apical. El tamaño de la aurícula derecha se estimó mediante el área en el eje de cuatro cámaras apical. Los parámetros de volumen ventricular, fracción de eyección (Fey) y *strain* longitudinal global (SLG) se determinaron mediante detección automática del borde endomiocárdico con la menor intervención posible por el operador (AFI, *Automatic Functional Imaging*). Los parámetros de torsión ventricular, al igual que el *strain* de la pared libre del ventrículo derecho, se obtuvieron mediante *Q-analysis* en el *software* determinado para el equipo utilizado (Echo-Pac, GE Medical versión 201). El *strain* auricular izquierdo se obtuvo mediante el promedio aritmético del *strain* realizado con *Q-analysis* en los ejes de cuatro cámaras apical (prescindiendo de los segmentos septales), dos cámaras apical y tres cámaras apical (prescindiendo de los segmentos aórticos).

Análisis estadístico

Se realizó análisis descriptivo mediante estadística convencional y análisis comparativo para muestras apareadas mediante t de Student. Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar, en tanto que las variables cualitativas mediante n y porcentaje. Se consideró significativa una $p < 0.05$. Se utilizó el *software* estadístico SPSS Statistics versión 17.0.

Resultados

De los 28 deportistas reclutados, se incluyeron 23 para el análisis. Se excluyeron dos por no completar

Tabla 1. Parámetros ecocardiográficos evaluados preesfuerzo y posesfuerzo

Parámetro	Preesfuerzo (media)	Posesfuerzo (media)	p
Fracción de eyección (%)	62.65	57.22	0.008
Diámetro diastólico ventrículo izquierdo (mm)	47.04	43.74	0.000
Volumen auricular izquierdo (ml/m ²)	32.29	28.21	0.012
Diámetro diastólico ventrículo derecho (mm)	37.52	42.00	0.001
Área auricular derecha (cm ²)	16.08	17.84	0.138
TAPSE (mm)	27.8	25.74	0.07
S' (cm/s)	12.17	11.37	0.342
Presión sistólica arteria pulmonar (mmHg)	21.56	23.27	0.653
E/A	1.09	1.04	0.328
e' (cm/s)	15.82	15.03	0.320
E/e'	5.920	5.43	0.267
Torsión ventricular (°)	9.238	7.425	0.233
<i>Strain</i> pared libre ventrículo derecho (%)	-25.61	-21.21	0.000
<i>Strain</i> longitudinal global (%)	-19.65	-18.49	.053

E/A: patrón de relajación transmitral; e'e': onda e' del Doppler tisular a nivel del anillo mitral; E/e'e': relación E/e'; S': onda S del Doppler tisular a nivel del anillo mitral; TAPSE: *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*.

la carrera de 55 km y tres por mala definición del borde endomiocárdico. De los 23 incluidos, cinco participaron en la carrera de 70 km (Kumen-Aconcagua), uno en la carrera de 38 km (Kumen-Aconcagua) y 17 en la carrera de 55 km (Cruce-Mendoza).

La edad media de los atletas fue de 38 ± 9 años, con predominancia del sexo masculino ($n = 17$, 65%). Solo dos deportistas presentaban como factores de riesgo cardiovascular hipertensión arterial en tratamiento. Los demás no tenían factores de riesgo cardiovascular ni antecedentes patológicos cardiovasculares o heredofamiliares. El promedio semanal de horas de entrenamiento fue de 12 ± 2 horas.

En la [tabla 1](#) se muestran las características ecocardiográficas antes y después de la ultramaratón, y se aprecia que los parámetros de función y deformación miocárdica disminuyen significativamente en el posesfuerzo, lo cual concuerda con lo manifestado en otros

Tabla 2. Volumen auricular izquierdo indexado a la superficie corporal

	Preesfuerzo (media)	Posesfuerzo (media)	p
Parámetro			
Volumen auricular izquierdo	33 ml/m ²	28 ml/m ²	0.012
Strain auricular	31%	32%	0.6
Hombres			
Volumen auricular izquierdo	35 ml/m ²	30 ml/m ²	0.01
Strain auricular	29%	28%	0.5
Mujeres			
Volumen auricular izquierdo	27 ml/m ²	26 ml/m ²	0.6
Strain auricular	31%	32%	0.67

estudios (acuñando el término «fatiga cardíaca inducida por el ejercicio») y lo presentado previamente por nuestro grupo de trabajo^{9,10}.

Al evaluar el volumen auricular indexado se halló una media de volumen auricular izquierdo de 33 ± 12 ml/m² (min. 25 ml/m², max. 47 ml/m²) en el ecocardiograma basal y de 28 ± 6 ml/m² en el ecocardiograma posesfuerzo, lo que indica una disminución estadísticamente significativa. La media de *strain* auricular preesfuerzo fue del 31%, mientras que la media de *strain* auricular posesfuerzo fue del 32%; no hubo diferencias significativas al realizar el test t de Student para datos pareados ($p = 0.6$) (Tabla 2).

Ahora bien, al analizar el grupo según el sexo, en los hombres se encontró una dilatación auricular leve, con una media de 35 ± 7 ml/m² en el preesfuerzo y de 30 ± 6 ml/m² en el posesfuerzo. Esta disminución en el volumen auricular en el posesfuerzo resulta significativa ($p = 0.01$). Al analizar el *strain* auricular en este grupo se encontró una media de *strain* preesfuerzo del 29% y de *strain* posesfuerzo del 28%, sin significancia estadística en el test t de Student ($p = 0.5$). Por tanto, se interpretó que en los hombres no se produciría una afección de la función auricular a pesar de disminuir el volumen auricular izquierdo posterior a la ultramaratón.

Las mujeres presentaron un volumen auricular izquierdo preesfuerzo de $27 \pm 3,6$ ml/m² y posesfuerzo de 26 ± 4 ml/m², dato no significativo en la comparación estadística ($p = 0.6$). Al evaluar el *strain* auricular en ellas se encontró una media del 31% en el preesfuerzo y una media del 32% en el posesfuerzo. Tampoco hubo un cambio significativo en la comparación estadística ($p = 0.67$).

Discusión

La fatiga cardíaca inducida por el ejercicio se define como una reducción transitoria de la función sistólica y diastólica, posterior a un ejercicio físico extenuante, en ausencia de enfermedad cardíaca previa¹⁰.

Comparados con la población general, los deportistas presentan un mayor tamaño auricular¹¹. La mayoría de estos registros que muestran cambios en la conformación miocárdica excluyen a participantes femeninas. En este trabajo se ve que los cambios morfológicos son más frecuentes en los hombres que en las mujeres, aunque no haya diferencias en las horas de entrenamiento.

Los atletas de alto rendimiento tienen distintos niveles de dilatación auricular, lo cual está relacionado con el aumento del volumen minuto que requiere la demanda metabólica del ejercicio que practican, pero este aumento no se acompaña de un incremento de la presión de fin de diástole, dado que la relajación ventricular no se ve afectada¹². El aumento de volumen auricular sin incremento de la presión de llenado tampoco altera la función contráctil de la aurícula en reposo¹³. Comparados con la población sana que no practica deporte, los atletas tienen un mayor volumen auricular y una menor deformación longitudinal global del periodo de reservorio¹⁴. Estos trabajos han sido realizados con deportistas en reposo, y en la literatura consultada no se ha valorado previamente la función auricular mediante *strain* auricular en el posesfuerzo inmediato de carreras de ultramaratón para objetivar si la fatiga cardíaca se extiende a todos los parámetros de función miocárdica.

Como se observa en este análisis, el *strain* auricular en el posesfuerzo no disminuye en los deportistas, independientemente del sexo y de la disminución del volumen auricular en el posesfuerzo. Tampoco observamos alteración de la relajación ventricular en el posesfuerzo, a pesar de la caída objetiva de la fracción de eyección y del *strain* longitudinal global.

Lo anterior motiva a pensar que la función auricular contribuye al correcto desempeño cardíaco para no aumentar las presiones venosas pulmonares y mantener un correcto llenado ventricular en el esfuerzo.

Conclusiones

La función auricular estimada por el *strain* auricular en el posesfuerzo de carreras de ultramaratón no se ve afectada, a pesar de los cambios en el volumen auricular y de la caída de algunos parámetros de función miocárdica interpretados como fatiga cardíaca.

Las participantes femeninas, por algún motivo que desconocemos, presentan menor adaptación a la

sobrecarga de volumen, pero manifiestan menos parámetros de fatiga cardíaca en el posesfuerzo de una ultramaratón estimados por ecocardiograma Doppler y nuevas técnicas ecocardiográficas.

Limitaciones

Se trata de una muestra de poca dimensión para realizar conclusiones contundentes, pero consideramos que, como estudio piloto, plantea una hipótesis interesante.

No contamos con consumo de oxígeno para valorar si estas modificaciones están o no relacionadas con el estado físico de los deportistas.

Financiamiento

Los autores declaran que no hubo financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto 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. Morris JN, Heady JA, Raffle PA, Roberts CG, Parks JW. Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet*. 1953;262(6796):1111-20.
2. Thompson P, Venero C. A history of medical reports on the Boston Marathon: 112 years and still running. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(6):1341-8.
3. D'Andrea A, Formisano T, Riegler L, Scarafile R, America R, Martone F, et al. Acute and chronic response to exercise in athletes: the "supernormal heart". *Adv Exp Med Biol*. 2017;999:21-41.
4. Wright S, Sasson Z, Gray T, Chelvanathan A, Esfandiari S, Dimitry J, et al. Left atrial phasic function interacts to support left ventricular filling during exercise in healthy athletes. *J Appl Physiol*. 1985;119(4):328-33.
5. Gabrielli L, Bijnens BH, Brambila C, Duchateau N, Marin J, Sitges-Serra I, et al. Differential atrial performance at rest and exercise in athletes: potential trigger for developing atrial dysfunction? *Scand J Med Sci Sports*. 2016;26(12):1444-54.
6. Carbone A, D'Andrea A, Riegler L, Scarafile R, Pezzullo E, Martone F, et al. Cardiac damage in athlete's heart: when the "supernormal" heart fails! *World J Cardiol*. 2017;9(6):470-80.
7. Yoon JH, Park Y, Ahn J, Shin KA, Kim YJ. Changes in the markers of cardiac damage in men following long-distance and ultra-long-distance running races. *J Sports Med Phys Fitness*. 2016;56(3):295-301.
8. Gabrielli L, Bijnens BH, Brambila C, Duchateau N, Marin J, Sitges-Serra I, et al. Differential atrial performance at rest and exercise in athletes: potential trigger for developing atrial dysfunction? *Scand J Med Sci Sports*. 2016;26(12):1444-54.
9. La Gerche A, Burns A, Mooney D, Inder W, Taylor A, Bogaert J, et al. Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes. *Eur Heart J*. 2012;33:998-1006.
10. Picco J, Wolf S, Gonzalez DE, Wolf D. Fatiga cardíaca en corredores de ultratrail estimado por nuevas técnicas ecocardiográficas. *Rev Argent Cardiol*. 2019;87:456-61.
11. Sanchis L, Sanz-de La Garza M, Bijnens B, Giraldeau G, Grazioli G, Marin J, et al. Gender influence on the adaptation of atrial performance to training. *Eur J Sport Sci*. 2017;17(6):720-6.
12. D'Ascenzi F, Pelliccia A, Natali BM, Cameli M, Lisi M, Focardi M, et al. Training-induced dynamic changes in left atrial reservoir, conduit, and active volumes in professional soccer players. *Eur J Appl Physiol*. 2015;115(8):1715-23.
13. D'Ascenzi F, Anselmi F, Focardi M, Mondillo S. Atrial enlargement in the athlete's heart: assessment of atrial function may help distinguish adaptive from pathologic remodeling. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(2):148-57.
14. Cuspidi C, Tadic M, Sala C, Gherbesi E, Grassi G, Mancia G. Left atrial function in elite athletes: a meta-analysis of two-dimensional speckle tracking echocardiographic studies. *Clin Cardiol*. 2019;42:579-87.

Epidemiología de la fibrilación auricular en una clínica de alta complejidad. Estudio de una cohorte retrospectiva

Epidemiology of atrial fibrillation in a high-complex clinic. A retrospective cohort study

Viviana Cadavid-Zuluaga¹, Juan F. Agudelo-Uribe^{2*}, Juan D. Ramírez-Barrera², Gloria Sáenz-Jaramillo², Andrés F. Miranda-Arboleda² y José Bareño-Silva¹

¹Facultad de Medicina, Universidad CES; ²Clínica CardioVid. Medellín, Colombia

Resumen

Introducción: La fibrilación auricular es la taquiarritmia sostenida más frecuente del ser humano y su manejo requiere un abordaje holístico para que los resultados sean óptimos. **Objetivo:** Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes hospitalizados o intervenidos, con diagnóstico de fibrilación auricular, atendidos en una clínica de cuarto nivel de complejidad en Colombia. **Método:** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, a partir de registros de pacientes hospitalizados o intervenidos con diagnóstico de fibrilación auricular. Se tomó como referencia el diagnóstico de fibrilación auricular (CIE 10 I48X), durante los años 2017 y 2018. Se realizó análisis univariado y bivariado con Excel, SPSS y Epidat. **Resultados:** El promedio de edad de los pacientes hospitalizados fue de 69.81 años, con ligera predominancia del sexo masculino. La estancia hospitalaria fue de 6.62 en 2017 y de 5.29 días en 2018. Se encontró correlación entre los días de estancia hospitalaria y la edad de los pacientes. La comorbilidad más frecuentes en los pacientes hospitalizados fue hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El 18.04% no tuvieron comorbilidad. Las muertes intrahospitalarias estuvieron asociadas, con mayor frecuencia, a insuficiencia cardíaca. La cardioversión eléctrica fue el procedimiento electrofisiológico más usado, seguida del aislamiento de venas pulmonares. El porcentaje de complicaciones fue menor en 2018 que en 2017. **Conclusiones:** Existe menor proporción de comorbilidad cuando se compara esta serie con otros reportes. Los días de estancia hospitalaria fueron superiores a los encontrados en la literatura mundial.

Palabras clave: Fibrilación atrial. Arritmias cardíacas. Perfil de salud.

Abstract

Introduction: Atrial fibrillation is the most frequent sustained tachyarrhythmia in humans and its management requires an integral approach in order to get optimal results. **Objective:** To describe the sociodemographic and clinical characteristics of patients hospitalized or on surgical procedures with a diagnosis of atrial fibrillation, managed in a Fourth level of Complexity clinic in Colombia. **Method:** An observational, retrospective study was conducted from records of patients hospitalized or operated with a diagnosis of atrial fibrillation. The diagnosis of atrial fibrillation (ICD-10 I48X) was taken as a reference, during the years 2017 and 2018. Univariate and bivariate analysis was performed with Excel, SPSS and Epidat. **Results:** The average

Correspondencia:

*Juan F. Agudelo-Uribe

E-mail: juanferagudelo@hotmail.com

Fecha de recepción: 05-07-2020

Fecha de aceptación: 12-01-2021

DOI: 10.24875/RCCAR.M22000136

Disponible en internet: 19-05-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(2):150-154

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/>).

age of hospitalized patients was 69.81 years, with a slight predominance of males. The hospital stay was 6.62 and 5.29 days, during 2017 and 2018 respectively. Correlation was found between the days of hospital stay and the age of the patients. The most frequent comorbidities in hospitalized patients were arterial hypertension, ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. 18.04 % of patients had no comorbidities. In-hospital deaths were more frequently associated with heart failure. Electrical cardioversion was the most frequent electrophysiological procedure followed by the isolation of pulmonary veins. The percentage of complications was lower in 2018 compared to 2017. **Conclusions:** There are a lower proportion of comorbidities when this series is compared with other reports. The days of hospital stay were superior to those found in the world literature.

Keywords: Atrial fibrillation. Cardiac arrhythmias. Health profile.

Introducción

La fibrilación auricular es la taquiarritmia sostenida más frecuente del ser humano y su manejo requiere un abordaje holístico para que los resultados sean óptimos¹. Esta tiene una prevalencia de 0.51 en la población mundial² y se sabe que un hombre presenta un 23.8% de riesgo vital de padecer fibrilación auricular, mientras que en la mujer es del 22%³. Esta condición incrementa cinco veces el riesgo de sufrir un evento cerebrovascular, tres veces el riesgo de falla cardíaca, dos veces el riesgo de demencia y otro tanto el de mortalidad⁴. De lo anterior se deduce la importancia de recibir un tratamiento apropiado. En Colombia sigue siendo una causa importante de consulta, por lo que se hace necesario caracterizar la atención de estos pacientes con el fin de diseñar estrategias que contribuyan a mejorar la calidad del cuidado y los resultados derivados del manejo de la patología.

El objetivo de este estudio fue describir las características sociodemográficas y clínicas de pacientes con fibrilación auricular que estuvieron hospitalizados o se les realizó algún procedimiento electrofisiológico en una institución de cuarto nivel de complejidad, con el fin de encontrar alternativas que puedan contribuir a mejorar la atención de estos pacientes, la cual sirve como base para una atención integral, que permitiría obtener mejores resultados.

Método

Estudio observacional de una cohorte de pacientes, cuya finalidad fue detallar las características de la atención brindada a aquellos con diagnóstico de fibrilación auricular en una institución de cuarto nivel de complejidad, durante los años 2017 y 2018. La medición de las variables se hizo de manera transversal y retrospectiva.

La fuente de la información fue secundaria. Se tuvieron en cuenta todos los registros con información consolidada en las bases de datos de usuarios de la

institución, cuyo diagnóstico fuera fibrilación auricular (CIE 10: I48X), en los servicios de hospitalización (independientemente de si esta fue o no la causa primaria de la hospitalización) e intervencionista.

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular previo o durante la hospitalización. Solo fueron excluidos aquellos que no tuvieran información requerida disponible en la historia clínica.

Se analizaron todos los registros. El tiempo de estancia hospitalaria fue definido desde el momento en que se autorizó la hospitalización hasta el alta. La presencia de comorbilidad se definió por el registro de enfermedades concomitantes en la lista de diagnósticos.

No se realizó un cálculo de tamaño de la muestra porque se analizaron todos los registros disponibles de todos los pacientes admitidos en el servicio durante el periodo de tiempo definido.

Las variables cuantitativas se describieron como medias y medianas, a través de desviaciones estándar y rangos intercuartílicos como medidas de dispersión, respectivamente. Las variables cualitativas se definieron como frecuencias absolutas y porcentajes. El plan de procesamiento del estudio se llevó a cabo con un análisis univariado y bivariado, mediante Excel, SPSS y Epidat.

Resultados

En cuanto a las hospitalizaciones con diagnóstico de fibrilación auricular (Tabla 1), durante los 2 años estudiados hubo 1037, de las cuales 579 correspondieron a hombres (55.84%) y 458 a mujeres (44.16%). La edad promedio de los hospitalizados fue de 69,81 años (desviación estándar [DE]: 14,22).

Al analizar la comorbilidad que presentaron los 1037 pacientes con fibrilación auricular que estuvieron hospitalizados durante los años 2017 y 2018 en la institución (Tabla 1), se encontró que la hipertensión fue la más frecuente, con un 30.13%, seguida de la cardiopatía isquémica con un 19.86% y la enfermedad

Tabla 1. Características de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de fibrilación auricular (n = 1037)

Características	Pacientes fibrilación auricular n (%)
Sexo	
Masculino	579 (55.84)
Femenino	458 (44.16)
Edad (años)	
Media (DE)	69.81 (14.22)
Mediana (RIC)	72 (61-81)
Límites inferior y superior	17-99
Municipio	
Medellín	625 (60.27)
Bello	113 (10.90)
Envigado	46 (4.44)
Caldas	35 (3.38)
Itagüí	32 (3.08)
Sabaneta	22 (2.12)
Otros	164 (15.81)
Comorbilidad	
Hipertensión	314 (30.13)
Miocardiopatía isquémica	207 (19.86)
Sin comorbilidad	188 (18.04)
EPOC	125 (11.99)
Diabetes mellitus	95 (9.11)
Enfermedad renal crónica	89 (8.54)
Enfermedad cerebrovascular	40 (3.8)
Otras enfermedades no agrupables	37 (3.5)
Aneurisma de aorta	21 (2.01)

DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; RIC: rango intercuartílico.

pulmonar obstructiva crónica con un 11.99%. Se evidenció que 188 pacientes no presentaban comorbilidad, lo que equivale al 18.04%.

Con relación a la estancia hospitalaria durante los años 2017 y 2018 (Tabla 2), se encontró que, en promedio, los pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular requirieron hospitalización de 6.62 (DE: 7.2) y 5.29 (DE: 6.25) días, respectivamente. En los 2 años analizados, el 50% de los usuarios requirieron estar 4 días internados.

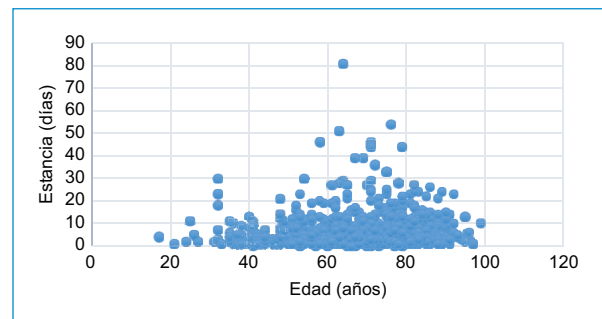
Se realizó un análisis de la correlación existente entre los días de estancia hospitalaria y la edad de los pacientes (Fig. 1). Se evidenció una correlación positiva y estadísticamente significativa; es decir, los días de hospitalización se incrementan a medida que aumenta la edad ($R: 0.13$; $p < 0.0017$).

Durante los 2 años analizados, se presentaron 47 muertes intrahospitalarias de pacientes con fibrilación auricular, lo que supone una tasa de mortalidad durante la hospitalización del 4.5%. El 44.68% de las muertes se asociaron a insuficiencia cardíaca. La cardiopatía isquémica originó el 8.5% de las muertes. El 46.8% de

Tabla 2. Estancia hospitalaria de los pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular

Estancia hospitalaria	Año 2017 (n = 642)	Año 2018 (n = 395)
Media (DE)	6.62 (7.2)	5.29 (6.25)
Mediana (RIC)	4 (6)	4 (4)
Límites inferior-superior	0-81	0-51

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico.

**Figura 1.** Correlación de la estancia hospitalaria por fibrilación auricular y la edad de los pacientes, durante los años 2017 y 2018.

los decesos ocurrieron por otras causas no agrupables (Tabla 3).

Del total de los pacientes de la cohorte, 219 (21%) requirieron algún procedimiento electrofisiológico como parte del manejo de la fibrilación auricular (Tabla 4). Aquellos intervenidos durante el año 2017 tuvieron una media de edad de 59.3 años (DE: 14.1), mientras que en los pacientes hospitalizados durante el 2018 se evidenció una media de edad de 60.45 años (DE: 12.5).

Durante el período de tiempo analizado se encontró que los procedimientos se realizaron con mayor frecuencia en hombres, dado que para 2017 y 2018 el 73.3% y el 75.2%, respectivamente, fueron de sexo masculino.

El procedimiento que más se realizó fue la cardioversión eléctrica, representando en 2017 y 2018 el 78.9% y el 75.2%, respectivamente, del total de los procedimientos realizados. El porcentaje restante en ambos años corresponde a aislamiento de venas pulmonares, el cual tuvo un incremento durante 2018 (31.8%) en comparación con 2017 (21.1%).

Se presentó una sola complicación cada año. En 2017 hubo una punción o laceración cardíaca accidental durante un procedimiento, lo cual equivale al

Tabla 3. Causa atribuible a la muerte de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de fibrilación auricular

Causa	Pacientes fibrilación auricular n (%)
Insuficiencia cardíaca	21 (44.68)
Cardiopatía isquémica	4 (8.50)
Otras causas	22 (46.8)

Tabla 4. Características de los procedimientos intervencionistas realizados como parte del manejo de la fibrilación auricular

Características	Pacientes fibrilación auricular 2017 (n = 90)	Pacientes fibrilación auricular 2018 (n = 129)
	n (%)	n (%)
Edad (años). Media (DE) Mediana (RIC) Límites inferior-superior	59.3 (14.1) 61.5 (51-68.7) 10-86	60.45 (12.5) 59.5 (51.7-70) 29-84
Sexo Masculino Femenino	66 (73.3) 24 (26.7)	97 (75.2) 32 (24.8)
Complicaciones No Sí	89 (98.9) 1 (1.1)	128 (99.2) 1 (0.8)

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico.

1.1% del total de las intervenciones, mientras que en 2018 se presentó un derrame pericárdico (no inflamatorio), equivalente al 0.8% de las intervenciones realizadas.

Discusión

Se encontró que los pacientes con fibrilación auricular son asiduos en los servicios de hospitalización. Representan una población de edad avanzada, con una mediana de edad cercana a los 70 años, y tiempos de estancia prolongados. Las hospitalizaciones de pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular, entre los años 2017 y 2018, disminuyeron un 38.85%. Es de anotar que se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular independientemente de si esta fue o no la causa primaria de hospitalización. Aunque no es fácil conocer la causa real de este fenómeno, es posible que el aumento en la disponibilidad de atención por la consulta externa haya disminuido la

necesidad de hospitalización de pacientes con la enfermedad.

El promedio de edad de los pacientes hospitalizados fue de 70 años, lo que es significativamente menor si se compara con estadísticas de los Estados Unidos, donde el promedio de edad de los pacientes hospitalizados con el diagnóstico fue de 79.5 años durante el año 2013. Los días de estancia hospitalaria fueron 6.62 en 2017 y 5.29 en 2018, superior a lo reportado en la literatura, que se encuentra en un promedio de 3 días⁵.

Se evidenció una correlación entre los días de estancia hospitalaria y la edad de los pacientes, dato que posiblemente refleja la mayor frecuencia de comorbilidad en los pacientes de mayor edad, lo que implica más retos en las maniobras terapéuticas instauradas. Como es de esperar, dichas diferencias también se aprecian en otras series de pacientes, en las que el tiempo de hospitalización igualmente es proporcional a la edad⁵.

La comorbilidad más frecuente en el grupo de pacientes hospitalizados fue la hipertensión arterial (30.13%), menor que en investigaciones americanas en las que se documentó una prevalencia del 56% entre pacientes con fibrilación atrial⁵, seguida de la diabetes *mellitus*, que en esta serie se presentó en el 9.11%, lo cual es menor que el 26% reportado por la misma investigación⁵, y la enfermedad renal crónica, que se presentó en el 8.54%, mayor que el 2.7% reportado en estos pacientes⁵.

Cuando se comparan estos hallazgos con descripciones que incluyen pacientes provenientes de Suramérica⁶, se aprecia que en los de la presente investigación la frecuencia de hipertensión (30.13% vs. 65%), de enfermedad coronaria (19.86% vs. 24%) y de diabetes *mellitus* (9.11% vs. 18%) es menor.

También es llamativo que hasta el 18% de los pacientes hospitalizados no presentaban comorbilidad.

En cuanto a los procedimientos electrofisiológicos realizados en 2017 y 2018, se nota un aumento del 43% en la cantidad de intervenciones practicadas. Así mismo, hay un incremento del 23.9% en las cardioversiones y del 115% en los aislamientos de venas pulmonares.

La tasa de complicaciones (representadas por dos episodios de taponamiento cardíaco, uno cada año) es similar a la reportada en la literatura, que es de alrededor del 0.8% para complicaciones graves o que dejan alguna secuela⁷.

Entre las limitaciones propias de una cohorte retrospectiva, se considera que pudo existir variabilidad debido a los mecanismos de registro de datos en el

consolidado. Además, es posible que exista un subregistro de la comorbilidad reportada, dado que esta se clasificó de acuerdo con el registro de diagnósticos en la historia clínica.

Finalmente, cabe resaltar que se trata de datos provenientes de una clínica especializada en medicina cardiovascular, lo que puede constituir también una limitación para la generalización de los datos obtenidos en otras poblaciones del país y de Latinoamérica. En todo caso, reflejan la realidad local, con sus fortalezas y sus evidentes limitaciones.

Conclusiones

Con base en la proporción de pacientes hospitalizados con diagnóstico de fibrilación auricular sin comorbilidad, podría inferirse que la posibilidad de ofrecer un control definitivo del ritmo cardíaco y de mantenerlo en el tiempo es mayor. Por otro lado, la baja tasa de comorbilidad obliga también a ser muy cuidadosos en todas las estrategias para el control de la enfermedad, así como en las estrategias de prevención del accidente cerebrovascular de origen cardioembólico.

Todas las comparaciones apuntan, en síntesis, a que la población hospitalizada con el diagnóstico de fibrilación atrial está, en general, menos enferma que la de las diferentes series.

El promedio de estancia hospitalaria de esta serie fue significativamente mayor que el reportado en la literatura, lo cual puede orientar hacia la falta de acompañamiento poshospitalario por parte del asegurador. Sería útil analizar en futuras investigaciones las causas que influyen en prolongar la internación de estos pacientes, la cual puede llegar a tener repercusiones sobre el costo en salud y exposición a riesgos para el paciente.

Financiamiento

Los autores declaran que no hubo financiamiento para este estudio.

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 declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Kumar K. Overview of atrial fibrillation. UpToDate. 2018. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-atrial-fibrillation>
2. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: an increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 2021;16(2):217-221.
3. Heeringa J, Van Der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, Van Herpen G, Stricker BHC, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27:949-53.
4. Kirchhof P, Benussi S, Zamorano JL, Aboyans V, Achenbach S, Agewall S, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-962.
5. Freeman JV, Wang Y, Akar J, Desai N, Krumholz H. National trends in atrial fibrillation hospitalization, readmission, and mortality for Medicare beneficiaries, 1999-2013. *Circulation*. 2017;135:1227-39.
6. Healey JS, Oldgren J, Ezekowitz M, Zhu J, Pais P, Wang J, et al. Occurrence of death and stroke in patients in 47 countries 1 year after presenting with atrial fibrillation: a cohort study. *Lancet*. 2016;388:1161-9.
7. De Greef Y, Ströker E, Schwagten B, Kupics K, De Cocker J, Chierchia GB, et al. Complications of pulmonary vein isolation in atrial fibrillation: predictors and comparison between four different ablation techniques: results from the Middelheim PVI-registry. *Europace*. 2018;20:1279-86.

Desempeño del método de suma de discos comparado con el método bidimensional en la estimación cuantitativa del derrame pericárdico

Performance of the method of disks compared to the bidimensional method in the quantitative estimation of pericardial effusion

Ricardo Arango-Moreno¹, Ana G. Múnera-Echeverri^{2,3}, Laura Duque-González¹, Diego Rojas-Gualdrón⁴, J. Alejandro Arroyave-Carvajal^{1,4} y Mauricio Duque-Ramírez^{1*}

¹Facultad de Medicina, Universidad CES; ²Servicio de Cardiología No Invasiva, Hospital General de Medellín; ³Grupo Hospital General de Medellín, Universidad CES; ⁴Cardiología Clínica, Clínica El Rosario. Medellín, Colombia

Resumen

Introducción: La ecocardiografía bidimensional es la técnica más efectiva para el diagnóstico del derrame pericárdico, gracias a sus altas sensibilidad y especificidad. **Objetivo:** Analizar la superioridad del método de suma de discos comparado con el método bidimensional en la estimación del derrame pericárdico por medio de ecocardiografía, tomando como referencia el volumen de líquido pericárdico extraído por pericardiocentesis o cirugía abierta. **Método:** Estudio retrospectivo de seguimiento de una cohorte basado en registros médicos y archivos de ecocardiografía. Se empleó un diseño pareado en el que cada imagen fue leída por el método bidimensional y por el método de suma de discos. Se incluyeron derrames pericárdicos graves, definidos clínicamente o por parámetros ecocardiográficos, que requirieran drenaje. El desempeño de los métodos de estimación bidimensional y de suma de discos, tomando como referencia la extracción por intervención, se cuantificó mediante áreas bajo la curva operador-receptor (auROC). **Resultados:** Se analizaron 40 registros, tomando como referencia el volumen obtenido por extracción; con un auROC de 0.81 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.73-0.89), el desempeño diagnóstico del método de suma de discos fue significativamente mayor ($p = 0.0335$) que el del método bidimensional (auROC: 0.73; IC95%: 0.63-0.83). La estimación realizada por el método de suma de discos subestimó en promedio 51.3 ml (IC95%: -156.2-53.5). **Conclusiones:** En pacientes con derrame pericárdico e indicación de drenaje o taponamiento cardíaco, el método de suma de discos es superior en comparación con el método bidimensional en el estudio ecocardiográfico para la estimación cuantitativa del derrame pericárdico, ya que discrimina mejor respecto al método bidimensional.

Palabras clave: Derrame pericárdico. Taponamiento pericárdico. Volumen. Suma de discos. Ecocardiograma. Ecocardiografía.

Abstract

Introduction: Two-dimensional echocardiography is the most effective technique for diagnosing pericardial effusion due to its high sensitivity and specificity. **Objective:** The superiority of the method of disks was compared with the bidimensional method in the estimation of pericardial effusion by echocardiography, taking as reference the volume of

Correspondencia:

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

Fecha de recepción: 07-07-2020
Fecha de aceptación: 24-05-2021
DOI: 10.24875/RCCAR.M22000137

Disponible en internet: 19-05-2022
Rev Colomb Cardiol. 2022;29(2):155-161
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/>).

pericardial fluid removed by pericardiocentesis or open surgery. **Method:** Retrospective follow-up study of a cohort, based on medical records and echocardiography files. A paired design was used, each image was read by the bidimensional method and by the method of disks. Severe pericardial effusions defined clinically or by echocardiographic parameters, that required drainage were included. The performance of the bidimensional and disks estimation methods, taking the volume removed as a reference, was quantified using areas under the receiver operating characteristic curve (auROC). **Results:** 40 records were analyzed, taking as a reference the volume obtained by extraction, with an auROC of 0.81 (95% CI: 0.73-0.89) the diagnostic performance of the disks method was significantly higher ($p = 0.0335$) than the bidimensional method (auROC 0.73, 95% CI: 0.63-0.83). The estimate made by the disks method underestimated an average of 51.3 ml (95% CI: -156.2-53.5). **Conclusions:** In patients with pericardial effusion with indication of cardiac drainage or tamponade, the disks method is superior in comparison with the bidimensional method in the echocardiographic study of the quantitative estimation of pericardial effusion, discriminating better than the bidimensional method.

Keywords: Pericardial effusion. Pericardial tamponade. Volume. Disks. Echocardiogram. Echocardiography.

Introducción

Es común encontrar el derrame pericárdico en la práctica clínica como un hallazgo incidental o como manifestación de enfermedades cardíacas o sistémicas^{1,2}. Se estima una prevalencia del 9% y una incidencia anual del 3% en pacientes hospitalizados a quienes se realiza una ecocardiografía. Se desarrolla como consecuencia directa de condiciones que afectan el pericardio, o como consecuencia indirecta de una amplia variedad de enfermedades sistémicas. Es un hallazgo variable que en pocos casos es de gravedad considerable y requiere una evaluación ecocardiográfica^{3,4}.

La ecocardiografía bidimensional es la técnica más efectiva para el diagnóstico del derrame pericárdico, por sus altas sensibilidad y especificidad. Permite hacer una valoración semicuantitativa del tamaño y de los efectos hemodinámicos, pues los detecta como un espacio «libre de eco» que persiste durante todo el ciclo cardíaco y puede evidenciar el tamaño del derrame, la localización y su efecto hemodinámico^{5,6}. El saco pericárdico tiene una morfología compleja que hace más difícil la valoración del volumen por parámetros geométricos. Desde la aplicación de la ecocardiografía para esta evaluación se evidenciaron potenciales errores con la técnica unidimensional con el modo M⁷. Este problema fue superado en cierta manera con la técnica bidimensional, área-longitud, suma de discos y tridimensional, que han mostrado ser alternativas fidedignas y reproducibles^{5,8}.

En el método de suma de discos volumétrico, a partir de la técnica de Simpson, se adquiere la totalidad del derrame pericárdico (incluyendo la masa miocárdica) y se calcula la masa miocárdica por separado; al calcular la diferencia entre estos dos valores en fin de diástole, se obtiene el volumen calculado del derrame pericárdico.

Este método tiene una diferencia capital con los métodos convencionales de medición, dado que no asume como obvia una conformación esférica del corazón, lo cual genera reproducibilidad en comparación con otros métodos. Adicionalmente, se ha estudiado la equiparación entre mediciones con tomografía y ecocardiografía con métodos biplanares, y se ha confirmado la superioridad en cuanto a costo-beneficio de esta última⁹⁻¹¹.

La cuantificación aproximada del líquido pericárdico ha sido poco estudiada en el mundo; se cuenta con escasas series de pacientes en las cuales se hayan comparado los diferentes métodos de cuantificación con un método de referencia, como la cuantificación física por medio de extracción quirúrgica o percutánea¹¹⁻¹³.

El método para la medición de los volúmenes no implica riesgos adicionales en la atención del paciente y es costo-efectivo, ya que no implica gastos adicionales. Identificar la alternativa de estimación de mayor precisión contribuye a la planeación adecuada de la extracción del derrame pericárdico y a evitar intervenciones adicionales innecesarias, que generarían costos para el sistema de salud y riesgos asociados para el paciente.

Este estudio tuvo como objetivo analizar la superioridad del método de suma de discos comparado con el método bidimensional en la estimación del derrame pericárdico por medio de ecocardiografía, tomando como referencia el volumen de líquido pericárdico extraído por pericardiocentesis o cirugía abierta.

Método

Este estudio fue aprobado por el comité de ética de la investigación en seres humanos de la Universidad CES (Acta231Proy006), y el presente artículo sigue las recomendaciones de reporte de la guía STARD¹⁴.

Diseño del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo de seguimiento a una cohorte basado en registros médicos y archivos de ecocardiografía. Se empleó un diseño pareado en el que cada imagen fue leída por el método bidimensional y por el método de suma de discos. La lectura por los métodos bidimensional y de suma de discos la realizó un médico especialista en cardiología y ecocardiografía, quien estaba enmascarado respecto al resultado por el método bidimensional que se encontraba en la historia clínica. En ambas lecturas, el operador estaba enmascarado respecto al resultado del volumen drenado. Todas las imágenes ecocardiográficas fueron realizadas antes del drenaje del líquido pericárdico.

Se tomaron de forma consecutiva los registros de todos los pacientes atendidos entre el 1 de junio de 2006 y el 31 de diciembre de 2018 en el Hospital General de Medellín, un hospital público de cuarto nivel de complejidad ubicado en la ciudad de Medellín, Colombia. Se consideraron como criterios de inclusión: 1) hombres y mujeres mayores de 18 años, y 2) hospitalizados, que presentaron derrame pericárdico grave, definido clínicamente por inestabilidad hemodinámica o por parámetros ecocardiográficos, y que requirieron drenaje de este por pericardiocentesis o ventana pericárdica. Se excluyeron los registros que no dispusiesen de imágenes con adecuada calidad para la realización de las medidas ecocardiográficas del derrame pericárdico.

El intervalo de tiempo entre la realización de la ecocardiografía y cualquiera de las intervenciones clínicas fue como máximo de 72 horas.

Métodos diagnósticos

- Método de suma de discos: se realizó mediante el cálculo del volumen a partir de la sumatoria de los discos seleccionados del espacio con líquido alrededor del corazón, mediante el *software* Xcelera ya establecido en los equipos ecocardiográficos Philips. Para ello, se tuvo en cuenta la demarcación adecuada de los bordes con el fin de evitar la sobreestimación o la subestimación del volumen medido, y mediante la cuantificación promediada en centímetros cúbicos en el eje de dos cámaras, de cuatro cámaras y subcostal para lograr un resultado fidedigno.
- Método bidimensional: se realizó tomando la medida en milímetros de separación desde el pericardio visceral hasta el pericardio parietal en las proyecciones

usuales que se realizan en una ecocardiografía transtorácica. La mayor separación entre el pericardio visceral y parietal de todas las medidas tomadas fue la que se incluyó en el análisis.

- Método de referencia (drenaje del derrame pericárdico): volumen de líquido pericárdico extraído, obtenido por vía abierta (quirúrgico) o cerrada (pericardiocentesis), uniendo una jeringa o bolsa de acumulación al sitio de drenaje del pericardio para medir en mililitros el líquido extraído. En las guías se recomienda el drenaje pericárdico como método de referencia. El abordaje abierto se realiza por incisión subxifoidea, a través de la cual se retira el líquido y se deja un pequeño drenaje para evacuar el derrame restante; también se puede llevar a cabo de manera percutánea a través de una aspiración por pericardiocentesis¹⁵.

Variables

Adicional a los resultados de los métodos de estimación y el método de referencia, se recolectaron las siguientes variables tomadas durante la ecocardiografía: indicación de la ecocardiografía, repercusión hemodinámica clínica (presión arterial sistólica < 90 mmHg durante la ecocardiografía y taquicardia), repercusión hemodinámica ecocardiográfica (colapso diastólico temprano del ventrículo derecho, colapso diastólico tardío de la aurícula derecha, cambio del gasto cardíaco entre latidos $\geq 20\%$, movimiento anormal del *septum* interventricular, variabilidad respiratoria > 25% en la velocidad del flujo mitral)¹⁵, disfunción diastólica, tipo de intervención pericárdica (pericardiocentesis o abierta), presión arterial sistólica y diastólica (mmHg) y frecuencia cardíaca (latidos por minuto).

Análisis estadístico

El análisis descriptivo de las características de los participantes se realizó mediante medias y desviaciones estándar para las variables cuantitativas, y mediante frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Las estimaciones del volumen de derrame pericárdico, según cada método, se presentan mediante estadísticos descriptivos y según su clasificación en niveles de gravedad del derrame (leve 5 a 10 mm, moderado 11 a 19 mm y grave ≥ 20 mm)¹.

El desempeño de los métodos de estimación bidimensional y de suma de discos, tomando como referencia la extracción por intervención¹⁵, se cuantificó por medio de áreas bajo la curva operador-receptor

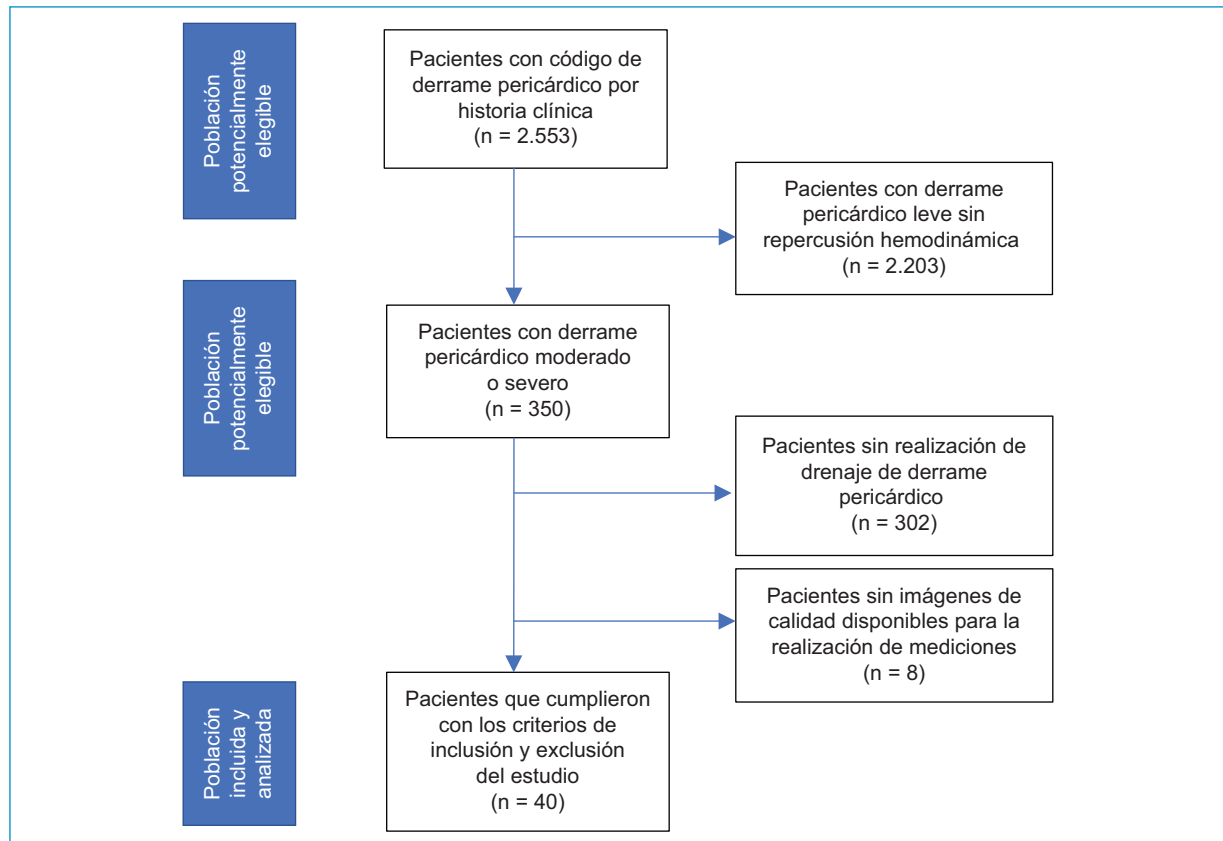


Figura 1. Flujograma de la selección de pacientes.

(auROC), las cuales fueron estimadas por el método de Obuchowski para métodos de referencia medidos con escalas continuas¹⁶. En este escenario, el auROC se interpreta como la probabilidad de que, de dos pacientes seleccionados por azar, el paciente que obtenga la puntuación más alta con el método de referencia también obtenga la puntuación más alta en la prueba. Para cada método se presenta la estimación junto con su intervalo de confianza del 95% (IC95%). Mediante prueba de hipótesis se valoró la diferencia entre las auROC de las dos alternativas. Se presentan la covarianza de las estimaciones y el valor p de su diferencia.

Adicionalmente, se realizó un análisis del sesgo en la estimación del derrame pericárdico por el método de suma de discos con el método de Bland-Altman¹⁷. Se presentan el sesgo y el intervalo de acuerdo del 95% junto con sus intervalos de confianza y el porcentaje de casos por fuera de este intervalo. La presencia de sesgo diferencial se evaluó mediante el coeficiente de correlación de Spearman entre la diferencia y el promedio de las estimaciones del método de suma de

discos y la extracción por intervención. El acuerdo absoluto se calculó mediante el coeficiente de concordancia de Lin. El nivel de significación se estableció en ($p = 0.05$).

Los análisis se realizaron con los programas R versión 3.6.3 (paquete *nonbinROC*) y Stata versión 16 (comando *agree*).

Resultados

Participantes

De las 2553 historias clínicas con códigos diagnósticos CIE-10 para derrame pericárdico (I30, I30.9, I31, I31.0, I31.1, I31.2, I31.3, I31.8 e I31.9), se consideraron elegibles 350 que registraron derrame pericárdico grave. Los registros de 48 personas cumplieron los criterios de inclusión; ocho registros fueron descartados por criterios de exclusión (Fig. 1). En total, fueron analizados 40 registros, cuyas características demográficas y clínicas basales se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Características de los participantes (n = 40)

	n	%
Edad*	50.6	(18.4)
Sexo masculino	21	52.5
Indicación del estudio		
Evaluar función ventricular	29	72.5
Inestabilidad hemodinámica en posoperatorio	4	10
Sospecha clínica de pericarditis	3	7.5
Sospecha clínica de endocarditis	2	5
Herida precordial por arma cortopunzante	2	5
Repercusión hemodinámica clínica (signos vitales)	23	57.5
Repercusión hemodinámica ecocardiográfica	27	67.5
Disfunción diastólica	13	32.5
Tipo de intervención		
Cerrada (pericardiocentesis)	21	52.5
Abierta (cirugía o ventana pericárdica)	19	47.5
Presión arterial sistólica (mmHg)*	108.8	(24.5)
Presión arterial diastólica (mmHg)*	67.1	(15.0)
Frecuencia cardíaca (lpm)*	95.9	(21.9)

* Media (desviación estándar).

La distribución de la gravedad de la enfermedad con sus valores según los diferentes métodos diagnósticos se encuentra especificada en la [tabla 2](#); por el método de extracción, 0 (0%) fueron casos leves, 22 (55%) fueron casos moderados y 18 (45%) fueron casos graves.

Desempeño diagnóstico comparado

Tomando como referencia el volumen obtenido por extracción ([Tabla 3](#)), con un auROC de 0.81 (IC95%: 0.73-0.89) el desempeño diagnóstico del método de volumen fue significativamente mayor que el del método bidimensional (auROC: 0.73; IC95%: 0.63-0.83; $p = 0.0335$).

Sesgo en la medición del volumen pericárdico

Tomando como referencia el volumen obtenido por extracción, la estimación realizada por el método de suma de discos subestimó en promedio 51.3 ml (IC95%: -156.2-53.5), equivalente a una subestimación media relativa del 8.3% ([Tabla 4](#)). No se identificó evidencia de sesgo diferencial al volumen del derrame pericárdico con un coeficiente de correlación de Spearman entre la diferencia y el promedio de las

estimaciones de -0.11 ($p = 0.5024$). En total, el 92.5% de las estimaciones de volumen están dentro del intervalo de acuerdo de Bland-Altman ([Fig. 2](#)), con un acuerdo absoluto de 0.66.

Eventos adversos

No se presentaron eventos adversos durante la realización de las ecocardiografías. Posterior al drenaje del líquido pericárdico, la mayoría de los pacientes presentaron dolor en el sitio de punción o incisión. Eventos adversos como resangrado, descompensación hemodinámica, necesidad de reintervención o muerte se asociaron a la enfermedad de base de los pacientes y no al procedimiento realizado para el drenaje del derrame pericárdico.

Discusión

El objetivo de este estudio fue comparar dos métodos de estimación del derrame pericárdico por medio de ecocardiografía. Se identificó que el método de suma de discos muestra un desempeño superior al método bidimensional, tomando como referencia el volumen de líquido pericárdico extraído por pericardiocentesis o cirugía abierta. Comparativamente con la referencia, el método de suma de discos presenta un alto acuerdo, con una subestimación media de 51.3 ml.

Hasta donde ha sido posible establecer, este es el primer estudio que demuestra la superioridad del método de suma de discos a través de métodos apropiados de comparación del desempeño. Los estudios previos han comparado las estimaciones de volumen del derrame pericárdico mediante correlaciones, alternativa considerada inapropiada para este propósito¹⁸. La subestimación media de 51.3 ml (8.3% relativa) observada en este estudio es similar a la de reportes previos. Khosraviani et al.¹¹, en una serie de 33 casos con una estimación media de 725 ml, identificaron una subestimación media de 68 ml (9.3% relativa). Por su parte, Leibowitz et al.⁴ establecieron una subestimación media de 41 ml (6.1% relativa) en una muestra de 19 pacientes con un volumen medio de 674 ml⁴. Así mismo, DeMaria et al.¹⁹, en una muestra de 126 pacientes, con un volumen medio de 850 ml, presentaron estimaciones del volumen que permiten establecer una subestimación media de 37 ml (4.3% relativa).

En el análisis de los resultados del estudio se deben considerar algunas limitaciones. Se registró una pequeña proporción de pacientes con volúmenes mayores de 1000 ml, lo cual influye en la estimación del sesgo

Tabla 2. Estadísticos descriptivos y gravedad del derrame según el método de estimación

	Mín.	Máx.	Media	DE	Gravedad del derrame, n (%)		
					Leve	Moderado	Grave
Método de suma de discos (ml)	104	1866	563.3	331.7	0 (0.0)	18 (45.0)	22 (55.0)
Método biplanar (mm)	5	65	27.9	12.7	2 (5.0)	9 (22.5)	29 (72.5)
Extracción (ml)	150	2065	614.6	458.0	0 (0)	22 (55)	18 (45)

DE: desviación estándar.

Tabla 3. Área bajo la curva operador-receptor en la estimación del volumen del líquido pericárdico según el método tomando como referencia la extracción durante una intervención

	auROC (IC95%)		Covarianza	p
Método de suma de discos (ml)	0.8109	(0.7333-0.8885)	0.0013	0.0335
Método bidimensional (mm)	0.7263	(0.6249-0.8276)		

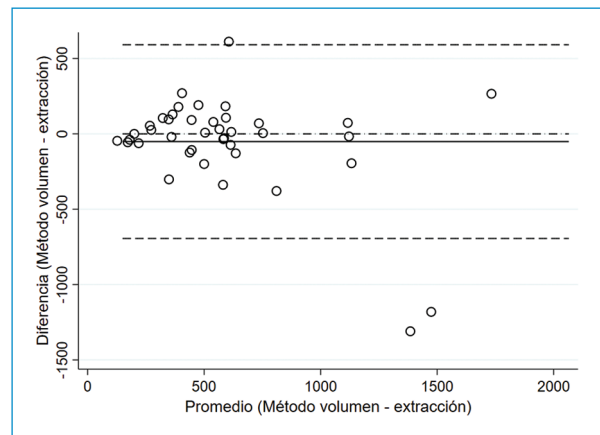
auROC: área bajo la curva operador-receptor; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Tabla 4. Sesgo en la estimación del derrame pericárdico mediante ecocardiografía por el método de suma de discos tomando como referencia la extracción durante una intervención

	Estimación	IC95%
Sesgo	-51.3	(-156.2-53.5)
Límite inferior	-694.0	(-875.6 - -512.4)
Límite superior	591.3	(409.7-773.0)
Casos sobre el límite. n (%)	1 (2.5)	
Casos bajo el límite. n (%)	2 (5.0)	
Correlación diferencia-promedio*	-0.11	
Acuerdo absoluto	0.66	

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

*Valor P para rho = 0.5024.

**Figura 2.** Límites de acuerdo (Bland-Altman) para la estimación del volumen de derrame pericárdico mediante ecocardiografía por el método de suma de discos tomando como referencia la extracción durante la intervención.

diferencial entre el método de suma de discos y la referencia en valores de esta magnitud. No se puede descartar un funcionamiento diferencial en este rango de la escala. No obstante, la clasificación clínica de mayor gravedad inicia a partir de los 500 ml^{1,20}, valores en los que se pudo establecer que no se da sesgo diferencial. Con relación a la medición de la referencia, si bien el drenaje (abierto o cerrado) del líquido pericárdico se considera como el método estándar, se debe tener en cuenta que es dependiente del operador²¹, situación que

para los registros de historia clínica no pudo ser controlada por tratarse de un estudio retrospectivo.

Pese a estas limitaciones, los resultados tienen importantes implicaciones para la práctica clínica. Este estudio demuestra un mejor desempeño del método de suma de discos en comparación con el método bidimensional en el estudio ecocardiográfico para la estimación del derrame pericárdico, pudiendo generar un cambio al método tradicionalmente utilizado (bidimensional). El método de suma de discos no requiere entrenamiento especial, ya

que el personal que realiza ecocardiografía conoce el método porque se utiliza para calcular otros parámetros ecocardiográficos, como la fracción de eyección. Adicionalmente, este método no implica más costos, ya que no requiere nuevos equipos ni herramientas, e incluso puede tardarse el mismo tiempo que con el método bidimensional si se siguen las recomendaciones de medir en todas las proyecciones la separación en milímetros.

Conclusiones

En los pacientes con derrame pericárdico con indicación de drenaje o taponamiento cardíaco, el método de suma de discos es superior en comparación con el método bidimensional en el estudio ecocardiográfico para la estimación cuantitativa del derrame pericárdico, y discrimina mejor respecto al método bidimensional.

Información adicional

Es posible acceder al protocolo de estudio completo solicitándolo al autor de correspondencia o a la Universidad CES.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la epidemióloga Elsa Vásquez por su asesoría durante la formulación y la recolección de datos.

Financiamiento

No se recibió financiamiento específico para la realización del estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que 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. Jung HO. Pericardial effusion and pericardiocentesis: role of echocardiography. *Korean Circ J*. 2012;42(11):725.
2. Imazio M, Adler Y. Management of pericardial effusion. *Eur Heart J*. 2013;34(16):1186-97.
3. Vakamudi S, Ho N, Cremer PC. Pericardial effusions: causes, diagnosis, and management. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;59(4):380-8.
4. Leibowitz D, Perlman G, Planer D, Gilon D, Berman P, Bogot N. Quantification of pericardial effusions by echocardiography and computed tomography. *Am J Cardiol*. 2011;107(2):331-5.
5. Prakash AM, Sun Y, Chiaramida SA, Wu J, Lucariello RJ. Quantitative assessment of pericardial effusion volume by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16(2):147-53.
6. D'Cruz IA, Hoffman PK. A new cross sectional echocardiographic method for estimating the volume of large pericardial effusions. *Heart*. 1991;66(6):448-51.
7. Ojeda W, Martínez-Toro JA. Diagnosis and management of pericardial effusions. *P R Health Sci J*. 2006;25(3):255-8.
8. Mullens W, De Keyser J, Herregods MC. Collapse of three cardiac chambers due to a pericardial effusion. *Int J Cardiol*. 2008;123(3):e62-3.
9. Pérez-Casares A, Cesar S, Brunet-García L, Sánchez-de-Toledo J. Echocardiographic evaluation of pericardial effusion and cardiac tamponade. *Front Pediatr*. 2017;24(5):79.
10. Horowitz MS, Schultz CS, Stinson EB, Harrison DC, Popp RL. Sensitivity and specificity of echocardiographic diagnosis of pericardial effusion. *Circulation*. 1974;50(2):239-47.
11. Khosraviani K, Goldberg Y, Salari B, Nezami N, Peng C-F, Taub CC. The biplane modified Simpson's method accurately estimates pericardial effusion volume: a comparison with pericardiocentesis. *Echocardiography*. 2015;32(8):1215-20.
12. McIntyre WF, Jassal DS, Morris AL. Pericardial effusions: do they all require pericardiocentesis? *Can J Cardiol*. 2015;31(6):812-5.
13. Ristic AD, Seferovic PM, Maisch B. Management of pericardial effusion: the role of echocardiography in establishing the indications and the selection of the approach for drainage. *Herz Kardiovaskulare Erkrank*. 2005;30(2):144-50.
14. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ*. 2015;351:h5527.
15. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2015;36(42):2921-64.
16. Obuchowski NA. An ROC-type measure of diagnostic accuracy when the gold standard is continuous-scale. *Stat Med*. 2006;25(3):481-93.
17. Bland JM, Altman DG. Agreed statistics: measurement method comparison. *Anesthesiology*. 2012;116(1):182-5.
18. Watson PF, Petrie A. Method agreement analysis: a review of correct methodology. *Theriogenology*. 2010;73(9):1167-79.
19. DeMaria DM, Waring AA, Gregg DE, Litwin SE. Echocardiographic assessment of pericardial effusion size: time for a quantitative approach. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(12):1615-7.e1.
20. Singhapricha T, Taylor T, Meer J. Emergency ultrasound: pericardial effusion and tamponade: making the diagnosis at bedside with point-of-care Echocardiography. *Emerg Med*. 2017;49(11):517-9.
21. Arntfield RT, Millington SJ. Point of care cardiac ultrasound applications in the emergency department and intensive care unit — a review. *Curr Cardiol Rev*. 2012;8(2):98-108.

The relationship between polypharmacy and cognitive status among the elderly with cardiovascular disease

La relación entre la polifarmacia y el estado cognitivo de los adultos mayores con enfermedad cardiovascular

Mahdis Javadi, Laleh Fanisaberi, Ehteramsadat Ilali, Jamshid Yazdani, and Zohreh Taraghi*

Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Addiction Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

Abstract

Introduction: Polypharmacy and cognitive decline are both common problems in the elderly. **Objective:** To determine the relationship between polypharmacy and cognitive status among elderly with cardiovascular disease. In this cohort study, 120 older people with polypharmacy and the same number non-polypharmacy were selected from Clinics in Sari Heart Center, Iran, according to inclusion criteria between October 2019 and January 2020. **Materials and method:** Data collection tools included Cognitive State Test (COST) and Geriatric Oral Health Assessment Index, Geriatric Depression Scale, Anatomic Therapeutic Chemical drug questionnaire, and a medical-demographic questionnaire. Data were analyzed using the χ^2 test, independent t-test, logistic, and linear regression test. **Results:** Mean age of poly-pharmacy and non-poly pharmacy groups was 67.63 ± 6.67 and 66.09 ± 6.21 21 years, respectively ($p = 0.065$). Women ratio was significantly more among the poly-pharmacy group, compared to non-polypharmacy ($p = 0.007$). The odds ratio of cognitive decline increased by 3.17 times with poly-pharmacy (95% confidence interval: 2.48-4.05). The most predictors of cognition were polypharmacy, income, hypertension, and gender, respectively. The predictive power of the model was 48.9%. **Conclusion:** Regarding the significant relationship between poly-pharmacy and cognitive status, it should be considered as one of the approaches to increase the cognitive status among older adults. Furthermore, it is necessary to emphasize on the factors affecting cognitive status among older people in programs, to improve the medical and health services for them.

Keywords: Polypharmacy. Cognitive decline. Elderly. Aged. Cardiovascular disease.

Resumen

Introducción: Tanto la polifarmacia como el deterioro cognitivo son problemas comunes entre los adultos mayores. **Objetivo:** Establecer la relación entre la polifarmacia y el estado cognitivo de los adultos mayores con enfermedad cardiovascular. En este estudio de cohorte se seleccionaron 120 adultos mayores con polifarmacia e igual número sin polifarmacia de las clínicas en Sari Heart Center, Irán, de acuerdo con los criterios de inclusión, entre octubre del 2019 y enero del 2020. **Materiales y método:** Las herramientas de recolección de datos incluyeron el Cognitive State Test (COST) y Geriatric Oral Health Assessment Index (GOHAI), el Geriatric Depression Scale, el cuestionario de medicamentos Anatomic Therapeutic Chemical (ATC), y un cuestionario médico-demográfico. Los datos se analizaron con la prueba de Chi-cuadrado, la prueba t

Correspondence:

*Zohreh Taraghi

E-mail: ztarair@yahoo.com

Date of reception: 31-08-2020

Date of acceptance: 24-02-2021

DOI: 10.24875/RCCAR.M22000138

Available online: 19-05-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(2):162-169

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/>).

para muestras independientes, y pruebas de regresión logística y lineal. **Resultados:** La edad media de los grupos con y sin polifarmacia fue de $67,63 \pm 6,67$ y $66,09 \pm 6,21$ años, respectivamente ($p = 0.065$). La proporción de mujeres fue significativamente más alta en el grupo con polifarmacia comparada con el grupo sin polifarmacia ($p = 0.007$). La razón de disparidad del deterioro cognitivo aumentó 3,17 veces con la polifarmacia (IC 95%: 2,48 y 4,05). Los mayores predictores de cognición fueron la polifarmacia, los ingresos, la hipertensión y el género, respectivamente. El poder predictivo del modelo fue de 48,9%. **Conclusión:** Respecto a la relación significativa entre la polifarmacia y el estado cognitivo, se debe considerar como uno de los abordajes para aumentar el estado cognitivo en los adultos mayores. También es necesario enfatizar en los factores que afectan el estado cognitivo de los adultos mayores participantes en los programas, para mejorar los servicios médicos y de salud dirigidos a ellos.

Palabras clave: Polifarmacia. Deterioro cognitivo. Adulto mayor. Anciano. Enfermedad cardiovascular.

Introduction

With the increase of life expectancy, probability of occurrence of the chronic diseases and the need for medication increases^{1,2}. In general, the term polypharmacy is defined simultaneous use of several drug molecules³. The results of a systematic review of 110 articles between 2000 and 2016 showed that the most common definition (in 51.5% of articles) is the consumption of five different drugs and more, at the same time⁴. The probability of poly pharmacy in cardiovascular diseases is higher than other chronic diseases⁵. The most common complications of polypharmacy include drug interactions, drug errors, adverse drug events and reactions, side effects, re-hospitalization, and also increased cost of treatment⁶. Along with normal aging, the cognitive abilities decrease, due to structural and functional changes in different parts of nervous system⁷. Annually, about 1-2% of the general population and 10-15% of people involved in mild cognitive impairment will develop dementia⁸. Although, it has been shown in many studies that polypharmacy has a significant statistical relationship with cognitive impairment⁹⁻¹³, such a relationship was not found in some other studies¹⁴⁻¹⁷. In our country, although the status of poly pharmacy in the elderly has been examined in several descriptive studies^{3,18-20}, such a study has not been conducted, as far as the present researchers have examined the available information databases. Therefore, considering that the probability of polypharmacy is higher in people with cardiovascular diseases, the aim of this study was to determine the relationship between polypharmacy and cognitive status and its subdomains in the elderly referring to Sari Heart Center Clinic. Careful analysis of the medication regimen and the status of cognition of the elderly are two of the four main areas of age-friendly care systems²¹. The researchers hope that the results of this study be useful in reducing the inappropriate prescription of drugs and

their consequences, providing educational programs for physicians and pharmacists; and raising the awareness of families.

Materials and method

In this cohort study, 240 elderly people, referred to the Sari Heart Center Clinics, were selected, based on inclusion criteria. This study was approved by the Ethics committee of the Mazandaran University of Medical Sciences with Code IR.MAZUMS.REC.1398.6120. The sample size was calculated using the following formula and according to Oyarzun-Gonzalez study¹⁵, with 95% confidence, and 80% power.

$$n_1 = n_2 = \frac{(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta})^2 (\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2} = 118.81,$$

$$\sigma_1 = 3.22, \sigma_2 = 2.19, \mu_1 = 28,$$

$$\mu_2 = 29, \alpha = 0.05, \beta = 0.2$$

Two groups of 120, and a total of 240 elderly people (120 poly-pharmacy and 120 non-polypharmacy) were selected. The inclusion criteria were as following: being 60 and over, no change in dose and type of medication for at least 3 months⁴, no record of stroke and no moderate to severe cognitive impairment (participants must have a cognitive score more than 20 or equal) and the exclusion criteria were the unwillingness of the participants to cooperate, and the presence of delirium symptoms.

Besides stating the goals of the study, the researcher identified eligible patients and started collecting the data after obtaining a written consent and assuring them about the confidentiality of their information.

Data collection tools included demographic-medical profile questionnaire (age, gender, education, income, living arrangement, type of chronic diseases, number of chronic diseases, risk factors for cardiovascular disease [hypertension, diabetes, hyperlipidemia, smoking,

Table 1. Comparison of demographic characteristics among two groups with (n = 120) and without poly-pharmacy (n = 120).

Characteristics	Polypharmacy	Non-polypharmacy	p
Age (mean $\pm$ SD)	67.63 $\pm$ 6.67	66.09 $\pm$ 6.21	0.065
Gender (n, %)			0.007
Female	55 (45.8)	34 (28.3)	
Male	65 (54.2)	86 (71.7)	
Marriage (n, %)			0.500
Single	1 (0.8)	1 (0.8)	
Married	113 (94.2)	117 (97.5)	
Widow	6 (5)	2 (1.7)	
Living with (n, %)			0.171
Spouse	70 (58.3)	67 (55.8)	
Children	14 (11.7)	6 (5)	
Spouse and children	35 (29.2)	46 (38.4)	
None	1 (0.8)	1 (0.8)	
Education (n, %)			0.007
Illiterate	56 (46.7)	43 (35.8)	
Primary	34 (28.3)	37 (30.8)	
High school	12 (10)	4 (3.4)	
Diploma and higher	18 (15)	36 (30)	
Income (n, %)			1
Less than expenditure	88 (73.3)	89 (74.2)	
Equal to expenditure	30 (25)	29 (24.2)	
More than expenditure	2 (1.7)	2 (1.7)	

overweight, and regular physical activity], the number of medications being taken, and the category of medications being taken), Geriatric Oral Health Assessment Index, Geriatric Depression Scale, Cognitive Status Test (COST), and Anatomic Therapeutic Chemical (ATC) questionnaires.

The COST designed by Babacan Yildiz (2012)²². This questionnaire has 19 questions and examines areas of orientation (4 marks), registration memory (3 marks), attention (5 marks), recall memory (3 marks), abstraction and judgment (2 marks), verbal fluency (1 score), retrograde memory (3 marks), language (5 marks), agnosia (1 score), apraxia (2 marks), and visuo-spatial functions (1 score). This questionnaire has been validated in Iran by Lotfi²³. Cronbach's alpha coefficient for the whole instrument is 0.82 and its sensitivity and specificity at the cutting point (25.5) are 94% and 86%, respectively.

To evaluate the drugs used, the classification system of ATC was considered, in which drugs are classified into 13 categories. Only those medications were recorded which the patient did not change their type and dose for at least 3 months.

To analyze the data, SPSS software version 21 and Statistical tests of χ^2 , independent t-test, and linear and logistic regression were used. Significant level was considered < 0.05 .

Results

The results showed that the proportion of women in the polypharmacy group was significantly higher than in the group without polypharmacy. Polypharmacy, in terms of education, was significantly higher in people with low education. There was no significant difference between the two groups in terms of age, marriage, living arrangement, and income (Table 1).

Most of the drugs used in the poly pharmacy group were respectively nonsteroidal anti-inflammatory drugs (84.2%), blood lipid lowering (71.7%), angiotensin converting enzyme inhibitor (67.5%), gastrointestinal drugs (41.7%), and diabetic drugs (36.7%) (Table 2).

Performance under the domains of orientation, registration memory, attention, recall memory, retrograde memory, ability to recognize objects, and spatial-visual function in the poly pharmacy group was significantly lower than the non-polypharmacy group (Table 3).

All of the variables that had a significant relationship, along with the variables which had $p < 0.3$ (age, gender, living arrangement, education, income, diabetes, hypertension, hyperlipidemia, smoking, physical activity, CHF, and oral health, depression) were included in the regression model. Regression analysis demonstrated that most predictors of the cognitive status of the elderly referring

Table 2. Comparison of medication classification among two groups with (n = 120) and without polypharmacy (n = 120).

Medication classification	Polypharmacy	Non-polypharmacy	p
Alimentary tractsand metabolism (n, %)			
Acid related disorders	18 (15)	2 (1.7)	< 0.001
Peptic ulcer and reflux	32 (26.7)	10 (8.3)	< 0.001
Antispasmodics	6 (5)	1 (0.8)	0.120
Drugs for constipation	0 (0)	2 (1.7)	0.498
Diabetes	44 (36.7)	11 (9.2)	< 0.001
Vitamins	32 (26.7)	9 (7.5)	< 0.001
Mineral supplements	24 (20)	5 (4.2)	< 0.001
Blood and blood forming drugs (n, %)			
Antithrombotic agents	35 (29.2)	11 (9.2)	< 0.001
Anti-anemic preparations	9 (7.5)	8 (6.7)	1
Cardiovascular systems (n, %)			
Antiarrhythmics	5 (4/2)	0 (0)	0.060
Nitrates	6 (5)	1 (0.8)	0.120
Beta-blockers	78 (65)	31 (25.8)	< 0.001
Calcium-blockers	16 (13.3)	2 (1.7)	0.001
ACE inhibitors	81 (67.5)	48 (40)	< 0.001
diuretics	15 (12.5)	3 (2.5)	0.006
Lipid lowering agents	86 (71.7)	39 (32.5)	< 0.001
Hormones (n, %)			
Thyroid hormone	8 (6.7)	9 (7.5)	1
Musculoskeletal system (n, %)			
NSAID	101 (84.2)	79 (65.8)	0.002
Nervous system (n, %)			
Analgesics	29 (24.2)	5 (4.2)	< 0.001
Anti-epileptics	23 (19.2)	4 (3.3)	< 0.001
Anxiolytics	17 (14.2)	3 (2.5)	0.002
Anti-depressant	23 (19.2)	5 (4.2)	< 0.001
Sedatives	9 (7.5)	5 (4.2)	0.410
Anti-dementia	2 (1.7)	1 (0.8)	1
Respiratory system (n, %)			
Anticholinergic/corticosteroid	1 (0.8)	1 (0.8)	1
Inhalants	6 (5)	0 (0)	0.029
Cough suppressants	5 (4.2)	1 (0.8)	0.213
Antihistamines	4 (3.3)	1 (0.8)	0.370
Bronchodilators			

to the cardiac clinic were poly pharmacy, income, hypertension, and gender, respectively. About 48.9% of the variance of the change in cognitive score was determined using this model (adjusted R square = 0.489) (Table 4).

Discussion

The results of the present study showed that there is no significant difference between the age of the elderly with or without poly pharmacy. In the study of Hosseini, Delshad and Dianati, the relationship between age and polypharmacy was not considerable^{16,18,19}. But in Al Amin's study, the relationship between age and poly-pharmacy was significant⁶. With aging, the rate of poly

pharmacy increased, and the highest dose of the drug was related to the age group of between 51 and 60 years old. The reason could be related to two different age groups of patients in their studies and the present study.

The findings indicated that poly pharmacy was remarkably higher in women and people with low education, but was not significantly associated with income. These findings are consistent with the results of the Dianati¹⁸ study in terms of gender and income. But in Dianati's study, the relationship between education and poly pharmacy was not significant. Women, due to having higher life expectancy, may have higher levels of polypharmacy. Women also seem to be more concerned about their health than men and therefore refer

Table 3. Relationship between polypharmacy and cognition subdomains.

Group	Polypharmacy	Non-polypharmacy	Z	p
Cognition subdomains	(Mean $\pm$ SD)	(Mean $\pm$ SD)		
Orientation	3.23 $\pm$ 0.719	3.88 $\pm$ 0.357	-7.967	< 0.001
Registration memory	2.65 $\pm$ 0.603	2.98 $\pm$ 0.129	-5.784	< 0.001
Attention	3.43 $\pm$ 1.186	4.54 $\pm$ 0.697	-7.32	< 0.001
Recall memory	2.01 $\pm$ 0.921	2.79 $\pm$ 0.533	-7.664	< 0.001
Abstraction and judgment	1.78 $\pm$ 0.488	1.90 $\pm$ 0.353	-2.01	0.044
Verbal fluency	0.96 $\pm$ 0.201	0.99 $\pm$ 0.091	-1.65	0.099
Retrograde memory	2.15 $\pm$ 0.904	2.88 $\pm$ 0.393	-7.463	< 0.001
language	4.93 $\pm$ 0.310	0.203 $\pm$ 4.98	-1.429	0.153
Agnosia	0.91 $\pm$ 0.290	0 $\pm$ 1	-3.388	0.01
Apraxia	1.98 $\pm$ 0.377	0 $\pm$ 2	-1.65	0.29
Visuo-spatial functions	0.77 $\pm$ 0.425	0.250 $\pm$ 0.93	-3.608	< 0.001

Table 4. Linear regression model (Backward).

Model	SE	β	p
Constant	2.96	-	< 0.001
Gender	0.329	0.115	0.023
Income	0.311	0.115	0.001
Hypertension	0.331	0.131	0.012
Group	0.378	0.494	< 0.001

to a physician. However, in the study of AL-Amin⁶, there was no significant difference between the mean of the drugs used by men and women. In a Cohort study of 349,689 elderly people in Italy, poly pharmacy was higher in men^{24,25}. In the above study, the incidence of chronic diseases was higher in men. The findings of a study of 626,258 elderly people aged 75-89 in Sweden showed that the odds ratio (OR) of poly pharmacy in people with low education after eliminating the effects of age, gender, place of residence, and chronic diseases is 1.11 times higher than highly educated people (95% CI: 1.1-1.12)²⁶. Health-care staff, especially nurses, can play an important role in warning against the consequences of unnecessary drug use to people with low education.

The results of the present study showed that most of the drugs being used were non-steroidal anti-inflammatory drugs (84.2%), lipid lowering agents (71.7%),

angiotensin converting enzyme inhibitor (67.5%), and gastrointestinal drugs (41.7%), and diabetic drugs (36.7%), respectively. In Delshad's study¹⁹, the most widely used drugs were aspirin (30.4%), atenolol (28.7%), and ranitidine (24%). In the study of Slabaugh (2010) on 349,689 elderly people in Italy, the most commonly prescribed drugs, were anticoagulants, gastric ulcer and antireflux drugs, and angiotensin inhibitors²⁵. In Haider's study²⁷ on 621 elderly people in Sweden, anticoagulants (42.5%), p- blocking (anti neuroinflammation) (28.3%), and loop diuretics (28%) were the most prevalent drugs.

The research findings showed that the cognitive score in the poly-pharmacy group was significantly lower than the non-polypharmacy group. The OR of cognitive impairment in the poly-pharmacy group was 3.17 times more than that of the non-poly-pharmacy group (95% CI: 2.48-4.05). The findings are consistent with the results of other authors⁹⁻¹⁷.

According to Moon¹⁰, 2392 people aged 70-84 years were examined, of which 26.8% used more than five drugs and 4.1% more than ten drugs. Cognitive status was assessed using "word list recall test," "Trail Making Test," and "Korean version of the Frontal Assessment Battery." The results showed that both poly-pharmacy (taking five drugs and more) and hyper-polypharmacy (taking ten drugs and more) had a significant relationship with cognitive impairment. The study included both prescription and over-the-counter medications for poly-pharmacy. After the elimination of confounding factors,

including the severity of chronic diseases, cognitive impairment was significantly associated only with those polypharmacy which were related to physician-prescribed drugs. In the study of Khezrian¹¹, 496 people, aged between 63 to 68 years old, who did not have dementia were examined. A complete neuropsychological and physical examination of the participants was performed. Cognitive status was assessed using different test such as "Auditory Verbal Learning Test," "Digit Symbol Score," "Block Design Score," and "Spatial Ability Measurement." After eliminating the confounding factors including chronic diseases, age, gender, education, and body mass index, poly-pharmacy (taking five drugs and more) was significantly associated with cognitive impairment.

In a study of 7,422 people over the age of 65 in Taiwan, Cheng, et al.¹² examined the relationship between polypharmacy and mild cognitive impairment. Demographic and medical information, as well as habits and lifestyles, were collected through interviews. To assess the cognitive status, the Taiwanese version of the Mini Mental Status Examination (TMMSE) and the Clinical Dementia Rating (CDR) were used. The results showed that after eliminating the effects of age, gender, body mass index, education, chronic diseases, habits, and lifestyle, poly-pharmacy (taking five drugs and more) increased the chance of mild cognitive impairment by 1.75 times ($p = 0.001$). In addition, the adverse effects of polypharmacy on cognitive capacity were evident even in individuals without vascular disorders.

In Niikawa study¹³, a questionnaire containing demographic characteristics was sent to all elderly people over the age of 65 in Tokyo. Then 3,000 people were randomly selected from the study participants. Elderly people were interviewed at their homes. Of the 1,270 people who completed the interview, 1,152 were analyzed. Cognitive status was assessed using a "Mini Mental Status Exam." The results showed that poly-pharmacy was present in 48.3% of people who had a cognitive score below 24 and 25.7% of people who had a cognition score above 24 ($p < 0.001$). After the elimination of the confounding factors, the relationship between polypharmacy and cognitive impairment was significant (OR: 1.83; 95% CI: 1.1-3.02; $p = 0.019$).

On the other hand, In Langeard study⁹, 113 people over the age of 55 who had a record of falls, with or without injuries in the past year, were examined through some tests, including the "Time-Up and Go." The tool for studying cognitive status was the Montreal Cognitive Assessment. The findings show that taking five different drugs or more is associated with an increased

risk of motor impairment as well as general cognitive impairment. Researchers have suggested that both the health-care team and patients should be more cautious about taking multiple medications simultaneously, especially when a patient is being treated by several therapists or multiple prescriptions.

In the study of Hosseini¹⁶, which was performed on 1616 elderly people over 60 years of age living in Amirkola, Babol community, drug information was collected through interview. The average age of the participants was 69.37 years and 54.6% of them were men. The OR of polypharmacy was 1.51 times higher in women than that in men (95% CI: 1.1-1.93). Most of the drugs used in both genders were cardiovascular drugs. Cognitive status was assessed using a Mini Mental Status Examination Test. The results showed that there was no significant relationship between poly-pharmacy (taking five drugs and more) and cognitive impairment.

A study by Oyarzun Gonzalez¹⁵ looked at data from 572 seniors surveyed in New Mexico, the Mini-Mental status Examination test was used to examine cognitive impairment, and Multivariate linear regression was used for statistical analysis. Most of the participants (63.6%) were women and married (88.5%). The education level of most of them (83%) was diploma or higher. The findings showed that after eliminating the effect of age, gender, severity of chronic diseases (Charlson index), APOE4 gene, body mass index, and hypertension, the relationship between poly-pharmacy (consumption of five different drugs and more) and mild cognitive impairment was not significant ($p = 0.23$). Although this relationship was not significant, poly-pharmacy was associated with a decrease of 0.11 ± 0.99 in cognitive score.

Worth¹⁷ looked at data from 13869 elderly people over the age of 65 who were interviewed at home in the National Survey of Nutrition and Health between 1988 and 2010. In the above study, the drugs which were used last month were the criteria and the over-the-counter drugs were not considered. No screening tools were used to assess the state of cognition, and only troubles in remembering, or experience periods of confusion were questioned. The rate of polypharmacy (five drugs or more) tripled in the above years. These increases were mainly related to cardio-protective and antidepressant medications. Although the increase in the number of drugs was associated with decreased performance, limited daily life activities, and memory problems, it was not significant after eliminating the confounding factors.

The Gnjdic study¹⁴ was conducted on 1705 men aged 70 and over, living in the community, who had participated in a health and aging project. In the above study, in addition to the status of cognition, several other consequences were also studied. Cognitive status was assessed using the “Mini-Mental Status Examination Test” and the “Informant Questionnaire on Cognitive Decline,” and approved by two geriatricians, a neurologist and a neuropsychologist. Drug status was interviewed over the past month (both prescription and over-the-counter). For each increase in the number of medications, the adjusted OR were 1.13 (95% CI: 1.06-1.21) for frailty, 1.08 (95% CI: 1.1-1.15) for disability; 1.09 (95% CI: 1.04-1.15) for mortality, and 1.07 (95% CI: 1.03-1.12) for falls. However, there was no relationship between increasing the number of medications and cognitive impairment.

Various factors may contribute to the inconsistency of the findings of the present study with the above studies¹⁴⁻¹⁷, such as the different demographic characteristics of the participants in the study (age, gender, education, and income) or clinical characteristics (chronic diseases and the complexity of the medication regimen) or psychosocial characteristics (symptoms of anxiety and depression, and social support), study design and cognitive status assessment tools, or different inclusion and exclusion criteria (e.g., in the present study and the use of drug for at least 3 months was the criterion).

Conclusion

In general, based on the results of this study, poly-pharmacy increases the chances of developing cognitive impairment. The relationship between polypharmacy and some areas of cognition, such as speech fluency, language, and the ability to perform purposeful movements, was not significant. Most predictors of cognitive status were polypharmacy, income, blood pressure, and gender, respectively. Therefore, further studies and appropriate interventions are recommended.

One of the limitations of the research was that most of the participants in the study were illiterate and had trouble understanding some of the concepts and questions of the tools. Therefore, it was attempted to ask the questions in a simple and understandable language, and if there was any ambiguity in their answers, the researcher would ask for more explanations to clarify the matter. Another limitation was fatigue during the interview due to old age of the participants. The

solution for filling out the questionnaires, therefore, was to pause and give a break between interviews.

Funding

This study was supported by the Research and Technology Deputy of Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran with ethical code IR.MAZUMS.REC.1398.6120

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

Acknowledgments

The authors wish to thank all participating elderly, and officials of Sari Heart Clinics.

Ethical disclosures

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

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

Right to privacy and informed consent. The authors have obtained the written informed consent of the patients or subjects mentioned in the article. The corresponding author is in possession of this document.

References

1. Almodovar AS, Nahata MC. Associations between chronic disease, polypharmacy, and medication-related problems among Medicare beneficiaries. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019;25:573-77.
2. Castro-Rodríguez A, Machado-Duque ME, Medina-Morales DA, Machado-Alba JE. Identification of potentially inappropriate cardiovascular prescriptions in the elderly using Beers' criteria. *Rev Colomb Cardiol*. 2020;27:90-6.
3. Guillot J, Maumus-Robert S, Bezin J. Polypharmacy: a general review of definitions, descriptions and determinants. *Clin Pharmacol*. 2020;75:407-16.
4. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017;17:230.
5. Vrettos I, Voukelatou P, Katsoras A, Theotoka D, Kalliakmanis A. Diseases linked to polypharmacy in elderly patients. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2017;2017:4276047.
6. Al-Amin M, Zinchenko A, Rana S, Uddin MM, Pervin S. Study on polypharmacy in patients with cardiovascular diseases. *J App Pharm Sci*. 2013;2:53-60.
7. Correia R, Barroso J, Nieto A. Age related cognitive changes: the importance of modulating factors. *J Geriatr Med Gerontol*. 2018;4:48.
8. Halter JB, Studensky SS, High KP, Asthana S, Ritchie CS. HAZZARD's Geriatric Medicine and Gerontology. New York: McGraw Hill; 2017.
9. Langeard A, Pothier K, Morello R, Lelong-Boulouard V, Lescure P, Bocca ML, et al. Polypharmacy cut-off for gait and cognitive impairments. *Front Pharmacol*. 2016;7:296.
10. Moon J, Huh J, Won CW, Kim HJ. Is polypharmacy associated with cognitive frailty in the elderly? Results from the Korean frailty and aging cohort study. *J Nutr Health Aging*. 2019;23:958-65.

11. Khezrian M, McNeil CJ, Myint PK, Murray AD. The association between polypharmacy and late life deficits in cognitive, physical and emotional capability: a cohort study. *Int J Clin Pharm*. 2019;41:251-7.
12. Cheng CM, Chang WH, Chiu YC, Sun Y, Lee HJ, Tang LY, et al. Association of polypharmacy with mild cognitive impairment and cognitive ability: a nationwide survey in Taiwan. *J Clin Psychiatr*. 2018;79:17m12043.
13. Niikawa H, Okamura T, Ito K, Ura C, Miyamae F, Sakuma N, et al. Association between polypharmacy and cognitive impairment in an elderly Japanese population residing in an urban community. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17:1286-93.
14. Gnjdic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2012;65:989-95.
15. Oyarzun-Gonzalez XA, Taylor KC, Myers SR, Muldoon SB, Baumgartner RN. Cognitive decline and polypharmacy in an elderly population. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63:397-9.
16. Hosseini SR, Zabihi A, Amiri SR, Bijani A. Polypharmacy among the elderly. *J Mid-life Health*. 2018;9:97-103.
17. Charlesworth CJ, Smit E, Lee DS, Alramadhan F, Odden MC. Polypharmacy among adults aged 65 years and older in the United States: 1988-2010. *J Gerontol Series A Biomed Sci Med Sci*. 2015;70:989-95.
18. Dianati M, Shojaegharebag GA, Mesdaghinia A, Taghadosi M, Shenasa F, Taiebi A, et al. Polypharmacy and its related factors among the elderly population in Kashan, Iran during 2011-2012. *Feyz J Kashan Univ Med Sci*. 2015;18:578-84.
19. Noghabi AD, Beydokhti TB, Shareinia H, Radmanesh R. Irrational use of medicine status in elderly population of Gonabad. *Quart Horizon Med Sci*. 2014;19:49-56.
20. Yavari HR, Kamrani AA, Bakhshi E, Saboor M, Sahhaf R. Association between polypharmacy and socio-demographic factors among elderly residents of Kahrizak Charity Foundation, Tehran, 2010-2011. *Salmand Iran J Ageing*. 2014;8:7-14.
21. Willie A. Addressing polypharmacy. *J Gerontol Nurs*. 2019;45:6-7.
22. Babacan-Yildiz G, Isik AT, Ur E, Aydemir E, Ertas C, Cebi M, et al. COST: cognitive state test, a brief screening battery for Alzheimer disease in illiterate and literate patients. *Int Psychogeriatr*. 2013;25:403-12.
23. Lotfi MS, Tagharrobi Z, Sharifi K, Abolhasani J. Psychometric evaluation of the cognitive state test (COST) in a sample of Iranian elderly people. *Iran Red Cresc Med J*. 2016;18:e23786.
24. Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment Disponible En; 2018. Available from: https://www.whoccno/atc_ddd_index_and_guidelines/order
25. Slabaugh SL, Maio V, Templin M, Abouzaid S. Prevalence and risk of polypharmacy among the elderly in an outpatient setting: a retrospective cohort study in the Emilia-Romagna region, Italy. *Drugs Aging*. 2010;27:1019-28.
26. Haider SI, Johnell K, Weitoft GR, Thorslund M, Fastbom J. The influence of educational level on polypharmacy and inappropriate drug use: a register-based study of more than 600,000 older people. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:62-9.
27. Haider SI, Johnell K, Thorslund M, Fastbom J. Analysis of the association between polypharmacy and socioeconomic position among elderly aged ≥ 77 years in Sweden. *Clin Ther*. 2008;30:419-27.

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

Prevalence of atrial fibrillation in Colombia according to information from the Comprehensive Information System of the Social Protection (SISPRO)

Ángel A. García-Peña^{1,2*}, Diego A. Ospina-Buitrago², Jenny del P. Rico-Mendoza¹,
Daniel G. Fernández-Ávila¹, Óscar M. Muñoz-Velandia¹ y Fernando Suárez³

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

Resumen

Introducción: La fibrilación auricular es la arritmia cardíaca más frecuente, es una de las causas más importantes de eventos cerebrovasculares de origen embólico y se asocia con el desarrollo de insuficiencia cardíaca y muerte súbita. En Colombia, constituye una enfermedad con altos costos para el sistema de salud; sin embargo, su prevalencia es desconocida. **Objetivo:** Describir la prevalencia de fibrilación auricular reportada a los sistemas oficiales de información en Colombia. **Método:** Mediante la extracción, el tabulado y el análisis de datos de la herramienta SISPRO, del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, se calculó la prevalencia de fibrilación auricular estandarizada por edad, global y para las diferentes regiones geográficas del país, entre los años 2013 y 2017. **Resultados:** Se identificaron 143,656 casos reportados con el código I48X, que corresponde a fibrilación auricular en la CIE-10. La prevalencia de fibrilación auricular se incrementó desde 41 hasta 87 por cada 100,000 habitantes entre 2013 y 2017 ($p < 0.001$). En Colombia, la fibrilación auricular es más frecuente en las mujeres, con mayor prevalencia en mayores de 60 años (606/100,000 en 2017); hay zonas con prevalencia superior a 150/100,000 en los departamentos de Antioquia, Caldas, Santander y Bogotá D.C. **Conclusiones:** Este estudio sugiere que la fibrilación auricular tiene una tendencia ascendente en Colombia, es más frecuente en las mujeres y más prevalente en los centros urbanos, posiblemente debido a una mayor proporción de pacientes mayores y al mejor acceso a los sistemas de salud.

Palabras clave: Fibrilación auricular. Prevalencia. Epidemiología. Colombia. Latinoamérica.

Abstract

Introduction: Atrial fibrillation is the most frequent cardiac arrhythmia. It is responsible for an important proportion of embolic strokes and is associated with the development of congestive heart failure and sudden cardiac death. In Colombia, atrial fibrillation is highly costly for the healthcare system; however, its true prevalence is unknown. **Objective:** To describe the prevalence of atrial fibrillation reported to the official information systems in Colombia. **Method:** We calculated the prevalence of atrial fibrillation through the extraction, tabulation and analysis of data contained in the Integral Information

Correspondencia:

*Ángel A. García-Peña

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

Fecha de recepción: 14-09-2020

Fecha de aceptación: 17-11-2020

DOI: 10.24875/RCCAR.M22000139

Disponible en internet: 19-05-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(2):170-176

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/>).

System for Social Protection tool, which was created by the Ministry of Health and Social Protection in Colombia. Global and age-standardized prevalence rates were obtained for the period between years 2013 and 2017. **Results:** A total of 143,656 cases were identified. These were reported through the ICD-10 code I48X, corresponding to atrial fibrillation. The prevalence of atrial fibrillation increased from 41 to 87 cases per 100,000 inhabitants between years 2013 and 2017 ($p < 0.001$). In Colombia, atrial fibrillation is more frequent among women, and individuals over the age of 60 (606/100,000 in 2017). The departments of Antioquia, Caldas, Santander and Bogotá D.C had zones with prevalence greater than 150/100,000. **Conclusions:** This study suggests that atrial fibrillation displays an upward trend in Colombia. Its prevalence is higher in women and urban centers. The latter may be due to the higher proportion of older patients and better access to healthcare in these subgroups.

Keywords: Atrial fibrillation. Prevalence. Epidemiology. Colombia. Latin America.

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia supraventricular más frecuente en la práctica clínica. Se caracteriza por una activación eléctrica desordenada, ausencia de onda p y longitud de ciclo variable¹. Puede cursar con síntomas inespecíficos, como palpitaciones, disnea de esfuerzo, angina o síncope, o puede ser asintomática, por lo que en algunas ocasiones su diagnóstico es incidental. Es un factor de riesgo para accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca y muerte súbita², y tiene un impacto social y económico significativo en los sistemas de salud³.

Es más frecuente en las personas mayores de 60 años, y sobrepasa el 10% en las mayores de 80 años⁴. Se estima que su prevalencia mundial aumentará hasta duplicarse en los próximos 20 años, debido al envejecimiento generalizado de la población, especialmente en los países de rápido desarrollo, como Brasil, China, India e Indonesia⁵. Similar situación se presenta en Colombia, en donde la expectativa de vida se ha incrementado desde los 59.5 hasta los 74.4 años en los últimos 50 años⁶.

A pesar de la disponibilidad de datos epidemiológicos sobre la prevalencia de FA en América del Norte y Europa Occidental, los datos correspondientes son limitados en África, Asia y América del Sur⁵. En Colombia, solo existen datos aislados de pequeños registros o basados en instituciones en salud. El objetivo de este estudio es describir las tasas de prevalencia de FA reportadas por las fuentes oficiales de información al sistema de salud colombiano entre 2013 y 2017, y evaluar si se han presentado cambios significativos durante ese lapso de tiempo.

Método

El Sistema de Salud de Colombia es uno de los de mayor cobertura en Latinoamérica, pues llega al 94.7%

de los 48 millones de habitantes según medición del año 2018⁷. El Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) de Colombia desarrolló una herramienta de recolección y almacenamiento de información, denominada Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO), en la que se almacenan y procesan los datos básicos que el Sistema General de Seguridad Social en Salud requiere para los procesos de dirección, regulación y control, los cuales son diligenciados a partir del Registro Individual de Prestación de Servicios, que es de obligatorio diligenciamiento por el personal médico durante cada atención médica ambulatoria u hospitalaria. Todos los proveedores de salud (hospitales y centros de salud) están obligados por ley a enviar dicha información al SISPRO, utilizando el código de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) del diagnóstico primario; por lo tanto, dicho registro ofrece datos consolidados de la totalidad de la población que demanda servicios dentro del sistema de seguridad social en Colombia. El registro SISPRO se alimenta de diferentes fuentes de información, que deben ser validadas cuidadosamente. Los datos enviados están sujetos a pruebas continuas de control de calidad^{8,9}. Los datos recibidos se cotejan con otras fuentes de información (como el censo de población, las encuestas nacionales de salud u otros registros administrativos) antes de integrarse en el SISPRO. Si se detectan inconsistencias, los datos se envían de vuelta a las instituciones informantes para su revisión y corrección.

La información contenida en el registro SISPRO es de uso público y se encuentra libre para consulta en las tablas dinámicas en línea del MSPS de Colombia. Para este estudio se obtuvo la 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 de la CIE-10. Se seleccionaron las

atenciones en las que se registró como diagnóstico primario FA (código I48), o su respectiva agrupación (I48X).

Es importante mencionar que el registro SISPRO únicamente contiene información de los pacientes con fibrilación auricular que requirieron manejo en una institución de salud. De ahí que los pacientes asintomáticos, o aquellos con síntomas leves que no consultaron, no están representados en el registro.

La información respecto al tamaño de la población, la distribución geográfica por municipios y departamentos, el sexo y la edad (distribuida en grupos quinquenales) se obtuvo de acuerdo con las proyecciones oficiales del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), a partir de las proyecciones del último censo nacional de 2005⁶. El DANE es la organización que procesa las estadísticas poblacionales oficiales en Colombia.

Se calcularon las tasas de prevalencia de FA estandarizadas por edad, por 100,000 habitantes, desde 2013 hasta 2017. El numerador fue el número de casos de FA 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 en las proyecciones de población, para cada zona geográfica. Se utilizó el *software* Tableau Desktop Public Edition® 2018.3 para estandarizar las prevalencias de FA de acuerdo con la edad. 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 para la tendencia a lo largo del tiempo se llevó a cabo con el paquete estadístico Stata 14 (StataCorp 2015. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP). La significancia estadística de los cambios fue evaluada mediante la prueba de χ^2 . El nivel de significancia estadística se estableció en 0.05.

En la [figura 1](#) se presentan las tasas de prevalencia reportadas para cada departamento en cinco grupos, con un color más oscuro para las regiones con mayor prevalencia.

Resultados

Se identificaron 143,656 casos registrados con diagnóstico principal de FA durante los 5 años de observación, pasando de 19,464 casos identificados en 2013 a 42,678 casos en 2018. La prevalencia nacional pasó de 41 a 87 casos por 100,000 habitantes entre los años

2013 y 2017, observándose un incremento significativo ($p < 0.001$) ([Tabla 1](#)).

La FA fue ligeramente más frecuente en las mujeres (52% de los casos), con una relación mujer: hombre de 1:0.9. En el análisis por grupos quinquenales, se encuentra una prevalencia baja en los menores de 60 años, que pasó de 9.0 a 17.8 casos por cada 100,000 habitantes entre 2013 y 2017 ($p < 0.001$). A partir de los 60 años, se observa un aumento considerable en la prevalencia y una tendencia al aumento con el tiempo, que pasó de 315.3 a 606.6 casos por cada 100,000 habitantes entre 2013 y 2017 ($p < 0.001$). La prevalencia más alta se encontró en los mayores de 80 años, que pasó de 836.5 a 1846.4 casos por cada 100,000 habitantes en ese mismo lapso de tiempo ($p < 0.001$). En la [tabla 2](#) se presentan las prevalencias por grupo edad para cada año.

Respecto a la distribución por departamentos, se encontró un rango de prevalencia que va de 4 a 192 casos por 100,000 habitantes. Las regiones con mayor prevalencia de FA en el año 2017 fueron Antioquia, Bogotá, Caldas y Santander, con prevalencias superiores a 150 casos por 100,000 habitantes. Los departamentos con menor prevalencia fueron Vaupés, Guainía, Vichada, Guaviare y Amazonas, con prevalencias inferiores a 30 casos por 100,000 habitantes. En la [figura 1](#) se presenta el mapa de Colombia según la prevalencia de FA en 2017.

Discusión

Este estudio presenta un panorama de la prevalencia de FA en Colombia, de acuerdo con los datos provenientes de las fuentes gubernamentales oficiales, que demuestran un incremento significativo en la prevalencia en los últimos 5 años y diferencias regionales importantes, con una prevalencia mucho mayor dentro de los departamentos de Colombia con más acceso a los servicios de salud.

La principal limitación de este estudio es que sus datos permiten evaluar la prevalencia de consultas al sistema de salud colombiano en las que la FA fue el diagnóstico registrado, más que la verdadera prevalencia de FA. Los pacientes que asisten al sistema de salud por FA pueden tener diferentes síntomas, como síncope, palpitaciones, angina o disnea, y todos estos tienen códigos en la CIE-10 específicos y diferentes del código usado para la FA, por lo que la prevalencia está subestimada. De igual forma, la FA puede ser una manifestación de otras enfermedades, como insuficiencia cardíaca o infarto agudo de miocardio, y estas

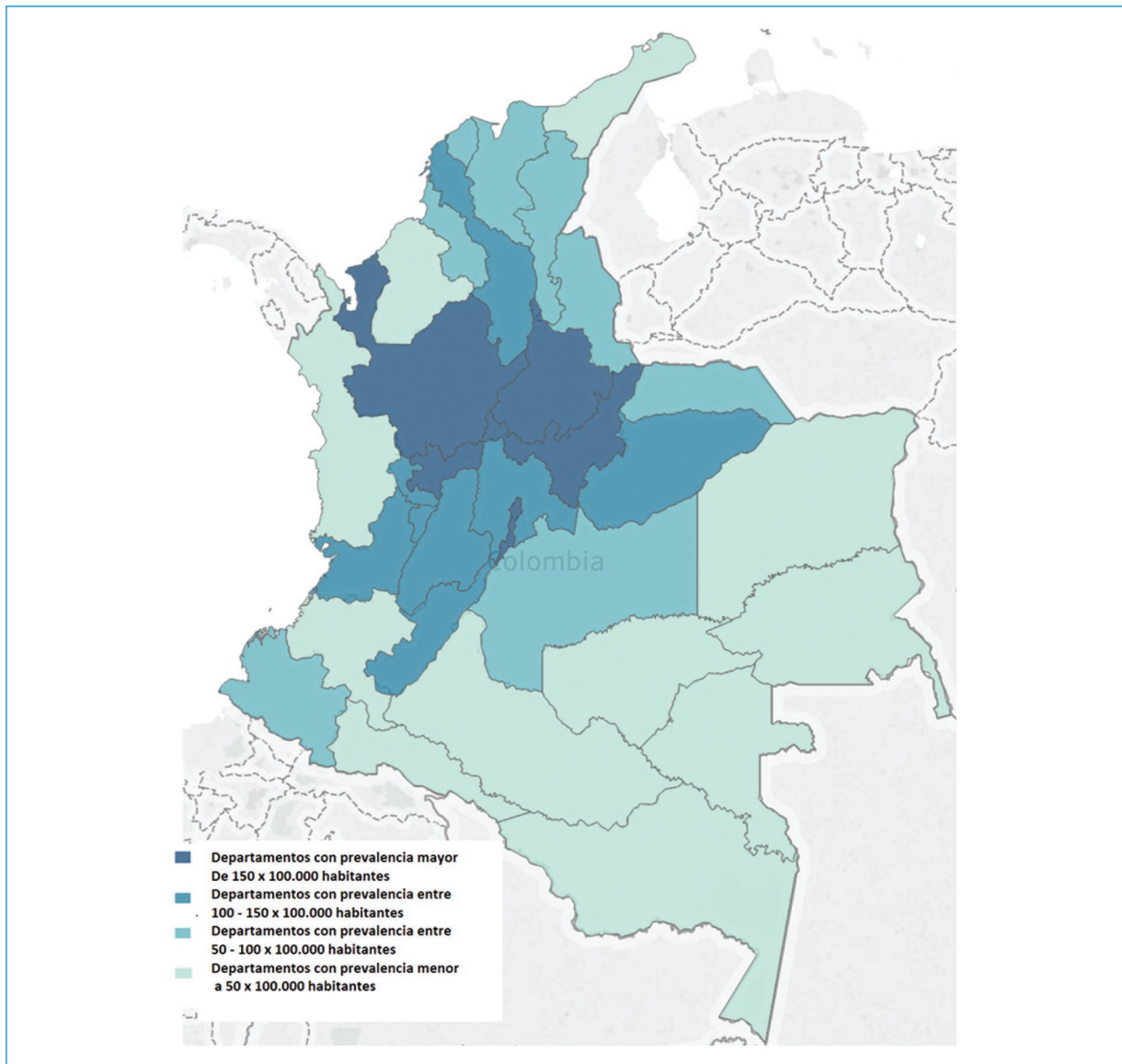


Figura 1. Prevalencia de fibrilación auricular en Colombia.

pueden quedar registradas como diagnóstico primario, lo que nuevamente genera un sesgo y subestima la prevalencia de FA. A pesar de ello, no hay razones para pensar que estas limitaciones hayan cambiado de forma significativa en los últimos 5 años, y no explican la tendencia ascendente en la prevalencia de la FA.

Hay diferentes explicaciones posibles para nuestros resultados. Primero, la identificación de pacientes con FA puede haber mejorado por la implementación de diferentes estrategias de tamizaje o diagnóstico temprano en pacientes asintomáticos. De hecho, en las recientes guías de manejo de AHA/ACC/HRS¹⁰ se sugiere realizar un electrocardiograma a todo paciente

mayor de 65 años, aunque la adherencia a dicha recomendación en Colombia no ha sido evaluada. Adicionalmente, la disponibilidad de personal en salud con mayor entrenamiento para el reconocimiento clínico de la FA puede haber mejorado en las regiones.

Los hallazgos también pueden relacionarse con una mejor capacidad del registro SISPRO para identificar pacientes con FA. El uso creciente de anticoagulantes de acción directa requiere en Colombia la prescripción en un formato nacional específico (formato MIPRES), que exige la colocación del diagnóstico que indica el tratamiento (especialmente FA) para su autorización y posterior dispensación. De hecho, el gobierno

Tabla 1. Casos de fibrilación auricular reportados al SISPRO entre 2013 y 2017

Grupo etario	2013	2014	2015	2016	2017	Total pacientes
0 a 4 años	19	85	45	71	188	408
5 a 9 años	12	98	24	45	112	291
10 a 14 años	17	73	34	30	121	275
15 a 19 años	52	151	68	72	179	522
20 a 24 años	73	199	147	102	278	799
25 a 29 años	123	219	126	146	362	976
30 a 34 años	187	333	232	215	445	1412
35 a 39 años	189	371	285	287	525	1657
40 a 44 años	340	481	374	390	603	2188
45 a 49 años	570	778	685	655	968	3656
50 a 54 años	892	1142	1035	1031	1600	5700
55 a 59 años	1335	1808	1644	1670	2396	8853
60 a 64 años	1823	2392	2281	2430	3583	12,509
65 a 69 años	2293	3233	3138	3342	4931	16,937
70 a 74 años	2819	3983	3666	4021	5928	20,417
75 a 79 años	3282	4561	4165	4736	6951	23,695
> 80 años	5438	8023	7481	8911	13,508	43,361
Total	19,464	27,930	25,430	28,154	42,678	143,656
Tamaño de la población	47,121,089	47,661,787	48,203,305	48,747,708	49,291,609	
Prevalencia*	41	59	53	58	87	

*La prevalencia está calculada por 100.000 habitantes.

colombiano ha realizado grandes esfuerzos en los últimos años para optimizar sus registros, obligando a las instituciones de salud a mejorar el reporte a través de diferentes leyes.

Otra explicación posible para que la incidencia de FA haya aumentado durante los últimos 5 años en Colombia es que la expectativa de vida ha mejorado y la proporción de pacientes adultos mayores es cada vez más alta; según el DANE, el porcentaje de personas mayores de 60 años en 1985 era del 3.98%, y en 2018 aumentó al 9.23%. Adicionalmente, el aumento de la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en países de bajos ingresos es más notorio al compararse con países de altos ingresos, lo que genera un incremento de la carga de enfermedad debido a enfermedades cardiovasculares, como es el caso de Colombia¹¹⁻¹³. Un estudio sugiere que la prevalencia de diabetes *mellitus* aumentó con una tendencia lineal y

constante entre 2009 y 2012¹⁴, probablemente asociada con la mayor proporción de pacientes con sobrepeso en Colombia, que alcanzó en 2015 el 37.7% de las personas entre 18 y 64 años de edad¹⁵.

Comparar nuestros resultados con estudios previos que evaluaron la prevalencia de FA en Colombia resulta difícil considerando las limitaciones mencionadas y las diferentes poblaciones de referencia. Un estudio realizado en un hospital universitario colombiano estimó la prevalencia de FA en una muestra de 31,716 electrocardiogramas de rutina en pacientes mayores de 60 años, y concluyó que la prevalencia ajustada para dicha población fue del 3.6%; sin embargo, la población blanco en dicho estudio eran pacientes remitidos a una institución de alta complejidad, lo que podría sobrestimar la prevalencia con relación a la población general^{16,17}.

Tabla 2. Prevalencia de fibrilación auricular en Colombia de 2013 a 2017 por grupos etarios*

Grupos etarios	2013	2014	2015	2016	2017
Menores de 60 años					
0 a 4 años	0.44	1.97	1.04	1.64	4.32
5 a 9 años	0.28	2.30	0.56	1.06	2.62
10 a 14 años	0.39	1.70	0.79	0.70	2.84
15 a 19 años	1.19	3.46	1.56	1.67	4.16
20 a 24 años	1.73	4.67	3.42	2.37	6.45
25 a 29 años	3.22	5.63	3.18	3.63	8.86
30 a 34 años	5.46	9.57	6.55	5.96	12.10
35 a 39 años	6.15	11.81	8.89	8.79	15.82
40 a 44 años	11.80	16.76	12.99	13.40	20.36
45 a 49 años	19.91	27.02	23.75	22.78	33.89
50 a 54 años	35.08	43.64	38.61	37.73	57.68
55 a 59 años	65.09	84.70	74.09	72.51	100.39
Total	9.04	13.50	10.96	10.91	17.86
Mayores de 60 años					
60 a 64 años	114.32	144.16	131.97	134.93	190.94
65 a 69 años	192.00	258.47	240.02	245.05	347.22
70 a 74 años	325.81	446.63	395.54	415.59	584.88
75 a 79 años	496.88	675.94	608.37	676.39	977.40
> 80 años	836.48	1198.10	1084.81	1254.91	1846.44
Total	315.3	431.23	388.45	422.92	606.66

*La prevalencia está calculada por 100,000 habitantes en cada grupo etario.

Un hallazgo llamativo fue la mayor prevalencia de FA en las mujeres, a diferencia de lo reportado en otras regiones del mundo. Estos hallazgos en nuestro país podrían ser explicados por la mayor prevalencia de diabetes *mellitus* y de hipertensión arterial en las mujeres y la estrecha relación de estas condiciones con la FA¹⁸⁻²⁰.

Otro hallazgo destacable del estudio fue la prevalencia mucho más alta de FA en las regiones con mayor desarrollo económico de Colombia, como lo son Antioquía, Bogotá, el Eje Cafetero y Santander. Esto puede estar asociado con el mejor acceso y la mayor calidad de los sistemas de salud en estas regiones, comparados con los de la región Pacífica y la Amazonía colombiana. Otra posible explicación es la diferencia en la distribución de la pirámide poblacional de las diferentes regiones, considerando que en Colombia la proporción de mayores de 60 años es mayor en las ciudades principales que en las áreas rurales.

Conclusiones

Este estudio establece la prevalencia de casos reportados a las fuentes oficiales de información en Colombia. La información contenida en esta base de datos es utilizada por el MSPS para generar políticas en salud y realizar análisis económicos específicos.

Los datos sugieren que la prevalencia de FA tiene una tendencia ascendente y es mayor en los centros urbanos. La mejoría de los registros poblacionales es una prioridad en Colombia, con el objetivo de disponer de información completa y confiable que permita la distribución equitativa y suficiente de recursos para la atención de pacientes con FA.

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

1. Pava-Molano LF, Perafán-Bautista PE. Generalidades de la fibrilación auricular. *Rev Colomb Cardiol.* 2017;23(5):5-8.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(1):50.e1-8.
3. Romero M, Chávez D. Carga de enfermedad atribuible a fibrilación auricular en Colombia (2000-2009). *Rev Colomb Cardiol.* 2014;21(6):374-81.
4. Forero-Gómez JE, Moreno JM, Agudelo CA, Rodríguez-Arias EA, Sánchez-Moscoso PA. Fibrilación auricular: enfoque para el médico no cardiólogo. *Iatreia.* 2017;30(4):404-22.
5. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(11):639-54.
6. Departamento Administrativo Nacional de Estadística «DANE». Proyecciones de población 2005-2020. Colombia. Tablas abreviadas de mortalidad nacionales y departamentales 1985-2020. Proyecciones de población 2005-2020. 2007 [citado 2019 Mar 12]. p. 4-22. Disponible en: http://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/proyepobla06_20/8Tablasvida1985_2020.pdf.
7. Ministerio de Salud. Boletín de aseguramiento en salud. 2018 [citado 2019 May 1]. p. 1-27. Disponible en: www.minsalud.gov.co/proteccion-social/Paginas/cifras-aseguramiento-salud.aspx.
8. Montaña I, Rengifo J, Rivillas JC. Knowledge management and information resources for health in Colombia. *Strateg Monit.* 2014;4(2):49-55.
9. Galindo A, Rivera A, Montaña J. Information release: the key in knowledge management for health in Colombia. *Strateg Monit.* 2014;5(8992):5-8.
10. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation.* 2019;140:e125-51.
11. Patiño Villada FA, Arango Vélez EF, Quintero Velásquez MA, Arenas Sosa MM. Factores de riesgo cardiovascular en una población urbana de Colombia. *Rev Salud Publica.* 2011;13(3):433-45.
12. Instituto Nacional de Salud. Enfermedad cardiovascular. Boletín ONS. 2013 [citado 2019 May 1]. p. 1-6. Disponible en: www.ins.gov.co.
13. Organización Mundial de la Salud. Catalogación por la Biblioteca de la OMS. Estadísticas Sanitarias Mundiales. 2014 [citado 2019 Mar 15]. p. 1-88. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/131953/1/9789240692695_spa.pdf.
14. Barengo NC, Tamayo DC. Reported diabetes mellitus prevalence rates in the Colombia healthcare system from 2009 to 2012: analysis by regions using data of the official information sources. *Int J Endocrinol.* 2015;2015(946419):1-7.
15. Ministerio de Salud y Protección Social, DA para la PS, Instituto Nacional de Salud, Instituto Colombiano de Bienestar Familiar, Universidad Nacional de Colombia. Infografía Situación Nutricional Jóvenes y Adultos (18 a 64 años). Encuesta Nacional de la Situación Nutricional EN-SIN-2015. 2018 [citado 2019 Mar 15]. p. 1-2. Disponible en: <https://www.icbf.gov.co/sites/default/files/portada-ensin6.jpg>.
16. Rosselli D, Rodríguez AJ, García AA, Rueda JD. Prevalencia de fibrilación auricular en un hospital universitario colombiano. *Rev Colomb Cardiol.* 2013;20(6):383-5.
17. Wolf P, Abbott R, William B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22(8):983-8.
18. Ministerio de la Protección Social. Análisis de situación de salud "ASIS" Colombia 2018. Dirección de Epidemiología y Demografía. 2018 [citado 2019 Mar 25]. p. 1-149. Disponible en: www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/asis-nacional-2018.pdf.
19. Anselmino M, Battaglia A, Gallo C, Gili S, Matta M, Castagno D, et al. Atrial fibrillation and female sex. *J Cardiovasc Med.* 2015;16(12):795-801.
20. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. *JAMA.* 2003;285(18):2370.

Experiencia en angioplastia percutánea de recoartación de aorta en un solo centro. Resultados a corto, medio y largo plazo

Experience in percutaneous angioplasty of aortic recoartation in a single centre. Short, medium and long-term outcomes

Luis Fernández-González^{1*}, Juan Alcibar-Villa¹, Roberto Blanco-Mata¹, Josune Arriola-Meabe¹, Koldobika García-San Román¹, Juan C. Astorga-Burgo¹, Aida Acín-Labarta¹, Larraitx Orive-Melero¹, Maite Luis-García² y José M. Galdeano-Miranda²

¹Servicio de Cardiología; ²Servicio de Cardiología Pediátrica. Hospital Universitario de Cruces, Baracaldo, Vizcaya, España

Resumen

Introducción: La angioplastia con balón es una técnica que ofrece buenos resultados, especialmente en los casos de recoartación tras cirugía correctora. **Objetivo:** Analizar los resultados de un centro hospitalario a partir de la introducción de la técnica. **Método:** Se analizaron 73 pacientes con una edad media de 3,3 años; el 74% eran menores de 1 año y el 72,6% estaban por debajo de 10 kg de peso. Todos los pacientes incluidos fueron casos de recoartación tras cirugía correctora. **Resultados:** Se observó un resultado efectivo en el 93,1% de los casos, con gradiente residual < 20 mmHg. Durante el seguimiento, el 20,5% precisaron reintervención, la cual fue más frecuente en caso de angioplastia sobre el arco, lesiones asociadas y menores de 1 año. Solo se objetivó una complicación grave relacionada con el procedimiento, que correspondió a una rotura aórtica que no pudo ser solventada con implante de stent cubierto. **Conclusiones:** La angioplastia percutánea de recoartación de aorta es una técnica segura y efectiva, en especial en los casos de recoartación tras cirugía correctora de lesiones circunscritas al istmo.

Palabras clave: Coartación. Aorta. Angioplastia.

Abstract

Introduction: Balloon angioplasty is a technique with good outcomes, specially in cases aortic recoartation after correcting surgery. **Objective:** To analyze our centre results since the introduction of the technique. **Method:** We analyzed 73 patients with medium age of 3,3 years; 74% were under 1 years old and 72,6% under 10 kg weight. All patients included were cases of recoartation after surgery. **Results:** Effective results was achieved in 93,1%, obtaining residual gradient less than 20 mmHg. During the following up 20,5% of patients required reintervention, being more frequent in case of aortic arch hypoplasia, associated lesions or patients under 1 year. Only a severe complication was referred, a case of aortic rupture that couldn't be solved with a covered stent. **Conclusions:** Percutaneous angioplasty of aortic recoartation is a safe and effective technique, specially in discrete istmic lesions after correcting surgery.

Keywords: Coartation. Aorta. Angioplasty.

Correspondencia:

*Luis Fernández-González
E-mail: luisfg82@hotmail.com

Fecha de recepción: 14-08-2020
Fecha de aceptación: 09-06-2021
DOI: 10.24875/RCCAR.M22000140

Disponible en internet: 19-05-2022
Rev Colomb Cardiol. 2022;29(2):177-184
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 coartación de aorta representa entre el 5% y el 8% de todos los defectos cardíacos congénitos, con una frecuencia aproximada del 0.04% de todos los recién nacidos vivos. En la mayoría de los casos, se trata de un defecto discreto en el ligamento arterioso, aunque en ocasiones puede asociarse a hipoplasia difusa tanto del arco como del istmo aórtico. La prevalencia es mayor en los varones, a razón de 1.5-2/1.

En el 80% de los casos diagnosticados ocurre como defecto aislado, con más frecuencia en la edad adulta. El cuadro clínico dependerá de la edad de presentación, el grado de obstrucción y los defectos asociados. En los adultos, normalmente el cuadro clínico es larvado y cursa de forma asintomática. Es un hallazgo incidental o durante el estudio de causas secundarias de hipertensión arterial. Por el contrario, en los neonatos puede debutar como un cuadro de insuficiencia cardíaca o *shock* cardiogénico una vez que el *ductus* se cierra.

Las indicaciones de tratamiento invasivo son la presencia de hipertensión arterial asociada a un gradiente de presión entre los miembros superiores e inferiores > 20 mmHg asociado a demostración de coartación grave por técnica de imagen o clínica de insuficiencia cardíaca congestiva (sobre todo en neonatos). En caso de coartación moderada o ligera, para plantear el tratamiento se deberá asociar una respuesta anormal de la presión arterial con el ejercicio, disfunción o hipertrofia ventricular izquierda, intolerancia al ejercicio y enfermedad valvular aórtica o coronaria asociada.

El tratamiento inicial recomendado de la coartación nativa en neonatos y lactantes es quirúrgico, y tiene unas tasas de recoartación que varían entre el 8% y el 40% según la experiencia y la técnica realizada por el operador¹⁻⁴. En caso de recoartación se suele optar, en principio, por el abordaje percutáneo con angioplastia con balón, especialmente en neonatos, lactantes y niños pequeños⁵⁻⁹. En pacientes pediátricos de mayor edad y tamaño, y en adolescentes y adultos, el tratamiento de elección es el implante de *stent*, tanto para coartación nativa como para recoartación, con lo cual se obtienen buenos resultados a medio y largo plazo, y se logran muy bajas tasas de reintervención⁹⁻¹⁵.

En este trabajo se presenta la experiencia completa en el Hospital de Cruces (Baracaldo, Vizcaya, España) en angioplastia con balón en casos de recoartación tras cirugía correctora en pacientes pediátricos y adultos, desde el inicio de la técnica, con el objetivo de valorar los resultados del procedimiento a corto, medio y largo plazo, las complicaciones, la necesidad

de reintervención y la mortalidad asociadas, así como sus variables predictoras.

Método

Se trata de un estudio retrospectivo unicéntrico, en el que se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de recoartación de aorta tras reparación quirúrgica, sometidos a angioplastia percutánea con balón entre los años 1986 y 2019 en el Hospital de Cruces. Para la recopilación de datos se utilizó la base de datos de la sección de hemodinámica del centro de referencia, así como la historia clínica electrónica, previo consentimiento informado.

Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS Statistics versión 27. Las variables cuantitativas continuas se expresaron como media y desviación estándar en caso de que tuvieran distribución normal, y como mediana y rango intercuartílico en el caso contrario. Las variables cualitativas categóricas se expresaron como números y porcentajes.

Las comparaciones entre variables cualitativas se realizaron mediante el test exacto de Fisher. En el caso de las variables cuantitativas, las comparaciones de medias se realizaron mediante la prueba t de Student para muestras independientes o la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney si su distribución no era siguiendo la normal, que se valoraba con la prueba de Kolmogórov-Smirnov. La comparación entre variables cualitativas y cuantitativas se realizó mediante el test de ANOVA.

Se analizaron las distintas variables que presentaban asociación tanto con la necesidad de reintervención como con la presencia de complicaciones; inicialmente, con el test exacto de Fisher y luego, construyendo un modelo de regresión de Cox, se ponderaron los factores más influyentes. Se consideró significación estadística una $p < 0.05$ y se calcularon los cocientes de riesgo (*hazard ratio* (HR)) con su intervalo de confianza del 95% (IC95%).

Se analizaron la supervivencia global y la supervivencia libre de reintervención en distintos subgrupos mediante curvas de Kaplan-Meier.

Resultados

Se estudiaron 73 pacientes (42 varones y 31 mujeres) con una edad media de 3.3 ± 7.2 años y un peso medio de 13.9 ± 19.2 kg. El 4% ($n = 54$) estaban por debajo del año de vida y el 72.6% ($n = 53$) por debajo de 10 kg de peso. En 31 pacientes (42.5%) la coartación se presentó como defecto aislado y 42 (58.9%) presentaban

otros defectos cardíacos congénitos; entre ellos, los más frecuentes fueron la válvula aórtica bicúspide (37%) y los defectos del septo interventricular (31.1%).

Las distintas técnicas quirúrgicas reparadoras utilizadas para el tratamiento inicial de la coartación fueron anastomosis término-terminal clásica en el 63% (n = 46), anastomosis término-terminal ampliada con o sin parche en el 21.9% (n = 16), aortoplastia con colgajo de subclavia (técnica de Waldhausen) en el 8.2% (n = 6), ampliación de arco en el 5.4% (n = 4) y un caso con doble resección término-terminal y término-lateral, con una edad media de 133 ± 447 días al someterse a dichas intervenciones. El intervalo medio entre la cirugía y la angioplastia fue de 3 ± 6.3 años. En el 8.2% de los casos, la angioplastia por recoartación tuvo que ser realizada en los primeros 3 meses tras la cirugía, considerándose que se trataba de coartación residual. La localización más frecuente fue la zona del istmo aórtico distal a la salida de la subclavia izquierda (78.1%) (Tabla 1).

La indicación del procedimiento se realizó en caso de gradiente de presión arterial sistólica entre las extremidades superiores > 20 mmHg con o sin hipertensión arterial asociada, datos de pruebas de imagen que mostraran estenosis > 50% en la zona previamente intervenida, o datos ecocardiográficos, como la persistencia diastólica del flujo en la aorta descendente, siempre que el paciente, por edad y tamaño, no fuera ya candidato al implante de un *stent* (especialmente lactantes y pacientes pediátricos con menos de 20 kg de peso).

Todos los procedimientos se llevaron a cabo bajo anestesia general y con acceso femoral. En todos ellos se hizo estudio angiográfico en proyección oblicua anterior izquierda craneal o lateral para la medición de los diámetros, tanto de la aorta, previo y posterior a la coartación, como del diafragma, que se toma como referencia para elegir el diámetro del catéter balón de angioplastia (Fig. 1).

Así mismo, en todos los casos se realizaron estudio hemodinámico y cálculo del gradiente sistólico de retirada previo y posterior al defecto (gradiente pico-pico). Se utilizaron balones de angioplastia con relación 0.8-1/1 respecto a la aorta descendente y el diafragma, y se intentó no exceder 2.5 o 3 veces el diámetro mínimo de la coartación, en especial en los pacientes de menor edad.

Como criterio de efectividad inmediata del procedimiento se estableció conseguir un gradiente residual invasivo transcoartación < 20 mmHg, con mejoría angiográfica de la zona tratada y sin complicaciones de la pared aórtica.

Tabla 1. Características de la población en estudio y resultados

Sexo (mujeres/hombres)		31/42
Edad (años)	Media $\pm$ DE	3.9 ± 7.8
Peso (kg)	Media $\pm$ DE	14 ± 19.3
Coartación aislada		31 (42.5%)
Patología asociada	Válvula aórtica bicúspide Valvulopatía significativa Anillo subaórtico Defecto septal ventricular Hipoplasia de arco Interrupción de arco Síndrome de Williams Hipoplasia izquierda Complejo de Shone D-TGV Ventrículo derecho de doble salida	30 (37%) 9 (11.5%) 7 (8.9%) 24 (31.1%) 28 (35.9%) 4 (5.1%) 2 (2.5%) 2 (2.5%) 2 (2.5%) 2 (2.5%) 2 (2.5%)
Tipo de cirugía	– Término-terminal – Término-terminal ampliada con o sin parche – Aortoplastia con colgajo de subclavia – Ampliación de arco – Doble resección (término-terminal + término-lateral)	46 (63%) 16 (21.9%) 6 (8.2%) 4 (5.5%) 1 (1.4%)
Zona de coartación	– Istmo – Arco	57 (78.1%) 16 (22.9%)

DE: desviación estándar; D-TGV: D-transposición de grandes vasos.

Se consiguió una reducción inmediata del gradiente sistólico pico-pico transcoartación de 38.9 ± 18.4 hasta 10.8 ± 9.3 ($p < 0.001$), y un aumento del diámetro aórtico de la zona de coartación desde 3.3 ± 3 hasta 7.3 ± 4 ($p < 0.001$). Se obtuvo un resultado efectivo en 68 pacientes (93.1%).

Un menor gradiente transcoartación previo se consideró como factor predictor de un mejor resultado inmediato. En los pacientes en los que la angioplastia fue efectiva, la media del gradiente invasivo transcoartación, previo al procedimiento, era de 36.1 ± 15.7 mmHg, frente a 61.1 ± 19.6 mmHg en los que la angioplastia no resultó efectiva ($p = 0.001$). Ninguna otra variable se asoció de manera significativa con conseguir un resultado efectivo inmediato (sexo, edad, peso < 10 kg, proporción balón-diámetro de aorta en el diafragma < 1, zona de coartación istmo frente a arco aórtico, etc.).

Se reportaron cuatro complicaciones vasculares en la zona de punción: tres casos de trombosis arterial (todos

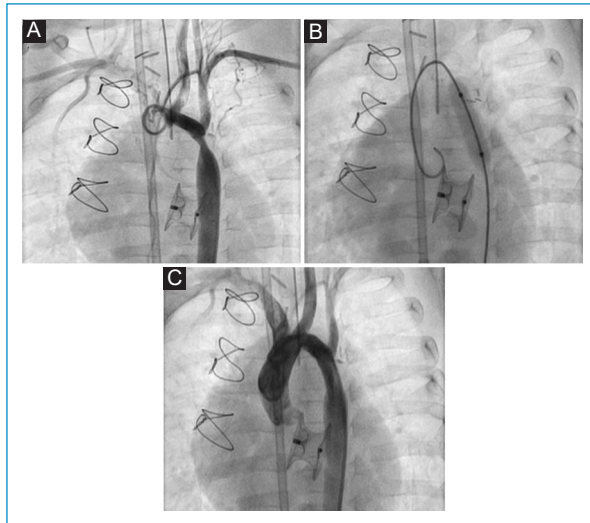


Figura 1. A: imagen angiográfica de recoartación ístmica en un paciente sometido previamente a cirugía tipo resección y anastomosis término-terminal. B: angioplastia con balón. C: resultado final.

en pacientes menores de 1 año) y un hematoma retroperitoneal; todas fueron tratadas de forma conservadora.

En uno de los casos se produjo una complicación grave relacionada con el procedimiento. Se trató de una paciente con antecedente de reparación quirúrgica de arco que se encontraba en situación de *shock* cardiogénico previo a la angioplastia. Se hicieron dilataciones con balón, que no fueron efectivas debido a un fenómeno agudo de *recoil*, lo cual se intentó solventar mediante el implante de un *stent* desnudo; se produjo una posterior rotura aórtica que no pudo ser solucionada mediante el implante de un *stent* recubierto y la paciente falleció.

Se realizó seguimiento al 100% de los pacientes por un periodo medio de 14.1 ± 10.5 años; dicho seguimiento fue mayor de 10 años en el 52.1% ($n = 38$).

Precisaron reintervención sobre la zona tratada previamente 15 pacientes (20.5%); nueve de ellos requirieron una segunda angioplastia con balón de mayor diámetro con un tiempo de 315 ± 498.2 días, cinco cirugía tras un tiempo medio de 3.2 ± 2.5 años y uno implante de *stent* a lo largo de la evolución.

Se analizaron las variables con asociación estadísticamente significativa y su fuerza de asociación respecto a la necesidad de reintervención (Tabla 2). Tanto la consecución de una angioplastia efectiva como la presencia de un gradiente invasivo transcoartación < 40 mmHg inicial se asociaron de manera significativa con la menor necesidad de reintervención en el seguimiento. Se observó una tendencia a más reintervención,

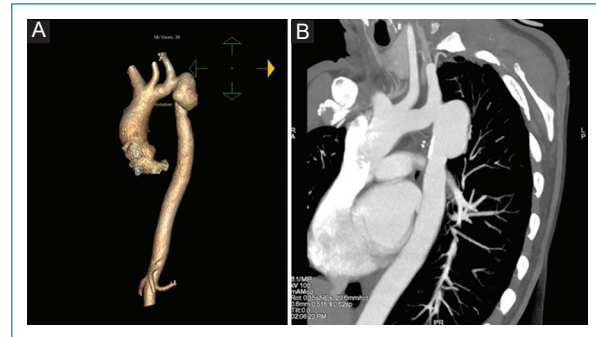


Figura 2. Imágenes de tomografía computarizada de un aneurisma de aproximadamente 3.5 cm en una paciente sometida a cirugía de coartación tipo T-T y posterior angioplastia con balón por recoartación. T-T: resección y anastomosis término-terminal.

Tabla 2. Relación de las distintas variables con el riesgo de reintervención

	HR (IC95%)	p
Gradiente previo a la angioplastia < 40 mmHg	0.6 (0.37-0.94)	0.04
Gradiente residual tras la angioplastia (< 20 mmHg)	0.2 (0.04-0.64)	0.015
Angioplastia de arco	1.41 (0.04-33-54)	0.2
Ratio balón-diámetro coartación < 1	1.4 (0.84-4.33)	0.4
Menores de 1 año	1.05 (0.7-1.5)	0.1
Enfermedad cardíaca asociada a la coartación	1.450 (0.72-2.93)	0.2
Coartación nativa	1.2 (0.9-1.4)	0.08

HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

aunque sin significación estadística, tanto en la angioplastia sobre el arco respecto al istmo (31.2% vs. 21%; $p = 0.25$) como en otras lesiones asociadas a la coartación. En quienes se realizó angioplastia antes del año de vida se evidenció una tendencia a mayor necesidad de reintervención, que tampoco alcanzó la significación estadística. Igualmente, no se hallaron diferencias significativas en cuanto a necesidad de reintervención según la técnica quirúrgica utilizada.

Se realizó seguimiento con técnicas de imagen (tomografía computarizada o resonancia magnética) en el 52% de los pacientes. Se alcanzó un tamaño medio de la zona coartada al llegar a la edad adulta de 14.6 mm, y en dos pacientes se observaron aneurismas en la zona de coartación, hasta de un diámetro máximo de

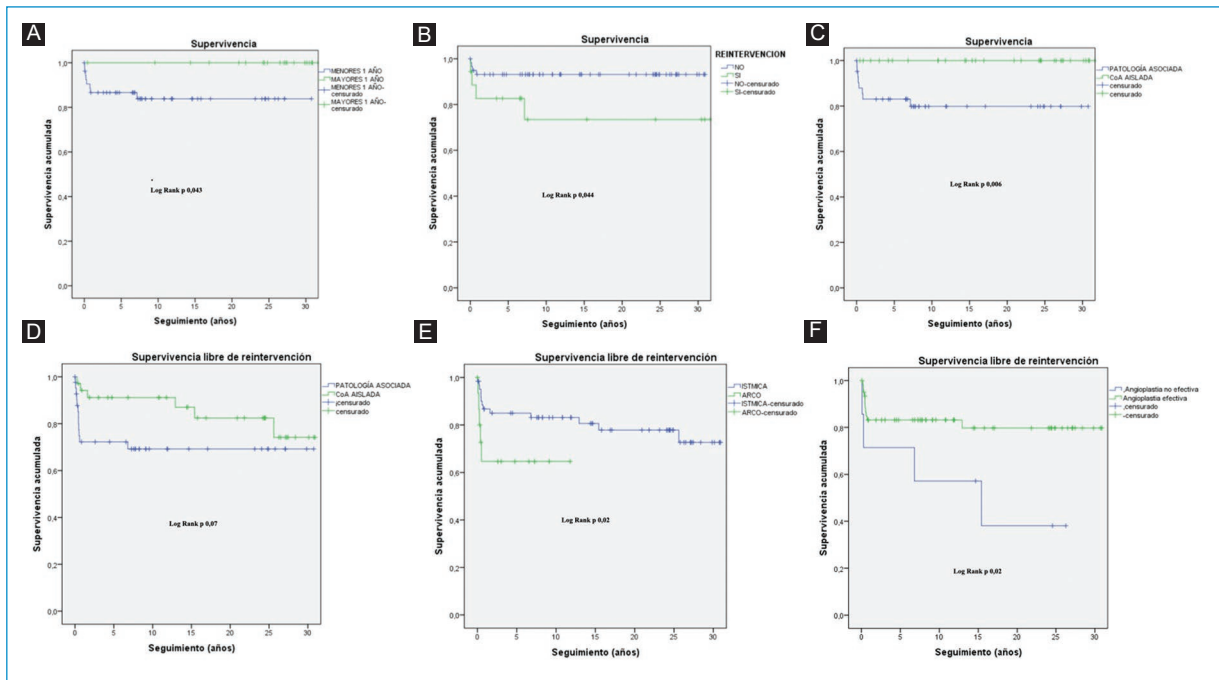


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier. **A:** supervivencia comparando la edad a la que se sometieron a la angioplastia (menores y mayores de 1 año). **B:** supervivencia según precisaran o no reintervención. **C-D:** supervivencia y supervivencia libre de reintervención en función de la presencia o no de defectos congénitos asociados. **E:** supervivencia libre de reintervención comparando las localizaciones ístmica y del arco. **F:** supervivencia libre de reintervención en caso de angioplastia efectiva.

35 mm. Uno de los pacientes está pendiente de implante de *stent* recubierto para sellado (Fig. 2).

Se registraron ocho fallecimientos (11%) a lo largo del seguimiento, siete de ellos durante el primer año, de los cuales tres se produjeron dentro de los primeros 30 días tras el procedimiento de angioplastia. Solo uno de los casos tuvo relación directa con el procedimiento de angioplastia; este se describe en el apartado de complicaciones. Se calcula una supervivencia global al año del 90.2% y a 10 años del 88.4%.

Todos los pacientes fallecidos eran portadores de defectos congénitos de mayor gravedad (hipoplasia izquierda, estenosis de venas pulmonares, complejo de Shone, síndrome de Williams). La causa del fallecimiento en la mitad de los pacientes fue el *shock* cardiogénico poscirugía cardiaca (valvulotomía aórtica, implante de prótesis mitral, cirugía de ampliación de arco y cirugía de Ross-Konno), todos ellos durante el posoperatorio temprano (1-16 días). El resto de los fallecimientos se atribuyen a la insuficiencia cardíaca refractaria secundaria a las cardiopatías de base.

Encontramos una relación estadísticamente significativa con una menor supervivencia, sobre todo a expensas de un aumento de la mortalidad en el

primer año, el tener que realizar la angioplastia durante el primer año de vida (HR: 1.52; IC95%: 1.2-1.8; $p = 0.043$), presentar patología cardíaca congénita asociada a la coartación (HR: 2; IC95%: 1.5-2.6; $p = 0.006$) o haber sido necesaria una reintervención (HR: 4.7; IC95%: 1.1-23.1; $p = 0.044$), sobre todo a expensas de los que precisaron una nueva angioplastia vs. 8.7% en los que no).

La supervivencia global libre de reintervención fue del 82.6% al año, del 80.8% a 10 años y del 75.1% a 20 años. En los pacientes en que la angioplastia fue efectiva, la supervivencia libre de reintervención es significativamente mayor que en aquellos en que la angioplastia obtuvo un resultado subóptimo ($p = 0.02$). También es significativamente mayor en caso de que la recoartación fuera en el istmo ($p = 0.02$) respecto al arco, y si esta se presentó como lesión aislada ($p = 0.05$) (Fig. 3).

Discusión

La angioplastia con balón para el tratamiento de la coartación de aorta es una técnica de muy larga

evolución (desde los años 1980) que busca producir un daño controlado en la íntima y la capa media de la aorta, habitualmente sin afectar a la adventicia. La evolución suele ser al sellado espontáneo de la disección y un remodelado positivo con miras a una ganancia de luz arterial. Es más efectivo en las zonas de sutura quirúrgica, que suelen ser zonas de retracción por fibrosis¹⁶. Es, en la mayoría de los centros, el tratamiento de elección en casos de recoartación de aorta tras cirugía correctora, sobre todo en lactantes o población pediátrica por debajo de 20 kg de peso y con calibre de aorta < 8-10 mm, en quienes el implante de *stent* no se plantea inicialmente debido al desajuste de tamaño que se producirá en el futuro.

La serie que se reporta es una de las más extensas y con mayor tiempo de seguimiento, y sus resultados son equiparables a los de otras series publicadas en la literatura⁵⁻⁹. El objetivo de este estudio fue analizar los resultados obtenidos a lo largo de casi tres décadas de experiencia, a través de las distintas variables asociadas tanto con mejores resultados y complicaciones como con la necesidad de reintervención o mortalidad.

En cuanto a resultados inmediatos, en el 93.1% de los casos se consiguió una reducción del gradiente residual por debajo de 20 mmHg, que es lo que se considera como resultado efectivo del procedimiento. En algunos estudios multicéntricos publicados en la década de 1990 se encontró una relación inversa entre la efectividad del procedimiento y la mortalidad a corto plazo, lo que tenía relación con el uso de balones de mayor diámetro, que podía asociarse a posibles complicaciones. Sin embargo, en nuestro caso se observó una tendencia no significativa a una mayor supervivencia en los pacientes con angioplastia efectiva.

El daño de la íntima y de la capa media es necesario para obtener un buen resultado de la angioplastia, pero la utilización de balones de mayor tamaño puede suponer un mayor número de complicaciones intraprocedimiento, algunas potencialmente graves, como disecciones e incluso rotura aórtica. En modelos animales se ha visto que balones de diámetro menor de dos veces el diámetro mínimo de la coartación apenas si tienen beneficio, y en cambio, balones por encima de tres veces el diámetro del segmento coartado pueden conllevar un mayor riesgo de complicaciones, como disección de aorta o rotura aórtica, por lo que se establece como consenso usar un diámetro en torno a 2.5 veces el de la coartación y 1-1 con la aorta diafragmática¹⁷.

Se analizaron las distintas variables que podrían estar en relación con la consecución de un mejor resultado

hemodinámico, siendo estadísticamente significativa solo la presencia de un menor gradiente transcoartación previo a la angioplastia. Otros autores describen como factores asociados a peores resultados inmediatos la angioplastia sobre el arco o la presencia de grandes segmentos hipoplásicos, aunque en nuestro caso no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en estos casos.

Los casos con un segmento de coartación circunscrita a una zona de retracción de tejido en relación con la zona de sutura en la zona ístmica suelen ser los que más se benefician de la angioplastia con balón, con mejores resultados tanto a corto como a largo plazo; incluso puede ser el tratamiento definitivo sin necesidad de nuevas reintervenciones en esa zona.

En lo que respecta a los resultados a medio-largo plazo, en todas las series publicadas se enfatiza que una de las principales desventajas de esta técnica es la necesidad de reintervención, con tasas que van del 20 al 40%; los factores predictores son fundamentalmente el mayor gradiente residual y la menor edad^{18,19}.

En nuestra serie, el 20.5% de los pacientes han precisado reintervención, sobre todo por necesidad de una nueva angioplastia con balón, que representa el 60% de los casos. En ocasiones, sobre todo en neonatos y lactantes de muy pequeño tamaño, se utilizan balones de menor tamaño con el fin de evitar complicaciones en la fase aguda, pero que pueden precisar un nuevo procedimiento con balones de mayor tamaño, lo que aumenta las tasas de reintervención.

Las variables que se asociaron con mayor necesidad de reintervención en el seguimiento fueron la presencia de un gradiente residual transcoartación invasivo > 20 mmHg y un gradiente > 40 mm Hg previo al procedimiento. Otros factores, como el tratamiento sobre el arco aórtico, realizar la angioplastia con una proporción balón/aorta diafragmática < 1, edad < 1 año o presencia de otros defectos cardíacos asociados, muestran una tendencia no significativa a mayor riesgo de reintervención.

La supervivencia media libre de reintervención en nuestra población es alta (82.5% al año, 80.8% a 10 años y 75.1% a 20 años), y es menor en caso de tratamiento del arco, otras anomalías asociadas, varones, pacientes de menor edad y peso, y pacientes con resultado no efectivo de la angioplastia.

Las complicaciones más temibles derivadas del procedimiento fueron la disección y la rotura aórtica, que suelen ser infrecuentes; en este estudio hubo un paciente con reparación previa del arco y fenómeno de *recoil* tras la angioplastia.

Las complicaciones más frecuentes ocurren en el acceso vascular, pueden darse hasta en el 25% de los casos y pueden ser más frecuentes cuanto menores son la edad y el tamaño de los pacientes. El acceso más común suele ser el femoral, aunque en algunos centros se utiliza el acceso carotídeo para neonatos cuyo calibre es mayor que el femoral, característica que puede reducir complicaciones, o incluso por vía axilar^{20,21}. En nuestro centro no se cuenta con experiencia con dichos accesos.

También puede conllevar complicaciones a largo plazo, como la formación de aneurismas en la zona tratada, que sucede hasta en el 5-6% de los casos según las distintas series; es mayor la incidencia en el tratamiento de coartaciones nativas respecto a las recoartaciones posquirúrgicas²². En esta serie se reportan dos casos (2.7%) en los que, en el seguimiento, se objetivó un aneurisma en la zona de coartación previamente tratada, con diámetro < 35 mm.

En lo concerniente a la mortalidad, la angioplastia con balón es una técnica segura, de la que se ha reportado una mortalidad intraprocedimiento en otras series en torno al 2-3%. En la nuestra, la mortalidad global es del 1.3% intraprocedimiento, del 5.1% el primer mes y del 11% al año. Se observa principalmente durante el primer año, lo cual se ve reflejado en otras series, en general no ligada con el procedimiento de angioplastia, que suele ser seguro, sino con otros defectos complejos que en ocasiones presentan los pacientes con coartación de aorta. Los pacientes menores de 1 año, de bajo peso, que precisan reintervención, o aquellos con otros defectos asociados, tienen menor supervivencia a lo largo del seguimiento, lo cual, en general, está relacionado con su enfermedad de base y no directamente con la coartación.

Limitaciones y fortalezas

Se trata de un estudio retrospectivo observacional, unicéntrico y sin grupo comparativo de tratamiento. Las principales fortalezas son tanto el número de pacientes como el periodo de seguimiento (mayor de 10 años en más del 50% de los pacientes).

Conclusiones

La angioplastia percutánea de la coartación de aorta es una técnica segura, que tiene un porcentaje de mortalidad relacionada con el procedimiento en torno al 1% y una efectividad mayor del 80%, en especial en los casos de recoartación tras cirugía correctora de lesiones circunscritas a la zona reparada previamente. En

lesiones difusas o segmentos hipoplásicos, sobre todo en el arco, es menor su efectividad, tanto a corto como a largo plazo. Además, a pesar de las altas tasas de reintervención, sigue siendo una técnica útil en lactantes y niños pequeños para facilitar su crecimiento con vistas a un tratamiento definitivo en el futuro^{9-15,23}.

Financiamiento

No existe fuente de financiamiento.

Conflicto de intereses

No se declara conflicto de intereses en relación con el contenido del artículo.

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 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. Williams W, Shindo G, Trusler G, Dische M, Olley P. Results of repair of coarctation of the aorta during infancy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980;79:603-8.
2. Hesslein P, McNamara D, Morris M, Hallaman G, Cooley D. Comparison of resection versus patch aortoplasty for repair of coarctation in infants and children. *Circulation.* 1981;64:164-8.
3. Beekman R, Rocchini A, Behrendt D, Bove E, Dick M, Crowley D, et al. Long-term outcome after repair of coarctation in infancy: subclavian angioplasty does not reduce the need for reoperation. *J Am Coll Cardiol.* 1986;8:1406-11.
4. Cohen M, Fuster V, Steele P, Driscoll D, McGoon D. Coarctation of the aorta, long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation.* 1989;14:413-9.
5. Hijazi Z, Fahey J, Kleinman C, Hellenbrand W. Balloon angioplasty of recurrent coarctation of aorta, immediate and long-term results. *Circulation.* 1991;84:1150-6.
6. Yetman A, Nykanen D, McCrindle B, Sunnegardh J, Adatia I, Freedom R, et al. Balloon angioplasty of recurrent coarctation: a 12 year review. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:811-6.
7. Siblini G, Rao PS, Nouri S, Ferdman B, Jureidini SB, Wilson AD. Long-term follow-up results of balloon angioplasty of postoperative aortic re-coarctation. *Am J Cardiol.* 1998;81:61-7.
8. Reich O, Tax P, Bartakova H, Tomek V, Gilik J, Lisy J, et al. Long-term (up to 20 years) results of percutaneous balloon angioplasty of recurrent aortic coarctation without use of stents. *Eur Heart J.* 2008;29:2042-8.

9. Mottaghi H, Alizadeh B, Hazrati N. Immediate and short-term follow-up of aortic coarctation balloon angioplasty and stenting. *Int J Pediatr.* 2017;5:6771-7.
10. Suárez de Lezo J, Pan M, Romero M, Medina A, Segura J, Pavlovic A, et al. Balloon expandable stent repair of severe coarctation of aorta. *Am Heart J.* 1995;129:1002-8.
11. Bulbul ZR, Bruckheimer E, Love JC, Fahey JT, Hellebrand WE. Implantation of balloon-expandable stents for coarctation of the aorta: implantation data and short-term results. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1996;39:36-42.
12. Suárez de Lezo J, Pan M, Romero M, Medina A, Segura J, Lafuente M, et al. Immediate and follow up findings after stent treatment for severe coarctation of aorta. *Am J Cardiol.* 1999;83:400-65.
13. Alcibar J, Peña N, Oñate A, Cabrera A, Galdeano JM, Pastor E, et al. Implantación primaria de stent en la coartación de la aorta; seguimiento a mediano plazo. *Rev Esp Cardiol.* 2000;52:797-804.
14. Chessa M, Carrozza M, Butera G, Piazza L, Negura DG, Bussadori C, et al. Results and mid-long-term follow-up of stent implantation for native recurrent coarctation of the aorta. *Eur Heart J.* 2005;26:2728-32.
15. Alcibar J, Blanco R, Fernández L, Arriola J, García K, Peña N, et al. Implantación electiva de stent recubierto en la coartación y recoartación en el joven y en el adulto. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:443-4.
16. Atalay A, Pac A, Avci T, Zengin NI, Amac ND, Eris D, et al. Histopathological evaluation of aortic coarctation after conventional balloon angioplasty in neonates. *Cardiol Young.* 2018;28:683-7.
17. Lock JE, Niemi T, Burke BA, Einzsig S, Castaneda-Zuniga WR. Transcatheter angioplasty of experimental aortic coarctation. *Circulation.* 1982;66:1280-6.
18. Dias MQ, Barros A, Leite-Moreira A, Miranda JO. Risk factors for recoarctation and mortality in infants submitted to aortic coarctation repair: a systematic review. *Pediatr Cardiol.* 2020;41:561-75.
19. Lefort B, Lachaud M, El Arid JM, Neville P, Soulé N, Guérin P, et al. Immediate and midterm results of balloon angioplasty for recurrent aortic coarctation in children aged < 1 year. *Arch Cardiovasc Dis.* 2018;111:172-9.
20. Choudhry S, Balzer D, Murphy J, Nicolas R, Shahanavaz S. Percutaneous carotid artery access in infants <3 months of age. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;87:757-61.
21. Meliata G, Lombardi M, Zaza P, Tagliente MR, Vairo U. Balloon angioplasty of aortic coarctation in critically ill newborns using axillary artery access. *Ann Pediatr Cardiol.* 2020;13:67-71.
22. Walhout RJ, Suttrop MJ, Mackaij GJ, Ernst JM, Plokker HW. Long-term outcome after balloon angioplasty of coarctation of the aorta in adolescents and adults: is aneurysm formation an issue? *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;73:549.
23. Pan M, Ojeda S, Hidalgo F, Suárez de Lezo J, Lostalo A, Mazuelos F, et al. Percutaneous reintervention on aortic coarctation stenting. *EuroIntervention.* 2020;15:1464-70.

Metaanálisis. Frecuencia de hiperreactividad plaquetaria en pacientes con DM y HTA sometidos a ICP

Meta-analysis. Frequency of platelet hyperreactivity in patients with DM and HTA undergoing PCI

Xiomara Gutiérrez-Cadavid^{1*} y Diana C. Rúa-Molina²

¹Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia, Laboratorio Médico de Referencia; ²Grupo de Trombosis, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

Resumen

Objetivo: Realizar un metaanálisis de la frecuencia de hiperreactividad plaquetaria (HPR) para aspirina y clopidogrel con diferentes agregómetros, en pacientes con diabetes mellitus (DM) e hipertensión (HTA) sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP). **Método:** Revisión sistemática con metaanálisis a partir de 40 búsquedas en tres bases de datos multidisciplinarias (PubMed, ScienceDirect y SciELO), siguiendo las fases de la guía PRISMA entre los años 2005 y 2021. Se garantizaron la reproducibilidad y la calidad metodológica por parte de dos investigadores que usaron la guía STROBE. Los análisis se basaron en frecuencias y metaanálisis de razón de disparidad, para lo cual se empleó el software Epidat con un intervalo de confianza del 95%. **Resultados:** Se incluyeron 22 estudios. La frecuencia de hiperreactividad plaquetaria para la aspirina fue desde el 18.8% hasta el 81.8% y para el clopidogrel desde el 18.2% hasta el 71.3%, lo que denota una importante heterogeneidad. Se observó que la frecuencia de hiperreactividad plaquetaria en pacientes diabéticos varió del 21% al 78.7%, mientras que en los pacientes hipertensos fue del 17.6% al 76.8%, y finalmente, la hiperreactividad plaquetaria fue 1,38 veces mayor en los pacientes diabéticos que en aquellos que no lo eran y 1,23 veces mayor en los pacientes hipertensos que en aquellos que no lo eran. **Conclusiones:** La diabetes mellitus y la hipertensión arterial, como enfermedades de base en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea, están asociadas a hiperreactividad plaquetaria, y esta, a su vez, como demostraron estudios previos, al desarrollo de eventos vasculares a largo plazo. De ahí que una valoración posterior al procedimiento con pruebas de agregometría plaquetaria resultaría potencialmente útil en el marco de la terapia personalizada.

Palabras clave: Frecuencia. Hiperreactividad plaquetaria. Diabetes mellitus. Hipertensión. Intervención coronaria percutánea.

Abstract

Objective: To perform a metaanalyze of the frequency of platelet hyperreactivity for aspirin and clopidogrel with different aggregometers, in patients with diabetes mellitus and hypertension undergoing percutaneous coronary intervention. **Method:** Systematic review with metaanalysis using 40 searches in three multidisciplinary databases (PubMed, ScienceDirect and SciELO), following the phases of the PRISMA guide between the years 2005 and 2021. Reproducibility and

Correspondencia:

*Xiomara Gutiérrez-Cadavid

E-mail: xiomara.gutierrez.labmedico@gmail.com.

Fecha de recepción: 05-10-2020

Fecha de aceptación: 17-09-2021

DOI: 10.24875/RCCAR.M22000146

Disponible en internet: 19-05-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(2):185-198

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/>).

methodological quality were guaranteed by two researchers using the STROBE guide. The analyzes were based on frequencies and odds ratio metaanalysis, using Epidat software with a 95% confidence interval. **Results:** 22 studies were included, the frequency of platelet hyperreactivity was from 18.8% to 81.8% in the case of aspirin, and in the case of clopidogrel from 18.2% to 71.3%, which denotes an important heterogeneity. It was observed that the frequency of platelet hyperreactivity in diabetic patients ranged from 21% to 78.7% and in hypertensive patients from 17.6% to 76.8%, and finally it was observed that the platelet hyperreactivity was 1.38 times higher in diabetic patients than in those who were not and 1.23 times higher in hypertensive patients than in those who were not. **Conclusions:** Diabetes mellitus and hypertension as underlying pathologies in patients undergoing percutaneous coronary intervention are associated with the presence of platelet hyperreactivity, and this in turn –as shown by previous studies–, with the development of long-term vascular events, therefore a subsequent assessment. The procedure with platelet aggregometry tests would be potentially useful in the context of personalized therapy.

Keywords: Frequency. Platelet hyperreactivity. Diabetes. Hypertension. Percutaneous coronary intervention.

Introducción

La terapia antiplaquetaria dual con aspirina y clopidogrel con miras a inhibir la agregación plaquetaria y prevenir eventos isquémicos es efectiva cuando se administra a pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) o a aquellos sometidos a intervención coronaria percutánea¹. El mecanismo de acción de la aspirina (ácido acetilsalicílico) es bloquear de manera irreversible la ciclooxigenasa (COX), enzima presenta dos isoformas: la COX-1, que es una enzima constitutiva presente en la mayoría de las células, y la COX-2, que se expresa únicamente en respuesta a estímulos inflamatorios. Esta inhibición bloquea la producción de tromboxano A2 y, por ende, la agregación plaquetaria inducida por esta vía². Por otro lado, el clopidogrel es una tienopiridina que inhibe en forma selectiva e irreversible el receptor plaquetario del adenosín difosfato, lo que bloquea la activación de la glucoproteína IIb/IIIa (GpIIb-IIIa) y la agregación de las plaquetas³.

Varios estudios han mostrado una respuesta reducida o «resistencia» a estos medicamentos⁴. En términos clínicos, se refiere a pacientes que presentan eventos isquémicos, a pesar de recibir el antiagregante en la dosis indicada. Desde el punto de vista del laboratorio, se refiere a quienes no logran un adecuado grado de inhibición plaquetaria posterior a la administración del medicamento, con lo que se desencadena un estadio de hiperreactividad plaquetaria, con una prevalencia que va desde el 0.4% hasta el 57% en el caso de la aspirina y desde el 4% hasta el 30% para el clopidogrel.

Para definir la hiperreactividad plaquetaria en el laboratorio se utilizan técnicas como la agregometría plaquetaria, a través de diferentes tipos de agregómetros que se clasifican de acuerdo con la tecnología empleada para evaluar la respuesta plaquetaria.

Dos de las principales enfermedades que presentan como comorbilidad los pacientes que serán sometidos a intervención coronaria percutánea son la diabetes *mellitus* y la hipertensión arterial. La primera se define como una enfermedad crónica, con una fisiopatología dada por una deficiencia en la producción de insulina por parte de las células beta del páncreas, o cuando no se utiliza eficazmente esta enzima⁵, y la segunda consiste en presiones arteriales persistentes iguales o superiores a 140/90 mmHg⁶. Se ha documentado que cursar con diabetes *mellitus* aumenta la probabilidad de formar placa aterosclerótica, lo que suele estar asociado con un estado protrombótico dado por disfunción endotelial, alteración de la fibrinólisis, aumento de los factores de coagulación y función plaquetaria alterada, que disminuye la respuesta a los agentes antiplaquetarios⁷. La hipertensión arterial, por su parte, se asocia con disfunción endotelial e interacciones deterioradas entre las plaquetas y el revestimiento endotelial de la luz arterial, lo que causa una disminución en la respuesta a los agentes antiagregantes.

Todo esto debe ser evaluado al momento de elegir la terapia antiagregante adecuada para el paciente, ya que se ha demostrado que la hiperreactividad plaquetaria está asociada con un alto riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores después de una intervención coronaria percutánea⁸. Muchos estudios han probado que los cambios en la terapia de los pacientes que cursan con hiperreactividad plaquetaria, como el aumento de la dosis tradicionalmente utilizada para clopidogrel de 300 a 600 mg antes de la intervención coronaria percutánea, tiene un impacto positivo ya que reduce los eventos cardiovasculares adversos mayores⁹, aunque también nuevas combinaciones con otro tipo de antiagregantes, como el ticagrelor, podrían tener un impacto positivo¹⁰. Por ello, la terapia personalizada, la asociación entre comorbilidad y la posible

presencia de hiperreactividad plaquetaria han cobrado relevancia en dicho abordaje; en concordancia con lo anterior, la respuesta correcta a los antiagregantes utilizados es fundamental para el éxito de la terapia.

En consecuencia, se planteó realizar un metaanálisis de la frecuencia de hiperreactividad plaquetaria para aspirina y clopidogrel con diferentes agregómetros, en pacientes con diabetes *mellitus* e hipertensión arterial, sometidos a intervención coronaria percutánea.

Método

Revisión sistemática de la literatura científica con metaanálisis, que basó su protocolo de búsqueda y selección de estudios en la guía PRISMA. Se realizó una búsqueda en tres bases de datos interdisciplinarias: PubMed, SciELO y ScienceDirect. Para ello se emplearon los términos determinados por la técnica de cosecha de perlas: VerifyNow, Rotem, PFA, Light Transmission Aggregometry, Multiple Electrode Platelet Aggregometry, Cardiac Surgery, Thoracic Surgery, Heart Surgery, Cardiac Surgical Procedures, Heart Surgical Procedures, Cardiopulmonary Bypass, Open Heart Surgery y Coronary Intervention.

Se incluyeron los artículos que contenían los términos de búsqueda en el título, el resumen o las palabras clave, y se eliminaron los títulos duplicados. Posteriormente, se aplicaron como criterios de inclusión que fueran estudios en español, inglés o portugués, que estuvieran asociados al tema de interés (la intervención coronaria percutánea) y que fueran artículos originales y estuvieran disponibles en las bases de datos bibliográficas.

Se excluyeron los artículos que evaluaban condiciones preanalíticas, la función plaquetaria en términos de sangrado y aquellos que presentaban información incompleta, dado que no mostraban el número de pacientes que tenían hiperreactividad plaquetaria, diabetes *mellitus* e hipertensión.

La caracterización de los estudios se realizó con extracción de las variables: título, autores, tipo de estudio, tema principal del estudio, revista, año de publicación, primer autor, país de estudio, número de pacientes evaluados, frecuencia de la hiperreactividad plaquetaria, pacientes diabéticos o no y su frecuencia de hiperreactividad plaquetaria, pacientes hipertensos o no y su frecuencia de hiperreactividad plaquetaria, agregómetro utilizado, condiciones de toma de muestra y valor de corte utilizado.

Se evaluó la reproducibilidad de la búsqueda de estudios y la extracción de la información por parte de

dos investigadores entre el 30 de mayo y el 30 de octubre de 2020, que aplicaron el protocolo de manera independiente, resolviendo las discrepancias por consenso. La calidad metodológica de los estudios incluidos se determinó con la guía STROBE.

Para el análisis de la información se hizo una descripción general de los estudios y posteriormente se determinó la frecuencia de hiperreactividad plaquetaria en pacientes con y sin diabetes *mellitus* y en pacientes con y sin hipertensión; finalmente, se comparó la hiperreactividad plaquetaria en pacientes con y sin diabetes *mellitus* y en pacientes con y sin hipertensión por medio de metaanálisis y razón de disparidad, ya que se considera como una medida epidemiológica robusta para hacer comparaciones entre casos y controles¹¹. En todos los metaanálisis se evaluaron la heterogeneidad con el gráfico de Galbraith, Dersimonian y Laird (estadístico Q con distribución de ji al cuadrado) y el coeficiente RI; el sesgo de publicación con el estadístico de Begg y *funnel plot*; y el análisis de sensibilidad con un gráfico de influencias. Los resultados finales de los metaanálisis se presentan como *forest plot*, para lo cual se utilizó el *software* Epidat con un intervalo de confianza del 95%.

Resultados

Se obtuvieron 22,443 estudios sin la aplicación de límites, los cuales se restringieron a 1146 resultados con la búsqueda en el título, el resumen y las palabras clave. De estos, se eliminaron 494 artículos duplicados, 518 que no cumplían los criterios de inclusión y 112 que cumplían los criterios de exclusión. Finalmente, se tomaron 22 estudios para la síntesis cuantitativa de la información (Fig. 1).

Los estudios se publicaron entre 2005 y 2019 (Tabla 1). Los países con mayor número de estudios fueron Italia (n = 8) y Corea (n = 5). El análisis por continentes muestra que el mayor número de estudios provienen de Europa, con el 59%, y Asia, con el 32%, seguidos de América y África, con un 4.5% cada uno, todos ellos en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea.

La evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos mostró que el porcentaje de cumplimiento fue superior al 80% (Tabla 2) de los criterios de acuerdo con la guía STROBE. Los criterios que presentaron menor porcentaje de cumplimiento fueron la explicación del tamaño de la muestra, la indicación de la fuente de financiación del estudio y la explicación en el tratamiento de datos ausentes (Fig. 2).

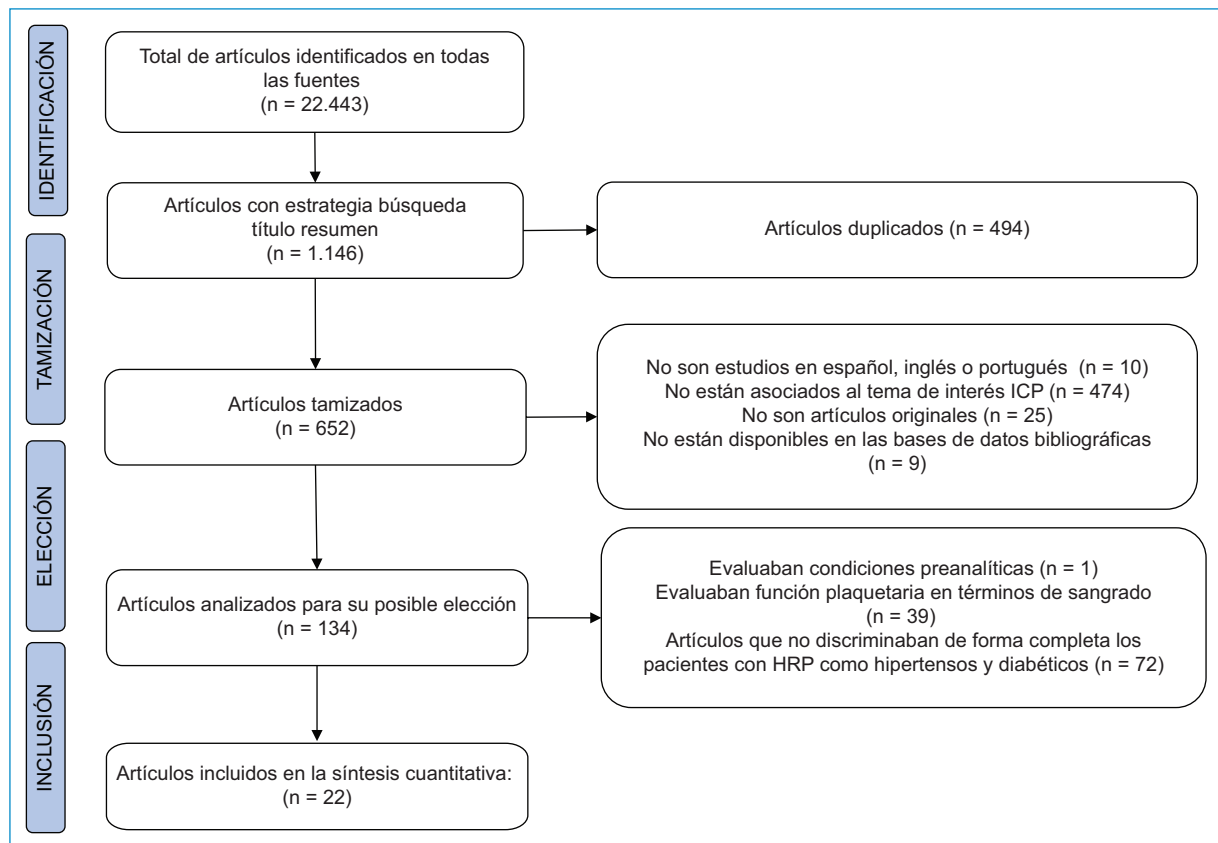


Figura 1. Flujograma de búsqueda y selección de artículos.

Un dato importante que se observa en los artículos seleccionados es la heterogeneidad en la frecuencia de hiperreactividad plaquetaria; en el caso de la aspirina, va desde el 18.8% hasta el 81.8% (Tabla 3), y para el clopidogrel desde el 18.2% hasta el 71.3%. Dicha heterogeneidad se puede observar también cuando se compara entre agregómetros, e incluso cuando se usa el mismo agregómetro (VerifyNow), pero con valores de referencia o puntos de corte diferentes. La frecuencia de hiperreactividad plaquetaria en los pacientes diabéticos varió desde el 21% hasta el 78.7% (Tabla 4), y en los pacientes hipertensos desde el 17.6% hasta el 76.8% (Tabla 5).

En el metaanálisis por razón de disparidad, para determinar la frecuencia de hiperreactividad plaquetaria en los pacientes diabéticos, se observó que no se presentó sesgo de publicación según el gráfico de *funnel plot*, dado que se hallaron estudios a ambos lados del eje X, y hay una buena sensibilidad, evidenciada en el gráfico de influencias; también se apreció que el análisis muestra heterogeneidad de acuerdo con el gráfico de Galbraith. El resultado global del

metaanálisis por efectos aleatorios fue 1.38 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1.21-1.58) (Fig. 3), lo que indica que la hiperreactividad plaquetaria fue 1.38 veces mayor en los pacientes diabéticos que en aquellos que no lo eran, valor que es estadísticamente significativo. Por otro lado, en el metaanálisis para razón de disparidad, para determinar la frecuencia de hiperreactividad plaquetaria en los pacientes hipertensos, no se presentó un sesgo de publicación, hubo buena sensibilidad y el análisis mostró heterogeneidad; el resultado global por efectos aleatorios fue 1.23 (IC95%: 1.10-1.38) (Fig. 4), lo que indica que la hiperreactividad plaquetaria era 1.23 veces mayor en los pacientes hipertensos que en aquellos que no lo eran, resultado que fue estadísticamente significativo. También se realizaron metaanálisis por separado en aquellos pacientes que presentaron hiperreactividad plaquetaria y diabetes *mellitus*, a los cuales se les tomó la muestra y se obtuvo una *odds ratio* (OR) de 1.43 (IC95%: 1.03-1.99) antes de la intervención coronaria percutánea y de 1.48 (IC95%: 1.19-1.85) después de esta; dichos valores fueron estadísticamente similares. Esta

Tabla 1. Descripción de los artículos incluidos

Estudio	Año	País	Antiagregante evaluado	Agregómetro	Punto de corte para hiperreactividad plaquetaria	Momento en que se toma la muestra
Aradi et al. ²⁹	2010	Hungría	Clopidogrel	LTA	Agregabilidad máxima > 34%	Después de ICP
Salah et al. ³⁰	2015	Egipto	Aspirina	LTA	Agregabilidad media > 20%	Después de ICP
Sibbing et al. ³¹	2010	Alemania	Clopidogrel	MEA	416 AU	Antes de ICP
Siller Matula et al. ³²	2013	Austria	Clopidogrel y aspirina	MEA	≥ 480 AU	Después de ICP
Wand et al. ³³	2018	Alemania	Aspirina	MEA	≥ 400 AU	Después de ICP
Gianetti et al. ³⁴	2006	Italia	Aspirina	PFA 100	CT<190s	Después de ICP
Gianetti et al. ³⁵	2007	Italia	Aspirina	PFA 100	CT<190s	Después de ICP
Chen et al. ³⁶	2005	China	Aspirina	VerifyNow	≥ 550 ARU	Antes de ICP
Price et al. ³⁷	2008	USA	Clopidogrel	VerifyNow	PRU≥235	Después de ICP
Marcucci et al. ³⁸	2009	Italia	Clopidogrel	VerifyNow	PRU≥240	Después de ICP
Mangiacapra et al. ³⁹	2010	Italia	Clopidogrel	VerifyNow	PRU≥240	Después de ICP
Kim et al. ⁴⁰	2010	Corea	Clopidogrel	VerifyNow	PRU≥240	Después de ICP
Mangiacapra et al. ⁴¹	2012	Italia	Clopidogrel	VerifyNow	PRU≥240	Después de ICP
Ahn et al. ⁴²	2012	Corea	Clopidogrel	VerifyNow	PRU≥72	Después de ICP
Jin et al. ⁴³	2013	Corea	Clopidogrel	VerifyNow	PRU≥282	Después de ICP
Park et al. ⁴⁴	2013	Corea	Clopidogrel	VerifyNow	PRU≥235	Después de ICP
Mangiacapra et al. ⁴⁵	2014	Italia	Clopidogrel	VerifyNow	PRU≥240	Antes de ICP
Capranzano et al. ⁴⁶	2016	Italia	Clopidogrel	VerifyNow	PRU≥208	Después de ICP
Mangiacapra et al. ⁴⁷	2018	Italia	Clopidogrel	VerifyNow	PRU≥240	Antes de ICP
Fadhil et al. ⁴⁸	2019	Irak	Clopidogrel	VerifyNow	PRU≥208	Antes de ICP
Lee et al. ⁴⁹	2019	Corea	Clopidogrel	VerifyNow	PRU≥208	Después de ICP
Lattuca et al. ⁵⁰	2019	Francia	Clopidogrel	VerifyNow	PRU≥235	Antes de ICP

ICP: intervención coronaria percutánea.

situación también ocurrió cuando se analizaban los pacientes con hiperreactividad plaquetaria e hipertensión a quienes se les tomó la muestra antes de la intervención coronaria percutánea (OR: 1.25; IC95%: 0.76-2.04) y después de esta (OR: 1.45; IC95%: 1.13-1.86). Por ello, se utilizaron los datos en conjunto para el análisis final del metaanálisis y no se discriminó por el momento de toma de la muestra.

Discusión

Se ha demostrado una variabilidad en la respuesta a los antiagregantes, tanto a clopidogrel como a aspirina¹², y por ello ha venido cobrando importancia la

evaluación personalizada con equipos de agregometría plaquetaria para monitorizar la respuesta individual. Un metaanálisis realizado en 2011 demostró que el nivel de reactividad plaquetaria durante el tratamiento según el ensayo P2Y12 para clopidogrel, realizado con el equipo VerifyNow, se asociaba con eventos cardiovasculares a largo plazo después de una intervención coronaria percutánea, también conocidos como eventos cardiovasculares mayores, que incluyen muerte, infarto de miocardio y trombosis del *stent*¹³.

En el resultado obtenido en este trabajo en el primer metaanálisis (Fig. 3), la hiperreactividad plaquetaria fue 1.38 veces mayor en los pacientes diabéticos que en

Tabla 2. Porcentaje de cumplimiento según la guía STROBE

Estudio	Porcentaje cumplimiento según STROBE
Chen et al. ³⁶ , 2005	84.85
Gianetti et al. ³⁴ , 2006	93.94
Gianetti et al. ³⁵ , 2007	93.94
Price et al. ³⁷ , 2008	100
Sibbing et al. ³¹ , 2009	90.91
Marcucci et al. ³⁸ , 2009	90.91
Mangiacapra et al. ³⁹ , 2010	96.97
Aradi et al. ²⁹ , 2010	89.19
Kim et al. ⁴⁰ , 2010	90.91
Mangiacapra et al. ⁴¹ , 2012	93.94
Ahn et al. ⁴² , 2012	93.94
Siller-Matula et al. ³² , 2013	100
Jin et al. ⁴³ , 2013	93.94
Park et al. ⁴⁴ , 2013	96.97
Mangiacapra et al. ⁴⁵ , 2014	93.94
Salah et al. ³⁰ , 2015	90.91
Capranzano et al. ⁴⁶ , 2016	90.91
Mangiacapra et al. ⁴⁷ , 2018	90.91
Wand et al. ³³ , 2018	96.97
Fadhil et al. ⁴⁸ , 2019	90.91
Lee et al. ⁴⁹ , 2019	93.94
Lattuca et al. ⁵⁰ , 2019	100

aquellos que no lo eran, en tanto que en el segundo (Fig. 4) fue 1.23 veces mayor en los pacientes hipertensos que en aquellos que no lo eran. De igual manera, se decidió realizar un metaanálisis de forma paralela teniendo en cuenta el momento de toma de la muestra, ya que en revisiones previas a la literatura se observó que la cirugía cardiovascular podía desempeñar un papel en la activación y el cambio en la función plaquetaria¹⁴. Por ello, se pretendía descartar esto como una posible fuente de sesgo; sin embargo, el análisis demostró que los resultados fueron estadísticamente similares cuando se realizaba el metaanálisis teniendo en cuenta el momento de toma de la muestra y cuando se realizaba de manera global. Todos estos

resultados demuestran que la diabetes *mellitus* y la hipertensión tienen un impacto importante en el desarrollo de hiperreactividad plaquetaria.

La guía colombiana de prácticas clínicas para el SCA recomienda que, para los pacientes que acuden al servicio de urgencias con un SCA, se utilice una dosis de mantenimiento de aspirina entre 75 mg y 100 mg diarios después de la dosis de carga de 300 mg, mientras que para clopidogrel indica administrar una dosis de carga de 300 mg y adicionar 300 mg, más aún si el paciente será sometido a intervención coronaria percutánea¹⁵. Algunos estudios han probado que el aumento de la dosis tradicionalmente utilizada para clopidogrel de 300 mg antes de la intervención coronaria percutánea tiene un impacto positivo, ya que reduce los eventos cardiovasculares adversos mayores⁹. Por ello, se hace vital conocer si los pacientes presentan hiperreactividad plaquetaria, con el fin de adoptar conductas que impacten en la prevención de dichos eventos.

Los resultados de este estudio ayudan a mejorar el análisis y el abordaje inicial de los pacientes, pues comprueban una asociación entre la diabetes *mellitus* y la hipertensión con la hiperreactividad plaquetaria, muy relevante en nuestro medio. Para Colombia, un estudio realizado en 2019 determinó que la prevalencia de hipertensión fue del 24%, ligeramente más alta en los hombres (29%), con un aumento proporcional a la edad¹⁶; estos datos son importantes ya que, en su mayoría, los pacientes que son sometidos a intervención coronaria percutánea son hombres de edad avanzada. De igual manera, para la diabetes *mellitus* tipo 2 se ha establecido una prevalencia del 7.3%; en este estudio, el valor promedio de la frecuencia de hipertensión fue del 62.98%, mientras que para la diabetes *mellitus* fue del 30.93% (Tablas 4-5), cifras muy altas que podrían estar asociadas a la población estudiada, ya que se trata de pacientes, generalmente hombres de edad avanzada, que cursan con otras condiciones, como síndrome metabólico u obesidad. Lo anterior crea un escenario perfecto para el desarrollo de SCA, si bien es necesario considerar que en el informe de estadísticas vitales publicado en 2019 la hipertensión y la diabetes *mellitus* estaban entre las diez primeras causas de muerte en Colombia, con valores del 3.8% y el 3.4%, respectivamente¹⁷.

Estudios previos han demostrado que existe una mayor agregación y una mayor activación plaquetaria en los pacientes diabéticos que en aquellos que no lo son⁷. El mecanismo por el cual la diabetes *mellitus* se asocia con hiperreactividad plaquetaria se explica por múltiples factores, como disfunción endotelial, alteración de la fibrinólisis, aumento de los factores de coagulación y

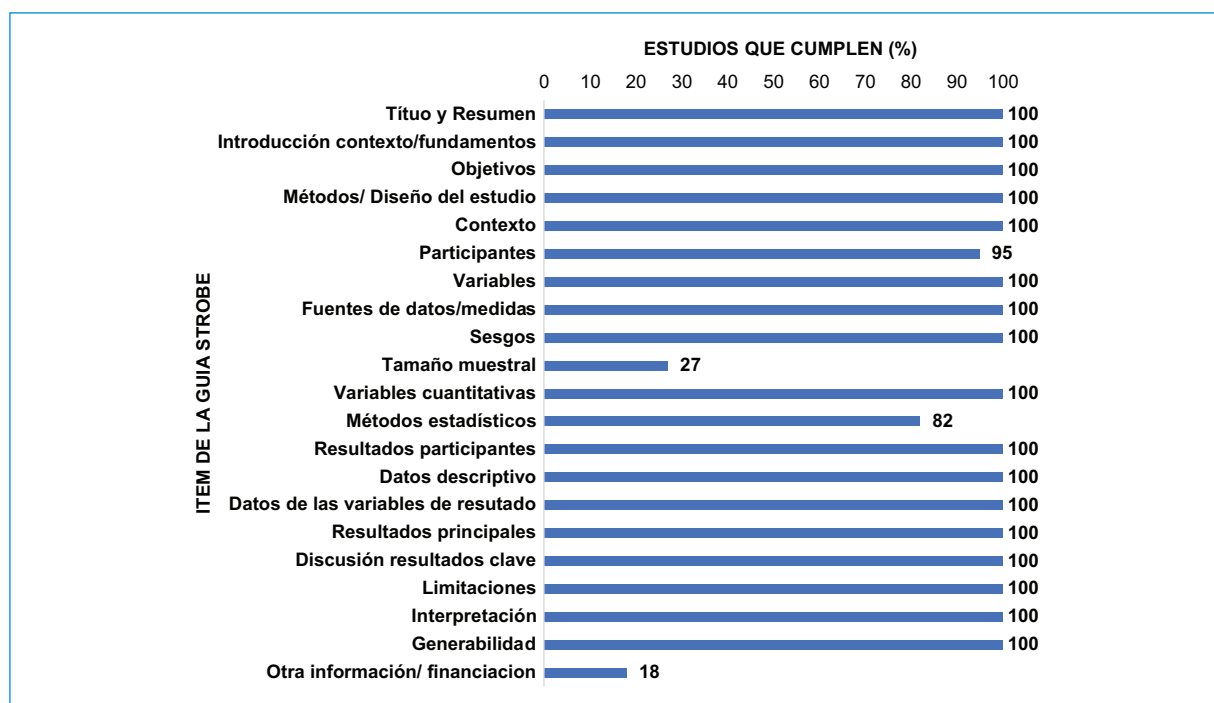


Figura 2. Evaluación de la calidad metodológica acorde con la guía STROBE.

función plaquetaria alterada, que disminuye la respuesta a agentes antiplaquetarios¹⁸; además, se presenta una reducción de la producción de prostaciclina y de óxido nítrico (ON), que son considerados inhibidores. Así mismo, los niveles séricos de fibrinógeno están elevados, disminuyen los niveles de antioxidantes y hay una mayor expresión de moléculas de adhesión dependientes de la activación, como la GpIIb-IIIa y la P-selectina¹⁹. La expresión de superficie mejorada de estas moléculas de adhesión sugiere que las plaquetas también pueden comunicarse con los leucocitos y posiblemente desempeñan un papel en el daño tisular mediado por la inflamación vascular¹⁸. De igual manera, en la diabetes *mellitus* existe una mayor posibilidad de formar placa aterosclerótica²⁰, cuya principal consecuencia es el daño endotelial. En condiciones normales, el endotelio presenta una superficie con propiedades antitrombogénicas, mediadas por su capacidad de producir y liberar sustancias que mantienen el equilibrio entre vasodilatadores, como ON, prostaciclina y bradicinina, así como vasoconstrictores, como prostanoïdes (prostaglandinas y tromboxano), endotelina y angiotensina II, pero cuando el paciente cursa con diabetes *mellitus* se genera un desequilibrio y se exhiben zonas de la pared vascular con predisposición a las lesiones ateroscleróticas por una permeabilidad aumentada, que se ve favorecida por

la hipercolesterolemia plasmática, asociada a su vez con un aumento de transcitosis de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) a través del endotelio vascular. Esto conduce a la acumulación de colesterol LDL en el espacio subendotelial, donde interacciona con proteoglicanos y proteínas que favorecen su modificación, lo que incrementa su aterogenicidad y su retención en la íntima vascular y da lugar a la formación y la progresión de la placa aterosclerótica, ya que dispara un proceso inflamatorio local que promueve las interacciones de células inflamatorias, plaquetas, elementos vasculares y lipoproteínas que regulan la expresión de genes y proteínas directamente involucradas en el proceso de remodelado vascular²¹.

En la hipertensión, el principal mecanismo para la hiperreactividad plaquetaria es la disfunción endotelial, ya que provoca un estrés hemodinámico que puede acarrear cambios en la función y en la estructura del endotelio. La fuerza circunferencial depende de la presión de la sangre en el interior del vaso, del radio de este y del grosor de la pared; por su parte, la fuerza tangencial depende del radio del vaso sanguíneo, de la viscosidad sanguínea y de la velocidad del flujo. A mayor elevación de la presión arterial, mayor es la magnitud de dichas fuerzas y la capacidad de deformar las células. También se da por medio de la alteración de

Tabla 3. Frecuencia de hiperreactividad plaquetaria por estudio en toda la población

Estudio	Antiagregante evaluado	Agregómetro	n	Pacientes con hiperreactividad plaquetaria	Pacientes sin hiperreactividad plaquetaria	Frecuencia de hiperreactividad plaquetaria % (IC95%)
Aradi et al. ²⁹ , 2010	Clopidogrel	LTA	202	85	117	42 (35-49.1)
Salah et al. ³⁰ , 2015	Aspirina	LTA	50	24	26	48 (33.1-62.8)
Sibbing et al. ³¹ , 2009	Clopidogrel	MEA	1608	323	1285	20 (18-22)
Siller-Matula et al. ³² , 2013	Clopidogrel	MEA	403	75	328	18.6 (14.6-22.5)
Siller-Matula et al. ³² , 2013	Aspirina	MEA	394	100	294	25.3 (20.9-29.8)
Wand et al. ³³ , 2018	Aspirina	MEA	364	298	66	81.8 (77.7-85.9)
Gianetti et al. ³⁴ , 2006	Aspirina	PFA 100	175	75	100	42.8 (35.2-50.5)
Gianetti et al. ³⁵ , 2007	Aspirina	PFA 100	256	109	147	37.7 (31.9-43.4)
Chen et al. ³⁶ , 2005	Aspirina	VerifyNow	117	22	95	18.8 (11.3-26.3)
Price et al. ³⁷ , 2008	Clopidogrel	VerifyNow	380	122	258	32.1 (27.3-36.9)
Marcucci et al. ³⁸ , 2009	Clopidogrel	VerifyNow	683	219	464	32 (28.5-35.6)
Mangiacapra et al. ³⁹ , 2010	Clopidogrel	VerifyNow	250	78	172	31.2 (25.2-37.1)
Kim et al. ⁴⁰ , 2010	Clopidogrel	VerifyNow	1058	546	512	51.6 (48.5-54.6)
Mangiacapra et al. ⁴¹ , 2012	Clopidogrel	VerifyNow	732	240	492	19.6 (17.4-21.9)
Ahn et al. ⁴² , 2012	Clopidogrel	VerifyNow	1226	410	816	33.4 (30.7-36.1)
Jin et al. ⁴³ , 2013	Clopidogrel	VerifyNow	181	54	127	29.8 (22.8-36.7)
Park et al. ⁴⁴ , 2013	Clopidogrel	VerifyNow	2424	1498	926	61.8 (59.8-63.7)
Mangiacapra et al. ⁴⁵ , 2014	Clopidogrel	VerifyNow	640	190	450	29.7 (26-33.3)
Capranzano et al. ⁴⁶ , 2016	Clopidogrel	VerifyNow	164	117	47	71.3 (64.1-78.5)
Mangiacapra et al. ⁴⁷ , 2018	Clopidogrel	VerifyNow	500	170	330	34 (29.7-38.2)
Fadhil et al. ⁴⁸ , 2019	Clopidogrel	VerifyNow	115	21	94	18.2 (10.7-25.7)
Lee et al. ⁴⁹ , 2019	Clopidogrel	VerifyNow	814	484	330	59.4 (56-62.8)
Lattuca et al. ⁵⁰ , 2019	Clopidogrel	VerifyNow	1175	419	756	35.6 (32.8-38.4)

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

sustancias como el ON, que se ha observado disminuido en los pacientes hipertensos²², alteración que se ve favorecida por la presencia de placa aterosclerótica. Diversos estudios han demostrado que la hipertensión contribuye al aumento de la adhesión de leucocitos a las células endoteliales, ya que incrementa los niveles plasmáticos de las isoformas solubles de moléculas de adhesión leucocitaria (sICAM 1 y sVCAM 1), lo que sugiere que la hipertensión eleva la adhesión de leucocitos a la superficie endotelial y facilita, así, el comienzo y el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica²³.

Otro dato importante obtenido en este estudio es la heterogeneidad marcada que se observa entre las diferentes frecuencias de hiperreactividad plaquetaria con ambos antiagregantes (Tabla 3). En el caso de la aspirina, fue evaluada en seis artículos con cuatro técnicas de agregometría diferentes. Una situación similar se observa cuando se evalúa el clopidogrel, para lo cual se contó con 17 artículos que utilizaron tres agregómetros diferentes. Llama la atención que cuando se evalúa el mismo agregómetro (VerifyNow), pero con valores de corte diferentes, se observa un cambio que pareciera estar asociado con el valor de corte, pues valores altos

Tabla 4. Frecuencia de hiperreactividad plaquetaria por estudio en los pacientes diabéticos y no diabéticos

Estudio	Frecuencia de diabéticos con hiperreactividad plaquetaria % (IC95%)	Frecuencia de no diabéticos con hiperreactividad plaquetaria % (IC95%)
Aradi et al. ²⁹ , 2010	41 (27.3-54.8)	42.4 (34.1-50.8)
Salah et al. ³⁰ , 2015	44 (22.5-65.4)	52 (30.4-73.5)
Sibbing et al. ³¹ , 2009	23.8 (19.8-27.8)	18.5 (16.2-20.8)
Siller-Matula et al. ³² , 2013	24 (16.2-31.8)	16 (11.5-20.5)
Siller-Matula et al. ³² , 2013	31.7 (23.3-40.2)	22.2 (17-27.4)
Wand et al. ³³ , 2018	78.7 (71.4-86.1)	83.6 (78.6-88.6)
Gianetti et al. ³⁴ , 2006	47.6 (31.3-63.9)	41.3 (32.6-50)
Gianetti et al. ³⁵ , 2007	47.7 (34.7-60.6)	40.8 (33.6-48)
Chen et al. ³⁶ , 2005	21 (6.7-35.3)	17.7 (8.6-26.7)
Price et al. ³⁷ , 2008	46.3 (36.5-56.1)	26.2 (20.8-31.7)
Marcucci et al. ³⁸ , 2009	42.1 (34.6-49.7)	28.5 (24.4-32.5)
Mangiacapra et al. ³⁹ , 2010	39.7 (28.6-50.8)	26.9 (19.9-33.9)
Kim et al. ⁴⁰ , 2010	54.4 (48.6-60.2)	50.4 (46.8-54)
Mangiacapra et al. ⁴¹ , 2012	42.1 (35.3-48.9)	14.8 (12.5-17)
Ahn et al. ⁴² , 2012	33 (28.3-37.8)	33.6 (30.3-36.8)
Jin et al. ⁴³ , 2013	37.7 (22.5-53)	27.2 (19.3-35)
Park et al. ⁴⁴ , 2013	62.9 (59.1-66.7)	61.3 (59-63.6)
Mangiacapra et al. ⁴⁵ , 2014	28.7 (22.3-35)	30.1 (25.7-34.6)
Capranzano et al. ⁴⁶ , 2016	77.4 (61-93.7)	69.9 (61.7-78)
Mangiacapra et al. ⁴⁷ , 2018	40.3 (32.3-48.4)	31.1 (26-36.1)
Fadhil et al. ⁴⁸ , 2019	31.2 (17-45.4)	8.9 (1.3-16.5)
Lee et al. ⁴⁹ , 2019	68.3 (62.4-74.2)	55.3 (51.1-59.5)
Lattuca et al. ⁵⁰ , 2019	42.8 (37.9-47.6)	31.7 (28.3-35)

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

disminuyen la frecuencia y valores bajos la aumentan; es así como esas diferencias tan marcadas en las frecuencias podrían estar asociadas con el tipo de agregómetro utilizado para determinar la hiperreactividad plaquetaria²⁴. Algunos autores han comparado los analizadores entre sí con el fin de determinar cuál es el que mejor refleja los niveles y la farmacocinética del medicamento, y han postulado al VerifyNow como uno de los que logran un equilibrio entre buena correlación y facilidad en el procesamiento²⁵. Muchos concluyen que los sistemas de agregometría no son equiparables entre ellos y que, por tanto, se debe ajustar el valor de corte de acuerdo con la condición estudiada. Por

ejemplo, para el caso de eventos cardiovasculares, como isquemia en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea, en el año 2011 se publicó un metaanálisis en el que se postula el valor de corte para VerifyNow en 230 PRU¹³; posteriormente, otro metaanálisis realizado en 2018 con el mismo tipo de pacientes, pero utilizando tres analizadores diferentes, sugirió un valor de corte para VerifyNow de 235 PRU²⁶.

Finalmente, algunos autores han informado variaciones en cuanto a la respuesta a los antiagregantes, como clopidogrel, de acuerdo con la población analizada. Los estudios demuestran un aumento en el valor de corte de las pruebas de agregometría, principalmente

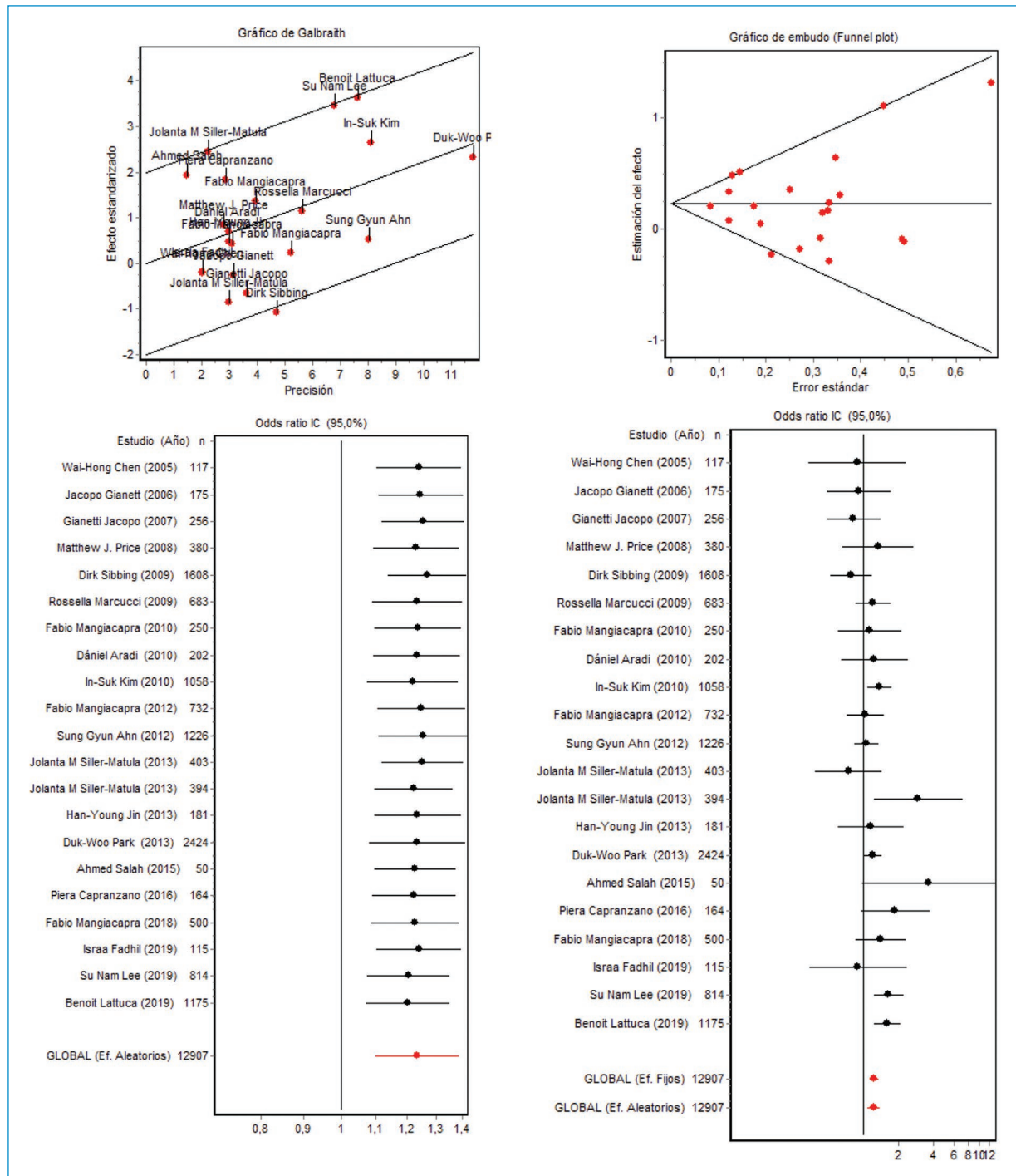


Figura 3. Metaanálisis para la comparación de hiperreactividad plaquetaria en pacientes diabéticos y no diabéticos. ICP: intervención coronaria percutánea.

con VerifyNow en población asiática, ya que no obtenían ninguna asociación con el desarrollo de eventos adversos cuando utilizaban los valores de corte que se establecieron para la población europea (PRU ≥ 240 para clopidogrel y ARU ≥ 550 para aspirina)²⁷. Más tarde, otros estudios establecieron su propio valor de

corte en ≥ 272 PRU amparándose en esa diferencia en cuanto a la respuesta asociada a su población²⁸. Por esta razón, un estudio orientado en población colombiana sería vital y daría una idea más clara sobre la situación y si esta asociación, que ha sido observada en otros lugares del mundo, aplica para nuestro país.

Tabla 5. Frecuencia de hiperreactividad plaquetaria por estudio en los pacientes hipertensos y no hipertensos

Estudio	Frecuencia de hipertensos con hiperreactividad plaquetaria % (IC95%)	Frecuencia de no hipertensos con hiperreactividad plaquetaria % (IC95%)
Aradi et al. ²⁹ , 2010	43.4 (35.2-51.6)	38 (23.5-52.4)
Salah et al. ³⁰ , 2015	57.1 (39.3-74.9)	26.6 (7.7-55.1)
Sibbing et al. ³¹ , 2009	19.7 (17.6-21.8)	23.7 (16.1-31.2)
Siller-Matula et al. ³² , 2013	17.8 (13.6-22.1)	22.5 (11.3-33.7)
Siller-Matula et al. ³² , 2013	27.5 (22.6-32.4)	11.3 (1.8-20.7)
Wand et al. ³³ , 2018	Sin dato	Sin dato
Gianetti et al. ³⁴ , 2006	41.5 (28.7-54.2)	43.6 (33.9-53.3)
Gianetti et al. ³⁵ , 2007	39.5 (28.2-50.7)	44 (36.3-51.6)
Chen et al. ³⁶ , 2005	18.1 (8.9-27.4)	20 (6.3-33.6)
Price et al. ³⁷ , 2008	32.8 (27.6-38)	26.6 (12.6-40.7)
Marcucci et al. ³⁸ , 2009	33.4 (29-37.8)	29.1 (22.9-35.3)
Mangiacapra et al. ³⁹ , 2010	31.9 (24.9-38.8)	29 (16.9-41.1)
Kim et al. ⁴⁰ , 2010	55.5 (51.3-59.8)	47.4 (43-51.8)
Mangiacapra et al. ⁴¹ , 2012	32.9 (29-36.9)	8 (5.8-10.1)
Ahn et al. ⁴² , 2012	34 (30.5-37.4)	32.5 (28.2-36.8)
Jin et al. ⁴³ , 2013	31.8 (20.1-43.6)	28.5 (19.7-37.3)
Park et al. ⁴⁴ , 2013	63.7 (61.1-66.2)	59 (55.9-62.1)
Mangiacapra et al. ⁴⁵ , 2014	Sin dato	Sin dato
Capranzano et al. ⁴⁶ , 2016	76.8 (67.8-85.8)	63.7 (51.7-75.8)
Mangiacapra et al. ⁴⁷ , 2018	35.3 (30.6-40.1)	27.9 (18.2-37.6)
Fadhil et al. ⁴⁸ , 2019	17.6 (7.8-27.4)	19.1 (6.8-31.4)
Lee et al. ⁴⁹ , 2019	64 (59.7-68.3)	51.8 (46-57.5)

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Conclusiones

La diabetes *mellitus* y la hipertensión forman parte de la comorbilidad común en los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea y están asociadas con el desarrollo de hiperreactividad plaquetaria. El principal objetivo de la terapia utilizada después de la intervención coronaria percutánea es evitar el desarrollo de eventos adversos, como la isquemia, a largo plazo. Estudios como este permiten, además, identificar enfermedades de base asociadas a hiperreactividad plaquetaria y, por ende, a peor pronóstico, y ofrecen un enfoque más claro al plantear estudios clínicos futuros que puedan ayudar a evitar estas condiciones; incluso, se han propuesto algoritmos

diagnósticos basados en pruebas de agregometría que toman cada vez mayor fuerza, ya que permitirían evaluar los casos en los que se requiere ajustar el tratamiento, todo esto en el marco de la terapia personalizada. Finalmente, se resalta la necesidad de realizar este tipo de estudios en nuestra población para poder determinar realmente cuál es la asociación y el verdadero comportamiento de la hiperreactividad plaquetaria en Colombia.

Financiamiento

Para la realización de este trabajo no se recibió ningún tipo de financiamiento por parte de alguna entidad pública o privada.

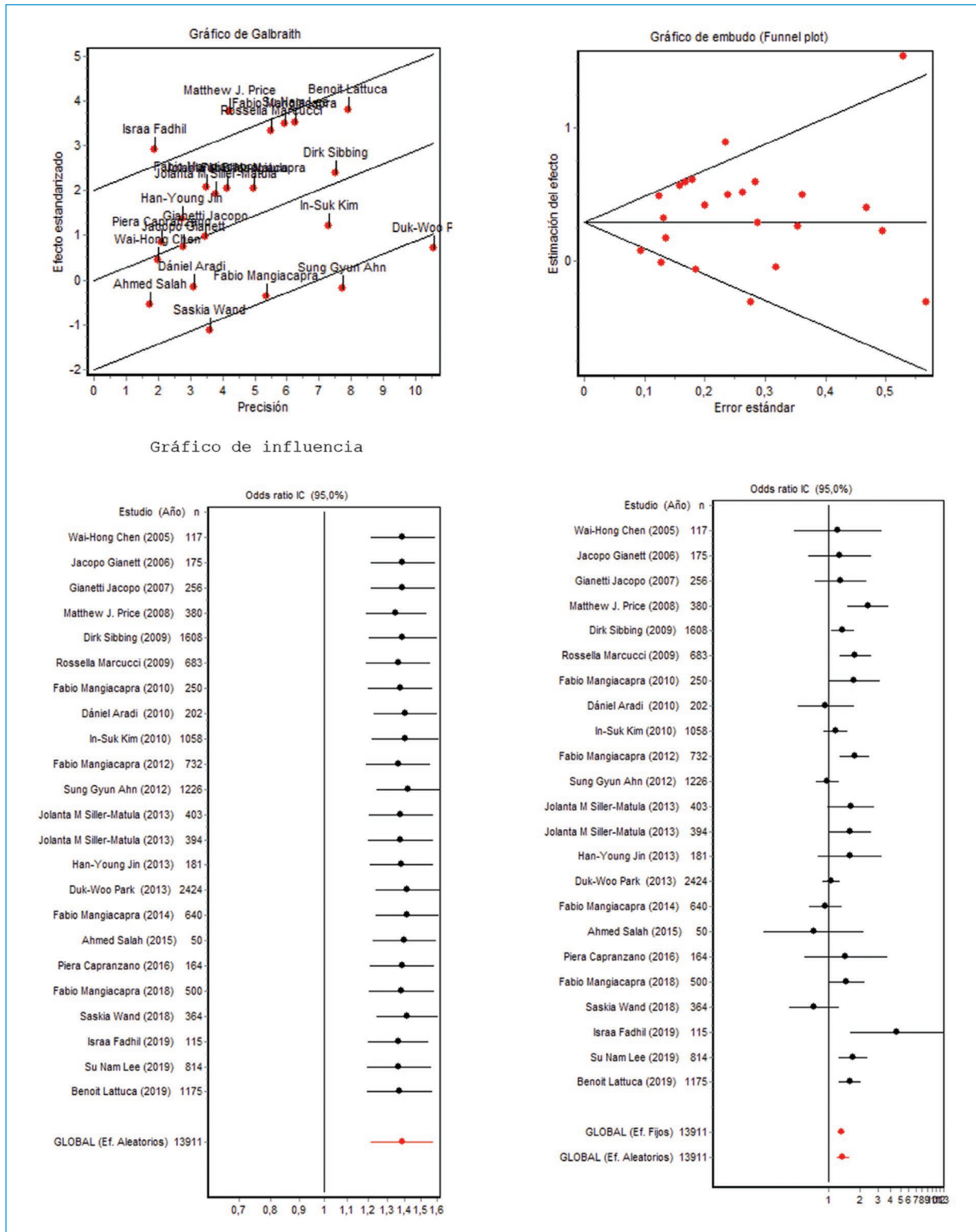


Figura 4. Metaanálisis para la comparación de hiperreactividad plaquetaria en pacientes hipertensos y no hipertensos.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener conflicto de intereses para la publicación de este manuscrito.

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

- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124(23):e574-651.
- Kim J, Becker RC. Aspirin dosing frequency in the primary and secondary prevention of cardiovascular events. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(3):493-504.
- Ayala AEG. El paciente en tratamiento con antiagregantes plaquetarios. *Farmacia Profesional*. 2007;21(11):36-42.
- Canivano Petrenas L, García Yubero C. Resistance to aspirin: prevalence, mechanisms of action and association with thromboembolic events. A narrative review. *Farm Hosp*. 2010;34(1):32-43.
- Guthrie RA, Guthrie DW. Pathophysiology of diabetes mellitus. *Crit Care Nurs Q*. 2004;27(2):113-25.
- Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-57.
- Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Ramírez C, Sabaté M, Jiménez-Quevedo P, et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes*. 2005;54(8):2430-5.
- Redfors B, Chen S, Ben-Yehuda O, Huang X, Witzenschied B, Weisz G, et al. Association between hypertension, platelet reactivity, and the risk of adverse events after percutaneous coronary intervention (from the ADAPT-DES Study). *Am J Cardiol*. 2019;124(9):1380-8.
- Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*. 2011;305(11):1097-105.
- Wang D, Yang XH, Zhang JD, Li RB, Jia M, Cui XR. Compared efficacy of clopidogrel and ticagrelor in treating acute coronary syndrome: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):217.
- Ticona JPA, Gutiérrez MBA, Rivas DRZ, Torres NMC. Entendiendo la odds ratio. *Scientifica*. 2017;15(1):27-30.
- Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6):961-5.
- Brar SS, Ten Berg J, Marcucci R, Price MJ, Valgimigli M, Kim HS, et al. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. A collaborative meta-analysis of individual participant data. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(19):1945-54.
- Addonizio V. Función plaquetaria en bypass cardiopulmonar y órganos artificiales. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1990;4(1):145-55.
- Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para Síndrome Coronario Agudo. Guía completa. Tercera edición. Guía no. 17. Bogotá D.C.: El Ministerio; 2017 [consultada 2020]. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_500/GPC_s_coronario/GPC_SCA_Completa2aEd.pdf.
- Zurique-Sánchez MS. Prevalencia de hipertensión arterial en Colombia. Revisión sistemática y metaanálisis. *Acta Med Colomb*. 2019;44(4):20-33.
- Ministerio de Salud y Protección Social. Análisis de Situación de Salud (ASIS) Colombia, 2019. 2019 [consultada 5 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/asis-2019-colombia.pdf>.
- Colwell JA, Nesto RW. The platelet in diabetes mellitus: focus on prevention of ischemic events. *Diabetes Care*. 2003;26(7):2181-8.
- Pretorius L, Thomson GJA, Adams RCM, Nell TA, Laubscher WA, Pretorius E. Platelet activity and hypercoagulation in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):141.
- Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The diabetes mellitus-atherosclerosis connection: the role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1835.
- Badimón L, Vilahur G, Padro T. Lipoproteins, platelets and atherothrombosis. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(10):1161-78.
- Hermann M, Flammer A, Luscher TF. Nitric oxide in hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006;8(12 Suppl 4):17-29.
- Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A. Cyclooxygenase inhibition restores nitric oxide activity in essential hypertension. *Hypertension*. 1997;29(1 Pt 2):274-9.
- Madsen EH, Saw J, Kristensen SR, Schmidt EB, Pittendreich C, Maurer-Spurej E. Long-term aspirin and clopidogrel response evaluated by light transmission aggregometry, VerifyNow, and thrombelastography in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin Chem*. 2010;56(5):839-47.
- Good RI, McGarrry A, James TE, Miller H, McConnachie A, Goodall AH, et al. Dual antiplatelet response during PCI: VerifyNow P2Y12 predicts myocardial necrosis and thromboxane B2 generation confirms wide variation in aspirin response. *Thromb Res*. 2015;135(6):1140-6.
- Wang Z, Xie Q, Xiang Q, Gong Y, Jiang J, Cui Y. Predictive value of methods measuring platelet activation for ischemic events in patients receiving clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *Curr Pharm Des*. 2018;24(44):5313-33.
- Yu LH, Kim MH, Zhang HZ, Park JS, Park TH, Kim YD, et al. Impact of platelet function test on platelet responsiveness and clinical outcome after coronary stent implantation: platelet responsiveness and clinical outcome. *Korean Circ J*. 2012;42(6):382-9.
- Nishikawa M, Takeda Y, Isomura N, Tanigawa T, Nanasato M, Tsukahara K, et al. Association between high platelet reactivity following dual antiplatelet therapy and ischemic events in Japanese patients with coronary artery disease undergoing stent implantation. *J Atheroscler Thromb*. 2020;27(1):13-24.
- Aradi D, Vorobcsuk A, Lenkey Z, Horvath IG, Komocsi A. Low platelet disaggregation predicts poor response to 150 mg clopidogrel in patients with elevated platelet reactivity. *Platelets*. 2010;21(1):1-10.
- Salah A, Amr El-Hadidy. Aspirin resistance: prevalence and clinical outcome in Egypt. *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine*. 2015;3(1):23-7.
- Sibbing D, Morath T, Braun S, Stegheer J, Mehili J, Vogt W, et al. Clopidogrel response status assessed with multiplate point-of-care analysis and the incidence and timing of stent thrombosis over six months following coronary stenting. *Thromb Haemost*. 2010;103(1):151-9.
- Siller-Matula JM, Delle-Karth G, Christ G, Neunteufl T, Maurer G, Huber K, et al. Dual non-responsiveness to antiplatelet treatment is a stronger predictor of cardiac adverse events than isolated non-responsiveness to clopidogrel or aspirin. *Int J Cardiol*. 2013;167(2):430-5.
- Wand S, Adam EH, Wetz AJ, Meybohm P, Kunze-Szikszay N, Zacharowski K, et al. The prevalence and clinical relevance of ASA nonresponse after cardiac surgery: a prospective bicentric study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(1):179-85.
- Gianetti J, Parri MS, Sbrana S, Paoli F, Maffei S, Paradossi U, et al. Platelet activation predicts recurrent ischemic events after percutaneous coronary angioplasty: a 6 months prospective study. *Thromb Res*. 2006;118(4):487-93.
- Gianetti J, Volpi E, Sbrana S, Mariani M, Berti S, Andreassi MG, et al. Identification of platelet hyper-reactivity measured with a portable device immediately after percutaneous coronary intervention predicts in stent thrombosis. *Thromb Res*. 2007;121(3):407-12.
- Chen WH, Lee PY, Ng W, Kwok JY, Cheng X, Lee SW, et al. Relation of aspirin resistance to coronary flow reserve in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2005;96(6):760-3.
- Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, Valencia R, Stinis CT, Levisay JP, et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J*. 2008;29(8):992-1000.
- Marcucci R, Gori AM, Panicia R, Giusti B, Valente S, Giglioli C, et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. *Circulation*. 2009;119(2):237-42.
- Mangiaccapra F, Barbato E, Patti G, Gatto L, Vizzi V, Ricottini E, et al. Point-of-care assessment of platelet reactivity after clopidogrel to predict myonecrosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(3):318-23.
- Kim IS, Jeong YH, Kang MK, Koh JS, Park Y, Hwang SJ, et al. Correlation of high post-treatment platelet reactivity assessed by light transmission aggregometry and the VerifyNow P2Y12 assay. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;30(4):486-95.
- Mangiaccapra F, Patti G, Barbato E, Peace AJ, Ricottini E, Vizzi V, et al. A therapeutic window for platelet reactivity for patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-PROVE (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Platelet Reactivity for Outcome Validation Effort) study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(3):281-9.
- Ahn SG, Lee SH, Yoon JH, Kim WT, Lee JW, Youn YJ, et al. Different prognostic significance of high on-treatment platelet reactivity as assessed by the VerifyNow P2Y12 assay after coronary stenting in patients with and without acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(3):259-67.

43. Jin HY, Yang TH, Kim DI, Chung SR, Seo JS, Jang JS, et al. High post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay predicts long-term clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary coronary stenting. *J Cardiol*. 2013;167(5):1877-81.
44. Park DW, Ahn JM, Song HG, Lee JY, Kim WJ, Kang SJ, et al. Differential prognostic impact of high on-treatment platelet reactivity among patients with acute coronary syndromes versus stable coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2013;165(1):34-42 e1.
45. Mangiacapra F, Peace A, Barbato E, Patti G, Gatto L, Ricottini E, et al. Thresholds for platelet reactivity to predict clinical events after coronary intervention are different in patients with and without diabetes mellitus. *Platelets*. 2014;25(5):348-56.
46. Capranzano P, Capodanno D, Bucciarelli-Ducci C, Gargiulo G, Tamburino C, Francaviglia B, et al. Impact of residual platelet reactivity on reperfusion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5(5):475-86.
47. Mangiacapra F, Colaïori I, Ricottini E, Creta A, Di Gioia G, Cavallari I, et al. Impact of platelet reactivity on 5-year clinical outcomes following percutaneous coronary intervention: a landmark analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;45(4):496-503.
48. Yaseen IF, Farhan HA, Abbas HM. Clopidogrel non-responsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention using the VerifyNow test: frequency and predictors. *Eur J Hosp Pharm*. 2019;26(2):113-6.
49. Lee SN, Moon D, Sung MK, Moon KW, Yoo KD. Impact of platelet reactivity on long-term prognosis in Korean patients receiving percutaneous coronary intervention. *Platelets*. 2019;30(8):1030-5.
50. Lattuca B, Silvain J, Yan Y, Pouillot C, Cuisset T, Cayla G, et al. Reasons for the failure of platelet function testing to adjust antiplatelet therapy: pharmacodynamic insights from the ARCTIC study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12(11):e007749.

Mecanismos moleculares implicados en la etiopatogenia de la aterosclerosis coronaria asociada a la infección por *Porphyromonas gingivalis*

*Molecular mechanisms involved in the ethiopathogenesis of coronary atherosclerosis associated with infection by *Porphyromonas gingivalis**

Ludys Madero-Olivero^{1,2}, Estefanie Osorio-Llanes², Evelyn Mendoza-Torres^{1,2*} y Franklin Torres-Jiménez^{1,2}

¹Facultad de Ciencias de la Salud, Programa de Medicina, Universidad Libre; ²Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Libre. Barranquilla, Colombia

Resumen

La aterosclerosis es una arteriopatía inflamatoria, crónica y progresiva que genera disfunción del endotelio vascular, estenosis y obstrucción de los vasos sanguíneos. Lidera las estadísticas relacionadas con enfermedades circulatorias y es la principal causa de cardiopatía isquémica. En el mundo representa la principal causa de muerte en la población general. Actualmente, las infecciones representan uno de los principales factores de riesgo emergentes asociados con la aterosclerosis. Varios estudios recientes han demostrado que la enfermedad periodontal está asociada a enfermedades cardiovasculares, que tienen como base la aterosclerosis; por tanto, la relación entre *Porphyromonas gingivalis* y aterosclerosis coronaria es un terreno activo de investigación en el ámbito global. El lipopolisacárido de la membrana externa y las gingipainas de *Porphyromonas gingivalis* están vinculadas a los procesos inflamatorios que ocurren durante el proceso aterogénico. Por consiguiente, la infección periodontal producida por este microorganismo podría desencadenar mecanismos moleculares proinflamatorios involucrados en la etiopatogenia de la aterosclerosis coronaria. Esta revisión tiene como objetivo detallar, de manera minuciosa y precisa, los mecanismos celulares y moleculares implicados en la cardiopatía isquémica por ateromatosis coronaria asociada a la infección por *Porphyromonas gingivalis*.

Palabras clave: Aterosclerosis. *Porphyromonas gingivalis*. Inflamación. Periodontitis. Molecular.

Abstract

Atherosclerosis is an inflammatory, chronic and progressive arteriopathy that generates vascular endothelial dysfunction with stenosis and obstruction of blood vessels. It is the main cause of circulatory diseases, especially ischemic heart disease. This pathology leads the statistics related to circulatory diseases and is the main cause of ischemic heart disease. Worldwide, atherosclerosis represents the leading cause of death in the general population. Currently, infections represent one of the main emerging risk factors associated with atherosclerosis, several recent studies have shown that periodontal disease is associated with cardiovascular diseases, based on atherosclerosis. The association between *Porphyromonas gingivalis* and

Correspondencia:

*Evelyn Mendoza-Torres

E-mail: evelyn.mendozat@unilibre.edu.co

Fecha de recepción: 20-11-2020

Fecha de aceptación: 15-06-2021

DOI: 10.24875/RCCAR.M22000147

Disponible en internet: 19-05-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(2):199-208

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/>).

coronary atherosclerosis is an active field of research at a global level. The outer membrane of lipopolysaccharide and the gingipains of *Porphyromonas gingivalis* are linked to the inflammatory processes that occur during the atherogenic process. Consequently, the periodontal infection caused by *Porphyromonas gingivalis* could be triggering proinflammatory molecular mechanisms involved in the etiopathogenesis of coronary atherosclerosis. This review aims to detail in a meticulous and precise way the cellular and molecular mechanisms involved in ischemic heart disease due to coronary atheromatosis associated with *Porphyromonas gingivalis* infection.

Keywords: Atherosclerosis. *Porphyromonas gingivalis*. Inflammation. Periodontitis. Molecular.

Introducción

La aterosclerosis es una enfermedad vascular crónica e inflamatoria, que conduce a disfunción endotelial, estenosis y oclusión de la luz del vaso sanguíneo afectado¹. Es considerada como el principal mecanismo patogénico de la cardiopatía isquémica, una de las principales causas de mortalidad en el mundo². De los 56,4 millones de muertes registradas en 2016, se calcula que 18,2 millones (32.26%) se atribuyeron a enfermedad cardiovascular (ECV), y de estos, 9,4 millones (51.6%), corresponden a cardiopatía isquémica³.

En Colombia, según resultados reportados por el Ministerio de Salud y Protección Social, las enfermedades del sistema circulatorio fueron la principal causa de muerte en hombres y mujeres entre los años 2005 a 2017. Entre estas sobresalió la miocardiopatía isquémica, responsable del 53.30% (38.618) de las muertes del grupo, con tasas ajustadas de mortalidad que oscilan entre 78,89 y 80,07 muertes por cada 100.000 habitantes⁴.

En el Distrito de Barranquilla, las causas de mortalidad que tienen mayor peso en el sistema sanitario son las enfermedades del sistema circulatorio, cuya tasa llegó a ser de 183,7 en el año 2005 y de 192 por cada 100.000 habitantes en el año 2017; con incremento del 4,3% en ese periodo. La cardiopatía isquémica es la principal causa de mortalidad por enfermedades del sistema circulatorio en dicho distrito. En hombres, las enfermedades del sistema circulatorio tuvieron una tasa de mortalidad de 220,4/100.000 habitantes en el año 2005 y de 237,4/100.000 habitantes en el 2017, con una tendencia al incremento en el periodo analizado. En mujeres también se evidenció el mismo patrón epidemiológico, con una tasa de 154,9/100.000 habitantes en el año 2005 y 159,4/100.000 habitantes en el 2017, y una tendencia al ascenso en los próximos años⁵.

Con base en la heterogeneidad de la enfermedad en cuestión, en la que aproximadamente el 50% de los casos carece de factores de riesgo clásicos o tradicionales⁶, cobra importancia el papel que desempeñan los factores de riesgo emergentes, como infección e

inflamación, en la génesis y patogenia de las vasculopatías coronarias asociadas a la aterosclerosis. En este artículo se detallará la relación existente entre la infección por *Porphyromonas gingivalis* y la enfermedad inflamatoria aterosclerótica, ambas variables consideradas como problemas prioritarios en salud pública⁷. La potencial relación causal entre la enfermedad periodontal y la aterosclerosis, ha suscitado la elaboración de esta revisión panorámica con el objetivo de describir los mecanismos celulares y moleculares implicados en la etiopatogenia de la aterosclerosis coronaria asociada a la infección por *Porphyromonas gingivalis*.

Enfermedad coronaria aterosclerótica

La disfunción endotelial y la acumulación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) dentro de la pared arterial, son eventos claves en el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis^{8,9}. El principal mecanismo patogénico que subyace a la génesis y al desarrollo de enfermedades del sistema circulatorio es la aterosclerosis, la cual es considerada como un proceso patológico complejo y progresivo de la pared arterial (endotelio vascular) que afecta especialmente a las arterias coronarias, cerebrales y periféricas¹⁰. Las lesiones vasculares ateroscleróticas son el resultado de complejas interacciones entre células inflamatorias, plaquetas, elementos vasculares y lipoproteínas que regulan la expresión de genes y proteínas directamente involucradas en el proceso de remodelado vascular, lo cual conlleva estenosis y oclusión de la luz del vaso afectado, y, por tanto, genera hipoxia y necrosis isquémica en órganos vitales, como corazón y cerebro¹¹.

La respuesta inflamatoria se presenta durante todo el proceso aterogénico y está íntimamente ligada a la progresión y rotura de la placa aterosclerótica “placa inestable o vulnerable”. La erosión o rotura de la placa trae como consecuencia la formación de un trombo intravascular “aterotrombosis”, lo cual genera isquemia e hipoxia en los tejidos circundantes. Si la irrigación no se reestablece o la oclusión vascular no se corrige, rápidamente este evento causa necrosis tisular, la cual

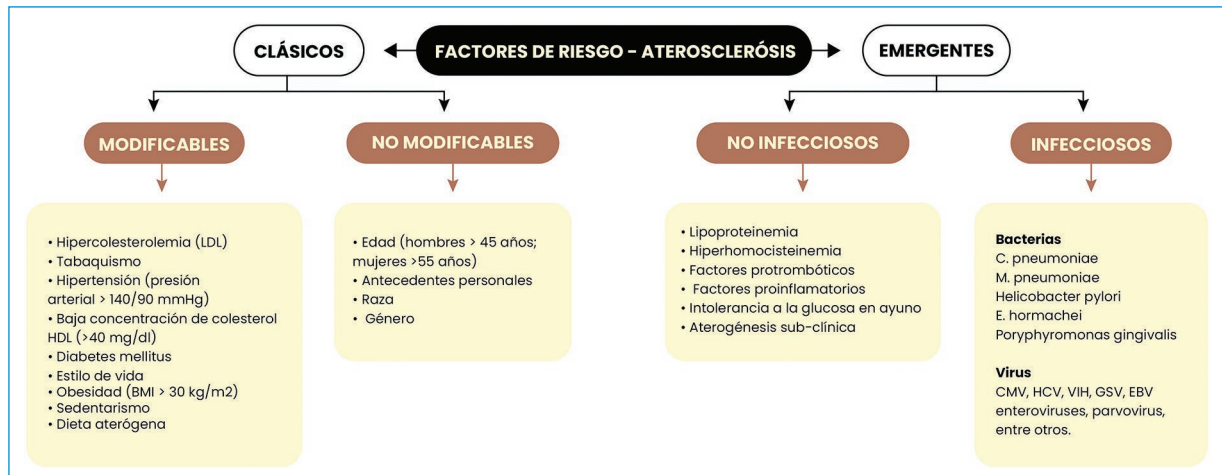


Figura 1. Factores de riesgo de aterosclerosis.

es la base de las complicaciones asociadas a vasculopatías isquémicas en órganos vitales, como corazón, cerebro, riñón y tejido periférico en general¹².

Factores de riesgo en enfermedad coronaria aterosclerótica

Existen factores de riesgo que participan en el origen y desarrollo de la aterosclerosis. En la actualidad se habla de dos tipos: clásicos, también llamados tradicionales, que a su vez se subdividen en modificables y no modificables; y los no clásicos (no tradicionales) que en el argot epidemiológico reciente se conocen como “emergentes” y sobre los cuales existe la mayor parte de las investigaciones básico-clínicas actuales^{13,14}. En la *figura 1* se describen los factores de riesgo más relevantes implicados en la génesis de la aterosclerosis.

Factores de riesgo emergentes

En los años recientes han aparecido factores de riesgo emergentes de tipo infeccioso con capacidad para generar una respuesta inflamatoria crónica en el endotelio vascular. Por tanto, favorecen la aterogénesis y su consecuente disfunción endotelial y daño vascular. Entre estos factores se destacan las infecciones por *Chlamydia pneumoniae*, *Porphyromonas gingivalis*, *Citomegalovirus*, *Herpesvirus 1*, *Herpesvirus 2*, *Helicobacter pylori*, entre otros¹⁵.

Actualmente, se han intentado esbozar probables mecanismos fisiopatológicos entre aterosclerosis y otros tipos de infecciones; por ejemplo, se ha probado que la

carga viral induce la secreción de compuestos protrombóticos como el factor tisular y la trombina¹⁶. Además, las endotoxinas bacterianas, en especial los LPS, estimulan la isoforma inducible de la óxido nítrico sintetasa (iNOS)¹⁷. Esta carga antigénica facilita la inducción de estímulos de proliferación celular, como es el caso del citomegalovirus (CMV), el cual interactúa con la proteína p53 e interfiere con el ciclo celular normal y facilita la proliferación desregulada de los miocitos¹⁸.

Son varias las hipótesis que se han formulado para explicar los posibles mecanismos existentes entre la infección por *Helicobacter pylori* y la aterosclerosis. Al parecer, la infección gastrointestinal crónica produce síndrome de malabsorción y déficit de vitaminas B6 y B12, factores esenciales para la conversión de homocisteína en metionina. Por consiguiente, el rol del patógeno sería indirecto, vinculado con una hiperconcentración de homocisteína (hiperhomocisteinemia), el cual ha sido considerado como un factor de riesgo emergente, al igual que las infecciones y la respuesta inflamatoria¹⁹.

Estos agentes se han propuesto como inductores o potenciadores de la aterogénesis ya que han sido identificados en lesiones ateromatosas de arterias coronarias. *Porphyromonas gingivalis* ha sido una de las más investigadas en relación con la aterosclerosis^{20,21}.

Infección por *Porphyromonas gingivalis* como factor emergente de enfermedad coronaria aterosclerótica

El género *Porphyromonas* corresponde a un grupo de bacterias de morfología cocobacilar; miden de

Tabla 1. Hallazgo de *Porphyromonas gingivalis* en placas ateroscleróticas

Referencia	Población estudiada	Número de casos de periodontitis/enfermedad aterosclerótica	Evidencia de <i>Porphyromonas gingivalis</i> en placas ateroscleróticas	Significancia estadística
Altayeb, et al. 2018 ²⁴	19 pacientes con aterosclerosis en coronarias y carótidas.	10/19	11/19 (57.9%)	p < 0.05
Atarbashi-Moghadam, et al. 2018 ²⁵	23 pacientes con aterosclerosis en coronarias y periodontitis.	23/23	3/23 (13.05%)	p = 0.016
Szulc, et al. 2015 ²⁶	91 pacientes con aterosclerosis en coronarias y carótidas.	91/91	21/91 (23%)	N/A
López-Ilisástigui, et al. 2016 ²⁷	85 pacientes con aterosclerosis 85 pacientes controles.	85/85	61/85 (71.8%)	p = 0.003
Serra, et al. 2014 ²⁸	18 pacientes con aterosclerosis coronaria.	18/18	12/18 (67%)	p < 0.05

0.5-0.8 μm x 1-3.5 μm . Forma parte de la microbiota correspondiente a la cavidad oral y la orofaringe. Desde el punto de vista estructural, posee fimbrias, es inmóvil (carece de flagelos), no presenta esporas, algunas cepas son capsuladas (assacharolítica), su nutrición depende de pequeños péptidos y aminoácidos y requiere de hemina como fuente de hierro²².

La enfermedad periodontal ha sido considerada tradicionalmente como una patología inflamatoria, crónica, de origen multifactorial, que tiene como factor etiológico primario una biopelícula de génesis bacteriana altamente organizada en un nicho ecológico favorable para su crecimiento y desarrollo; la cual con el concurso de factores adicionales de origen local y sistémico, ocasionan la contaminación y destrucción de los tejidos de soporte del diente (epitelios, tejido conectivo, ligamento periodontal, hueso alveolar, cemento radicular). Sus principales manifestaciones clínicas incluyen sangrado, movilidad dental, recesión gingival, formación de bolsa periodontal, disfunción masticatoria y pérdida del diente²³.

Estudios recientes han demostrado que la enfermedad periodontal está asociada con las enfermedades cardiovasculares, mediante el hallazgo directo de *Porphyromonas gingivalis* en las placas aterogénicas. Sin embargo, aún falta mayor evidencia que avale la relación causal (Tabla 1)²⁴⁻²⁸.

La evidencia científica propone dos mecanismos involucrados desde el punto de vista molecular: uno directo, en el que intervienen toxinas y biomoléculas sintetizadas por la bacteria, en el que se destaca el

papel del LPS de la membrana externa y otros factores de virulencia, como las “gingipaínas”, en los procesos inflamatorios que subyacen al origen y desarrollo de la aterosclerosis asociada a las Infecciones por *Porphyromonas gingivalis*, y un mecanismo indirecto, asociado principalmente a la respuesta inmunológica desencadenada durante la infección (Tabla 2)²⁹⁻⁴⁴.

Efecto aterogénico del LPS de la membrana externa de *Porphyromonas gingivalis*

El LPS está compuesto por una región lipídica y una glicosídica con funciones separadas y sinérgicas, o ambas, lo que hace de esta molécula uno de los factores de virulencia más relevantes en el proceso aterosclerótico³⁰.

Cuando el LPS es liberado de la membrana externa de la bacteria, como consecuencia de la multiplicación o lisis, entra en contacto con varias proteínas del hospedero, entre ellas la proteína de unión al lipopolisacárido (LBP). El complejo LPS/LBP se une a un receptor trimérico, conformado por CD14, TLR4 y MD2 (factor mielóide de diferenciación 2) ubicado sobre la membrana de células endoteliales, monocitos y macrófagos, lo cual desencadena procesos de activación celular a través de una ruta de señalización canónica dependiente de MyD88 (proteína de diferenciación mielóide 88), que se une intracelularmente con una IRAK (cinasa asociada al receptor de la interleucina 1 (IL)-1). Esto induce a la activación del TRAF-6 (factor

Tabla 2. Evidencia de los mecanismos moleculares en la etiopatogenia de aterosclerosis asociada a *Porphyromonas gingivalis*

Referencia	Mecanismos moleculares: <i>Porphyromonas gingivalis</i> y aterosclerosis	Evidencia
Xu, et al. 2020 ³⁰	LPS	Estructura del LPS de la membrana externa de <i>Porphyromonas gingivalis</i> .
Jia, et al. 2019 ³¹	LPS	Vínculo del complejo LPS de <i>Porphyromonas gingivalis</i> /proteína de unión al lipopolisacárido (LPS/LBP) y el receptor trimérico conformado por CD14, TLR4, MD2
Nativel, et al. 2017 ³²	LPS	LPS de <i>Porphyromonas gingivalis</i> , media la señalización proinflamatoria de manera exclusiva a través de TLR4.
Bin, et al. 2013 ³³	LPS	Los resultados indicaron que NF- κ B era esencial para la expresión de VCAM1 en HAEC inducida por el LPS de <i>P. gingivalis</i> , proceso que es fundamental en la iniciación de la aterosclerosis.
Glurich, et al. 2019 ³⁴	LPS	La infección persistente y localizada sobre el periodonto influye sobre los niveles basales y sistémicos de mediadores proinflamatorios.
Lin, et al. 2014 ³⁵	LPS	Efecto de microcantidades de LPS sobre la respuesta inmune inflamatoria y el desarrollo de aterosclerosis.
Gualtero, et al. 2019 ³⁶	LPS	Evaluación de la transcripción de 3 genes, la secreción de citocinas y 2 prostanoïdes y la adhesión de monocitos a cultivos 2D y 3D de HCAEC.
Fen Liu, et al. 2014 ³⁷	LPS	Cambios en la expresión de los genes del metabolismo de lípidos en macrófagos.
Bugueno, et al. 2016 ³⁸	LPS	Aumento en la expresión de genes proapoptóticos, incluidas las caspasas-1, 3, 9 y Bax-1 y disminución en la expresión de anti-apoptóticos Bcl-2.
Lönn, et al. 2018 ³⁹	GINGIPAINAS	Oxidación de LDL (niveles de citocinas proinflamatorias).
Turunen, et al. 2015 ⁴⁰	GINGIPAINAS	LDL modificadas con malondialdehído (MDA-LDL) y niveles de IgM (mimetismo molecular).
Kyrklund, et al. 2018 ⁴¹	GINGIPAINAS	Niveles de anticuerpos IgM de unión a lipoproteínas de baja densidad oxidada (OxLDL) con malondialdehído-acetaldehído inducido por las gingipainas.
Cao, et al. 2015 ⁴²	GINGIPAINAS	Cambios fenotípicos y proliferación de células de músculo liso aórtico de ratas.
Zhang, et al. 2016 ⁴³	GINGIPAINAS	Cambios en la expresión de un número mayor de genes en células de músculo liso aórtico humano.
Bengtsson, et al. 2016 ⁴⁴	GINGIPAINAS	Modificación de la expresión de los genes a través de la alteración del equilibrio entre dos proteínas implicadas en la inflamación. Disminución de la expresión génica de la Ang-1 e incremento en la expresión de Ang-2.

6 asociado al receptor del factor de necrosis tumoral), que da lugar a que el NF- κ B (factor de transcripción nuclear kappa B) se transloque al núcleo celular para iniciar la transcripción y posterior traducción de citocinas proinflamatorias²⁹ (Fig. 2).

Nativel, et al.³², en estudios estructurales y funcionales del lípido A sintético del LPS de *Porphyromonas gingivalis*, revelaron que puede activar las células a través del receptor TLR4 y no del receptor TLR2. La actividad de TLR2 activado por el LPS de *Porphyromonas gingivalis* podría atribuirse a una lipoproteína contaminante. En consecuencia, la interacción del LPS de *Porphyromonas gingivalis* con TLR2 o TLR4 sigue

generando una controversia basada en el método de purificación de LPS de bacterias. Cuando se utilizó el extracto de LPS ultrapurificado activó sólo la vía del TLR4 y el uso del extracto estándar de LPS activó a los TLR2. Esto puede indicar que el LPS de *Porphyromonas gingivalis* media la señalización proinflamatoria exclusivamente a través de TLR4, mientras que la vía dependiente de TLR2 estaba relacionada con la presencia de contaminantes en la preparación de LPS³². En el mismo estudio, los investigadores demostraron la escasa liberación de citocinas en macrófagos murinos, lo cual podría estar relacionado con el débil reconocimiento de MD2 al lípido A penta-acilado de

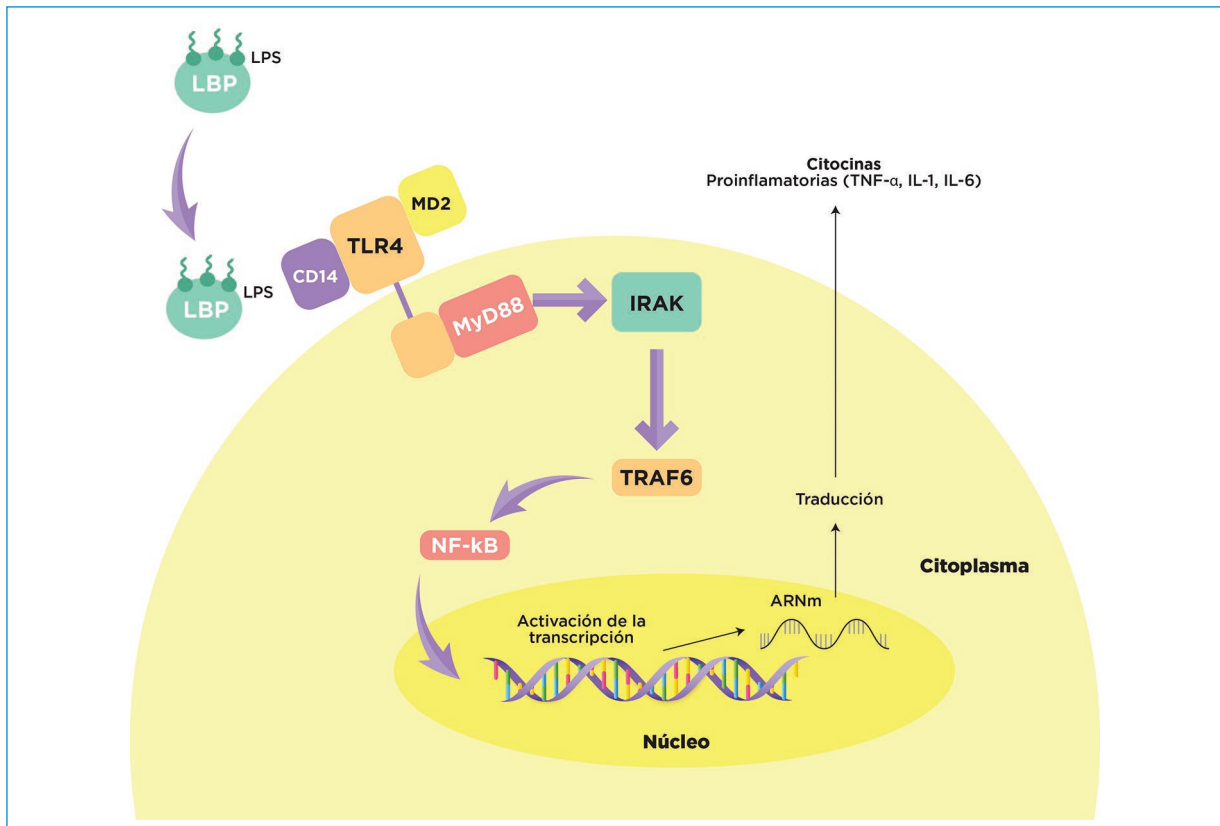


Figura 2. LPS de *Porphyromonas gingivalis* y su vinculación con la aterosclerosis. Procesos de señalización celular orquestada por la unión entre los LPS + el receptor trimérico TLR4/MD2/CD1. CD14 Clúster de diferenciación 14; IRAK: Cinasa asociada al receptor de la interleucina 1; LBP: proteína de unión a LPS; LDL Lipoproteína de baja densidad; IL: Interleucina; LPS: Lipopolisacárido; MD2 Factor de diferenciación mieloide tipo 2; MyD88: Proteína de diferenciación mieloide 88; NF-κB: Factor de transcripción nuclear kappa B; TLR4: Receptor tipo toll 4; TNF-α: Factor de Necrosis Tumoral α; TRAF-6: Factor 6 asociado al receptor del factor de necrosis tumoral.

Porphyromonas gingivalis. En células endoteliales humanas, el lípido A penta-acilado es reconocido como un agonista por TLR4 e inductor de la expresión de citocinas proinflamatorias de manera significativa. Por tanto, se debe guardar cautela al extrapolar e inferir resultados de experimentos en ratones a seres humanos.

La investigación de Bin, et al.³³, demostró que la expresión de moléculas VCAM-1 sobre las células endoteliales aórticas humanas (HAEC), fue inducida por el LPS de *Porphyromonas gingivalis*, a través de la activación del p38 de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK p38). A pesar del protagonismo parcial de la molécula en el estudio, los resultados infieren la posible participación del LPS de *Porphyromonas gingivalis* en la aterogénesis a través de esta ruta molecular. El mismo estudio examinó el papel de la cinasa c-Jun N-terminal (JNK) y del factor nuclear κB (NF- κ B) como vías de señalización celular

para la expresión de VCAM1 inducida por el LPS de *Porphyromonas gingivalis* en HAEC. Los resultados evidenciaron que ambas vías (JNK y NF-κB) eran activadas por el LPS de *Porphyromonas gingivalis*. La inhibición de NF-κB por SN50 atenuó significativamente la expresión de VCAM1, mientras que la inhibición de JNK por SP600125 mejoraba la expresión VCAM-1. Por tanto, los resultados indicaron que el factor de transcripción NF-κB es fundamental para la expresión de VCAM1 endotelial, evento molecular fundamental en la aterogénesis. Se presume que la molécula traductora de señal JNK podría ser un supresor de la expresión de VCAM1 en HAEC. Sin embargo, serían necesarios más estudios para ratificar el escenario molecular en mención.

Los estudios de Glurich et al.³⁴, en pacientes con enfermedades cardiovasculares y periodontales, demostraron que la infección persistente y localizada sobre el periodonto influye sobre los niveles basales y

sistémicos de mediadores proinflamatorios, lo cual apoya la hipótesis infecciosa de la aterosclerosis.

Por su parte, Lin et al.³⁵, evaluaron el efecto de las microcantidades de LPS – *Porphyromonas gingivalis* sobre la respuesta inmune inflamatoria y el desarrollo de aterosclerosis en conejos como modelos experimentales. Se demostró que los niveles séricos de IL-6, MCP-1 y TNF- α se elevaron significativamente ante la estimulación con LPS de *Porphyromonas gingivalis* ($p < 0.05$). También se evidenciaron cambios patológicos sugestivos de aterogénesis aórtica, con un incremento de células espumosas sobre el endotelio. En el mismo estudio, mediante la técnica de PCR en tiempo real, se observó un incremento en la expresión de TLR-2, MMP-9, MCP-1, TNF- α e IL-6. Lo anterior sustenta el potencial papel inflamatorio y aterogénico que ejerce el LPS de *Porphyromonas gingivalis*.

Gualtero et al.³⁶, evaluaron la respuesta inflamatoria ejercida por LPS de periodontopatógenos (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas gingivalis*) en cultivos de células endoteliales de arterias coronarias humanas (HCAEC). Se evaluó la transcripción de 3 genes, la secreción de 40 citocinas y 2 prostanoïdes, al igual que la adhesión de monocitos a los cultivos celulares 2D y 3D con o sin exposición a LPS (grupo control). En cultivos 3D tratados con LPS de *A. actinomycetemcomitans*, los niveles de IL-8, RANTES, G-CSF, ICAM-1, IL-6 y TXA2 fueron significativamente más altos que los de los controles ($p < 0.05$). En cuanto a la adhesión de monocitos, los cultivos 3D tratados con LPS de *A. actinomycetemcomitans* no difirió estadísticamente con respecto al grupo de control, pero fue significativamente mayor en los cultivos 2D tratados que en los controles. Los investigadores evidenciaron que el estímulo de las células endoteliales con LPS de *Porphyromonas gingivalis* no difirieron entre cultivos 3D y 2D según las variables secreción de citocinas, prostaglandinas y adhesión de monocitos. Estos datos indican que las HCAEC responden de manera diferente a estos dos tipos de LPS.

La investigación de Liu et al.³⁷, sobre los efectos del LPS de *Porphyromonas gingivalis* en la expresión de genes implicados en el metabolismo del colesterol en macrófagos, demostraron que *Porphyromonas gingivalis* alteró la expresión de moléculas que regulan la captación de lípidos, al igual que la esterificación y transporte de colesterol. Esto facilita la acumulación de lípidos sobre el endotelio y la formación de células espumosas. Esta evidencia apoya la correlación positiva entre periodontitis

y aterosclerosis; por tanto, la prevención y el tratamiento de la infección periodontal sería de gran importancia para minimizar el inicio y desarrollo de ateromas, al igual que, las futuras cardiopatías isquémicas.

Bugueno et al.³⁸ estudiaron que *Porphyromonas gingivalis* modula diferencialmente el perfil de muerte celular en células endoteliales pretratadas con LDL oxidada y TNF- α , y demostraron un vínculo potencial entre la aterosclerosis y la periodontitis.

Gingipaínas bacterianas y su potencial aterogénico

Lonni et al.³⁹ demostraron, *in vitro*, que las gingipaínas bacterianas tienen la capacidad de oxidar LDL de forma directa ya que inducen la liberación de citocinas proinflamatorias y generan un ambiente proaterogénico. Sin embargo, los estímulos patogénicos que inducen los cambios y los mecanismos por los cuales esto ocurre *in vivo* aún son desconocidos.

Turunen et al.⁴⁰, inmunizaron ratones *knockout* para el receptor de LDL (LDLR $-/-$ mice) con el dominio de hemaglutinina de la gingipaína A de *Porphyromonas gingivalis* (Rgp44). La vacunación indujo la síntesis de anticuerpos de tipo IgM capaces de unirse a la LDL modificada con malondialdehído-acetaldehído. Se evidenció que la respuesta inmune mediada por la IgM va dirigida contra epítomos de reacción cruzada entre *Porphyromonas gingivalis* y LDL oxidadas (oxLDL), lo cual afectó la progresión de la aterosclerosis en los ratones de experimentación, atribuyendo propiedades ateroprotectoras en la inmunoglobulina secretada. En el mismo estudio se observó una asociación negativa significativa entre la lesión aterosclerótica y la IgA plasmática anti-Rgp44 en ratones inmunizados con Rgp44, lo que apoyó aún más al efecto antiaterogénico de la inmunización con Rgp44.

La creciente evidencia indica que los altos niveles de anticuerpos IgM contra oxLDL están asociados inversamente con enfermedades cardiovasculares, lo que sugiere un papel protector para los anticuerpos IgM. A pesar de esto, todavía no se comprenden los mecanismos por los cuales confieren dicha protección; una posible explicación puede ser que al unirse a las oxLDL inhiben la unión a los receptores captadores de macrófagos (scavenger), atenuando el efecto proaterogénico de los agentes oxidativos secretados por estas células. Otros estudios también abogan el rol ateroprotector que confiere la inmunización con Rgp44 de *Porphyromonas gingivalis*⁴¹.

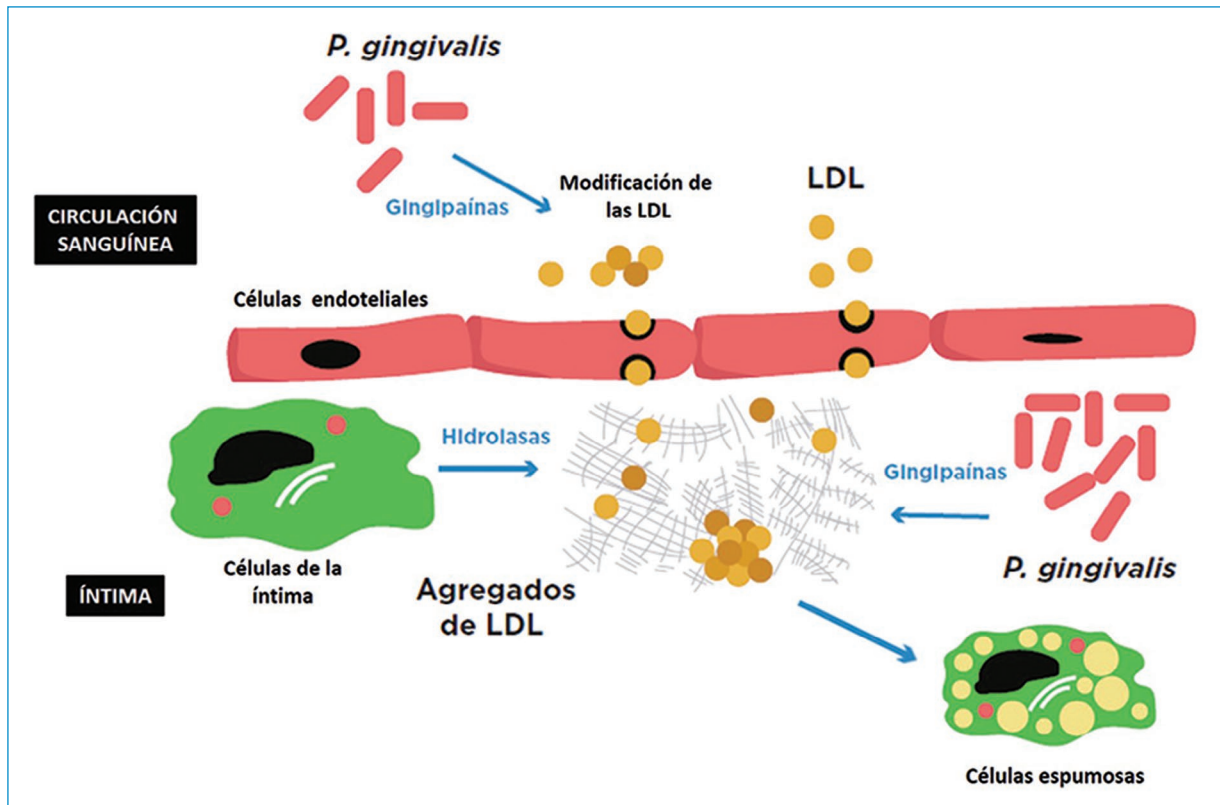


Figura 3. Efecto de las gingipainas en el proceso aterosclerótico. Adaptada de: Khalaf et al.⁴⁴.

Cao et al.⁴², determinaron el efecto de la cisteína proteasa de las gingipainas de *Porphyromonas gingivalis* en la proliferación de células de músculo liso aórtico en ratas (RASMC). Estos resultados demostraron que las gingipainas pueden promover la transformación fenotípica y la proliferación de RASMC y sus efectos fueron bloqueados por KYT-1 y KYT-36, ayudando a determinar que las gingipainas R y K (Rgp y Kgp) contribuyen al desarrollo de la aterosclerosis.

Por otra parte, Zhang et al.⁴⁴ investigaron los efectos de las gingipainas y fimbrias en la regulación del perfil de expresión génica en células musculares lisas aórticas humanas. Los resultados evidenciaron que los eventos moleculares orquestados por la interacción del receptor de citocinas, la regulación del citoesqueleto de actina, la adhesión focal y la vía de señalización de MAPK, desempeñan un rol protagónico en las vías de señalización con propiedades aterogénicas. Lo anterior sugiere que las gingipainas, especialmente la "gingipaina específica de arginina", tiene un rol importante en la asociación entre periodontitis por *Porphyromonas gingivalis* y aterosclerosis (Fig. 3)^{43,44}.

Bregston et al.⁴⁵ identificaron cómo la bacteria altera la expresión génica de las proteínas implicadas en la activación de la inflamación y, por tanto, en el desarrollo de la aterosclerosis. Los resultados mostraron que la bacteria al infectar las células musculares lisas de la aorta humana secreta las gingipainas, las cuales alteran el equilibrio entre dos proteínas proinflamatorias "la angiopoyetina-1 (Ang-1) y la angiopoyetina-2 (Ang-2)". Las gingipainas indujeron la disminución de la expresión génica de la Ang-1 e incrementaron la expresión de Ang-2. Como consecuencia de este desequilibrio, se generó un ambiente proinflamatorio, mecanismo íntimamente implicado en el desarrollo de la aterosclerosis.

Conclusiones

Los mecanismos moleculares relacionados con *Porphyromonas gingivalis*, como el LPS y las gingipainas, pueden contribuir a la patogenia de la aterosclerosis, de manera directa o indirecta. Se requieren más estudios para determinar el mecanismo subyacente de estos mecanismos moleculares en el proceso aterosclerótico. La evidencia científica aún no es clara

en los diferentes artículos de investigación mundial. Respecto a la causalidad, la evidencia en el momento demuestra que los mecanismos moleculares de *Porphyromonas gingivalis* pueden ser un potencial factor de riesgo emergente asociados con el desarrollo de la aterosclerosis. La heterogeneidad genética y los factores socioculturales, ambientales y microbiológicos pueden generar sesgos que intervienen con los resultados observados. Por tanto, la infección por *Porphyromonas gingivalis* podría ser tan importante como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la hipercolesterolemia, la obesidad, entre otros factores clásicos ampliamente estudiados y relacionados con la aterosclerosis. Se requieren mayores evidencias para apoyar la relación causa-efecto.

Aunque en Colombia la enfermedad periodontal ha sido considerada como un problema de salud pública, los estudios demostraron que no se llevan a cabo programas de prevención y promoción de salud oral. Así mismo, en un 56.6%, las consultas médicas no tienen en cuenta el estado periodontal en la anamnesis, pese a que los resultados demostraron en los encuestados tener conocimiento y estar de acuerdo con la asociación de la periodontitis con la aterosclerosis coronaria⁴⁶. El estudio va dirigido a motivar a las instituciones de salud pública, universidades y entidades gremiales y científicas a construir políticas que generen un ambiente favorable para la detección temprana de la enfermedad periodontal, y reorientar, así, los servicios de salud para lograr una mayor interacción entre médicos y odontólogos.

Sería importante analizar la estructura del LPS de *Porphyromonas gingivalis* para obtener más información que permita demostrar si puede tener influencia en el tropismo por las células endoteliales y su potencial rol etiopatogénico en la placa aterosclerótica. Existe evidencia clara de una asociación epidemiológica entre la periodontitis y la aterosclerosis, como se discutió anteriormente; sin embargo, es incierta la relación causa y efecto entre las variables en cuestión. Por consiguiente, serían necesarios más estudios experimentales para demostrar la relación causal entre la infección por *Porphyromonas gingivalis* y la aterosclerosis coronaria en humanos.

Conflicto de intereses

Los autores expresan que no presentan conflicto de intereses.

Bibliografía

- Mangge H, Almer G. Immune-mediated inflammation in vulnerable atherosclerotic plaques. *Molecules*. 2019; 24(17).
- Observatorio Mundial de la Salud (GHO). Prioridades de salud mundiales; 2019.
- Organización Mundial de la Salud. Las 10 principales causas de defunción. Centro de Prensa OMS; 2018;1:1-2.
- Ministerio de Salud y Protección Social - Dirección de Epidemiología y Demografía. Análisis de Situación de Salud (ASIS) 2019;264.
- Distrital S, Barraquilla DES. Distrito de Barranquilla. 2019.
- Aarabi G, Heydecke G, Seedorf U. Roles of oral infections in the pathomechanism of atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):1978. doi: 10.3390/ijms19071978.
- Carrizales-Sepúlveda EF, Ordaz-Farías A, Vera-Pineda R, Flores-Ramírez R. Periodontal disease, systemic inflammation and the risk of cardiovascular disease. *Heart Lung Circ*. 2018;27(11):1327-34.
- Lin QQ, Zhao J, Zheng CG, Chun J. Roles of notch signaling pathway and endothelial-mesenchymal transition in vascular endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(19):6485-91.
- Carvajal Carvajal C. LDL oxidada y la aterosclerosis. *Med Leg Costa Rica*. 2015;32(1):161-9.
- Aarabi G, Heydecke G, Seedorf U. Roles of oral infections in the pathomechanism of atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):1978.
- Andreou DE, Andreadou I. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *Pharmaceutics*. 2012;22(3):83-96.
- Libby P, Pasternak G. Requiem for the 'vulnerable plaque', *Eur Heart J*. 2015;36(43):2984-7.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-701.
- Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:S76-99.
- Pietro MD, Filardo S, Falasca F, Turriziani O, Sessa R. Infectious agents in atherosclerotic cardiovascular diseases through oxidative stress. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11):2459.
- Lê VB, Riteau B, Alessi MC, Couture C, Jandrot-Perrus M, Rhéaume C, et al. Protease-activated receptor 1 inhibition protects mice against thrombin-dependent respiratory syncytial virus and human metapneumovirus infections. *Br J Pharmacol*. 2018;175(2):388-403.
- Farghadan M, Ghafoori H, Vakhshiteh F, Fazeli SAS, Farzaneh P, Kohhaei P. The effect of Artemisia fragrans wild. Essential oil on inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide production in lipopolysaccharide-stimulated murine macrophage cell line. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2016;15(6):515-24.
- Lebedeva AM, Shpektor AV, Vasilieva EY, Margolis LB. Cytomegalovirus infection in cardiovascular diseases. *Biochem*. 2018;83(12-13):1437-47.
- Franceschi F, Gasbarrini A, Polyzos SA, Kountouras J. Extragastric diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2015;20:40-6.
- Lamont RJ, Hajishengallis G. Polymicrobial synergy and dysbiosis in inflammatory disease. *Trends Mol Med [Internet]*. 2015;21(3):172-83.
- Priyamvara A, Dey AK, Bandyopadhyay D, Katikineni V, Zaghlol R, Basyl B, et al. Periodontal inflammation and the risk of cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2020;22(7):28.
- Orrego-Cardozo M, Parra-Gil MA, Salgado-Morales YP, Muñoz-Guarín E, Fandiño-Henao V. *Porphyromonas gingivalis* y enfermedades sistémicas. *Rev. CES Odont*. 2015;28(1):57-73.
- Gao L, Kang M, Zhang MJ, Reza Sailani M, Kuraji R, Martinez A, et al. Polymicrobial periodontal disease triggers a wide radius of effect and unique virome. *NPJ Biofilms Microbiomes [Internet]*. 2020;6(1):10.
- Altayeb W, Khattab R, Kabbani MM, Monem F, Jokhadar M. Correlation between detection rates of periodontopathic bacteria in atherosclerotic and subgingival plaques of Periodontitis Patients. *J Dent Sci Oral Maxillofac Res*. 2018;1(1):18-24.
- Atarbashi-Moghadam F, Havaei SR, Havaei SA, Hosseini NS, Behdad-mehr G, Atarbashi-Moghadam S. Periodontal pathogens in atherosclerotic plaques of patients with both cardiovascular disease and chronic periodontitis. *ARYA Atheroscler*. 2018;14(2):53-7.
- Szulc M, Kustrzycki W, Janczak D, Michalowska D, Baczynska D, Radwan-Oczko M. Presence of periodontopathic bacteria ADN in atheromatous plaques from coronary and carotid arteries. *Bio Med Res Inter*. 2015;1-6.
- López-Ilisástigui A, Ilisástigui-Ortúeta ZT. Chronic periodontitis and diseases induced by atherosclerosis. *KIRU*. 2016;13(2):120-6.
- Serra e Silva Filho W, Casarin RC, Nicolela Junior EL, Passos HM, Sallum AW, et al. Microbial diversity similarities in periodontal pockets and atheromatous plaques of cardiovascular disease patients. *PLoS One*. 2014;9(10): e109761.
- Schenkein HA, Papananou PN, Genco R, Sanz M. Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease. *Periodontol* 2020;83(1):90-106.

30. Xu W, Zhou W, Wang H, Liang S. Roles of *Porphyromonas gingivalis* and its virulence factors in periodontitis. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*. [Internet] 2020;120:45-84.
31. Jia L, Han N, Du J, Guo L, Luo Z, Liu Y. Pathogenesis of important virulence factors of *Porphyromonas gingivalis* via toll-like receptors. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:1-14.
32. Nativel B, Couret D, Giraud P, Meilhac O, D'Hellencourt CL, Viranaicken W, et al. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharides act exclusively through TLR4 with a resilience between mouse and human. *Sci Rep*. 2017;7(1):1-12.
33. Bin L, Wang J, Cheng L, Liang J. Role of JNK and NF-kappaB pathways in *Porphyromonas gingivalis* LPS-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in human aortic endothelial cells. *Mol Med Rep*. 2013;8 (5):1594-600.
34. Glurich I, Grossi S, Albini B, Ho A, Shah R, Zeid M. Systemic inflammation in cardiovascular and periodontal disease: comparative study. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2019;9(2):425-32.
35. Lin G, Shi X, Chen S, Lei L, You X, Huang M, et al. Effects of micro-amounts of *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide on rabbit inflammatory immune response and development of atherosclerosis. *J Periodontol Res*. 2015;50 (3):356-62.
36. Gualtero DF, Lafaurie GI, Fontanilla MR. Differential responses of endothelial cells on three-dimensional scaffolds to lipopolysaccharides from periodontopathogens [Internet]. *Mol Oral Microbiol*. 2019;34(5):183-93.
37. Liu F, Wang Y, Xu J, Liu F, Hu R, Deng H. Effects of *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide on the expression of key genes involved in cholesterol metabolism in macrophages. *Arch Med Sci*. 2016;12:959-67.
38. Bugueno IM, Khelif Y, Seelam N, Morand DN, Tenenbaum H, Davideau JL, Huck O. *Porphyromonas gingivalis* differentially modulates cell death profile in ox-Ldl and tnfr-alpha pre-treated endothelial cells. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154590.
39. Lönn J, Ljunggren S, Klarström-Engström K, Demirel I, Bengtsson T, Karlsson H. Lipoprotein modifications by gingipainas of *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of Periodontal Research*. 2018;53(3):403-13.
40. Turunen SP, Kumm O, Wang C, Harila K, Mattila R, Sahlman M, et al. Immunization with malondialdehyde-modified low-density lipoprotein (LDL) reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice challenged with *Porphyromonas gingivalis*. *Innate Immun*. 2015;21(4):370-85.
41. Kyrklund M, Kumm O, Kankaanpää J, Akhi R, Nissinen A, Pauliina Turunen S, et al. Immunization with gingipain A hemagglutinin domain of *Porphyromonas gingivalis* induces IgM antibodies binding to malondialdehyde-acetaldehyde modified low-density lipoprotein. *PLoS One*. 2018;13(1):1-19.
42. Cao C, Ji X, Luo X, Zhong L. Gingipains from *Porphyromonas gingivalis* promote the transformation and proliferation of vascular smooth muscle cell phenotypes. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(10):18327-34.
43. Zhang B, Sirsjo A, Khalaf H, Bengtsson T. Transcriptional profiling of human smooth muscle cells infected with gingipain and fimbriae mutants of *Porphyromonas gingivalis*. *Sci Rep*. 2016;6:21911.
44. Khalaf H, Palm E, Bengtsson T. Cellular response mechanisms in *Porphyromonas gingivalis* infection, Periodontitis – A useful reference, Pachappan Arjunan, IntechOpen, [Citado 20 Nov 2020] DOI: 10.5772/intechopen.69019. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/periodontitis-a-useful-reference/cellular-response-mechanisms-in-porphyromonas-gingivalis-infection>.
45. Bengtsson T, Zhang B. Identified the mechanism that explains the relationship between periodontitis and cardiovascular diseases. *Medical guide, oral health*. 2016.
46. Tirado M. Periodontitis como factor de riesgo de algunas enfermedades y condiciones médicas en una muestra de médicos. *Revista CES Odontología*, 2011;24(1).

Scimitar syndrome with late presentation

El síndrome de la cimitarra con presentación tardía

Laura María García-Henao^{1,2*}, Santiago A. Sánchez-Duque² y Héctor M. Erazo-Criollo^{1,2}

¹Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas; ²Hospital Universitario de Caldas SES. Manizales, Colombia

Abstract

Introduction: Scimitar syndrome is a congenital malformation with an incidence of 1-3 per 100,000 live births, consisting of abnormal drainage of the right pulmonary veins. The age of diagnosis varies according to the severity of the pathology, which depends on the degree of cardiac and pulmonary malformation. The case of a patient with a late diagnosis of the syndrome due to a silent course is reported despite severe anatomical alterations. **Clinical Case:** A 76-year-old female was admitted due to a 6-month clinical picture of progressive dyspnea to minimal efforts. A transthoracic echocardiogram was performed showing severe pulmonary hypertension of 96 mmHg with abnormal communication between the right pulmonary veins and the inferior vena cava, confirmed by CT angiography. **Discussion:** The late clinical course in relation to severe anatomical malformations has not been described in the scientific literature due to its high mortality in childhood.

Keywords: Scimitar syndrome. Pulmonary hypertension. Heart septal defects. Atrial. Heart diseases. Lung diseases.

Resumen

Introducción: El síndrome de la cimitarra es una malformación congénita con una incidencia de 1 a 3 por cada 100,000 nacidos vivos, que consiste en un drenaje anormal de las venas pulmonares derechas. La edad en el momento del diagnóstico varía según la severidad de la patología, la cual depende del grado de malformación cardíaca y pulmonar. Se reporta el caso de una paciente con diagnóstico tardío del síndrome dado por un curso silencioso a pesar de tener alteraciones anatómicas severas. **Caso clínico:** mujer de 76 años de edad quien se hospitaliza por un cuadro clínico de seis meses de evolución consistente en disnea progresiva de mínimos esfuerzos. Se le practica un ecocardiograma transtorácico evidenciando hipertensión pulmonar severa de 96 mmHG con una comunicación anormal entre las venas pulmonares derechas y la vena cava inferior, confirmada por angiografía por TC. **Discusión:** El curso clínico tardío con relación a las malformaciones anatómicas severas no se ha descrito en la literatura científica dada su alta mortalidad en la infancia.

Palabras clave: Síndrome de la cimitarra. Hipertensión Pulmonar. Defectos Septales Cardíacos, Atrial. Enfermedades Cardíacas.

Correspondence:

*Laura María García-Henao

E-mail: lauragarciah20@gmail.com

Date of reception: 24-11-2020

Date of acceptance: 09-06-2021

DOI: 10.24875/RCCAR.M22000148

Available online: 19-05-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(2):209-214

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/>).

Introduction

Scimitar syndrome (SS) or venolobar syndrome is a congenital malformation consisting of total or partial anomalous drainage of the right pulmonary veins, more frequently to the inferior vena cava and to a lesser extent to the right atrium, left atrium, azygos vein, or suprahepatic veins^{1,2}; regularly associated with hypoplasia of the right lung and the right bronchial arterial tree^{3,4}. Some authors only consider the syndrome when the abnormal drainage occurs to the inferior vena cava, otherwise, they classify it as a variant of SS⁵. It was described by Cooper for the 1st time in 1836 after the autopsy of an infant⁶ and then named by Neill in 1960⁷. SS constitutes 0.5-2% of congenital heart disease (CHD), 3-5% of cases of abnormal return of pulmonary veins and it has been described in 3-6% of the patients with partial abnormal venous connections⁸⁻¹¹. There is an estimated incidence of 1-3 per 100,000 live births, with a female/male ratio of 2-1^{8,12}.

The age of diagnosis varies according to the severity of the symptoms, which is proportional to the degree of cardiac and pulmonary formation. To date, the highest reporting age has been associated with mild structural alterations¹³. The case of a patient with a late diagnosis of the syndrome is reported, despite severe pulmonary and cardiac alterations.

Clinical case

A 76-year-old woman from Manizales with a history of dextroposition diagnosed at age 30, at age 74, she was diagnosed with hypothyroidism and hypertension. She was admitted to the institution with a 6 months history of dyspnea with progressive worsening until minimal effort, concomitantly cough with hyaline expectoration and subjective fever; extension paraclinical tests with transesophageal echocardiography that reported severe pulmonary hypertension (PHT) 96 mmHg secondary to congenital shunt type atrial septal defect, dextroposition, and abnormal communication between the right pulmonary veins and the inferior vena cava, compatible with SS, confirmed by CT angiography (Figs. 1-2), which reported concomitant lung infection.

The patient consults 2 months later due to persistent dyspnea, despite the prescribed treatment, reporting symptoms compatible with pulmonary superinfection; outpatient spirometry report with a restrictive pattern that does not improve with a bronchodilator. Piperacillin tazobactam is administered and to optimize

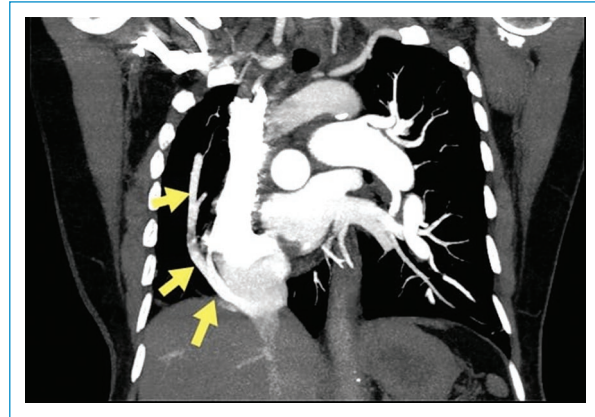


Figure 1. Yellow arrows point to scimitar vein in coronal section in chest CT angiography.

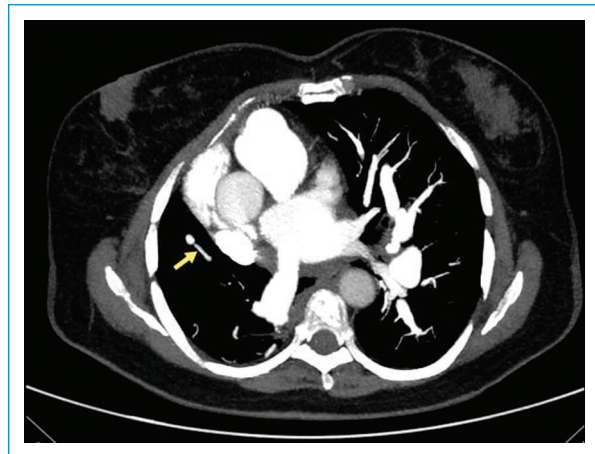


Figure 2. Yellow arrows point to scimitar vein in cross-section in chest CT angiography.

management. For severe PHT, a right catheterization was requested, which reported pulmonary arterial pressure 61/27, mean arterial pressure 40 mmHg, pulmonary vascular resistance 6.8 Wood units, pre-capillary PHT with a transpulmonary gradient of 30, pulmonary diastolic gradient of 17, RVP/SVR ratio 0.25, wedge pressure 10, and no secondary LV dysfunction; plethysmography was performed in which increased total pulmonary resistance was documented with an expiratory reserve volume of 0.76 OL (148%), total lung capacity 5.75 OL (128%), residual volume 3.85 (187%), RV/TLC ratio 66.9 (148%), and specific airway resistance 14.5. Once antibiotic management was completed, a poor response to management with bosentan was considered, so ambulatory management was changed to riociguat, with a better clinical response, to date without new consultations.

Discussion and review of the literature

The SS; also known as Halasz syndrome, mirror image lung syndrome, hypogenetic lung syndrome, right peribronchial pulmonary artery syndrome, and bronchovascular vena cava syndrome¹²; takes its name from the eastern saber with a long curved blade that resembles the shape of the drainage visible on the chest X-ray, known as the scimitar sign^{6,14}. Cardiovascular diseases, pulmonary hypoplasia, and dextrocardia or dextroposition have been reported as the most prevalent concomitants, which are more severe at a younger age of diagnosis so that only mild forms of the disease have been described in adults³.

The exact process that contributes to the development of SS is not currently known. However, it is estimated to be due to an embryological error in lung development in early embryogenesis⁹. To date, it has not been established as a hereditary syndrome and specific genes have not been implicated, however, in a recent article, a family case was described in which genetic analysis revealed a deletion of chromosome 15q 15.3 that has been associated with the syndrome of deafness-infertility secondary to alterations in the STRC and CATSPER2 gene, raising for the 1st time the possibility of finding autosomal dominant inheritance; however, complete sequencing is pending¹⁵.

Some authors made a hypothesis pathogenetic, consisting of a developmental alteration in Streeter's stage XIV (28-30 days of embryonic development), when the common pulmonary vein of the left atrium connects with the pulmonary venous sinus, at which time involution of the primary venous connections. However, the primitive canal of the primary pulmonary venous connection that empties into the suprahepatic portion of the inferior vena cava remains patent¹⁶.

The right pulmonary artery hypoplasia is thought to lead to ipsilateral pulmonary hypoplasia, due to decreased blood flow¹⁷. However, in another article, a hypothesis was raised based on the processes of lung development, which are inducing epithelium-mesenchymal interactions, growth, cell differentiation, movement, and apoptosis¹⁸. The first is responsible for the construction and differentiation of the bronchial tree and the establishment of the respiratory epithelium; it is believed that when this process is altered, it causes dysplasia and hypoplasia of the organ in the SS¹⁶. In addition, there is a case report in which the right pulmonary hypoplasia precedes the hypoplasia of the

pulmonary artery, for which the mechanism is considered to be bidirectional¹⁷.

Some anatomical variants of the syndrome have been described; the first is called "left variant," characterized by aortopulmonary collateral circulation to the left lung, with various degrees of hypoplasia of both the left lung and the pulmonary artery and at least one anomalous vein that drains to the inferior vena cava⁵. The second consists solely of the presence of an anomalous right pulmonary vein that drains to the inferior vena cava, without hypoplasia of the right lung or pulmonary artery. The third variant is given by the three characteristics mentioned in the first, together with a pulmonary venous drainage that can be normal or abnormal, and that goes to a different site from the inferior vena cava, the least frequent being the azygos vein^{5,19}. Concomitantly associated heart defects have been described, the most common being atrial septal defect (80%), patent ductus arteriosus (75%), ventricular septal defect (30%), and pulmonary vein stenosis (20%); however, tetralogy of Fallot, hypoplasia or coarctation of the aortic arch, and hypoplastic left heart syndrome can also be found⁹.

It is classified into three groups according to age and severity of symptoms⁴. Group I, called "isolated adult," constitutes the form in adults, they are typically acyanotic, asymptomatic; the diagnosis is generally made as an incidental finding or by the development of symptoms years or decades after birth in association with heart failure or cirrhosis²⁰; they may present with a small atrial septal defect and do not develop pulmonary arterial hypertension^{12,14,21}. Group II is characterized by its association with complex CHD, within which atrial septal defect and patent ductus arteriosus are excluded, it is known as "childhood CHD"; it is diagnosed in the neonatal period and presents with respiratory failure; it is commonly associated with PHT and due to its severity it frequently requires surgical treatment^{22,23}. Group III is the "isolated infantile" form, most frequently diagnosed in childhood, it begins with recurrent respiratory infections that generally affect the right lower lobe, the severity and frequency of infections are related to the degree of hypoplasia and PHT; it has a poor prognosis as it is commonly characterized by severe PHT^{12,14,21,24}.

Some authors have suggested that the partial anomalous pulmonary venous connection becomes clinically significant only when 50% or more of the pulmonary blood flow returns abnormally^{14,25}. In the bibliographic search carried out, few cases described in adulthood were found, all with mild cardiac anomalies, among

which a 57-year-old woman and two 68- and 84-year-old men stand out for being the longest-lived identified^{13,26,27}. No case was found with significant cardiac abnormalities in adulthood (dextroposition, atrial septal defect, or severe PHT), such as the patient reported in this case. It should be noted that in pregnant women with a de novo diagnosis, it forces the end of the pregnancy early²⁸.

The reasons for consultation in adulthood have been identified as dyspnea on exertion and recurrent respiratory infections; with a finding on physical examination of a precordial murmur^{12,29}. In infants, the condition usually appears with tachypnea, cyanosis, growth failure, and PHT³⁰.

PHT and the degree of pulmonary hypoplasia are recognized as the causes of the severe symptoms and poor prognosis of the syndrome, which can lead to premature death^{14,23,31-33}. A retrospective study with an average follow-up of 4.2 years with 80 patients found that the only independent risk factor associated with mortality is PHT³⁴. The major contributor to this is the large left-to-right shunt through the anomalous pulmonary vein or from the systemic arterial supply to the right lung³⁵. The shunt from left to right in adults is <50% in 82% of patients, in those who present it, more than 50% develop dyspnea, chest infections, and PHT³⁶. If the shunt is large enough, the right heart failure can occur³⁷.

Diagnosis

Clinical suspicion in adulthood arises in the presence of exertional dyspnea, exercise intolerance, or a chest murmur. A routine chest X-ray should be performed, where the scimitar sign may raise diagnostic suspicion. However, this occurs in 70% of cases in adolescence or adulthood and is usually absent in infants³⁸; it has also been reported in other vascular collaterals, so this sign is considered insufficient for its diagnosis^{11,38}. Other findings may include dextrocardia and volume loss in the hemithorax with compensatory hyperinflation of the abnormal lung¹².

Early diagnosis and appropriate treatment can improve the prognosis of patients³¹. Echocardiography is the technique of choice for the diagnosis of CHD, but it has several limitations in the detection and evaluation of pulmonary venous connections^{14,39}. Tomography, for its part, offers the possibility of non-invasive and rapid acquisition with high resolution, its main disadvantage being the use of ionizing radiation^{14,38-40}.

Cardiac catheterization and angiography are the most useful diagnostic studies to confirm SS, but they are not always necessary. They provide pulmonary vascular resistance, degree of left-to-right shunting, anomalous vein anatomy, grade of PHT, pulmonary artery anatomy, associated heart defects, and may demonstrate additional collateral systemic arteries from the thoracoabdominal aorta to the lung^{6,12,29,41}. However, it may not reveal the anatomical details of small accessory or anomalous vessels³⁶. Images with three-dimensional reconstruction clearly depict abnormal pulmonary venous structures, with detection rates approaching 100%³⁹.

Treatment

Treatment is carried out according to the age of diagnosis, the number, and the location of the anomalous veins. The infantile form tends to show signs of heart failure, so medical therapy should be started immediately; according to the persistence of the symptoms, angiography and obliteration of the abnormal systemic arteries can be performed using a catheter. This allows for clinical improvement by reducing abnormal flow and pulmonary artery pressure. However, if the patient has associated cardiac defects and is symptomatic or the pulmonary-to-systemic flow ratio is greater than 1.5 in asymptomatic patients, they benefit from surgical correction^{23,32,34}.

A relationship between a lower age at diagnosis with severe symptoms as an indicator of a very poor prognosis and an older age at diagnosis with a lower incidence of complications in surgical management and better survival is reported^{29,38}.

Surgical treatment can be achieved either by resecting the lung with abnormal venous drainage or by performing a surgical correction for flow redistribution⁹. Cardiopulmonary bypass methods that have been used include direct or indirect anastomosis of the scimitar vein in the posterior part of the left atrium when the atrial septum is intact, or division and reimplantation of the abnormal pulmonary vein in the right atrium, sometimes requiring the use of grafts. If the stenosis presents as a complication, dilation can be performed with a percutaneous balloon, with good hemodynamic and symptomatic improvement⁴².

A multicenter study of the demonstrated that corrective surgery can be performed safely with low mortality and morbidity, regardless of the type of surgical technique used, especially if it is performed before the

development of PHT⁴², thus the optimal moment to the intervention is preschool age^{12,14,42}.

In other studies, it has been reported that patients who have developed mild-to-moderate PHT, surgical repair is generally safe and effective, although medical and catheter-guided therapies may be safer. Finally, in patients who have already progressed to severe PHT, a lung transplant may be necessary^{12,32,42}.

Lobectomy or pneumonectomy is only indicated if there are recurrent infections, diffuse bronchiectasis, persistent hemoptysis, or marked hypoplasia of the right lung^{21,21,40,43}.

Conclusion

SS is a rare entity with a poor prognosis for life when it develops in conjunction with dextrocardia or dextroposition and PHT, the latter can be considered as the main cause of complication and predisposition to recurrent chronic and acute inflammatory lung diseases and its progression should be studied as a multicausal phenomenon.

The unusual presentation of the reported clinical case is highlighted given the age of the patient, mild symptoms during most of her life, associated with structural alterations of poor prognosis such as left to right flow, severe PHT, dextroposition, with restriction and decrease of lung capacity documented in paraclinical patients, a course not described to date in the scientific literature which highlights the importance of early diagnostic suspicion even in atypical presentations, and optimal medical management to control symptoms and PHT.

Funding

This manuscript was funding by the same authors.

Conflicts of interest

The author declare have no conflicts of interests.

Ethical disclosures

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

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

Right to privacy and informed consent. The authors have obtained the written informed consent of the

patients or subjects mentioned in the article. The corresponding author is in possession of this document.

References

1. Dupuis C, Charaf LA, Breviere GM, Abou P. "Infantile" form of the scimitar syndrome with pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 1993;71:1326-30.
2. Holt PD, Berdon WE, Marans Z, Griffiths S, Hsu D. Scimitar vein draining to the left atrium and a historical review of the scimitar syndrome. *Pediatr Radiol.* 2004;34:409-13.
3. Dupuis C, Charaf LA, Breviere GM, Abou P, Rémy-Jardin M, Helmius G. The "adult" form of the scimitar syndrome. *Am J Cardiol.* 1992;70:502-7.
4. Gao YA, Madrigueras PE, Benson LN, Rabinovitch M, Freedom RM. Scimitar syndrome in infancy. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:873-82.
5. Bo I, Carvalho JS, Cheasty E, Rubens M, Rigby ML. Variants of the scimitar syndrome. *Cardiol Young.* 2016;26:941-7.
6. Çiçek S, Arslan AH, Ugurlucan M, Yildiz Y, Ay S. Scimitar syndrome: the curved Turkish saber. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2014;17:56-61.
7. Tirado FP, Faconi NPF, Corso RB, Silva IA. A very rare combination: two scimitar veins and a myocardial bridge. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2020;35:229-31.
8. González CJ, Bechara JK, Gómez JS, Olivares AS, Balderas LJ. Scimitar syndrome: case series. *Bol Méd Hosp Infant México.* 2014;71:367-72.
9. Diaz J, Frias JW. Scimitar Syndrome. Treasure Island, FL: StatPearls; 2020, 1-12pp. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546602/?report=classic>.
10. Vida VL. The Complete Reference for Scimitar Syndrome. 1st ed. Padua: Universidad de Padua; 2018.
11. Vida VL, Guariento A. A sword threatening the heart: the scimitar syndrome. *JTCVS Tech.* 2020;1:75-80.
12. Kahrom M. Síndrome de Kahrom H. Scimitar y evolución de los manejos. *Pan Afr Med J.* 2009;3:20-20.
13. Lacombe E, Sánchez L, Barlés PJ. Síndrome de la cimitarra de diagnóstico en la edad adulta. *Imagen Diagn.* 2017;8:30-1.
14. Magalhães SP, Moreno N, Loureiro M, França M, Reis F, Alvares S, et al. Anomalous pulmonary venous connection: an underestimated entity. *Rev Port Cardiol.* 2016;35:697.e1-6.
15. Mahendran A, Saidi A, Maegawa G, Peek G, Traub E, Bleiweis M, et al. Scimitar syndrome: a family matter. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75 11 Suppl 1:2409.
16. Muñoz L, Kuri M. Síndrome de la cimitarra. Correlación anatómo-embriológica. *Arch Cardiol México.* 2016;86:103-9.
17. Hoshino Y, Arai J. Unusual course of scimitar syndrome preceded by lung hypoplasia. *Case Rep Pediatr.* 2019;2019:8927243.
18. Carlson BM. Embriología Humana y Biología del Desarrollo. 6th ed. Madrid: Elsevier España; 2005.
19. Bratincsák A, Rao RP, El-Said HG. Unusual variant of a rare constellation: a left-sided scimitar syndrome with connection to the azygos vein. *Congenit Heart Dis.* 2010;5:174-7.
20. Pivato E, Arbune A, Rovner A, Murad K. Scimitar syndrome: an unexpected etiology of right-sided heart failure and cardiac cirrhosis in an elderly patient. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71 Suppl 11:A2502.
21. Wang H, Kalfa D, Rosenbaum MS, Ginns JN, Lewis MJ, Glickstein JS, et al. Scimitar syndrome in children and adults: natural history, outcomes, and risk analysis. *Ann Thorac Surg.* 2018;105:592-8.
22. González JL, Fontoba JE, Garrido TC, San Roman CG, Concepción PM, Moreno JL, et al. Síndrome de la cimitarra: serie de 12 casos. *Cir Pediatr.* 1995;8:2-6.
23. Schramel FM, Westermann CJ, Knaepen PJ, van den Bosch JM. The scimitar syndrome: clinical spectrum and surgical treatment. *Eur Respir J.* 1995;8:196-201.
24. Kuiper-Oosterwal CH, Moulart A. The scimitar syndrome in infancy and childhood. *Eur J Cardiol.* 1973;1:55-61.
25. Haramati LB, Moche IE, Rivera VT, Patel PV, Heyneman L, McAdams HP, et al. Computed tomography of partial anomalous pulmonary venous connection in adults. *J Comput Assist Tomogr.* 2003;27:743-9.
26. Jarroumi-Sellak I, Arenas-Gordillo M, García-Sánchez MÁ, Luque-Romero LG. Síndrome de la cimitarra en la edad adulta. *Aten Prim.* 2020;52:789-91.
27. Alegre-Boschetti S, Babilonia JR, Valle I, Rivera EA. Atypical presentation of a rare congenital disease: scimitar syndrome in the elderly. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73 9 Suppl 1:2293.
28. Ashraf F, Bayoumi JC, Garg N. Scimitar syndrome diagnosed in advanced pregnancy: what to do. *JACC J.* 2018;71 Suppl 11:A2505.
29. Gudjonsson U, Brown JW. Scimitar syndrome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2006;9:56-62.

30. Perera I, Kumanan T, Guruparan M, Ragunathan I. Scimitar Syndrome: a Rare Cause of Right Sided Palpitations in an Adult. *Stings, Bites and Poisoning*; 2018. p. 71-4.
31. Yang J, Ding WW, Wang R, Li XF, Fan XM, Jin M. Clinical analysis of scimitar syndrome in 6 pediatric patients. *Zhonghua Er Ke Za Zhi Chin J Pediatr*. 2019;5:705-9.
32. Najm HK, Williams WG, Coles JG, Rebeyka IM, Freedom RM. Scimitar syndrome: twenty years' experience and results of repair. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;112:1161-8; discussion 1168-9.
33. Salas LA, Fiesco LS, Fernández JL. Percutaneous closure of the ductus arteriosus using an arteriovenous loop in a patient with scimitar syndrome. *Bol Méd Hosp Infant México*. 2017;74:55-9.
34. Dusenbery S, Geva T, Seale A, Valente AM, Zhou J, Sena L, et al. Outcome predictors in scimitar syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2012;59 Suppl 13:E763.
35. Woody JN, Graham TP, Bradford WD, Sabiston DC, Canent RV. Hypoplastic right lung with systemic blood supply and anomalous pulmonary venous drainage: reversal of pulmonary hypertension with surgical management in infancy. *Soy Corazón J*. 1972;83:82-8.
36. Walles T, Lichtenberg A, Shiraga K, Klima U. Combined correction of an adult scimitar syndrome and coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:640-2.
37. Neal KA, Siegel MJ. The hypogenetic lung (scimitar) syndrome. *Radio-logy*. 2019;293:522.
38. Manso PE, de Melo V, Vera A. Scimitar sign in the absence of anomalous pulmonary venous drainage: a case report. *Eur Heart J*. 2019;3:1-4.
39. Dillman JR, Yarram SG, Hernandez RJ. Imaging of pulmonary venous developmental anomalies. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192:1272-85.
40. Vladimiro L, Guariento A, Milanesi O, Gregori D, Stellin G. Natural history and surgical outcome of patients with scimitar syndrome: a multi-center European study. *Eur Heart J*. 2018;39:1002-11.
41. Masrani A, McWilliams S, Bhalla S, Woodard PK. Anatomical associations and radiological characteristics of Scimitar syndrome on CT and MR. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2018;12:286-9.
42. Vida VL, Padalino MA, Boccuzzo G, Tarja E, Berggren H, Carrel T, et al. Scimitar syndrome: a European congenital heart surgeons association (ECHSA) multicentric study. *Circulation*. 2010;122:1159-66.
43. Vida VL, Padrini M, Boccuzzo G, Agnoletti G, Bondanza S, Butera G, et al. Natural history and clinical course of patients with "uncorrected" scimitar syndrome: a multicenter study from the Italian Society of Pediatric Cardiology. *Rev Esp Cardiol Engl*. 2013;66:556-60.

Hipertensión secundaria: ¿cuándo y cómo buscarla?

Secondary hypertension: when and how to look for it?

Nicolás Zuluaga-Arbeláez^{1*}, Mayra Estacio¹, Elsy C. Sierra², Juan C. Díaz³ y Juan S. Gómez⁴

¹Servicio de Medicina Interna, Universidad CES; ²Servicio de Medicina Interna, Universidad de Antioquia; ³Servicio de Medicina Interna y Epidemiología, Universidad CES; ⁴Servicio de Medicina Interna y Nefrología, Universidad Pontificia Bolivariana. Bogotá, Colombia

Resumen

En la población hipertensa se detecta una causa subyacente en 5% a 10%. Identificar etiología y establecer un tratamiento específico reduce el riesgo de daño de órgano blanco y, en algunos casos, puede curar la enfermedad primaria y la hipertensión. Dada su baja prevalencia, no se recomienda realizar una búsqueda exhaustiva de causas secundarias en todos los pacientes hipertensos. En este artículo se analiza cuándo y cómo debe estudiarse una hipertensión secundaria.

Palabras clave: Hipertensión. Hiperaldosteronismo. Apnea obstructiva del sueño. Hipertensión renal. Feocromocitoma. Síndrome de Cushing.

Abstract

In the hypertensive population, between 5-10%, an underlying cause is detected. Identifying the etiology and giving specific treatment reduces the risk of hypertension-mediated organ damage and, in some cases, can cure the disease and high blood pressure. Due to its low prevalence, an exhaustive search for secondary causes is not recommended in all patients with hypertension. This article will discuss when and how to study secondary hypertension.

Keywords: Hypertension. Hyperaldosteronism. Obstructive sleep apnea. Renal hypertension. Pheochromocytoma. Cushing syndrome.

Introducción

Se calcula que 30% a 45% de la población mundial tiene hipertensión¹. La gran mayoría de los casos corresponde a una hipertensión esencial, lo que significa que no hay un determinante único sino una combinación de factores genéticos y ambientales causantes de la elevación de la presión arterial. Un 5% a 10% de los hipertensos tiene una causa identificable, lo que se

conoce como hipertensión secundaria²; en este escenario, esclarecer la etiología y ofrecer un tratamiento específico reduce el riesgo de daño de órgano blanco y, en algunos casos, puede resolver la enfermedad primaria y la hipertensión. Sin embargo, en virtud de su baja prevalencia, no es efectivo en términos del costo ni inocuo someter a las personas hipertensas, de forma sistemática, a una búsqueda exhaustiva de causas secundarias^{2,3}. El objetivo de esta revisión es

Correspondencia:

*Nicolás Zuluaga-Arbeláez

E-mail: nicolaszuluaga33@gmail.com

Fecha de recepción: 17-12-2020

Fecha de aceptación: 08-06-2021

DOI: 10.24875/RCCAR.20000001

Disponible en internet: 19-05-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(2):215-221

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/>).

precisar cuándo y cómo se debe estudiar una hipertensión secundaria.

Epidemiología

Hasta el 10% de la población con diagnóstico de hipertensión tiene una causa subyacente, con mayor prevalencia en los extremos de la vida: 70% a 85% de los casos ocurren en niños menores de 12 años y 17% en mayores de 65 años^{4,5}. Las causas de hipertensión secundaria varían según sea la edad como se muestran en la [Tabla 1](#).

¿Por qué y a quién tamizar?

Existen al menos tres razones por las cuales debe buscarse hipertensión secundaria: a) establecer la causa permite la aplicación de tratamientos médicos o quirúrgicos específicos, b) la presión arterial elevada puede corregirse en forma completa o parcial con el tratamiento de la causa y c) de modo ocasional puede ser la manifestación de una neoplasia hormonal activa y al final maligna. No obstante, la identificación de la causa subyacente puede ser costosa y requerir pruebas diagnósticas invasivas riesgosas, por lo que debe limitarse a aquellos pacientes con características clínicas indicativas de hipertensión secundaria ([Tabla 2](#))^{6,7}.

¿Qué hacer antes de iniciar el reconocimiento de causas secundarias de hipertensión?

Uno de los escenarios en el que se sospecha hipertensión secundaria con mayor frecuencia es la hipertensión resistente, definida como una presión arterial $\geq 140/90$ mmHg a pesar del tratamiento con tres antihipertensivos a dosis óptima, incluido un diurético. La hipertensión controlada con cuatro medicamentos también se considera resistente. La prevalencia de hipertensión resistente es del 5% a 30%⁶; no obstante, antes de la búsqueda activa de causas secundarias es importante descartar seudoresistencia, seudohipertensión, hipertensión de bata blanca y consumo de sustancias o fármacos que pueden elevar la presión arterial⁴.

Seudoresistencia

El registro adecuado de la presión arterial ([Tabla 3](#)), la completa adherencia al tratamiento y la dosis óptima son aspectos que deben valorarse siempre en

Tabla 1. Etiología de la hipertensión secundaria según el grupo etario

Edad	Porcentaje de hipertensos con causa secundaria	Causas comunes
< 12 años	70%-85%	– Enfermedad del parénquima renal – Coartación de la aorta – Trastornos monogénicos
12-18 años	10%-15%	– Enfermedad del parénquima renal – Coartación de la aorta – Trastornos monogénicos
19-40 años	5%-10%	– Enfermedad del parénquima renal – Displasia fibromuscular (sobre todo en mujeres) – Trastornos tiroideos
41-65 años	5%-15%	– Aldosteronismo primario – Apnea obstructiva del sueño – Enfermedad renovascular aterosclerótica – Enfermedad del parénquima renal – Displasia fibromuscular (en especial en mujeres) – Síndrome de Cushing – Feocromocitoma – Trastornos tiroideos
> 65 años	17%	– Enfermedad renovascular aterosclerótica – Enfermedad del parénquima renal – Apnea obstructiva del sueño – Trastornos tiroideos

Adaptado de: Charles L, et al.⁵

pacientes con hipertensión mal controlada, antes de establecer diagnóstico de hipertensión resistente. Es importante resaltar que la mala adherencia del tratamiento es la causa de la seudoresistencia en cerca del 40% de los casos⁸.

Seudohipertensión

La seudohipertensión se define como una presión arterial registrada con el esfigmomanómetro al menos 15 mmHg más alta que la presión intraarterial medida de forma simultánea⁹. Es frecuente en pacientes con aterosclerosis avanzada, por ejemplo ancianos o enfermos con insuficiencia renal, en quienes la calcificación de la pared arterial exige una presión desproporcionada del tensiómetro para lograr el colapso de los vasos sanguíneos, con resultado de lecturas falsamente elevadas. Se debe sospechar seudohipertensión en pacientes con

Tabla 2. Características que sugieren una hipertensión secundaria

– Edad menor de 30 años al diagnóstico (en particular si no hay obesidad o antecedente familiar de hipertensión)
– Hipertensión resistente
– Hipertensión grave ($\geq 180/110$ mmHg)
– Elevación súbita de la presión arterial en un paciente previamente normotenso
– Hipopotasemia espontánea o inducida por diurético
– Ausencia de variación circadiana en la presión arterial (non-dipping o reverse dipping) en vigilancia ambulatoria de la presión arterial de 24 h
– Hallazgos clínicos indicativos de una causa específica (p. ej., fascies de luna llena, estrías violáceas y obesidad central típicas del síndrome de Cushing)

Adaptado de: Rimoldi SF, et al.²; Hegde S, et al³; Williams B, et al⁶.**Tabla 3.** Aspectos necesarios para una toma adecuada de la presión arterial en el consultorio

El paciente debe estar sentado en reposo en un lugar tranquilo durante 5 minutos antes de la toma de la presión arterial
Si los ruidos cardíacos son arrítmicos se recomienda la toma manual y no la electrónica
Usar un brazalete de tamaño adecuado para el brazo del paciente
Colocar el brazo a nivel del corazón. La espalda y el brazo deben estar apoyados para evitar la contracción muscular que eleve la presión arterial
Medir la presión arterial en ambos brazos. Usar el brazo con la medición más alta como referencia
Realizar tres tomas separadas por 1-2 minutos. La presión arterial del paciente es el promedio de las últimas dos tomas
Medir la presión arterial sentado, a los minutos 1 y 3 después de pararse (sobre todo en pacientes con riesgo de hipotensión ortostática)

Adaptado de: Williams B, et al⁶.

cifras tensionales elevadas de forma persistente sin daño de órgano blanco, en presencia de presión diastólica muy elevada (≥ 105 mmHg) y en personas mayores de 65 años ante hipertensión sistólica, además de individuos en quienes el tratamiento antihipertensivo induce síntomas de hipoperfusión u ortostatismo^{10,11}. La maniobra de Osler puede ser útil en la práctica, pero tiene una gran variabilidad intraobservador e interobservador; es positiva si el pulso radial persiste palpable, aun cuando no se perciban los latidos con el estetoscopio colocado

sobre la arteria braquial, luego de insuflar el manguito del esfigmomanómetro por encima de la presión sistólica⁹. En caso de duda, el diagnóstico de seudohipertensión se confirma con la medición intraarterial de la presión.

Hipertensión de bata blanca

Su prevalencia es cercana al 13% en la población general y hasta del 35% en personas con diagnóstico de hipertensión¹². Se refiere a una anomalía en la cual sólo se detectan cifras tensionales altas durante su registro en el consultorio, mientras que la presión arterial es normal en un contexto ambulatorio. Es más común en mujeres, no fumadores e hipertensión de grado 1⁶. Para descartar de forma confiable el diagnóstico de hipertensión de bata blanca, las guías de práctica clínica recomiendan realizar un monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA) de 24 horas, o, en caso de no estar disponible este examen, un automonitoreo de presión arterial (AMPA)^{6,13}. Los pacientes con hipertensión de bata blanca, aunque deben adoptar cambios en el estilo de vida, no se benefician del tratamiento farmacológico porque la evidencia actual muestra que poseen un riesgo bajo de episodios cardiovasculares y muerte⁶.

Hipertensión inducida por fármacos o sustancias

Varios medicamentos o sustancias pueden elevar la presión arterial (Tabla 4) y su efecto es un mal control de la hipertensión o, menos a menudo, en el diagnóstico *de novo* de hipertensión. En virtud de su uso frecuente, resaltan los antiinflamatorios no esteroideos, anticonceptivos orales, antidepresivos y corticoesteroides^{5,6,14}. Siempre que la afección clínica lo permita, en el paciente con hipertensión mal controlada debe considerarse la posibilidad de suspender o sustituir el grupo farmacológico prescrito. Se debe evitar el consumo de productos herbales (algunos contienen compuestos con efecto vasopresor) y limitar el consumo de alcohol a 1 copa/día en mujeres y 2 copas/día en hombres.

¿Cómo debe buscarse una hipertensión secundaria?

Luego de comprender la causa, identificar a los pacientes y las afecciones que deben descartarse, antes de sospechar hipertensión secundaria, deben describirse las manifestaciones clínicas y los pasos para el

Tabla 4. Fármacos o sustancias que pueden producir elevación de la presión arterial

Antiinflamatorios no esteroideos	Descongestionantes nasales (fenilefrina)
Anticonceptivos orales	Antipsicóticos atípicos
Corticosteroides	Antidepresivos (ISRS, ADT, IMAO)
Agentes quimioterapéuticos (inhibidores de angiogénesis, inhibidores de la tirosina cinasa)	Estimulantes (cocaína, metilfenidato, anfetaminas)
Quemadores de grasa (fenilpropanolamina, sibutramina)	Alcohol
Inhibidores de la calcineurina	Complementos herbales

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; ADT: antidepresivos tricíclicos; IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa. Adaptado de: Williams B, et al⁶, Spence JD¹¹.

diagnóstico de las principales causas de hipertensión secundaria en adultos. Cabe señalar que el orden en el que se buscan estas enfermedades lo establece el análisis de los factores demográficos, la prevalencia de cada alteración y la presentación clínica del caso.

Causas comunes de hipertensión secundaria

– Aldosteronismo primario: se considera la principal causa endocrina de hipertensión. Su prevalencia varía según sea la clasificación de la hipertensión: 15% en la hipertensión de grado 1, 20% en la hipertensión de grado 2 y 24% a 50% en la hipertensión resistente¹⁵. El aldosteronismo primario puede ser secundario a un adenoma suprarrenal, una hiperplasia suprarrenal unilateral o bilateral o, en casos raros, a un carcinoma suprarrenal. En términos bioquímicos se caracteriza por una renina muy baja o suprimida ante cifras elevadas o inapropiadamente normales de aldosterona. El aldosteronismo primario se relaciona con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, hipertrofia ventricular izquierda, fibrilación auricular, infarto de miocardio y enfermedad cerebrovascular^{16,17}. Aunque de manera característica se sospecha en pacientes con la combinación de hipertensión e hipopotasemia, un potasio sérico normal no excluye el diagnóstico; en realidad, la hipopotasemia se encuentra sólo en el 50% de los casos de adenoma productor de aldosterona y en menos del 20% de los que tienen hiperplasia suprarrenal¹⁸. Son elegibles para la búsqueda activa de aldosteronismo primario

los adultos con hipertensión resistente, hipertensión grave ($\geq 180/110$ mm Hg), hipertensión e hipopotasemia, y los pacientes con incidentaloma suprarrenal independiente de las cifras tensionales¹⁹. El abordaje inicial consiste en medir la actividad de la renina plasmática y la concentración de aldosterona plasmática, para luego calcular la relación aldosterona-renina (RAR). Una $RAR \geq 20$ tiene una sensibilidad y especificidad del 92% para el diagnóstico de un adenoma productor de aldosterona¹⁶. Una recomendación reciente sugiere utilizar los componentes individuales de la RAR para maximizar (y simplificar) la detección de pacientes con una producción de aldosterona independiente de renina, lo que en esencia constituye un aldosteronismo primario. De acuerdo con esta postura, ante una renina suprimida (actividad de renina < 0.6 ng/ml/h), registrar valores de aldosterona > 5 ng/dl se considera una tamización positiva (independiente del resultado de la RAR) y exige la realización de pruebas dinámicas confirmatorias, por ejemplo la prueba de supresión con solución salina al 0.9%¹⁹. Aunque por lo general se ha sugerido suspender los antagonistas del receptor mineralocorticoide y los bloqueadores del sistema renina-angiotensina dos a cuatro semanas antes de los estudios, la evidencia reciente muestra que, en pacientes con aldosteronismo primario, las cifras de renina y aldosterona no se modifican en grado significativo con el uso de estos fármacos; en consecuencia, para no retrasar el proceso diagnóstico y reducir el riesgo de desenlaces adversos por la suspensión de los antihipertensivos, se recomienda hoy día no realizar un período de lavado¹². Una vez confirmado el diagnóstico de aldosteronismo primario se realiza una tomografía de abdomen contrastada y, en pacientes elegibles para intervención quirúrgica, también un muestreo venoso suprarrenal para determinar si se trata de una enfermedad suprarrenal unilateral (que se beneficie de la adrenalectomía) o bilateral (con indicación de tratamiento médico con antagonistas del receptor mineralocorticoide)²⁰.

– Apnea obstructiva del sueño: con una prevalencia del 5% al 10% en hipertensos y hasta del 50% en la hipertensión resistente, es una de las causas más frecuentes de hipertensión secundaria⁶. Se caracteriza por apneas, hipopnea o excitaciones relacionadas con el esfuerzo respiratorio, causadas por el colapso repetitivo completo o parcial de la vía respiratoria superior durante el sueño. La hipoxia intermitente que se produce durante el sueño conduce al estrés oxidativo, activación del sistema nervioso simpático y del

sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que en última instancia eleva la presión arterial². Por lo regular, el paciente muestra un sueño no reparador, somnolencia diurna, cefalea matutina, irritabilidad o falta de concentración, o bien su compañero de cama refiere ronquidos, jadeos o resoplidos durante el sueño²¹. Algunos hallazgos en la exploración física apoyan la sospecha clínica, como la obesidad, una circunferencia de cuello amplia o variantes anatómicas que incrementan la resistencia al flujo de aire (micrognatia, retrognatia, hipertrofia de amígdalas o macroglosia)^{2,21}. Hay herramientas que, si bien no han demostrado ser superiores al juicio clínico, son útiles para la tamización de pacientes con síntomas índice, como los puntajes de Epworth y de Berlín o el *STOP BANG*²². La American Academy of Sleep Medicine recomienda descartar apnea del sueño en pacientes con somnolencia diurna excesiva y dos de los siguientes criterios: a) ronquidos ruidosos, b) apnea, jadeo o asfixia observada durante el sueño o c) antecedente de hipertensión²¹. La polisomnografía en laboratorio es la norma de referencia y confirma el diagnóstico si hay cinco o más apneas, hipopneas o excitaciones relacionadas con el esfuerzo respiratorio por hora de sueño (índice de apnea-hipopnea ≥ 5 episodios/h)²¹. El tratamiento de la apnea de sueño con presión positiva continua en la vía respiratoria se ha relacionado con una reducción significativa de la presión arterial en pacientes con hipertensión resistente²³; en el resto de hipertensos su efecto es discreto²⁴.

- Enfermedad renovascular: tiene una prevalencia del 5% al 34%, según sean el grupo etario y la situación clínica^{6,13}. A esta categoría pertenecen la enfermedad renovascular aterosclerótica y la displasia fibromuscular. El fenómeno común es la estenosis significativa (> 50%-70%) de la luz del vaso, que ocasiona una reducción de la perfusión renal, activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, retención de sodio y agua, incremento del volumen intravascular y al final elevación de la presión arterial^{25,26}. La displasia fibromuscular se debe sospechar en mujeres de edad media con hipertensión resistente. Por otro lado, se sospecha enfermedad renovascular aterosclerótica en pacientes mayores de 65 años con diagnóstico *de novo* de hipertensión, sobre todo en presencia de otros factores de riesgo cardiovascular como diabetes, tabaquismo u obesidad, o en cualquiera de los siguientes casos: deterioro agudo de la función renal (aumento de la creatinina sérica de al menos 30% respecto del valor basal) luego del inicio de un inhibidor de la enzima convertidora de

angiotensina o un antagonista del receptor de angiotensina, asimetría de más de 1.5 cm en el tamaño renal, o hipertensos con edema pulmonar rápido²². Si bien la norma de referencia para el diagnóstico de enfermedad renovascular es la arteriografía renal, el Doppler de arterias renales es el estudio de primera línea porque es efectivo en términos del costo, no invasivo y de fácil acceso, con una sensibilidad del 85% y especificidad de 92% (al utilizar como referencia una velocidad sistólica máxima de la arteria renal > 180 cm/s) para diagnosticar estenosis de importancia angiográfica²⁷.

Causas menos comunes de hipertensión secundaria

- Feocromocitoma: en virtud de su baja prevalencia (<1%), los falsos positivos causados por ciertos fármacos y alimentos, y la pericia necesaria para interpretar los resultados, no se recomienda la búsqueda sistemática de feocromocitoma. Su estudio se reserva para pacientes con hipertensión que tengan paroxismos de cefalea, palpitaciones y sudoración; adultos con hipertensión resistente luego de descartar las causas comunes; o individuos con incidenta-loma suprarrenal, independiente de las cifras tensionales^{28,29}. Para el abordaje inicial se solicitan metanefrinas fraccionadas en orina o plasma. No se recomienda la medición de catecolaminas en plasma porque su secreción es episódica y el tumor metaboliza de forma constante las catecolaminas a metanefrinas. Una elevación de las metanefrinas mayor a tres veces el límite superior de referencia se vincula con una probabilidad de feocromocitoma cercana al 100%³⁰. Si el cribado es positivo, está indicada la realización de una tomografía contrastada de abdomen o resonancia en aquellos casos en los que exista contraindicación para la tomografía, porque el 95% de los feocromocitomas se localiza en la cavidad abdominopélvica²⁹. El tratamiento consiste en la resección del tumor, pero es importante garantizar una adecuada preparación prequirúrgica para reducir el riesgo de crisis hipertensiva o arritmias durante el procedimiento³⁰.
- Síndrome de Cushing endógeno: es una alteración poco común que afecta a menos del 1% de los sujetos con hipertensión. Las causas de síndrome de Cushing endógeno son: adenoma hipofisario productor de corticotropina (ACTH) (80% de los casos, conocido como enfermedad de Cushing), enfermedad suprarrenal (15%, en particular adenomas, pero

también carcinomas e hiperplasia) y tumores ectópicos productores de ACTH (5%). Las manifestaciones clínicas del Cushing incluyen facies de luna llena, obesidad central, debilidad muscular proximal, joroba de búfalo, hirsutismo, estrías abdominales violáceas y aparición de equimosis con facilidad. Si la sospecha clínica es alta se recomienda solicitar de modo inicial dos pruebas para tamización, por ejemplo cortisol libre en orina de 24 horas y prueba de supresión con dosis baja de dexametasona³¹. Para la cortisoluria de 24 h se deben recolectar al menos dos muestras de orina consecutivas. Un resultado de cortisol urinario mayor a tres veces el límite superior normal del laboratorio es muy indicativo de síndrome Cushing (especificidad del 98%). Para la prueba de supresión con dexametasona, el paciente toma 1 mg del medicamento por vía oral a las 11 pm y al día siguiente se mide el cortisol sérico a las 8 am: un resultado > 1.8 µg/dl es indicativo de síndrome de Cushing (sensibilidad de 88% a 100% y especificidad de 80%)³¹. Una vez demostrado el hipercortisolismo patológico, debe determinarse si el origen es dependiente de ACTH (por secreción hipofisaria o ectópica de la hormona) o independiente de ACTH (por producción suprarrenal excesiva de cortisol), para luego proceder con los estudios localizadores³².

- Trastornos tiroideos: tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo pueden producir hipertensión. En el hipotiroidismo, la presión arterial diastólica está particularmente elevada porque el gasto cardíaco bajo se compensa con vasoconstricción periférica para mantener una perfusión tisular adecuada. Por el contrario, en el hipertiroidismo hay un incremento del gasto cardíaco, por lo que predomina la elevación de la presión arterial sistólica^{33,34}. Aunque la enfermedad tiroidea es una causa rara de hipertensión (prevalencia en hipertensos de 1% a 2%), dada la amplia disponibilidad de la prueba, su bajo costo y su fácil interpretación, se recomienda medir la hormona estimulante de la tiroides (TSH) a todos los pacientes con hipertensión resistente, adultos con diagnóstico de hipertensión a una edad menor de 30 a 40 años y, por supuesto, a los hipertensos con síntomas o signos indicativos de hipotiroidismo o hipertiroidismo. Si el resultado de la TSH es anormal, se debe solicitar T4 libre y T3 total⁶.

Conclusión

La hipertensión secundaria representa un enorme reto diagnóstico para médicos generales y especialistas por la variedad de causas que la componen. Un

enfoque diagnóstico racional evitará estudios innecesarios, por lo que se deben conocer las causas más comunes de hipertensión secundaria en cada grupo etario, así como sus manifestaciones clínicas. La búsqueda oportuna de la etiología puede prevenir desenlaces adversos y al final curar la enfermedad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiamiento o apoyo financiero para la realización de este artículo.

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que 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. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control. *Circulation*. 2016;134:441-50.
2. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J*. 2014;35:1245-54.
3. Hegde S, Aeddula NR. Secondary hypertension. StatPearls Publishing [Internet]. 2020.
4. Viera AJ, Neutze DM. Diagnosis of secondary hypertension: an age-based approach. *American Family Physician*. 2010;82(12):1471-1478.
5. Charles L, Triscott J, Dobbs B. Secondary hypertension: discovering the underlying cause. *American Family Physician*. 2017;96:7:453-461.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104.
7. Tagle VR, Acevedo BM. Las preguntas que el clínico debe hacerse en un paciente hipertenso al sospechar una Hipertensión Secundaria. *Rev Chil Cardiol*. 2009;28:214-21.
8. Gupta P, Patel P, Strauch B, Lai FY, Akbarov A, Gulsin GS, et al. Biochemical screening for nonadherence is associated with blood pressure reduction and improvement in adherence. *Hypertension*. 2017;70:1042-8.
9. Feldstein CA. Hipertensión arterial resistente. *Rev Med Chil*. 2008;136:528-38.
10. Messerli FH, Ventura HO, Amodio C. Osler's maneuver and pseudo-hypertension. *N Engl J Med*. 1985;312:1548-51.
11. Spence JD. Pseudo-hypertension in the elderly: Still hazy, after all these years. *J Hum Hypertens*. 1997;11:621-3.
12. 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: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension*. 2018;71:1269-324.

13. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himelfarb 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:E13-115.
14. Aronow WS. Drug-induced causes of secondary hypertension. *Ann Transl Med*. 2017;5.
15. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, Carey RM, Hopkins PN, Williams GH, et al. The unrecognized prevalence of primary aldosteronism: a cross-sectional study. *Ann Intern Med*. 2020;173:10-20.
16. Rossi GP. Primary aldosteronism: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2799-811.
17. Zennaro MC, Boukroun S, Fernandes-Rosa FL. Pathogenesis and treatment of primary aldosteronism. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16:578-89.
18. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2293-300.
19. Vaidya A, Carey RM. Evolution of the primary aldosteronism syndrome: updating the approach. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105.
20. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:1889-916.
21. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13:479-504.
22. Chiu HY, Chen PY, Chuang LP, Chen NH, Tu YK, Hsieh YJ, et al. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: a bivariate meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2017;36:57-70.
23. Iftikhar IH, Valentine CW, Bittencourt LRA, Cohen DL, Fedson AC, Gíslason T, et al. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2014;32:2341-50.
24. Fava C, Dorigoni S, Dalle Vedove F, Danese E, Montagnana M, Guidi GC, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea: A systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2014;145:762-71.
25. Herrmann SM, Textor SC. Renovascular hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48:765-78.
26. Herrmann SM, Textor SC. Current concepts in the treatment of renovascular hypertension. *Am J Hypertens*. 2018;31:139-49.
27. Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, Karplus TE, Yung W, Hodson EM, et al. Comparative accuracy of renal duplex sonographic parameters in the diagnosis of renal artery stenosis: paired and unpaired analysis. *Am J Roentgenol*. 2007;188:798-811.
28. Tsirlin A, Oo Y, Sharma R, Kansara A, Gliwa A, Banerji MA. Pheochromocytoma: a review. *Maturitas*. 2014;77:229-38.
29. Neumann HPH, Young WF, Eng C. Pheochromocytoma and paraganglioma. *N Engl J Med*. 2019;381:552-65.
30. Román-González A, Sierra-Zuluaga J, Gutiérrez-Restrepo J, Builes-Barrera CA, Jiménez-Vásquez C. Feocromocitoma-paraganglioma: revisión de tema. *Med y Lab*. 2015;21:111-30.
31. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1526-40.
32. Nieman LK. Diagnosis of Cushing's syndrome in the modern era. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47:259-73.
33. Davies TF, Schwartz AE. *Hyperthyroidism*. Endocr Surg CRC Press, 2003, p. 101-14.
34. McDermott MT. Hypothyroidism. *Ann Intern Med*. 2020;173:ITC1-16.

A rare simultaneous occurrence: Mitral valve endocarditis complicated by iliac saddle and cerebral embolisms

Un incidente simultáneo inusual: endocarditis de la válvula mitral complicada por embolia iliaca en silla de montar y embolia cerebral

Yavuzer Koza^{1*}, Uğur Kaya¹, and Enise Armağan-Koza²

¹Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, Ataturk University; ²Department of Anesthesiology, Erzurum Regional Training and Research Hospital, Erzurum, Turkey

Abstract

Infective endocarditis is a severe disease with a high mortality and morbidity, and its clinical heterogeneity is a challenging barrier to rapid diagnosis and treatment. Diagnosis of infective endocarditis is based on clinical, microbiological, and echocardiographic findings; however, a high index of suspicion is mandatory because this disease may present either as an acute, rapidly progressive infection or as a chronic disease. Approximately 20-50% of cases show multiple embolic events as the first presentation of infective endocarditis. We report a patient with a rare case of infective endocarditis complicated with iliac saddle and cerebral embolisms who underwent simultaneous operations for mitral valve endocarditis and iliac embolism.

Keywords: Endocarditis. Cerebral embolism. Iliac saddle embolism.

Resumen

La endocarditis infecciosa es una enfermedad grave, que conlleva alta morbimortalidad; su heterogeneidad clínica constituye una barrera desafiante para un rápido diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico se basa en hallazgos clínicos, microbiológicos y ecocardiográficos; sin embargo, se requiere un alto índice de sospecha ya que esta enfermedad puede debutar ya sea como una infección aguda de rápida evolución o como una enfermedad crónica. Aproximadamente, 20 a 50% de los casos presentan múltiples eventos embólicos como primera manifestación de la endocarditis infecciosa. Se informa de un paciente con un caso inusual de endocarditis infecciosa complicada por embolia iliaca en silla de montar y embolia cerebral, quien fue sometido a cirugías simultáneas por endocarditis de la válvula mitral y embolia iliaca.

Palabras clave: Endocarditis. Embolia cerebral. Embolia iliaca en silla de montar.

Correspondence:

*Yavuzer Koza

E-mail: yavuzerkoza@hotmail.com

Date of reception: 19-02-2020

Date of acceptance: 26-05-2020

DOI: 10.24875/RCCAR.M22000129

Available online: 19-05-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(2):222-225

www.rccardiologia.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/>).

Introduction

Infective endocarditis is associated with a high mortality rate of 15-20% and a 1-year mortality approaching 40%¹. Embolism is a major life-threatening complication of endocarditis and often involves major arterial beds, including the lungs, coronary arteries, spleen, bowel, and extremities. Up to 65% of embolic events may involve the central nervous system^{1,2}. Multiple embolic events are rarely encountered, and no previously reported cases have addressed infective endocarditis complicated with iliac saddle and cerebral embolisms.

Case

A 48-year-old man presented at our internal medicine clinic with the complaints of fever, fatigue, and loss of weight and appetite and was transferred to cardiology clinic for an audible cardiac murmur. His medical history was unremarkable, except for hypertension. A physical examination revealed a blood pressure of 140/80 mmHg, pulse rate of 110 beats/min, and body temperature of 38.3°C. He had mild scleral icterus and hepatomegaly. Cardiac auscultation revealed a harsh systolic murmur at the mitral valve area. A transthoracic echocardiogram showed a vegetation (0.9 × 0.3 cm) attached to the anterior fibrotic mitral leaflet (Fig. 1A). No other valves were involved. Laboratory tests showed leukocytosis, an elevated C-reactive protein level of 120 (1-5) mg/dl, and an erythrocyte sedimentation rate of 63 (20-40) mm/h. Urine analysis revealed microscopic hematuria, but a chest radiograph did not reveal any abnormal findings. Three sets of blood culture samples were taken, and empirical antibiotic therapy with vancomycin (40 mg/kg 2 × 1 i.v.) and gentamicin (3 mg/kg 1 × 1 i.v.) was initiated with a diagnosis of native valve endocarditis. Three days after hospitalization, the patient suddenly developed dysphasia, and a brain magnetic resonance imaging revealed multiple embolic infarcts located at the right cerebral hemisphere and the left occipital, parietal, and temporal lobes. On day 5, the patient complained numbness and pain in his lower extremities, and a duplex ultrasonography revealed a saddle embolism at the iliac bifurcation (Fig. 1B).

The patient underwent an urgent operation. A bilateral femoral artery incision was made and the embolized material was resected by a bilateral femoral embolectomy (Fig. 1C). All surgical instruments were changed and a median sternotomy was performed. The

fibrotic mitral valve was replaced with a 29 mm bioprosthetic valve after debridement of vegetations (Fig. 2A). The patient tolerated the surgery well.

Blood cultures were positive for coagulase-negative *Staphylococcus aureus*. The patient was started on 1 mg/kg low-molecular-weight heparin after post-operative bleeding control and then on aspirin at post-operative day 10. A 6-week course of intravenous antibiotic treatment (daptomycin 10 mg/kg 1 × 1 i.v. and cloxacillin 2 g/4 h i.v.) was scheduled and continued according to the antibiogram. However, during the hospital stay, the patient developed an intracerebral hemorrhage (Fig. 2B). He underwent an operation in the neurosurgery clinic but, unfortunately, he died 5 days later.

Discussion

Despite diagnostic and therapeutic improvements, infective endocarditis remains associated with a high morbidity and mortality. Up to 90% of patients with infective endocarditis present with fever, often associated with systemic symptoms of chills, poor appetite, and weight loss¹. Peripheral septic embolisms are an extremely prevalent phenomenon in infective endocarditis, being present in approximately 45-65% of the cases studied on autopsy. In contrast to posterior leaflet locations, vegetations located at the anterior mitral leaflet are more prone to peripheral embolism, as in the present case. Embolism is also more likely when the vegetations are large (more than 10 mm in length) and highly mobile^{1,2}.

In infective endocarditis, a peripheral septic embolism typically cannot be identified because of the lack of a high index of suspicion². In our patient, the symptoms and signs were initially attributed to a gastrointestinal malignancy, probably since the patient had no history of previous heart disease. Likewise, weight loss may be the initial clinical presentation of infective endocarditis and should be part of the differential diagnosis in patients who have weight loss of relatively sudden onset and a history of fever and fatigue. The diagnosis of infective endocarditis should not be excluded based on a clinical examination alone. Microbiological analysis and echocardiography are essential for diagnosis. Contrary to popular medical practice, bacteremia in infective endocarditis is continuous, so cultures do not need to be timed with peaks of fever³.

Infective endocarditis is complicated by stroke in 20-40% of cases⁴. Although the current guidelines recommend surgery to prevent recurrent embolus in patients with a persisting vegetation higher than 10 mm in size,

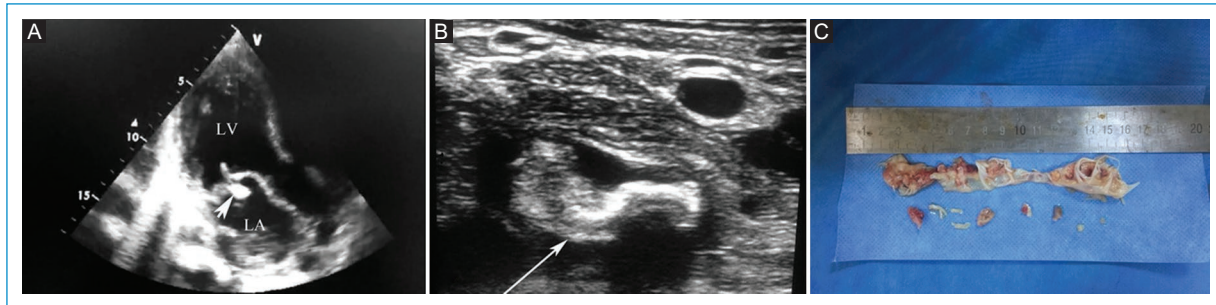


Figure 1. **A:** transthoracic echocardiography showing the vegetation (arrow). **B:** ultrasonographic image of the iliac saddle emboli (arrow). **C:** the resected embolized material. LA: left atrium. LV: left ventricle.

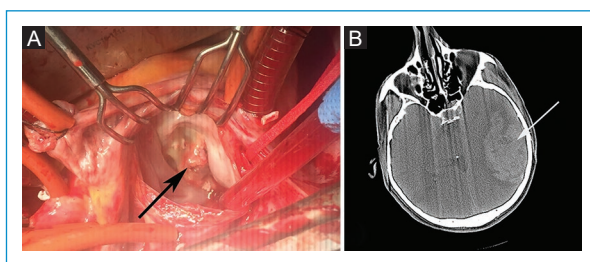


Figure 2. **A:** intraoperative image showing the vegetation (arrow). **B:** computed tomographic image showing intracerebral hemorrhage (arrow).

this recommendation is mostly not considered alone in clinical practice. Mitral valve involvement with severe valvular regurgitation or stenosis, vegetation mobility, and *S. aureus* infection is the other risk factors for embolism^{2,4,5}.

In cases with a high suspicion of infective endocarditis, empirical antibiotic treatment must be started at the earliest time possible, because delays have negative impacts on clinical outcomes. The early initiation of antimicrobial therapy (within 1 week) is associated with a 65% reduction in risk of stroke related to infective endocarditis⁵.

On the other hand, in a cohort of 1345 patients with infective endocarditis, *S. aureus* infection and anticoagulant therapy were significantly associated with a larger number of hemorrhagic strokes from hemorrhagic transformations of ischemic lesions even after 1 week of antimicrobial treatment⁶.

In cases of neurological complications, when cerebral hemorrhage has been excluded and neurological damage is not severe, cardiac surgery can be performed early. Conversely, in cases with large intracranial hemorrhage, the neurological prognosis is poor and surgery must be delayed for at least 1 month. However, if urgent

cardiac surgery is needed, close cooperation with the neurosurgical team is essential. After an ischemic stroke, cardiac surgery is not contraindicated unless the neurological prognosis is judged as too poor^{2,5,7}. However, note that surgery can lead to hemorrhagic transformation of ischemic stroke caused by the anticoagulation therapy used for cardiopulmonary bypass.

The risk of neurological deterioration after valvular surgery has been reported to be low (0-6%), even when surgery is performed very early after the first appearance of neurological symptoms^{4,7}. It has been previously shown that no apparent survival benefit was found in delaying surgery when indicated in infective endocarditis patients after ischemic stroke^{5,7}.

Conclusion

Stroke and peripheral embolism remain one of the most common and often devastating complications of infective endocarditis. Although the clinical heterogeneity of infective endocarditis sometimes prevents early diagnosis and timely treatment, patients who present with fever and with non-specific symptoms such as loss of appetite and weight, as in the present case, should be evaluated for the presence of infective endocarditis.

Funding

The authors declare there was no funding provided for this report.

Conflicts of interest

The authors declare they have no conflicts of interests.

Ethical disclosures

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

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

Right to privacy and informed consent. The authors have obtained the written informed consent of the patient's family or subjects mentioned in the article. The corresponding author is in possession of this document.

References

1. Vincent LL, Otto CM. infective endocarditis: update on epidemiology, outcomes, and management. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20:86.
2. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, et al. AHA/ACC focused update of the 2017 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2017; 135:e1159-95.
3. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, et al. Challenges in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69: 325-44.
4. Yanagawa B, Pettersson GB, Habib G, Ruel M, Saposnik G, Latter DA, et al. Surgical management of infective endocarditis complicated by embolic stroke: practical recommendations for clinicians. *Circulation.* 2016;134:1280-92.
5. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr., Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for health-care professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;132:1435-86.
6. García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, Noureddine M, Plata A, et al. Neurological complications of infective endocarditis risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation.* 2013;127:2272-84.
7. Sotero FD, Rosário M, Fonseca AC, Ferro JM. Neurological complications of infective endocarditis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19:23.

Arritmias ventriculares en el síndrome de takotsubo: cuestión de sexo

Sex-related risk of arrhythmia in takotsubo syndrome

Javier Ramos-Jiménez*, Juan D. Sánchez-Vega y José L. Zamorano-Gómez

Departamento de Cardiología, Hospital Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid; Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV). España

Resumen

El síndrome de takotsubo, también conocido como miocardiopatía de estrés, representa un difícil reto diagnóstico, pues en muchos casos su presentación es superponible al infarto de miocardio por ruptura de placa; el diagnóstico definitivo se basa en la ausencia de lesiones culpables en la coronariografía. La fisiopatología de la enfermedad no está por completo establecida, y tiene un pronóstico generalmente benigno. Sin embargo, existe un porcentaje no despreciable de pacientes que sufren complicaciones graves, entre las que destacan las arritmias malignas tipo taquicardia ventricular polimórfica por prolongación del intervalo QT. A pesar de que el síndrome de takotsubo afecta principalmente a las mujeres, quienes por otra parte también suelen tener intervalos QT más prolongados en condiciones basales, la muerte súbita de origen arrítmico aparece con mayor frecuencia en los hombres que sufren esta enfermedad. Se presentan dos casos de ensanchamiento extremo del intervalo QT corregido en pacientes con takotsubo que tuvieron desenlaces diferentes. El propósito de este trabajo es destacar y revisar las diferencias electrocardiográficas y pronósticas relacionadas con el sexo de los sujetos que desarrollan esta controvertida enfermedad.

Palabras clave: Takotsubo. Miocardiopatía de estrés. Torsade de pointes. Intervalo QT. Taquicardia ventricular.

Abstract

Takotsubo syndrome, also known as stress cardiomyopathy, is a difficult diagnostic challenge as, in many cases, its presentation can overlap with that of myocardial infarction due to plaque rupture. The definitive diagnosis is based on the lack of culprit lesions on coronariography. The pathophysiology of the disease has not been completely ascertained, and it has a generally benign prognosis. However, a not inconsiderable percentage of patients experience serious complications, notably malignant arrhythmias like polymorphic ventricular tachycardia due to a prolonged QT interval. Despite takotsubo syndrome affecting mainly women who, furthermore, generally have longer basal QT intervals, sudden death due to arrhythmias is more common in men with this disease. Two cases are presented of extremely prolonged corrected QT intervals in patients with takotsubo, with different outcomes. The purpose of this paper is to highlight and review the electrocardiographic and prognostic differences related to the gender of the individuals who develop this controversial disease.

Keywords: Takotsubo. Stress cardiomyopathy. Torsade de pointes. QT interval. Ventricular tachycardia.

Correspondencia:

*Javier Ramos-Jiménez

E-mail: jramj90@gmail.com

Fecha de recepción: 05-09-2020

Fecha de aceptación: 22-09-2020

DOI: 10.24875/RCCAR.M22000141

Disponible en internet: 19-05-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(2):226-230

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/>).

Introducción

Es bien conocida la marcada diferencia en la incidencia de takotsubo entre sexos, pues el sexo femenino supone alrededor del 90% de los casos¹. El síndrome de takotsubo se ha relacionado tradicionalmente con una evolución benigna hacia una resolución completa de la disfunción sistólica transitoria que típicamente presenta, con una minoría de sujetos que desarrollan complicaciones que pueden ser letales. En particular, las arritmias ventriculares se producen en el 4% al 9% de los pacientes². A pesar de la clara evidencia de intervalos QT corregidos más largos (QTc) en mujeres y su relación probada con las arritmias ventriculares, esos episodios aparecen con mayor frecuencia en los hombres que sufren esta enfermedad. El objetivo de este trabajo es revisar la literatura respecto al diferente riesgo arritmico de sujetos con síndrome de takotsubo en función del sexo. Para ello, se presentan dos casos de prolongación extrema del QTc con distinto desenlace.

Caso clínico 1

Mujer de 76 años, admitida en el departamento de emergencias debido a opresión precordial iniciada mientras hacía una escala aeroportuaria. A su llegada, la presión arterial era de 146/76 mmHg y la frecuencia cardíaca de 60 lpm, y presentaba aún dolor torácico. El electrocardiograma (ECG) inicial mostró un ritmo sinusal a 60 lpm, intervalo PR de 160 ms y QRS de 85 ms con una ligera desviación del eje izquierdo (-10°). El segmento ST mostró una elevación aislada de 1 mm en V2, ondas T negativas en V1-V4 y QT extremadamente prolongado, con un intervalo corregido (método de Bazett) de 760 ms (Fig. 1A). La determinación de troponina I de alta sensibilidad fue de 71 pg/ml. Se practicó una coronariografía que no mostró lesión en las arterias coronarias epicárdicas, mientras que la ventriculografía izquierda y el ecocardiograma demostraron acinesia apical con hipercontractilidad de segmentos basales, y una fracción de eyección ventricular izquierda del 42% (método Simpson biplano). Se estableció el diagnóstico de síndrome de takotsubo. La paciente desarrolló insuficiencia cardíaca aguda leve con crepitantes bibasales y ortopnea. El tratamiento consistió en inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y diurético de asa, con excelente evolución clínica y ecocardiográfica. La duración del intervalo QT corregido y los trastornos de la repolarización habían desaparecido al alta hospitalaria (día 12) (Fig. 1B).

Caso clínico 2

Hombre de 81 años, hospitalizado en la unidad de cuidados intensivos (UCI) debido a una neumonía adquirida en la comunidad de pronóstico grave. Se solicitó evaluación cardiológica por alteraciones del ECG consistentes en ondas T negativas generalizadas (gigantes en V2-V6 y un notable 707 mS) y alargamiento del intervalo QT corregido (Fig. 2A) a pesar de la retirada previa de los fármacos prolongadores del QT. El paciente se encontraba asintomático desde el punto de vista cardiológico, sin dolor torácico activo ni previo. Presentaba estabilidad hemodinámica (134/71 mmHg, 80 lpm) bajo infusión de noradrenalina en dosis bajas. En la exploración física destacaban únicamente roncus inspiratorios. En el análisis de bioquímica, el perfil iónico era normal y se observó un notable aumento de la troponina de hasta 5.2 ng/ml. La ecocardiografía mostró una disfunción sistólica grave del ventrículo izquierdo con una amplia balonización medio-apical e hiperdinamia de los segmentos basales. Se realizó una angiografía coronaria que no mostró lesiones en las arterias epicárdicas, con diagnóstico final de miocardiopatía de takotsubo. Trece horas más tarde sufrió un paro cardíaco en taquicardia de *torsade de pointes* (Fig. 2B), precedido por una serie de complejos ventriculares prematuros con acoplamiento corto. La situación hemodinámica se deterioró tras episodios sucesivos de taquicardia de *torsade de pointes*, por lo que fue preciso el implante de un marcapasos transitorio para la sobreestimulación, inotrópicos a dosis altas y el implante de un balón de contrapulsación intraaórtico. Finalmente, el paciente evolucionó satisfactoriamente durante los siguientes días y fue dado de alta de la UCI (día +7).

Discusión

Es bien sabido que las mujeres presentan en general intervalos QTc más prolongados que los hombres, presumiblemente debido a una menor corriente de salida de potasio, lo que conduce a unas fases II y III más prolongadas del potencial de acción cardíaco y, por lo tanto, a una ampliación del QTc³. Los registros disponibles señalan el sexo femenino como un factor de riesgo independiente para presentar taquicardias ventriculares polimórficas³, muy probablemente ligado a esta prolongación del intervalo QT que presentan en condiciones basales.

El síndrome de takotsubo es una condición clínica que la mayoría de las veces imita, en términos de

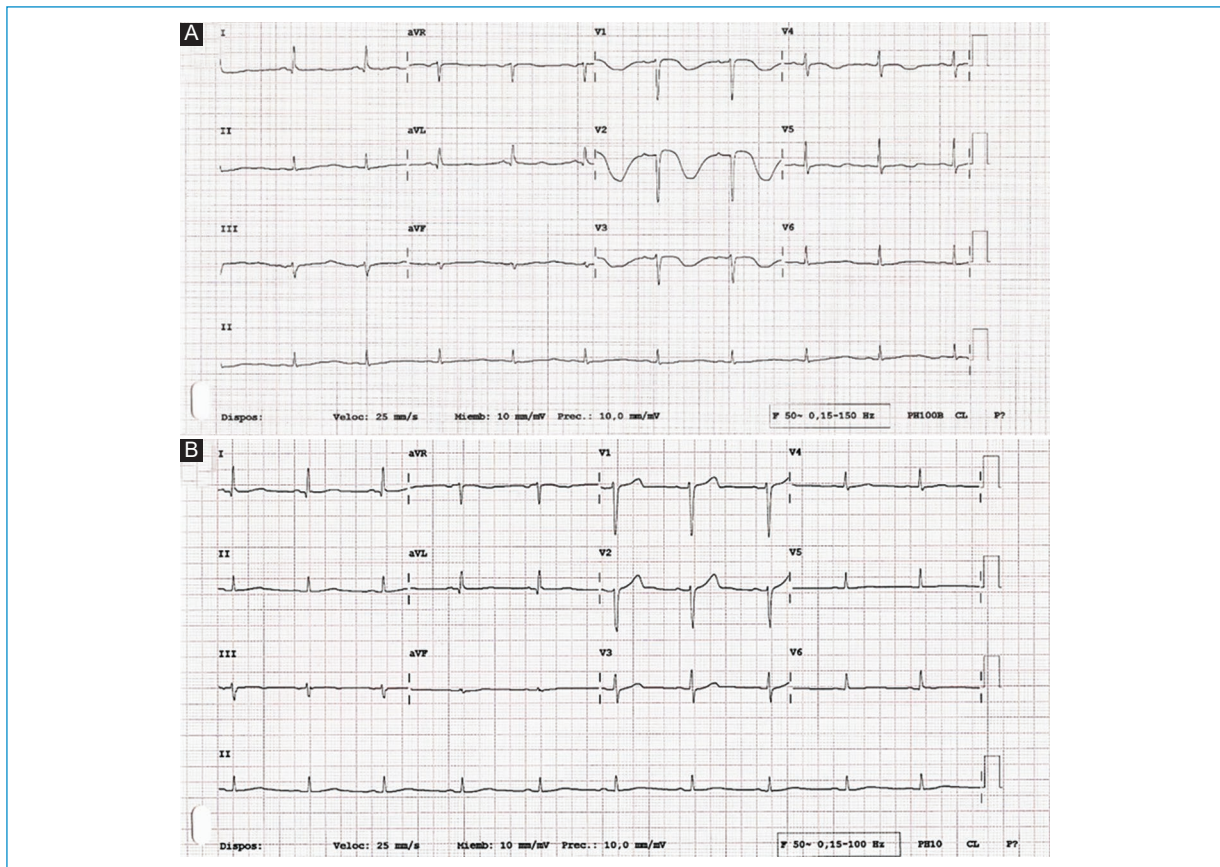


Figura 1. Evolución electrocardiográfica del paciente 1. **A:** ECG en el ingreso. **B:** ECG en el momento del alta hospitalaria (día 12). ECG: electrocardiograma.

sintomatología, ECG y ecocardiografía, a un síndrome coronario agudo, por lo que representa un diagnóstico diferencial desafiante que se basa principalmente en la ausencia de lesión culpable en la coronariografía¹.

La fisiopatología del síndrome de takotsubo es compleja y aún no se ha establecido claramente. Desde la primera descripción de la enfermedad⁴, las catecolaminas parecen desempeñar un papel principal⁵ en su desarrollo, a pesar de que el mecanismo exacto por el cual desencadenan la respuesta cardíaca característica de esta enfermedad todavía no ha sido establecido. Las alteraciones del eje sistema nervioso-corazón parecen influir en gran manera en la génesis de esta enfermedad. Así, se han descrito diferencias anatómicas, funcionales e incluso bioquímicas (elevadas concentraciones plasmáticas de ciertos neurotransmisores, como el neuropéptido Y) que pueden explicar la sobreestimulación del sistema nervioso simpático que presentan estos pacientes y que parece ser clave en la fisiopatología^{1,6}.

Hace décadas, Buschman et al.⁷ describieron la prolongación del intervalo QT y la onda U durante la infusión de catecolaminas. La relación entre la infusión de

catecolaminas y la prolongación del intervalo QTc fue demostrada posteriormente por Saurenmann y Koller⁸ comparando individuos sanos en situación basal, a gran altitud y bajo infusión de isoprenalina. Esta influencia de las catecolaminas en el intervalo QTc tiene especial interés en el síndrome de QT largo hereditario, en el que el ensanchamiento del QT es en particular relevante.

En el contexto del síndrome de takotsubo se han notificado alteraciones marcadas del ECG en más del 90% de los pacientes⁸, incluyendo elevación y descenso del segmento ST, inversión de onda T y QTc prolongado.⁹ En concreto, el ensanchamiento del QTc, que suele ser importante, se ha descrito en más del 50% de los pacientes¹⁰. Se desconoce el mecanismo exacto que explica dicha prolongación. Algunos autores apoyan la teoría de una sobrecarga de calcio intracelular derivada de la descarga adrenérgica¹¹. La duración máxima del intervalo QTc suele aparecer entre 48 y 72 horas después del evento índice¹⁰, y en general las mujeres con síndrome de takotsubo presentan intervalos más prolongados¹².

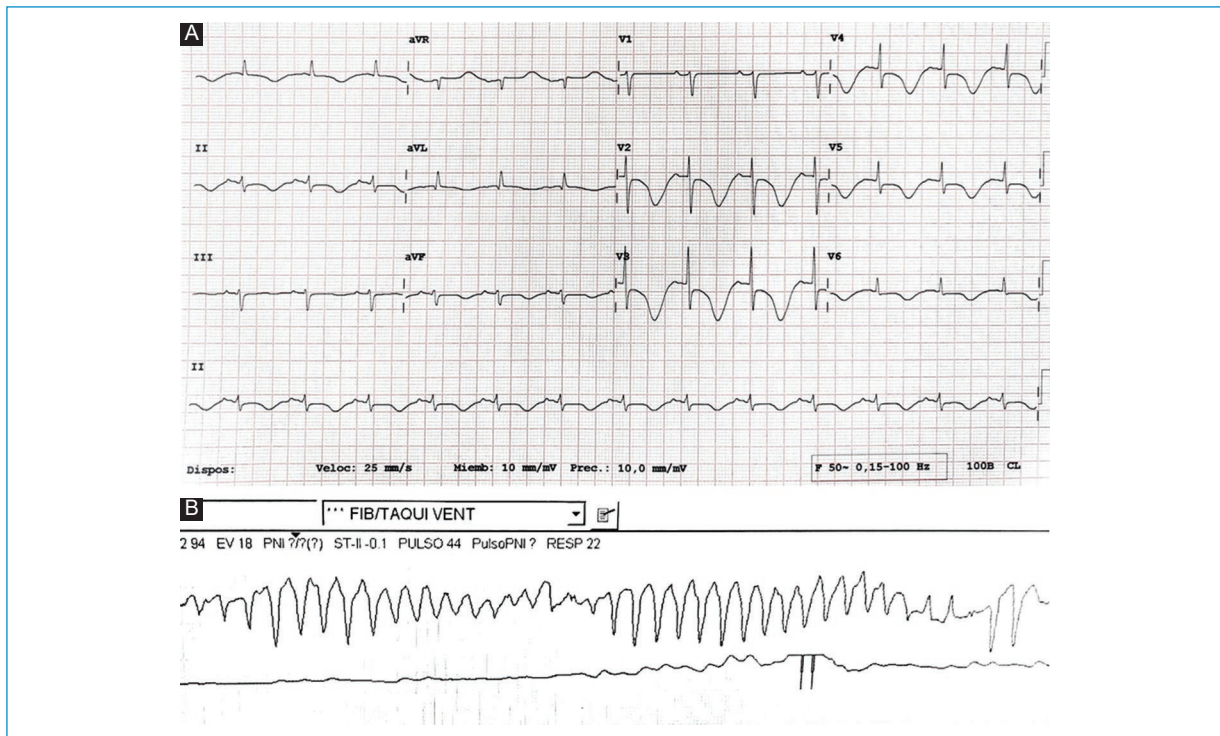


Figura 2. A: ECG del paciente 2 en las horas previas a la parada cardíaca. **B:** ritmo de torsade de pointes en el contexto de QT largo adquirido por síndrome de takotsubo. ECG: electrocardiograma.

A pesar de una etiología poco clara, el papel pronóstico del QTc largo adquirido en este tipo de pacientes es generalmente aceptado, ya que representa un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de arritmias ventriculares, las cuales representan un porcentaje importante de los fallecimientos en el síndrome de takotsubo. Pickham et al.¹³ demostraron que los pacientes con esta enfermedad y prolongación del intervalo QTc tenían hospitalizaciones más largas y un riesgo tres veces mayor de muerte por todas las causas. En un estudio, Santoro et al.¹⁴ encontraron resultados similares, destacando el mal pronóstico relacionado con un intervalo QTc más largo en el momento de la hospitalización. Dada la evidencia, no es sorprendente que el último documento de posicionamiento de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el síndrome de takotsubo incluya un intervalo QTc de 500 ms como factor de riesgo¹.

A pesar del hecho de que el sexo femenino se ha relacionado tradicionalmente con un riesgo aumentado de taquicardia de *torsade de pointes* y muerte súbita cardíaca³, y aunque los hombres con síndrome de takotsubo muestran intervalos QTc más cortos, varios estudios han demostrado una relación entre el sexo masculino y más eventos arrítmicos malignos. En un

estudio retrospectivo que incluyó 24,701 pacientes con dicha enfermedad, Brinjkji et al.¹⁵ encontraron que los varones, después de un análisis multivariado, tenían un 2.07 mayor riesgo de muerte que las mujeres. En el mismo estudio, 686 pacientes (2.8%) presentaron fibrilación ventricular/parada cardíaca, la cual fue más frecuente en los varones (4.1% frente a 2.6%; $p < 0.001$). En una revisión bibliográfica de la prolongación del QTc y el riesgo de taquicardia de *torsade de pointes* en pacientes con síndrome de takotsubo, Samuelov-Kinori et al.¹⁶ informaron de una incidencia del 26.7% de taquicardia ventricular polimórfica en los varones, en contraste con el 5.8% encontrado en las mujeres ($p < 0.01$). A pesar de los posibles sesgos involucrados en una incidencia tan alta de taquicardias helicoidales, el resultado vuelve a destacar el sexo masculino como un factor de riesgo de arritmias ventriculares. Algunos autores¹¹ sugieren que la presentación más agresiva en los varones puede indicar una mayor inestabilidad eléctrica en el sexo masculino.

La explicación detrás de esta preferencia por el sexo masculino no está establecida ni hasta la fecha se han publicado investigaciones al respecto. Una posible razón es que los varones que sufren síndrome de

takotsubo suelen presentar enfermedades coexistentes de gravedad¹⁵, lo que conduce a un estado adrenérgico aumentado y mayores desequilibrios metabólicos. Como autores del presente trabajo, planteamos la posibilidad de que, como las mujeres presentan generalmente intervalos QTc más largos, un aumento desproporcionado en los hombres podría predisponerlos al desarrollo de arritmias ventriculares.

Respecto a la evolución natural, cabe mencionar que en la mayoría de los casos la disfunción ventricular es transitoria y la evolución es favorable. No obstante, hay un porcentaje menor de pacientes que experimentan complicaciones potencialmente fatales, como las ya mencionadas arritmias malignas, *shock* cardiogénico, obstrucción del tracto de salida e incluso ruptura de la pared libre ventricular. No hay ensayos clínicos aleatorizados que hayan comparado posibilidades terapéuticas en esta enfermedad, y de ahí que la recomendación actual sea el tratamiento con betabloqueantes dados los buenos resultados obtenidos en trabajos preclínicos. En vista de la relación antes mencionada de esta enfermedad con alteraciones del sistema nervioso, la psicoterapia y el tratamiento ansiolítico y antidepresivo se han postulado como opciones terapéuticas, pero su beneficio aún está por determinar¹.

Conclusiones

La miocardiopatía de takotsubo representa un escenario desafiante que en general sigue un curso evolutivo benigno. Sin embargo, un porcentaje no despreciable de pacientes desarrolla complicaciones graves, como arritmias ventriculares o parada cardíaca. El sexo masculino y la prolongación del QTc son indicadores bien establecidos de esa población con exceso de riesgo. Se necesita profundizar la investigación sobre el mecanismo que explica la prolongación del QTc y el aumento del riesgo arrítmico en los hombres.

Financiamiento

El presente trabajo no recibió financiamiento por parte de entidades públicas o privadas.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses para declarar.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, Sechtem U, Citro R, Underwood SR, et al. Current state of knowledge on takotsubo syndrome: a position statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(1):8-27.
2. Syed FF, Asirvatham SJ, Francis J. Arrhythmia occurrence with takotsubo cardiomyopathy: a literature review. *Europace.* 2011;13(6):780-8.
3. Chorian E, Hochstadt A, Viskin S, Rozovski U, Havakuk O, Baranchuk A, et al. Female gender as independent risk factor of torsades de pointes during acquired atrioventricular block. *Heart Rhythm.* 2017;14(1):90-5.
4. Sato H, Tateishi H, Uchida T. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. En: Kodama K, Haze K, Hon M, editores. *Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure.* Tokyo, Japan: Kagakuyouronsha; 1990. p. 56-64.
5. Abraham J, Mudd JO, Kapur NK, Kapur N, Klein K, Champion HC, et al. Stress cardiomyopathy after intravenous administration of catecholamines and beta-receptor agonists. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(15):1320-5.
6. Templin C, Hänggi J, Klein C, Topka MS, Hiestand T, Levinson RA, et al. Altered limbic and autonomic processing supports brain-heart axis in takotsubo syndrome. *Eur Heart J.* 2019;40(15):1183-7.
7. Buschmann G, Schumacher W, Budden R, Kühl UG. Evaluation of the effect of dopamine and other catecholamines on the electrocardiogram and blood pressure of rats by means of on-line biosignal processing. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1980;2(6):777-95.
8. Saurenmann P, Koller EA. The ECG changes due to altitude and to catecholamines. *Eur J Appl Physiol.* 1984;53(1):35-42.
9. Previtali M, Repetto A, Panigada S, Camporotondo R, Tavazzi L. Left ventricular apical ballooning syndrome: prevalence, clinical characteristics and pathogenetic mechanisms in a European population. *Int J Cardiol.* 2009;134(1):91-6.
10. Fang CC, Jao YT, Yi-Chen, Yu CL, Chen CL, Wang SP. Transient left ventricular apical ballooning syndrome: the first series in Taiwanese patients. *Angiology.* 2008;59(2):185-92.
11. Imran TF, Rahman I, Dikdan S, Shah R, Niazi OT, Thirunahari N, et al. QT prolongation and clinical outcomes in patients with takotsubo cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2016;39(6):607-11.
12. Schneider B, Athanasiadis A, Stöllberger C, Pistner W, Schwab J, Gottwald U, et al. Gender differences in the manifestation of takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2013;166(3):584-8.
13. Pickham D, Helfenbein E, Shinn JA, Chan G, Funk M, Weinacker A, et al. High prevalence of corrected QT interval prolongation in acutely ill patients is associated with mortality: results of the QT in Practice (QTIP) Study. *Crit Care Med.* 2012;40(2):394-9.
14. Santoro F, Brunetti ND, Tarantino N, Romero J, Guastafierro F, Ferraretti A, et al. Dynamic changes of QTc interval and prognostic significance in takotsubo (stress) cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* 2017;40(11):1116-22.
15. Brinjikji W, El-Sayed AM, Salka S. In-hospital mortality among patients with takotsubo cardiomyopathy: a study of the National Inpatient Sample 2008 to 2009. *Am Heart J.* 2012;164(2):215-21.
16. Samuelov-Kinori L, Kinori M, Kogan Y, Swartzon M, Shalev H, Guy D, et al. Takotsubo cardiomyopathy and QT interval prolongation: who are the patients at risk for torsades de pointes? *J Electrocardiol.* 2009;42(4):353-7.e1.

Implante de marcapaso en paciente con dextrocardia y *situs inversus*. Desafíos y soluciones

Pacemaker implant in a patient with dextrocardia and situs inversus. Challenges and solutions

Miguel J. Tejeda-Camargo^{1,2*}, Dayana Arjona¹, Johnny Rendón³, Alejandro Olaya-Sánchez⁴ y Mauricio Cabrales²

¹Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Bogotá; ²Clínica del Country Bogotá; ³Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia, Santa Marta, Magdalena; ⁴Departamento de Cardiología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital de San José de Bogotá, Bogotá. Colombia

Resumen

La dextrocardia es una anomalía congénita rara que puede o no asociarse a otras malformaciones congénitas; los adultos con esta condición pueden presentar enfermedad sinusal o trastornos de la conducción auriculoventricular. Se debe analizar la configuración viscerotratral asociada a la dextrocardia para definir las herramientas necesarias (ultrasonido vascular, angiograma venoso, proyecciones fluoroscópicas modificadas, etc.) para la realización exitosa del implante de dispositivos transvenosos en estos pacientes. A continuación, se presenta el caso de una paciente con dextrocardia y *situs inversus* en quien, por disfunción sinusal, se realizó el implante de un marcapaso bicameral definitivo.

Palabras clave: Marcapaso. Dextrocardia. Anomalías congénitas.

Abstract

Dextrocardia is a rare congenital anomaly that may or may not be associated with other congenital malformations; adults with this condition may have sinus disease or atrioventricular conduction disorders. The viscerotratral configuration associated with dextrocardia should be analyzed to define the necessary tools (vascular ultrasound, venous angiogram, modified fluoroscopic views, etc.) to successfully perform the implantation of transvenous devices in these patients. The following is the case of a patient with dextrocardia and *situs inversus* who underwent implantation of a permanent dual chamber pacemaker due to sinus dysfunction.

Keywords: Pacemaker. Dextrocardia. Congenital abnormalities.

Introducción

La dextrocardia es una anomalía congénita rara que puede o no asociarse a otras malformaciones congénitas; los adultos con esta condición pueden presentar

enfermedad sinusal o trastornos de la conducción auriculoventricular. El implante del marcapaso definitivo ofrece desafíos importantes. A continuación, se expone el caso de una mujer con disfunción sinusal en quien se logró implantar el dispositivo. En la discusión se

Correspondencia:

*Miguel J. Tejeda-Camargo

E-mail: migueljosetejeda@hotmail.com

Fecha de recepción: 11-03-2020

Fecha de aceptación: 22-09-2020

DOI: 10.24875/RCCAR.M22000131

Disponible en internet: 19-05-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(2):231-234

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/>).

consideran cuáles son las diferentes herramientas o soluciones para realizar con éxito este procedimiento.

Caso clínico

Mujer de 65 años, con un cuadro clínico de 4 años de evolución referido como episodios transitorios de pérdida del estado de consciencia de corta duración (máximo 30 segundos), con inicio y terminación súbita, que en algunas ocasiones se asociaron a movimientos anormales sutiles; nunca tuvo compromiso del control de los esfínteres.

En la revisión por sistemas refirió mareo frecuente, sin relación con los cambios de movimiento; su clase funcional fue I/IV. Entre los antecedentes personales destacan sobrepeso, diabetes *mellitus* tipo 2 y diagnóstico reciente de «epilepsia». Se encontraba en manejo médico con metformina, esomeprazol, levetiracetam y fenitoína.

Durante la exploración física se observaron signos vitales normales; llamó la atención la presencia de ruidos cardiacos de mayor intensidad en el hemitórax derecho. Se realizó un electrocardiograma (ECG) en el que se registró onda una P-QRS-T de carácter negativo en las derivadas DI-aVL y un complejo QRS predominantemente negativo en precordiales, posterior a lo cual se verificó la posición adecuada de los electrodos sin cambios en el ECG, lo que clínicamente sugirió dextrocardia. Se hizo un ecocardiograma transtorácico que confirmó la dextrocardia, la concordancia auriculoventricular y de grandes vasos, y una función ventricular izquierda normal. No se documentaron otras alteraciones congénitas cardiacas. El holter ECG mostró pausas sinusales sintomáticas significativas (la mayor de 20 segundos).

Teniendo en cuenta lo anterior, se consideró que la paciente cursaba con disfunción sinusal sintomática, por lo que se indicó el implante de marcapaso bicausal definitivo (previamente se descartaron causas reversibles de esta condición, como alteraciones electrolíticas o tiroideas). En el momento del implante se realizó venografía sin identificar alteraciones en el drenaje venoso; las punciones de la vena axilar fueron guiadas por marcas anatómicas, radiológicas y por venografía, sin complicaciones. Se avanzó el electrodo ventricular derecho (CapSureFix Novus MRI SureScan Leads 58 cm), se hicieron proyecciones RAO (oblicua anterior derecha) y LAO (oblicua anterior izquierda) teniendo en cuenta que las imágenes obtenidas son en espejo; por esta razón, se confirmó en

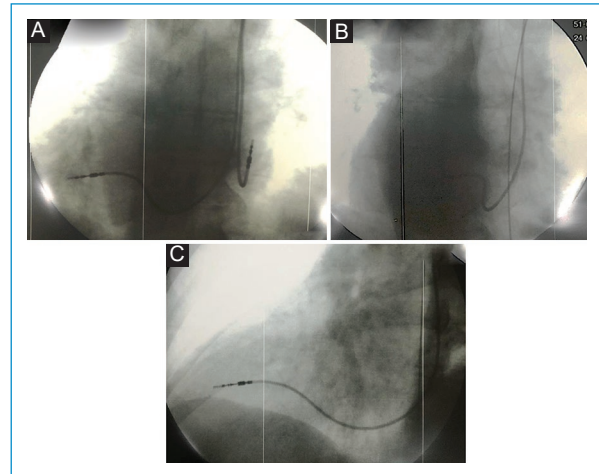


Figura 1. Disposición de los electrodos durante el implante; imágenes de fluoroscopia. **A:** posición final de los electrodos. **B:** proyección RAO en donde se visualiza la dirección interventricular. Esta proyección normalmente se logra con LAO. **C:** proyección de LAO en donde se identifica la posición del electrodo en relación con el eje basal-ápex del VD. Esta proyección normalmente se logra con RAO en personas sin dextrocardia. LAO: oblicua interior izquierda; RAO: oblicua anterior derecha; VD: ventrículo derecho.

RAO que el electrodo se dirigía al *septum* del ventrículo derecho, proyección contraria a la que se utiliza de forma usual (Fig. 1). Los parámetros de implante fueron onda R de 15 mV, impedancia de 518 ohm y umbral de 0,5 mV/04 ms. El electrodo auricular (CapSureFix Novus MRI SureScan Leads 52 cm) requirió reposicionamiento en tres ocasiones, pues en la posición usual la onda P registrada era menor de 1 mV, hacia septal presentaba una gran señal de campo lejano del ventrículo y la posición final óptima fue más lateral. Los parámetros de implante fueron onda P de 2,6 mV, impedancia de 536 ohm y umbral de 0,7 mV/04 ms; se conectaron electrodos al generador marca Medtronic (Advisa DR MRI™), dejándose programado en modo MVP (*Managed Ventricular Pacing*).

La radiografía de tórax (Fig. 2) del día siguiente no evidenció neumotórax y se identificó la posición adecuada de los electrodos. En el seguimiento clínico, la paciente refirió mejoría de la sintomatología y negó recurrencia de la alteración del estado de consciencia y eventos «convulsivos». La telemetría mostró adecuada funcionalidad del dispositivo, sin cambios significativos en los parámetros de sensado y estimulación.

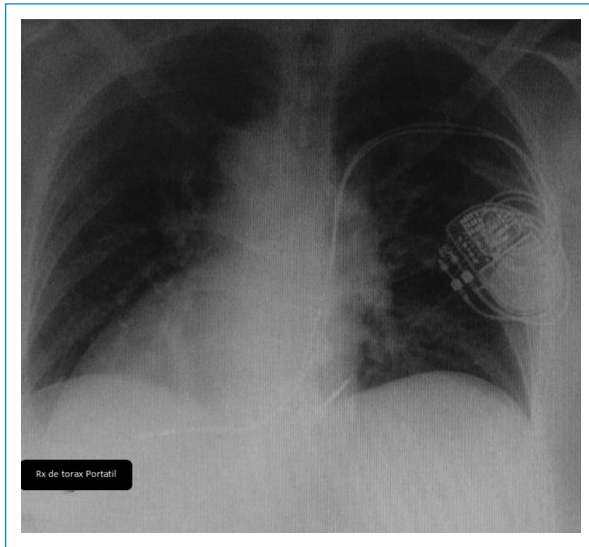


Figura 2. Radiografía de tórax portátil al día siguiente del implante. No hay evidencia de neumotórax y los electrodos se encuentran normoposicionados.

Discusión

La dextrocardia es una anomalía posicional cardíaca en la que el corazón está ubicado en el hemitórax derecho, con su eje base-ápex dirigido hacia la derecha y de manera caudal¹. Es rara; tiene una incidencia de 0.83 por cada 10.000 embarazos². Esta condición descrita puede asociarse a una organización viscerotrial normal (*situs solitus*), a una imagen en espejo de la configuración viscerotrial normal denominada *situs inversus* o concurrir con un isometrismo viscerotrial conocido como *situs ambiguo*². En la población pediátrica puede asociarse a otras malformaciones congénitas; sin embargo, cuando el diagnóstico se realiza en la edad adulta, en muchas ocasiones se trata de una condición aislada como diagnóstico incidental. En nuestro caso, la paciente consultó por 4 años de pérdida transitoria del estado de consciencia asociada a movimientos sutiles involuntarios que llevaron, inicialmente, a considerar epilepsia como primera posibilidad diagnóstica. Posterior a esto, se documentaron pausas sinusales significativas sintomáticas que explican la sintomatología referida por la paciente.

Los pacientes adultos con dextrocardia pueden presentar bloqueos auriculoventriculares (BAV) y disfunción sinusal como indicación de implante de marcapaso definitivo al igual que la población general sin esta condición; se destaca que en una serie de seis pacientes la indicación más frecuente fue BAV².

La primera descripción de implante de un marcapaso por disfunción sinusal fue reportada por Goyal et al.³ en 1976; fue unicameral ventricular derecho y el paciente tenía doble vena cava superior, además de agenesia de la vena cava inferior. Generalmente, la aproximación del acceso venoso axilar no difiere de un paciente convencional (por marcas anatómicas, radiológicas o guiado por ultrasonido)⁴, por lo cual se sugiere venografía previa para descartar la presencia de anomalías venosas no conocidas. En nuestro caso, el drenaje venoso fue normal y la punción se realizó por marcas radiológicas y anatómicas sin complicaciones. El bolsillo se puede hacer en la región subclavia derecha⁵ o izquierda; en la mayoría de los casos, como en este, se realizó en la región subclavia izquierda, posiblemente por mayor comodidad para el operador.

Tal vez uno de los desafíos más importantes al momento de implantar un marcapaso en estos pacientes es la orientación anatómica fluoroscópica. En la mayoría de los reportes de casos, el implante se realiza en la vista AP; sin embargo, se debe tener presente la organización viscerotrial asociada a la dextrocardia, pues en pacientes con *situs inversus* (que presentan una imagen en espejo exacta) se pueden utilizar las proyecciones RAO y LAO de forma inversa², y de esta manera utilizar la proyección RAO para evaluar la dirección hacia el *septum* del electrodo y la proyección LAO para evaluar la posición basal-apical del electrodo. En el caso expuesto, el implante se realizó utilizando las vistas AP, RAO y LAO para lograr una posición adecuada del electrodo⁶. En el resto de las situaciones, la dextrocardia suele asociarse con anomalías vasculares o anatómicas, o con ambas, lo que condiciona una mayor complejidad. Las aurículas, así como los drenajes venosos, acostumbran a tener su posición normal y los ventrículos son los que se giran para dar la configuración anatómica final; en estos casos, la guía fluoroscópica usual puede ser insuficiente para orientar de forma óptima la posición final de los electrodos, por lo cual se sugiere realizar un angiograma venoso (vena cava, aurícula y ventrículo derecho) con el objetivo de facilitar una ruta para el implante.

En los pacientes con anatomías complejas, en las que el implante del electrodo ventricular condicione riesgos adicionales, se puede considerar solo el implante del electrodo auricular (en caso de disfunción sinusal como en esta paciente) siempre que la conducción auriculoventricular sea normal (ausencia de disociación auriculoventricular con estimulación auricular mayor de 150 lpm)⁷, teniendo en cuenta que en caso de enfermedad futura en el sistema de conducción

Tabla 1. Recomendaciones para el implante de marcapaso en pacientes con dextrocardia

1. Realización de venografía antes de iniciar el procedimiento.
2. El bolsillo del marcapaso se puede realizar en la región subclavia derecha o izquierda; se sugiere la izquierda para mayor comodidad del operador. Sin embargo, el implante de los electrodos técnicamente es más sencillo desde el lado derecho.
3. En los pacientes con dextrocardia y *situs inversus* (imagen en espejo perfecta) se pueden utilizar las proyecciones RAO y LAO de forma inversa (por ejemplo, RAO para orientar la dirección septal del electrodo). La inversión completa de la imagen desde el angiógrafo es una alternativa.
4. Los pacientes con dextrocardia y *situs solitus* (así como *situs ambiguos*) suelen requerir la realización de un angiograma venoso para facilitar el implante de los electrodos.
5. En los pacientes con anatomías cardíacas complejas y conducción auriculoventricular normal, el implante de electrodo auricular (en caso de disfunción sinusal) puede ser suficiente.
6. El seguimiento clínico posterior no difiere del de la población general.

podría ser necesaria una nueva intervención para implante del electrodo ventricular. Se han publicado, además, implantes exitosos de marcapasos tricamerales⁸ (terapia de resincronización cardíaca), desfibriladores⁸, así como estimulación del haz de His^{9,10}. Por último, la frecuencia y la forma del seguimiento (reprogramaciones del dispositivo) suelen ser las mismas que en la población general. En la [tabla 1](#) se resumen las recomendaciones para la realización exitosa de implantes.

Conclusiones

La dextrocardia es una condición congénita rara; los adultos que la padecen usualmente pueden presentar alteraciones en la función sinusal y la conducción auriculoventricular. El conocimiento de la anatomía del paciente y las condiciones asociadas son vitales para planear de forma adecuada el implante de un dispositivo de estimulación definitivo. La ecografía, las referencias anatómicas, las proyecciones fluoroscópicas modificadas y la angiografía venosa, entre otras, son las herramientas disponibles para realizar un implante exitoso de los electrodos.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Paola Janneth Becerra Campos, enfermera jefe de soporte Medtronic, porque con su experticia y entrega se pudo realizar con éxito el implante del procedimiento. Los autores también agradecen a Laura Damaris Díaz Muñoz y a Laura Jimena Leal, enfermeras jefes, porque gracias a su entrega y conocimiento se dio un trato digno a la

paciente y además se terminó satisfactoriamente el procedimiento.

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. Maldjian PD, Saric M. Approach to dextrocardia in adults: review. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(6 Suppl):S39-49; quiz S35-8.
2. Shenthur J, Rai MK, Walla R, Ghanta S, Sreekumar P, Reddy SS. Transvenous permanent pacemaker implantation in dextrocardia: technique, challenges, outcome, and a brief review of literature. *Europace*. 2014;16(9):1327-33.
3. Goyal SL, Lichstein E, Gupta PK, Chadda KD, Lajam F. Sick sinus syndrome requiring permanent pacemaker implantation in a patient with mirror-image dextrocardia. *Chest*. 1976;69(4):558-61.
4. Augusto JB, Faustino M, Santos MB, Cabanelas N, Madeira F, Morais C. Implantation of a dual-chamber pacemaker in a patient with situs inversus and dextrocardia using a novel ultrasound technique. *J Cardiovasc Echogr*. 2019;29(3):129-31.
5. Fang Y, Jiang LC, Chen M. Successful pacemaker implantation in a patient with dextrocardia situs inversus totalis. *Europace*. 2009;11(11):1568-9.
6. Izzo PA. Handbook of cardiac anatomy, physiology, and devices. 3rd ed. Minneapolis, USA: Springer; 2015.
7. Gillis AM, Russo AM, Ellenbogen KA, Swerdlow CD, Olshansky B, Al-Khatib SM, et al. HRS/ACCF expert consensus statement on pacemaker device and mode selection. Developed in partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the American College of Cardiology Foundation (ACCF) and in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *Heart Rhythm*. 2012;9(8):1344-65.
8. Bindra PS, Lin D, Brozena S, Marchlinski F, Dixit S. Case report: placement of a coronary sinus lead in a patient with dextrocardia and situs inversus. *J Interv Card Electrophysiol*. 2006;16(2):93-5.
9. Yoshimoto D, Sakamoto Y, Yamaguchi R, Suzuki T. Permanent His-bundle pacing for dextrocardia with situs inversus totalis using a combination of an electrode catheter and a deflectable sheath. *HeartRhythm Case Rep*. 2019;5(11):549-51.
10. Molina-Lerma M, Jiménez-Jáñez J, Macías-Ruiz R, Sánchez-Millán P, Tercedor L, Álvarez M. His-bundle pacing in a patient with dextrocardia, severe systolic dysfunction, and complete atrioventricular block. *HeartRhythm Case Rep*. 2019;5(3):148-51.

Alcoholización de la vena de Marshall: una alternativa rápida, útil y efectiva en el tratamiento del aleteo auricular perimitral. Una descripción de la técnica

Marshall vein alcoholization, fast, useful and effective alternative in the treatment of perimitral atrial flutter. A description of the technique

Miguel J. Tejeda-Camargo^{1,2*}, Juliana Villa², Alonso Arroyo^{1,2}, Carlos Tapias¹ y Diego Rodríguez^{1,2}

¹Servicio de Electrofisiología, Centro Internacional de Arritmias Andrea Natale, Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología, Bogotá; ²Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

Resumen

Se presenta el caso de un paciente de 68 años con aleteo auricular perimitral recurrente a terapia antiarrítmica en el seguimiento de ablación de venas pulmonares por fibrilación auricular. En este caso no se logra el control de la arritmia a pesar de una aproximación usual; se aplica radiofrecuencia endoepicárdica del istmo mitral. En vista de lo anterior, se decide realizar alcoholización de la vena de Marshall; una técnica rápida, útil y efectiva en el control de esta arritmia. A continuación, se describe el paso a paso con el objetivo de familiarizar a los cardiólogos intervencionistas con esta técnica. A la fecha, el paciente se encuentra en ritmo sinusal y sin recurrencia de la arritmia en el seguimiento.

Palabras clave: Fibrilación auricular. Taquicardia auricular. Ablación con catéter. Conexiones epicárdicas. Paquete de Marshall.

Abstract

The case of a 68-year-old patient with recurrent perimitral atrial flutter to anti-arrhythmic therapy in the follow-up of pulmonary vein ablation due to atrial fibrillation is presented. In our case, arrhythmia control is not achieved despite a usual approach; Endo-epicardial radiofrequency application at the mitral isthmus level. Given the above, it was decided to alcoholize Marshall's vein; a fast, useful and effective technique in the control of this arrhythmia. Here is a step-by-step guide to familiarize interventional cardiologists with this technique. The patient is in sinus rhythm and without recurrence of the arrhythmia at follow-up.

Keywords: Atrial fibrillation. Atrial tachycardia. Catheter ablation. Epicardial connections. Marshall bundle.

Correspondencia:

*Miguel J. Tejeda-Camargo

E-mail: migueljosetejeda@hotmail.com.

Fecha de recepción: 12-03-2020

Fecha de aceptación: 17-09-2021

DOI: 10.24875/RCCAR.M22000130

Disponible en internet: 19-05-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(2):235-239

www.rccardiologia.com

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

Introducción

La incidencia de taquicardia auricular luego del aislamiento eléctrico de las venas pulmonares es variable (5% al 40%). Según el método de aislamiento, las macro-reentradas pueden ser responsables del 20% al 30% de estas arritmias y se localizan en el istmo mitral hasta en un 60%^{1,2}. En algunos pacientes con aleteo auricular perimitral, la ablación endocárdica y epicárdica puede no ser suficiente para lograr el control de la arritmia y el bloqueo bidireccional del istmo mitral. La vena de Marshall (VOM) es un remanente de la vena cava superior izquierda, que discurre sobre la cara posterior de la aurícula izquierda con un trayecto oblicuo por encima de la auriculilla izquierda y lateral a las venas pulmonares izquierdas. Esta vena puede ser un objetivo terapéutico, pues al realizar su alcoholización se puede alcanzar una lesión más difusa y transmural del istmo mitral.

Caso clínico

Varón de 68 años que consultó por palpitaciones y deterioro de la clase funcional. En el electrocardiograma se documentó aleteo auricular atípico. Tenía antecedente de aislamiento eléctrico de venas pulmonares 6 meses antes, con recurrencia luego de 3 meses del procedimiento, cardioversión eléctrica exitosa y manejo antiarrítmico con betabloqueador y amiodarona; fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal. Se consideró aleteo atípico recurrente luego de 3 meses del procedimiento inicial, por lo que se indicó nueva intervención percutánea. Se realizó punción femoral bilateral. En la vena femoral izquierda se colocaron un introductor de 11 Fr (para el paso de una sonda de ecocardiografía intracardiaca) y un introductor de 6 Fr (para el paso de un catéter decapolar al seno coronario). Previa anticoagulación con tiempo de coagulación activado (ACT) entre 350 a 400 ms y por acceso femoral derecho venoso, se avanzó un introductor Swartz curva SL1 y camisa Agilis curva L, con los que se realizó punción transeptal guiada por ecocardiografía intracardiaca, paso de catéter Pentaray y catéter de ablación SMARTTOUCH DF. Se construyó un mapa anatómico y de voltaje de la aurícula izquierda y se documentó la reconexión de las venas pulmonares izquierdas, por lo que se realizó aplicación de radiofrecuencia y estas se aislaron de manera exitosa. Persistió en aleteo auricular izquierdo, de modo que se realizó un mapa de activación, propagación y encarrilamiento (Fig. 1), para lo cual se recolectó el 100% de

la longitud de ciclo de la taquicardia en el endocardio con encarrilamiento adecuado en el anillo mitral, confirmando así el aleteo perimitral. Se realizaron aplicaciones de radiofrecuencia en el istmo mitral desde el endocardio y el epicardio (seno coronario) sin lograr realizar transmuralidad a este nivel ni reversión a ritmo sinusal. Por lo anterior, se consideró realizar la alcoholización de la vena de Marshall (Fig. 2). Se dejó el introductor Agilis en el tercio proximal del seno coronario para estabilidad del catéter guía Judkins derecho 3.5 6 Fr y guía BMW (Balancemiddleweight) Abbott 0.014 mm, con la que se logró canular la vena de Marshall (VM). Se pasó un balón periférico 2.0*40 mm + 150 Amphirion Deep y se logró la oclusión de la VM. Se inició infusión de alcohol absoluto, con lo que se revirtió a ritmo sinusal luego de 10 segundos de aplicación; se completaron 7.5 ml de dosis total. Se comprobó el bloqueo bidireccional del istmo mitral. El mapa de voltaje del istmo mitral después de la radiofrecuencia y luego de la alcoholización (Fig. 3) demuestra la efectividad de este procedimiento para generar una lesión transmural con ausencia de captura a máxima salida a este nivel anatómico. Se terminó el procedimiento sin complicaciones y el paciente egresó en ritmo sinusal. No se reportó recurrencia durante el seguimiento.

Discusión

La VOM fue descrita por primera vez en 1850 por John Marshall³ y desde entonces ha sido foco de atención por la participación en la génesis y el mantenimiento de arritmias auriculares complejas. Esta descripción inicial incluye bandas fibrosas y musculares (BOM, *Bundle of Marshall*) además de elementos del sistema nervioso autónomo que, en conjunto, se conocen con el nombre de ligamento de Marshall⁴. La VOM es un remanente de la vena cava superior izquierda que discurre sobre la cara posterior de la aurícula izquierda con un trayecto oblicuo por encima de la auriculilla izquierda y lateral a las venas pulmonares izquierdas; drena al seno coronario, justo en la unión de la gran vena cardiaca y la vena posterolateral⁵. Las fibras musculares (BOM) pueden tener conexión con la aurícula, el seno coronario y las venas pulmonares; en algunas series se ha reportado la participación de dicha estructura en micro-reentradas⁶, *trigger* en fibrilación auricular paroxística y macro-reentradas en el contexto del aleteo auricular perimitral⁷.

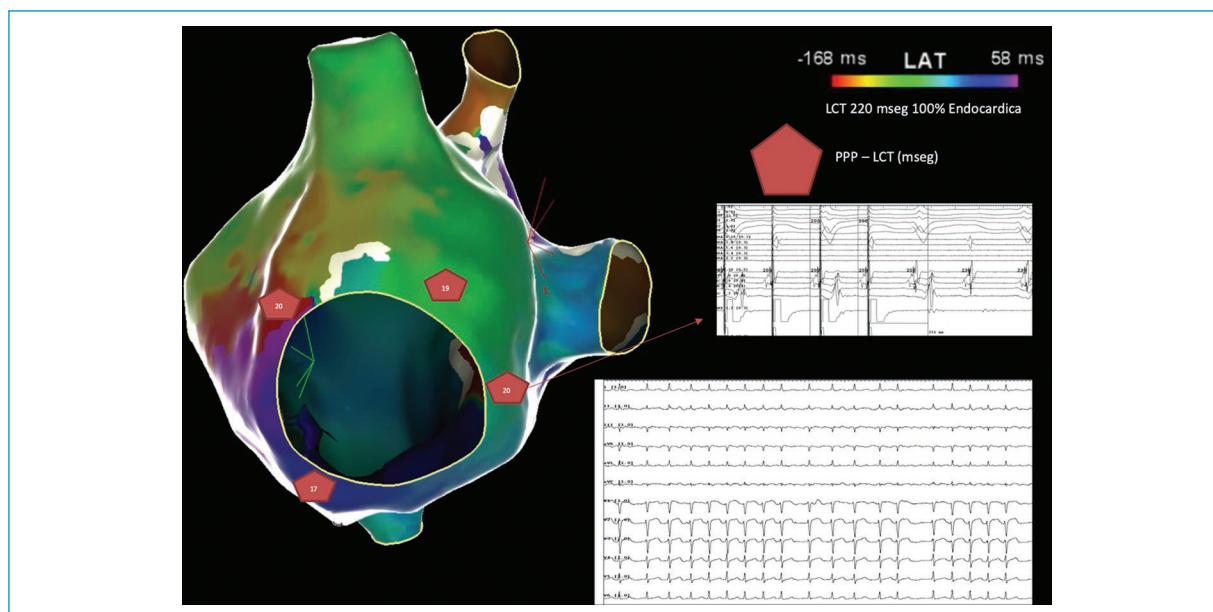


Figura 1. Parte superior izquierda: mapa de activación y encarrilamiento en la aurícula izquierda. Recolección del 100% de la LCT en el endocardio, con dos sitios de estimulación diferentes en el anillo mitral con un intervalo postestimulación que no excede la longitud del ciclo de la taquicardia en > 20 ms. En la parte inferior derecha se observa el electrocardiograma con aleteo atípico. LCT: longitud de ciclo.

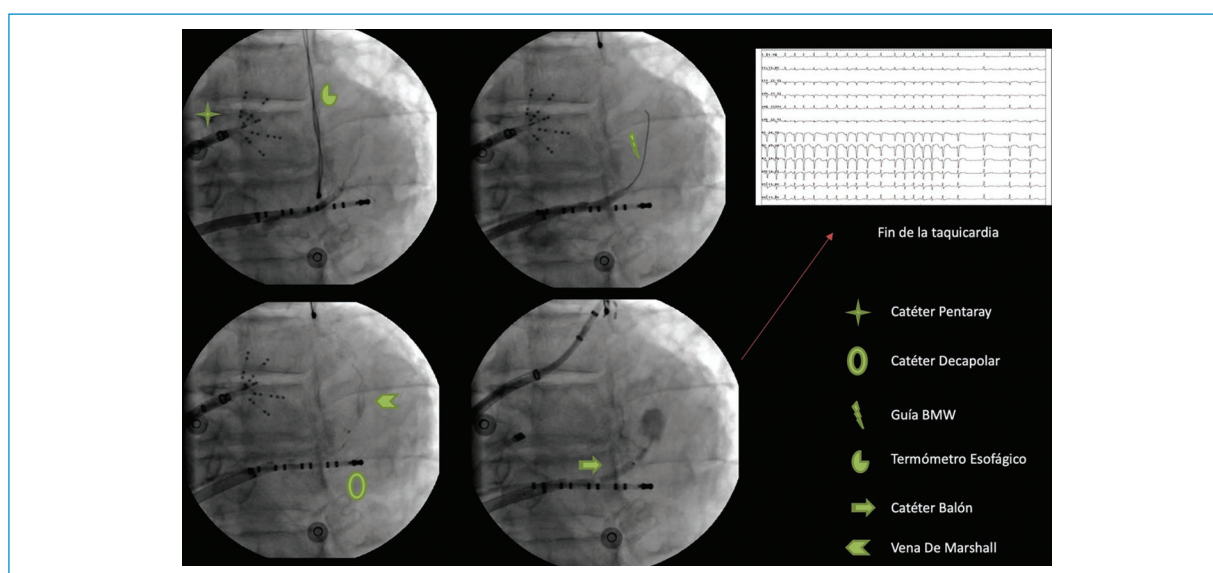


Figura 2. Secuencia de identificación, canulación, oclusión de vena de Marshall con catéter balón (5 atmósferas) e infusión de alcohol absoluto en 1 a 2 minutos, con una dosis total de 7.5 ml. En la parte superior derecha, el electrocardiograma evidencia la terminación de la taquicardia.

En este caso se describe un paciente con aleteo perimitral, que presentó ausencia de bloqueo del istmo mitral a pesar de múltiples aplicaciones de radiofrecuencia desde el endocardio de la aurícula izquierda y

el epicardio, a través del seno coronario, justo en el sitio anatómico contralateral; esta ablación puede generar desafíos dado el grosor local del tejido, la disipación del calor por presencia de estructuras vasculares

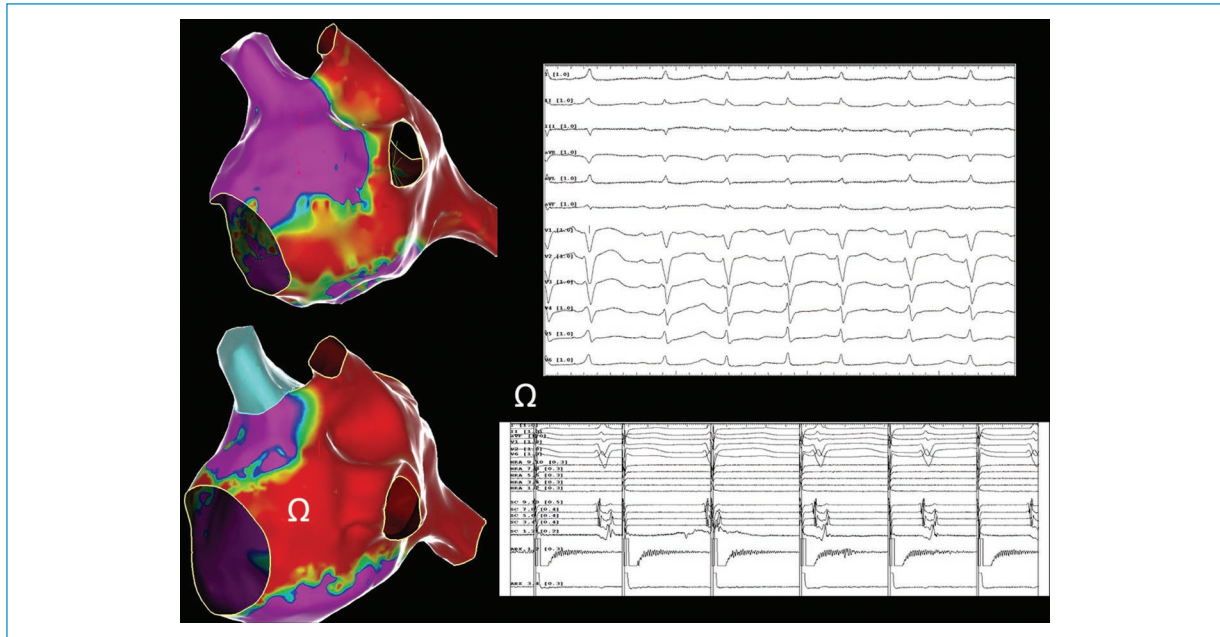


Figura 3. Arriba a la izquierda, mapa de voltaje luego de aplicaciones de radiofrecuencia endocárdicas y epicárdicas en el que se evidencian áreas de bajo voltaje, sin transmuralidad y persistencia de la taquicardia. Abajo a la izquierda, mapa de voltaje luego de la alcoholización de la vena de Marshall en el que se documenta una cicatriz densa en el istmo mitral y ausencia de captura a salida máxima (abajo a la derecha). Arriba a la derecha, electrocardiograma final en ritmo sinusal (75 mm/s).

epicárdicas, la proximidad con la arteria circunfleja y los puentes musculares epicárdicos⁸. Por consiguiente, se decidió realizar alcoholización de la VOM, con la cual se terminó el aleteo y el bloqueo del istmo mitral. A continuación, se describen los pasos del procedimiento con el objetivo de sensibilizar a los cardiólogos intervencionistas con una técnica rápida y efectiva para el tratamiento de las arritmias auriculares complejas (Tabla 1).

El primer paso en la técnica es la canulación del seno coronario y posterior a esto la de la VOM. Como se sugiere en algunas revisiones⁹, la canulación del seno coronario se puede hacer desde la vena yugular derecha¹⁰, pues facilita la canulación de la VOM con la curva del subsector en un movimiento natural⁶. En este caso clínico, la canulación del seno coronario se realizó desde un acceso venoso femoral derecho con el apoyo de una camisa deflectable para facilitar la estabilidad y la canulación posterior de la VOM, como se describe en otros apartados¹¹. En el acceso yugular se puede utilizar una camisa corta SLO (Abbott) en conjunto con camisas del seno coronario. La canulación de la VOM se puede realizar con un catéter angiográfico de 5 Fr (LIMA, arteria mamaria interna izquierda) en proyección RAO (oblicua anterior derecha), dirigiendo la punta

hacia atrás y hacia arriba; se realizan pequeñas aplicaciones de contraste, de modo que se identifique el *ostium* de la VOM; en este punto se utiliza una guía de angiografía de 0.014 mm para asegurar el acceso, y sobre esta guía se avanza un catéter balón para efectuar venografía selectiva (1.5 a 2.5 mm de diámetro con una longitud de 6 a 15 mm). Se infla el balón con 1 a 2 atmósferas, hasta un máximo de 8, para lograr una oclusión total venosa y realizar una venografía selectiva adecuada. Se verifica la distribución del vaso y se procede a realizar la inyección con alcohol absoluto (98%), de 0.5 a 3 ml, la cual debe ser lenta (durante 1 a 2 minutos). Esta inyección debe ir seguida de una nueva venografía de la VOM para verificar la integridad del vaso y, en caso de persistencia de arritmia o ausencia de bloqueo del istmo mitral, repetir la inyección dos a cuatro veces más⁹. En la tabla 1 se describen cada uno de los pasos, algunos de los insumos utilizados usualmente según la literatura y el contraste con los elementos utilizados en nuestro procedimiento. Se debe tener presente, sin embargo, que no es una técnica exenta de complicaciones, pues se han reportado lesiones miocárdicas, lesión vascular venosa y derrame pericárdico fatal asociado¹².

Tabla 1. Pasos para la realización de la alcoholización de la vena de Marshall

Paso	Elementos sugeridos	Elementos utilizados en el caso
Canulación del seno coronario	Acceso yugular derecho. Camisa SL0 (Abbott); se puede utilizar además una camisa de seno coronario (CPS Direct (St. Jude Medical, St. Paul, MN), Rapido (Boston Scientific, Marlborough, MA) o Attain (Medtronic, Minneapolis, MN). El acceso femoral es una alternativa	Camisa Agilis (Abbott) curva L, acceso femoral
Canulación de la vena de Marshall	Catéter LIMA 5 Fr, guía angiográfica 0.014 mm, Fielder FC, Sion de Asahi Intecc Cooperation, Japan, o Hi-Torque Whisper MS de Abbott Vascular	Catéter guía Judkins derecho 3.5 6 Fr y Guía BMW (Balancemiddleweight) Abbott 0.014 mm
Oclusión de la vena de Marshall	Balón angiográfico 1.5 a 2.5 mm de diámetro, con una longitud de 6 a 15 mm. Mini Trek Over The Wire [OTW], 1.20 mm × 12 mm, de Abbott Vascular, o Sprinter Legend OTW, 1.25 mm × 10 mm de Medtronic	Balón periférico 2.0*40 mm + 150 Amphirion Deep
Alcoholización	Alcohol absoluto (98%), dosis total variable, máximo 12 ml reportado	Alcohol absoluto (98%), dosis total 7.5 ml

Conclusiones

La alcoholización de la VOM es una herramienta útil y rápida en el tratamiento de las arritmias auriculares complejas, en especial de aquellos pacientes que presentan aleteo auricular perimitral persistente a pesar de recibir radiofrecuencia endoepicárdica.

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

- Baman JR, Kaplan RM, Diaz CL, Peigh G, Bavishi AA, Trivedi A, et al. Characterization of atrial flutter after pulmonary vein isolation by cryoballoon ablation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2020;57(2):233-40.
- Hung Y, Chang SL, Lin WS, Lin WY, Chen SA. Atrial tachycardias after atrial fibrillation ablation: how to manage? *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2020;9(2):54-60.
- de Oliveira IM, Scanavacca MI, Correia AT, Sosa EA, Aiello VD. Anatomic relations of the Marshall vein: importance for catheterization of the coronary sinus in ablation procedures. *Europace.* 2007;9(10):915-9.
- Kim DT, Lai AC, Hwang C, Fan LT, Karagueuzian HS, Chen PS, et al. The ligament of Marshall: a structural analysis in human hearts with implications for atrial arrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(4):1324-7.
- Habib A, Lachman N, Christensen KN, Asirvatham SJ. The anatomy of the coronary sinus venous system for the cardiac electrophysiologist. *Europace.* 2009;11(Suppl. 5):v15-21.
- Vlachos K, Denis A, Takigawa M, Kitamura T, Martin CA, Frontera A, et al. The role of Marshall bundle epicardial connections in atrial tachycardias after atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm.* 2019;16(9):1341-7.
- Valderrábano M. Ligament of Marshall arrhythmogenesis and vein of Marshall ethanol: a problem with a solution. *Heart Rhythm.* 2018;15(1):25-7.
- Naniwadekar A, Koruth J. Impact of technique and technology on mitral isthmus ablation. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2019;21(9):46.
- Valderrábano M. How to perform ethanol ablation of the vein of Marshall. In: Al-Ahmad A, Callans D, Hsia HH, Natale A, Oseroff O, Wang PJ, editors. *Hands-on Ablation. The Experts' Approach.* 2nd ed. Minneapolis: Cardiotext Publishing LLC; 2017, 189-193.
- Liu CM, Lo LW, Lin YJ, Lin CY, Chang SL, Chung FP, et al. Long-term efficacy and safety of adjunctive ethanol infusion into the vein of Marshall during catheter ablation for nonparoxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30(8):1215-28.
- Kitamura T, Vlachos K, Denis A, Andre C, Martin R, Pambrun T, et al. Ethanol infusion for Marshall bundle epicardial connections in Marshall bundle-related atrial tachycardias following atrial fibrillation ablation: the accessibility and success rate of ethanol infusion by using a femoral approach. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30(9):1443-51.
- Kato K, Igawa O, Morimoto SI, Kametani R, Tanaka A, Hattori H. Ethanol injection into the Marshall vein provoking a pericardial effusion resulting in a fatal complication in a patient with persistent atrial fibrillation. *Clin Case Rep.* 2017;5(9):1510-5.

Implante de un electrodo de estimulación ventricular izquierdo mediante doble canulación del seno coronario, técnica de snare y acceso retrógrado de la vena posterolateral

Implant of a left ventricular pacing electrode by double cannulation of the coronary sinus, snare technique and retrograde access of the posterolateral vein

Alonso Arroyo^{1,2*}, Miguel Tejeda^{1,2}, Carlos Tapias¹, Diego Rodríguez^{2,3} y Luis Carlos Sáenz¹

¹Centro Internacional de Arritmias, Fundación Cardioinfantil; ²Programa de Electrofisiología, Universidad de La Sabana, Chía; ³Programa de Electrofisiología, Fundación Cardioinfantil. Bogotá. Colombia

Resumen

El implante percutáneo de un electrodo de estimulación ventricular izquierdo a través del seno coronario para resincronización cardíaca siempre ha implicado un reto y más aún en pacientes con anatomía venosa coronaria compleja. Este caso demuestra cómo una técnica de doble canulación del seno coronario con uso de catéter multi-snare permite la colocación exitosa de un electrodo de estimulación ventricular izquierdo mediante acceso retrógrado a una vena posterolateral estenótica.

Palabras clave: Resincronización cardíaca. Seno coronario. Técnica de snare. Electrodo ventricular izquierdo. Vena posterolateral.

Abstract

The percutaneous implantation of a left ventricular pacing electrode through the coronary sinus for cardiac resynchronization has always been a challenge, especially in patients with a complex coronary venous anatomy. This case shows how double cannulation of the coronary sinus using a multisnare catheter allows a left ventricular pacing electrode to be placed through retrograde access to a stenotic posterolateral vein, with a good clinical outcome.

Keywords: Cardiac resynchronization. Coronary sinus. Snare technique. Left ventricular electrode. Posterolateral vein.

Introducción

Uno de los factores más relacionados con una buena respuesta a la terapia de resincronización cardíaca es la colocación adecuada del electrodo de estimulación ventricular izquierdo a través del sistema venoso

coronario. El objetivo al momento de implantar un electrodo ventricular izquierdo como parte de la terapia de resincronización es acceder a una vena cardíaca de segundo o tercer orden, y lograr una apropiada estimulación de la pared lateral o posterolateral del ventrículo

Correspondencia:

*Alonso Arroyo
E-mail: aarroyoc@cardioinfantil.org;
alarroyocas@gmail.com

Fecha de recepción: 26-03-2020
Fecha de aceptación: 30-07-2020
DOI: 10.24875/RCCAR.M22000132

Disponible en internet: 19-05-2022
Rev Colomb Cardiol. 2022;29(1):240-243
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/>).

izquierdo. El acceso a dichos vasos podría verse afectado por barreras como estenosis o espasmos proximales, válvulas no complacientes o tortuosidad excesiva del seno coronario¹. Para vencer estos obstáculos se han propuesto diferentes dispositivos, entre ellos cierta variedad de guías de navegación y soporte, camisas para canulación del seno coronario y subseletores venosos, al igual que técnicas de abordaje, como la de *snare*, la de doble guía, con balón, etc.^{2,3}.

Este caso representa un reto en cuanto al implante de un electrodo ventricular izquierdo y este artículo busca describir cómo una técnica de doble canulación del seno coronario, en combinación con el uso de un catéter multi-*snare*, son una alternativa viable para el implante de dicho electrodo en una vena posterolateral pequeña y tortuosa, la cual presentaba una estenosis proximal que motivó su abordaje retrógrado desde la vena cardíaca media.

Caso clínico

Se trata de un hombre de 67 años, con miocardiopatía chagásica, usuario de cardiodesfibrilador bicameral desde el año 2015 como prevención secundaria de muerte súbita, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) del 25%, clase funcional III/IV de la New York Heart Association (NYHA) y estimulación ventricular derecha mayor del 40% debido a bloqueo auriculoventricular avanzado intermitente producto del progreso de su enfermedad, quien venía presentando síntomas de falla cardíaca descompensada con QRS basal de 200 ms (Fig. 1A). Se decidió llevar a terapia de resincronización cardíaca, por lo que se indicó explante del cardiodesfibrilador e implante de un resincronizador cardíaco. Bajo efectos de anestesia general, se hizo un abordaje percutáneo de la vena axilar izquierda con una punción directa guiada por ecografía. Se dejó retenida una guía metálica de soporte medio ATW 0.014 300 *floppy* (Cardinal Health Colombia SAS) a la altura de la vena cava inferior, sobre la cual se avanzó una camisa ATAIN Select (6248VI-130 Medtronic) con la que se canuló el seno coronario en primera instancia. A través de esta camisa, se pasó un catéter balón ATAIN Clarity (6225-Medtronic), con el que se logró una oclusión proximal del seno coronario para la realización de una venografía mediante la inyección de 10 ml de solución radioopaca que permitió identificar vasos venosos coronarios pequeños, específicamente una vena posterolateral un poco tortuosa y con estenosis proximal (Fig. 2A), que representó un obstáculo para su acceso anterógrado (Fig. 2B). En

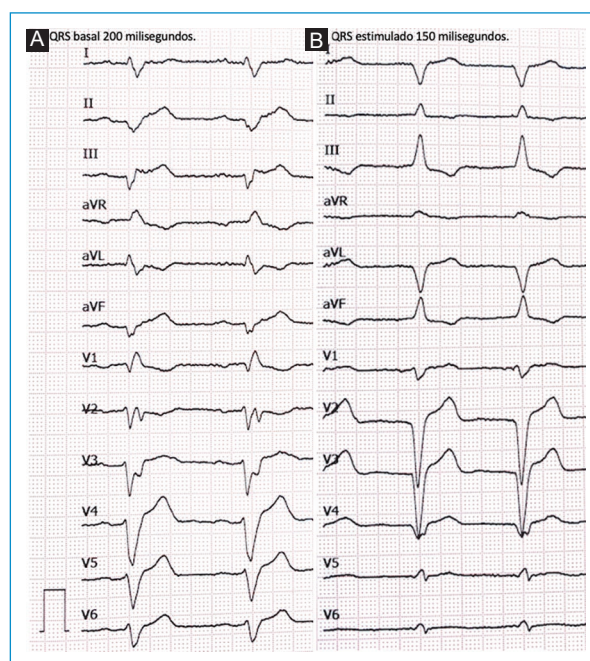


Figura 1. QRS basal y estimulado. **A:** QRS basal de 200 ms. **B:** QRS estimulado de 150 ms.

vista de lo anterior, se consideró la posibilidad de realizar un acceso retrógrado a dicho vaso, por lo que se canuló la vena cardíaca media y se dejó alojada en dicho vaso la camisa no deflectable ATAIN Select. Se avanzó la guía metálica de soporte medio ATW 0.014 300 *floppy* hasta la porción proximal de la vena posterolateral y se logró flanquear la estenosis proximal (Figs. 2 C-D). Finalmente, el extremo *floppy* de la guía se alojó en el seno coronario. Se realizó una segunda punción de la vena axilar izquierda guiada por ecografía. Se pasó una segunda guía metálica de soporte medio ATW 0.014 300 *floppy* a la vena cava inferior, sobre la cual se avanzó una segunda camisa no deflectable CPS universal OC-W de 47 cm (PS2C021-St Jude Medical), con la que se canuló nuevamente el seno coronario. Se retiró la guía metálica de la camisa y se avanzó un catéter multi-*snare* 6 Fr × 10 mm × 125 cm (EN 20060-World Medical), con el cual se capturó y se exteriorizó la punta *floppy* de la guía (Figs. 3 A-B). Con ambos extremos de la guía metálica exteriorizados, y dada la dificultad del acceso a través de la estenosis proximal de la vena posterolateral y su riesgo de ruptura por tratarse de un vaso tortuoso y pequeño, se decidió introducir el electrodo soportado desde el extremo rígido de la guía, y de esta manera se avanzó el electrodo hasta la vena cardíaca media y luego de forma retrógrada a la vena posterolateral

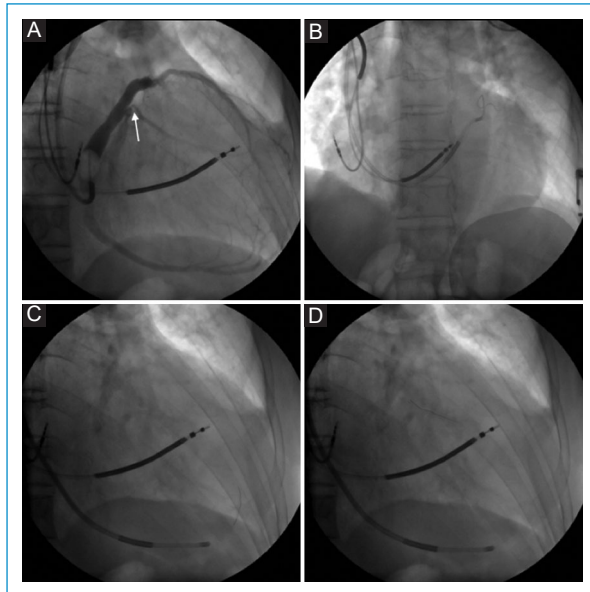


Figura 2. Abordaje inicial **A:** estenosis proximal de la vena posterolateral (flecha). **B:** Imposibilidad para canular por vía anterógrada la vena posterolateral. **C:** Primera camisa en la vena cardiaca media con el avance de la guía metálica a la vena posterolateral por vía retrógrada. **D:** canulación retrógrada de la vena posterolateral.

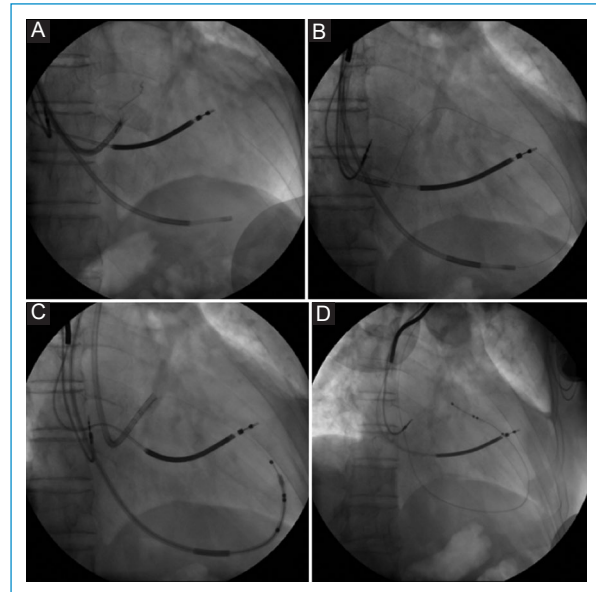


Figura 3. Doble canulación del seno coronario con técnica de *snare* y colocación del electrodo de estimulación ventricular izquierdo. **A:** captura del extremo *floppy* de la guía. **B:** externalización de la guía metálica a través de la segunda camisa con la ayuda del catéter de *snare*. **C:** avance del electrodo de estimulación ventricular izquierdo por vía retrógrada hasta la vena posterolateral. **D:** posicionamiento final del electrodo ventricular izquierdo.

hasta su estenosis (Figs. 3 C-D), obteniendo así una adecuada captura biventricular sin estimulación diafragmática. El QRS estimulado fue de 150 ms (Fig. 1B).

Se hizo seguimiento del paciente durante 12 meses, tiempo en el cual no se documentaron síntomas de falla cardíaca descompensada y se observó una evidente recuperación de la clase funcional I-II/IV de la NYHA.

Discusión

La terapia de resincronización cardíaca ha demostrado controlar los síntomas, así como la FEVI, mejorar la calidad de vida y disminuir las tasas de hospitalizaciones y de mortalidad en pacientes con disfunción sistólica. La tasa de éxito del implante de un dispositivo de resincronización puede llegar a ser mayor del 90% y depende de la experiencia del operador y del uso de las herramientas apropiadas. El implante de un electrodo de estimulación ventricular izquierda a través del seno coronario es el mayor reto del procedimiento⁴.

Idealmente, el electrodo debe posicionarse de manera que estimule el área con mayor retardo eléctrico, la cual se puede identificar mediante estudios de imágenes y, por ende, se debe escoger el vaso venoso próximo a dicha

área. También es posible utilizar un abordaje anatómico, cuyo objetivo es el posicionamiento del electrodo en la vena adyacente a la pared lateral o posterolateral del ventrículo izquierdo, dado que esta es la zona con mayor retardo eléctrico en los pacientes con trastorno en la conducción intraventricular, específicamente en los que tienen bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His. Estos pacientes, como aquellos con requerimiento de un porcentaje mayor de estimulación ventricular derecha, deben ser candidatos a recibir terapia de resincronización^{5,6}. La anatomía compleja del seno coronario y sus colaterales es la causa más común de falla del procedimiento de implante de un electrodo de estimulación ventricular izquierdo. Adicionalmente, Thijssen et al.⁷ describieron que la tasa de desalojo impacta de igual manera, con una frecuencia de hasta el 5.7% después de una revisión sistemática de siete grandes estudios en los que se implantaron dispositivos de resincronización cardíaca, entre ellos el COMPANION y el MADIT-CRT, en los que la disección y la perforación del seno coronario fueron las complicaciones más frecuentes, en el 1.3% de los casos.

En el paciente del caso que se expone, la terapia de resincronización se indicó por la disincronía biventricular

producto del mayor requerimiento de estimulación ventricular derecha, a pesar de que no había un bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His, lo cual le llevó a falla cardíaca descompensada y deterioro de su clase funcional. Se hizo un abordaje anatómico en el que se tomó como vaso objetivo la vena posterolateral, la cual presentaba una estenosis proximal identificada en la venografía inicial (Fig. 2A) y a la que se accedió de manera retrógrada desde la vena cardíaca media.

El *ostium* del seno coronario puede llegar a tener un diámetro de 5 a 15 mm, y en este caso su tamaño permitió hacer una doble canulación con dos camisas de seno coronario no deflectables, la primera alojada en la vena cardíaca media, que proporcionó soporte a la guía metálica ATW 0.014 300 *floppy* (Cardinal Health Colombia SAS) y con la que se accedió retrógradamente a la vena posterolateral flanqueando su estenosis proximal, y la segunda alojada en el seno coronario y que dio soporte al catéter multi-*snare* con el que se logró capturar el extremo *floppy* de la guía hasta su externalización, sin complicaciones.

Conclusiones

Este caso describe una técnica viable de implante percutáneo de un electrodo de estimulación ventricular izquierdo, en la que se utilizó, de manera conjunta, una doble canulación del seno coronario y un catéter de *snare* con acceso y alojamiento retrógrado del electrodo en una vena posterolateral tortuosa y con estenosis proximal, y con la que no hubo complicaciones y se obtuvieron muy buenos resultados clínicos.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores no manifiestan 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. Morgan JM, Delgado V. Lead positioning for cardiac resynchronization therapy: techniques and priorities. *Europace*. 2009;11:v22-8.
2. Worley SJ. How to use balloons as anchors to facilitate cannulation of the coronary sinus left ventricular lead placement and to regain lost coronary sinus or target vein access. *Heart Rhythm*. 2009;6:1242-6.
3. Chierchia GB, Geelen P, Rivero-Ayerza M, Brugada P. Double wire technique to catheterize sharply angulated coronary sinus branches in cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28:168-70.
4. Roka A, Borgquist R, Singh J. Coronary sinus lead positioning. *Heart Fail Clin*. 2017;13:79-91.
5. Beck H, Curtis AB. Right ventricular versus biventricular pacing for heart failure and atrioventricular block. *Curr Heart Fail Rep*. 2016;13:230-6.
6. European Heart Rhythm Association (EHRA); European Society of Cardiology (ESC); Heart Rhythm Society; Heart Failure Society of America (HFA); American Society of Echocardiography (ASE); American Heart Association (AHA); European Association of Echocardiography (EAE) of ESC; Heart Failure Association of ESC (HFA); Daubert JC, Saxon L, Adamson PB, Auricchio A, Berger RD, Beshai JF, et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: implant and follow-up recommendations and management. *Europace*. 2012;14:1236-86.
7. Thijssen J, Schalij MJ, van Rees JB, Borleffs CJW, de Bie MK, van Erven L. Implantation-related complications of implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy devices. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:995-1000.

Cierre percutáneo de orejuela en paciente con antecedente de cierre percutáneo de comunicación interauricular

Left atrial appendage closure in a patient with prior atrial septal defect occlusion

César D. Niño-Pulido, Jorge E. Velásquez-Vélez, Jorge E. Marín-Velásquez, Juan C. Díaz-Martínez, Julián M. Aristizábal-Aristizábal y Mauricio Duque-Ramírez*

Departamento de Cardiología y Electrofisiología, CES Cardiología, Universidad CES, Medellín, Colombia

Resumen

La fibrilación auricular es la arritmia más prevalente en la práctica clínica, y se asocia con una morbilidad significativa, la cual, en parte, se explica por el riesgo de fenómenos embólicos. En la actualidad, el uso de anticoagulantes es el estándar de manejo en aquellos pacientes con riesgo embólico significativo (dado por un puntaje ≥ 2 en la escala CHA_2DS_2Vasc). Sin embargo, algunos pacientes tienen contraindicaciones que impiden recibir este tipo de tratamiento a largo plazo, en cuyo caso se considera el cierre percutáneo de la orejuela como medida para la disminución del riesgo de embolia. Al requerir una punción transeptal, la presencia de dispositivos de cierre de defectos del septo interauricular dificulta el procedimiento de manera significativa. Se presenta el caso de una paciente con contraindicación absoluta para recibir anticoagulantes debido a sangrado gastrointestinal y antecedente de cierre percutáneo de comunicación interauricular sometida a cierre percutáneo de orejuela como alternativa terapéutica a la anticoagulación.

Palabras clave: Fibrilación auricular. Anticoagulación. Cierre percutáneo de orejuela.

Abstract

Atrial fibrillation is the most prevalent arrhythmia in clinical practice, associated with a significant morbidity explained, in part, by the high risk of embolic phenomena. The use of anticoagulation is the standard of care in those patients with increased embolic risk (given by a score ≥ 2 in the CHA_2DS_2Vasc scale). However, some patients have contraindications to receiving this treatment long-term, in which case percutaneous left atrial appendage occlusion can be considered as a means of decreasing their embolic risk. Because the procedure requires transeptal puncture, the presence of devices for atrial septal defect closure can difficult the technique. We present the case of a patient with absolute contraindication to anticoagulation therapy given gastrointestinal bleeding, with history of percutaneous closure of interauricular communication, who was treated with percutaneous left atrial appendage occlusion as an alternative to oral anticoagulants.

Keywords: Atrial fibrillation. Anticoagulation. Left atrial appendage occlusion.

Correspondencia:

*Mauricio Duque-Ramírez

E-mail: mauricioduquemd@gmail.com

Fecha de recepción: 06-11-2020

Fecha de aceptación: 27-07-2021

DOI: 10.24875/RCCAR.M22000142

Disponible en internet: 19-05-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(2):244-247

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 fibrilación auricular es la arritmia más prevalente en la práctica clínica¹, y se asocia con mayor riesgo de muerte, falla cardíaca, accidente cerebrovascular, deterioro cognitivo, hospitalización y un costo elevado para los sistemas de salud¹. El estándar de manejo actual involucra el uso de anticoagulación en pacientes con riesgo significativo de embolia ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$), el cual se puede considerar con un puntaje de 2 para mujeres y 1 para hombres, y se debe realizar con un puntaje de 3 para mujeres y 2 para hombres². Es así como los anticoagulantes directos son el tratamiento de referencia para la reducción del riesgo de cardioembolia. Aunque se intenta disminuir el riesgo de sangrado mediante la identificación de factores de riesgo modificables (por ejemplo, con la escala HAS-BLED)³ y el uso de anticoagulantes directos, algunos pacientes pueden tener contraindicaciones para el manejo con anticoagulación a largo plazo, dado el riesgo alto de sangrado, como lo es el sangrado activo, o en aquellos casos en que sea mayor el riesgo que el beneficio debido a condiciones anatómicas o comorbilidad que generen eventos de sangrado recurrente. En estos pacientes, los dispositivos de oclusión de la orejuela y el cierre quirúrgico de la orejuela son alternativas al manejo con anticoagulantes, con recomendación de clase IIB y nivel B^{1,4,5}. Esta opción es válida dado que en la orejuela se forman el 90% de los trombos⁶; sin embargo, su efectividad en la prevención de eventos embólicos parece ser inferior a la de la anticoagulación⁷.

En vista de que el procedimiento de oclusión percutánea de orejuela requiere una punción a través del tabique interauricular, la presencia de dispositivos de cierre de defectos del tabique interauricular (ya sea foramen oval permeable o comunicación interauricular) es un reto para la realización del cierre. A continuación, se describe el caso de una paciente con fibrilación auricular y antecedente de cierre de comunicación interauricular y contraindicación para la anticoagulación a quien se realizó cierre percutáneo de orejuela.

Caso clínico

Mujer de 83 años, con antecedente de hipertensión arterial, enfermedad renal crónica (monorrena por nefrectomía previa debido a hidronefrosis grave), portadora de marcapasos bicameral por disfunción sinusal, cierre percutáneo de comunicación interauricular con

dispositivo Amplatzer de 20 mm (Abbott, Abbott Park, Ill) en 2013 y fibrilación auricular no valvular paroxística, anticoagulada con dabigatrán 110 mg por vía oral cada 24 horas ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$ = 4, HAS-BLED = 3). Consultó al servicio de urgencias por un cuadro clínico de un día de evolución de hematoquecia abundante con coágulos. En la exploración física se encuentra en aceptables condiciones, alerta, orientada y con palidez mucocutánea, presión arterial de 90/60 mm Hg, frecuencia cardíaca de 100 lpm, frecuencia respiratoria de 24 rpm, saturación de oxígeno del 98% y afebril. En la auscultación muestra ruidos cardíacos arrítmicos, soplo mitral sistólico. A la palpación abdominal, dolor y masa en el hemiabdomen derecho no pulsátil y no dolorosa; tacto rectal sin masas, pero con sangrado activo y sin otras alteraciones relevantes. En los parámetros iniciales se documentó anemia significativa con hemoglobina de 9.8 que empeoró hasta 7.5 g/dl; fue transfundida en múltiples oportunidades. No se encontraron sitios de sangrado activo en la endoscopia digestiva superior ni en la colonoscopia. La angiografía de abdomen reportó hidronefrosis derecha y mostró un sitio de posible sangrado en el recto superior, el cual no se logró demostrar ni corregir con arteriografía.

En vista de la fibrilación auricular con alto riesgo embólico y de sangrado, y del ingreso por sangrado mayor sin causa clara con dosis subóptima de anticoagulación, el *staff* médico-quirúrgico de cardiología propuso el cierre percutáneo de la orejuela como alternativa a la terapia anticoagulante.

Se realizó una ecocardiografía transesofágica antes del procedimiento, la cual mostró ausencia de trombos intracavitarios, orejuela de *ostium* amplio y velocidades disminuidas (*ostium* de 2.44 cm a 90° y 2.7 cm a 135°, velocidad de 21.8 cm/s y profundidad de 2.39 cm a 45°), dilatación biauricular grave, insuficiencias mitral, tricúspide y aórtica moderadas, ventrículo izquierdo de tamaño normal con contractilidad normal y fracción de eyección del 60%, electrodos del marcapasos bien posicionados sin vegetaciones ni trombos, y dispositivo Amplatzer bien posicionado, sin cortocircuito residual.

A través de un acceso por la vena femoral derecha con un introductor de punción transeptal LAMP 8.5 Fr (Abbott, Abbott Park, Ill), se avanzó la aguja de Brockenbrough para la punción transeptal. Mediante varias proyecciones de ecocardiografía transesofágica y fluoroscopia, se logró identificar el contorno del dispositivo y se ubicó en la parte inferior y posterior del dispositivo de cierre de comunicación interauricular,

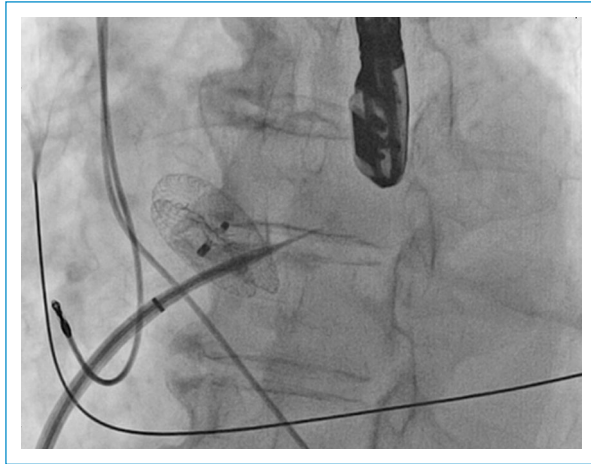


Figura 1. Imagen de la punción en fluoroscopia. Proyección oblicua anterior izquierda: se realizó punción transeptal inferior y posterior al dispositivo.

una zona adecuada para la punción (Fig. 1). El procedimiento continuó de acuerdo con la técnica convencional y se logró liberar un dispositivo Amulet de 31 mm (Abbott, Abbott Park, Ill) en la orejuela, sin fugas por ecocardiografía ni por fluoroscopia (Fig. 2).

La paciente fue dada de alta con terapia antiagregante con clopidogrel, 75 mg al día, y en el control ecocardiográfico de las 6 semanas venía sin trombos y sin fugas (Fig. 3).

Discusión

Aunque actualmente el uso de anticoagulantes es el estándar de manejo para disminuir el riesgo de embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular, en los casos en que la anticoagulación a largo plazo está contraindicada el cierre de la orejuela izquierda es una alternativa válida¹.

Dicho procedimiento requiere el paso a través del tabique interauricular como abordaje a la aurícula izquierda. La ubicación adecuada de la punción transeptal es fundamental para garantizar el éxito del procedimiento; dado que la orejuela izquierda se encuentra anterior y superior, la punción, en lo posible, debería hacerse inferior y posterior, y de esta forma hacer la entrega del dispositivo de manera más adecuada y alineada⁷. Con base en lo anterior, el hecho de tener un dispositivo en el tabique interauricular (como un dispositivo de cierre de foramen oval o de comunicación interauricular) puede limitar las zonas disponibles para hacer la punción, y de

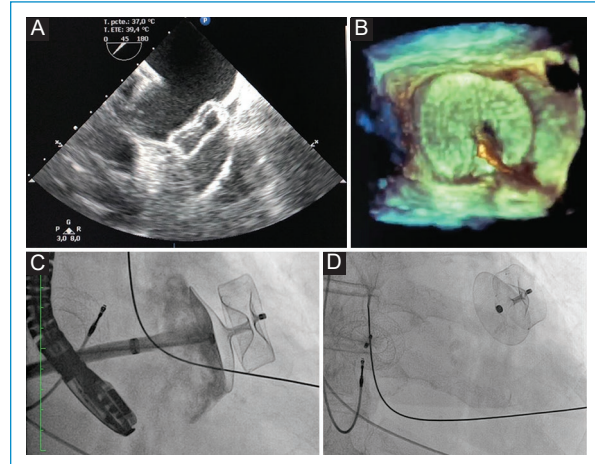


Figura 2. Imágenes durante el procedimiento. **A:** ecocardiografía transesofágica a 45° que muestra la posición final del dispositivo. **B:** reconstrucción tridimensional del dispositivo alojado antes de la liberación. **C:** auriculografía en la que se evidencia que no hay fugas en el dispositivo liberado. **D:** proyección posteroanterior en la que se observan los dos dispositivos alojados.

esta forma aumentar el grado de dificultad del procedimiento.

Aunque es poco frecuente la presencia de dispositivos de cierre de defectos interauriculares en pacientes que serán llevados a cierre de orejuela, existen en la literatura casos reportados en los que coexisten las dos condiciones; es así como se han reportado casos de cierre simultáneo de orejuela y posteriormente de comunicación interauricular⁸ o foramen oval⁹, y de cierre de orejuela con antecedente de cierre de foramen oval¹⁰ o cierre de comunicación interauricular¹¹, en los que también fue posible realizarlo de forma exitosa.

Lo anterior pone de manifiesto que a medida que se hagan más intervenciones percutáneas es posible que el cardiólogo se enfrente más con este tipo de situaciones en las que aumente el grado de dificultad del procedimiento. Este caso apoya el uso de una estrategia percutánea en estos pacientes, que aunque es más compleja por las dificultades impuestas por el dispositivo de cierre de defecto del tabique interauricular permite evitar llevar al paciente a un procedimiento más invasivo, como lo es el cierre quirúrgico. El uso correcto de imágenes diagnósticas durante el procedimiento (ecocardiografía transesofágica y fluoroscopia) permite planear el sitio de punción de manera segura y realizar el procedimiento con éxito.

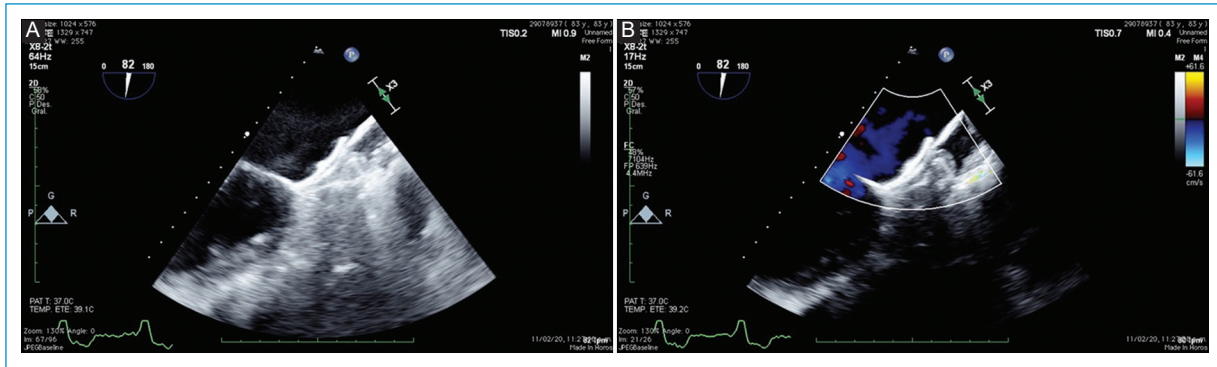


Figura 3. Ecocardiograma transesofágico posprocedimiento (6 semanas). **A:** ecocardiografía transesofágica a 82° con el dispositivo alojado en la orejuela con adecuada posición. **B:** ecocardiografía transesofágica a 82° con dispositivo sin fugas al Doppler.

Conclusiones

El cierre de orejuela es una alternativa en pacientes con contraindicaciones para la anticoagulación con el fin de reducir el riesgo de embolia sistémica. Aunque la presencia de un dispositivo de cierre de un defecto del tabique interauricular puede aumentar el grado de dificultad, con una buena planeación y el uso de imágenes diagnósticas es segura la realización aun en pacientes con intervenciones percutáneas previas, como el caso presentado.

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 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. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962.
2. Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
3. Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED score for predicting major bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2015;38(9):555-61.
4. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):e1-76.
5. Xu J, Luc JG, Phan K. Atrial fibrillation: review of current treatment strategies. *J Thorac Dis*. 2016;8(9):E886-E900.
6. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(2):755-9.
7. Möbius-Winkler S, Majunke N, Sandri M, Mangner N, Linke A, Stone GW, et al. Percutaneous left atrial appendage closure: technical aspects and prevention of periprocedural complications with the watchman device. *World J Cardiol*. 2015;7(2):65-75.
8. Song S, Lee OH, Kim JS, Cho IJ, Shim CY, Hong GR, et al. Simultaneous closure of a left atrial appendage through an atrial septal defect and the atrial septal defect. *Yonsei Med J*. 2017;58(6):1237-40.
9. Chamié F, Chamié D, Simões LN, Guérios É, Tress JC. Percutaneous occlusion of left atrial appendage and patent foramen ovale in the same procedure avoiding transeptal puncture. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2014;22(4):382-5.
10. Nadel J, Subbiah R, Jacobs N, Muller DWM, Gunalingam B. Successful left atrial appendage closure in a patient with prior patent foramen ovale occlusion. *Heart Rhythm Case Rep*. 2019;5(4):183-6.
11. Heersink D, Murdoch D, Humphries J, Walters DL. Left atrial appendage closure device implantation after percutaneous atrial septal defect closure. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(10):e95-6.

Disección espontánea de la arteria coronaria e infarto agudo de miocardio

Spontaneous coronary artery dissection and acute myocardial infarction

Milton J. Chocontá-Guevara^{1*}, José M. Rozo-Van Strahlen², Juan C. Pedreros-Guerra³,
Ebaló Y. Real-Urbina⁵ y Jairo Acuña-Olmos⁵

¹Departamento de Urgencias, Clínica Reina Sofía, Colsanitas; ²Departamento de Cardiología, Clínica Reina Sofía, Colsanitas; ³Departamento de Cardiología, Fundación Clínica Shaio, Bogotá; ⁴Departamento de Cardiología, Unidad de Hemodinamia, Clínica Universitaria Colombia, Colsanitas; ⁵Departamento de Cardiología, Clínica Colsanitas, Bogotá, Colombia

Resumen

La disección espontánea de la arteria coronaria es una causa no aterosclerótica de infarto de miocardio, la cual es más común en mujeres jóvenes con pocos o ningún factor de riesgo cardiovascular. Es infrecuente, no se asocia a iatrogenia ni trauma, y se presenta por acumulación espontánea de sangre entre las capas de la pared arterial coronaria, por ruptura de la íntima; de ahí que genera una falsa luz que produce compresión externa del verdadero lumen arterial, con lo cual altera el flujo sanguíneo coronario y ocluye la arteria comprometida. Se expone el caso de una mujer de 31 años, sin factores de riesgo cardiovascular, quien ingresó a un servicio de urgencias con dolor torácico típico, de 2 horas de evolución. En el electrocardiograma se apreció elevación del segmento ST en las derivaciones de la cara anteroseptal e inferior, y troponina T de alta sensibilidad positiva, por lo que se realizó terapia trombolítica con tenecteplasa, sin obtener criterios de reperfusión. Se hizo angiografía coronaria, la cual mostró obstrucción total de la arteria coronaria descendente anterior en el tercio medio. El ultrasonido intravascular documentó flap de disección y hematoma en este segmento, los cuales confirmaron la disección coronaria espontánea. Se realizó angioplastia con implante de stent coronario y se restableció la circulación, observando mejoría de los síntomas.

Palabras clave: Disección espontánea de la arteria coronaria. Infarto de miocardio con elevación del ST. Angiografía coronaria. Terapia trombolítica.

Abstract

Spontaneous coronary artery dissection is a non-atherosclerotic cause of myocardial infarction, more frequent in young women with few or no cardiovascular risk factors, it is infrequent, and it is not associated with iatrogenesis or trauma. It occurs due to spontaneous accumulation of blood between the layers of the coronary artery wall, due to rupture of the intima, generating a false lumen that produces external compression of the true arterial lumen, altering coronary blood flow, occluding the

Correspondencia:

*Milton J. Chocontá-Guevara

E-mail: miltonjulianmd@gmail.com

Fecha de recepción: 28-08-2020

Fecha de aceptación: 03-11-2020

DOI: 10.24875/RCCAR.M22000143

Disponible en internet: 19-05-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(2):248-254

www.rccardiologia.com

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

compromised artery. It is presented the case of a 31-year-old woman with no cardiovascular risk factors, who was admitted to an emergency department, with typical chest pain of 2 hours of evolution, showing ST-segment elevation in leads of antero-septal and inferior face on the electrocardiogram and troponin T with high sensitivity positive. Therefore, thrombolytic therapy was performed with tenecteplase, without obtaining reperfusion criteria. Coronary angiography was performed that demonstrates total obstruction of the anterior descending coronary artery in the middle third. Intravascular ultrasound documents the dissection flap and hematoma in this segment that confirm spontaneous coronary dissection, performing angioplasty with implantation of a coronary stent, restoring circulation with improvement of symptoms.

Keywords: Spontaneous coronary artery dissection. ST elevation myocardial infarction. Coronary angiography. Thrombolytic therapy.

Introducción

Las enfermedades isquémicas del corazón son la primera causa de mortalidad en Colombia y en el mundo, y tienen una alta prevalencia de complicaciones agudas y crónicas. El síndrome coronario agudo relacionado con disección espontánea de la arteria coronaria corresponde al 4% de los casos. Esta última es la causa más común de infarto sin aterosclerosis, y es más frecuente en las mujeres jóvenes (24% de los infartos de miocardio en este grupo), específicamente en las menores de 50 años (hasta el 35% de los casos) y durante el embarazo (43% de los casos)¹.

Se describió por primera vez en 1931 y se define como una disección coronaria no asociada a aterosclerosis, traumatismo ni iatrogenia, por lo general en arterias coronarias epicárdicas, que genera una separación espontánea entre las paredes arteriales, como la íntima, la media o la adventicia, que da lugar a la formación de un hematoma intramural que origina una falsa luz y causa un aumento progresivo de tamaño, que puede llegar a ocluir la totalidad de la luz verdadera de la arteria por compresión, pese a que no hay formación de un trombo intraluminal ni ruptura de placa aterosclerótica^{2,3}.

Se han descrito dos posibles mecanismos de generación de la disección: 1) el llamado «de adentro hacia fuera», en el que hay una disrupción del endotelio y la íntima que permite el paso de sangre a través de la lámina elástica y su acumulación en la media, y 2) «de afuera hacia dentro» por ruptura de los *vasa vasorum* y depósito directo de la sangre en la túnica media. Los estudios con tomografía de coherencia óptica muestran que el tipo 2 es el más común⁴.

Puede ser subdiagnosticada por factores como la baja frecuencia de presentación, la dificultad de identificación en la angiografía y la ausencia de un biomarcador sérico específico que la determine como causa de un infarto de miocardio en un síndrome coronario agudo^{3,5}.

Por otro lado, la disección espontánea de la arteria coronaria y la displasia fibromuscular se asocian hasta en un 86% de los casos; se han identificado factores de riesgo, como sexo femenino, uso de anticonceptivos orales y embarazo o multiparidad en un 2% a un 10%, lo cual sugiere un componente hormonal asociado. Tan solo un 10% de los pacientes que presentan disección espontánea de la arteria coronaria son hombres, con una edad que varía entre los 18 y los 84 años; predomina en población joven y también se ha relacionado con enfermedades del tejido conectivo e inflamatorias crónicas en el 1% al 8%^{2,6,7}.

La displasia fibromuscular es idiopática, no aterosclerótica y no inflamatoria; compromete la musculatura de la pared arterial y genera así estenosis de arterias de pequeño y mediano calibre. Aparece en el 75% al 86% de los casos y en enfermedades que afectan el colágeno, como los síndromes de Ehlers-Danlos y de Marfan^{8,9}.

En una revisión retrospectiva de datos del Nationwide Inpatient Sample de los Estados Unidos de América (n = 66,360) se determinó la asociación de la disección espontánea de la arteria coronaria con ansiedad, depresión, migraña, hipertensión, artritis reumatoide, lupus, nefropatía o cardiopatía de origen hipertensivo, consumo de cocaína y displasia fibromuscular. También se han identificado factores precipitantes, como el estrés emocional, el estrés físico y las maniobras de Valsalva, pero en un tercio de los pacientes no se logró encontrar ningún factor precipitante de la disección^{10,11}.

En este artículo se presenta un caso de disección espontánea de la arteria coronaria que debutó como síndrome coronario agudo con elevación del ST, y se llama la atención para tener en cuenta este diagnóstico diferencial en pacientes jóvenes de sexo femenino en el contexto de un infarto agudo de miocardio.

Caso clínico

Mujer de 31 años, con hipotiroidismo en tratamiento y consumo habitual de anticonceptivos orales. Ingresó

al servicio de urgencias con dolor torácico precordial de 2 horas de evolución, de inicio súbito, fuerte en reposo, irradiado al cuello y el hombro izquierdo, asociado a diaforesis, disnea, náuseas, astenia y adinamia. En la exploración física presentaba signos vitales normales, intensidad de dolor torácico en la escala visual análoga 10/10, dolor a la palpación entre el cuarto y el sexto espacios intercostales con línea medio claviclar, sin alteración en la auscultación cardiopulmonar ni más hallazgos anormales. Se realizó un electrocardiograma (ECG) que mostró un supradesnivel del segmento ST en las derivaciones de las paredes anterior e inferior (Fig. 1A), por lo cual se consideró el diagnóstico de infarto agudo de miocardio con elevación del ST. De inmediato se inició manejo antiisquémico con clopidogrel 300 mg, ácido acetilsalicílico 300 mg, enalapril 10 mg y atorvastatina 80 mg por vía oral, además de anticoagulación con enoxaparina 70 mg por vía subcutánea (1 mg/kg cada 12 h), con una dosis inicial de 30 mg en bolo intravenoso, nitroglicerina 0.25 mg/kg/min por vía intravenosa y analgesia con morfina 4 mg.

Teniendo en cuenta que la institución que brindó la atención inicial del caso no disponía de unidad de hemodinamia, no se realizó angioplastia primaria, por lo que se inició terapia trombolítica con tenecteplasa 8000 UI por vía intravenosa (en el momento de su administración, el dolor torácico tenía 3 h de evolución). La paciente persistía con dolor torácico intenso y el supradesnivel del ST en la cara anterior, sin criterios de reperfusión; además, la troponina T ultrasensible fue positiva (328 ng/dl), y el cuadro hemático, la función renal y la radiografía de tórax fueron normales. El ecocardiograma transtorácico demostró trastornos segmentarios de la motilidad en el ventrículo izquierdo, con acinesia de los segmentos medio y apical del tabique interventricular, con función sistólica preservada, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) del 54% e insuficiencia mitral leve. Se remitió a una institución con unidad de hemodinamia, donde le realizaron una angiografía coronaria (9 h después del inicio del dolor torácico), en la que se observó obstrucción total en el tercio medio de la arteria coronaria descendente anterior y sospecha de disección coronaria, por lo que se realizó ultrasonografía endovascular intracoronaria (ultrasonido intravascular) para caracterización de la lesión, la cual demostró un colgajo de disección y un hematoma característico de disección espontánea de la arteria coronaria (Fig. 2), considerándose una disección coronaria de tipo IIb según la clasificación de Saw, por tratarse de una estenosis difusa mayor de 20 mm

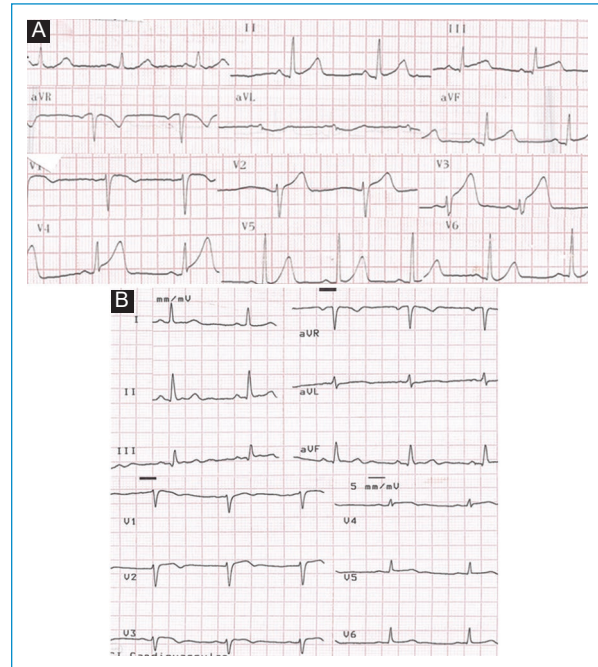


Figura 1. A: electrocardiograma de ingreso al servicio de urgencias que muestra un supradesnivel del ST en la pared anterior, en el punto J y en DII, DIII y AVF (pared inferior). **B:** electrocardiograma posangioplastia de rescate e implante de *stent* en la que se observa una evidente disminución del supradesnivel del segmento ST en todas las derivaciones comprometidas en el electrocardiograma de ingreso (pared anterior e inferior).

con extensión distal. Se realizó angioplastia coronaria e implante de *stent* coronario medicado en la arteria comprometida, con lo cual se logró restablecer el flujo y hubo mejoría sintomática.

La paciente fue hospitalizada en la unidad de cuidado intensivo cardiovascular, con hallazgos en el ECG posangioplastia de rescate e implante de *stent* de una disminución del supradesnivel del segmento ST en todas las derivaciones comprometidas en el ECG de ingreso en las paredes anterior e inferior (Fig. 1B). Luego de 48 horas fue trasladada a piso de hospitalización. Al tercer día se le realizó un ecocardiograma transtorácico, en el que se halló una cardiopatía isquémica con alteraciones de la contractilidad segmentaria dadas por hipocinesia del tercio medio y basal del tabique anterior y FEVI del 50%, con función sistólica del ventrículo derecho conservada. Se realizaron estudios complementarios para enfermedad autoinmunitaria, lo cuales fueron negativos (factor reumatoide, anticuerpos anticitrulinicos, anti-DNA, anticardiolipina, antinucleares, nucleares extractables y complemento). Tuvo una estancia

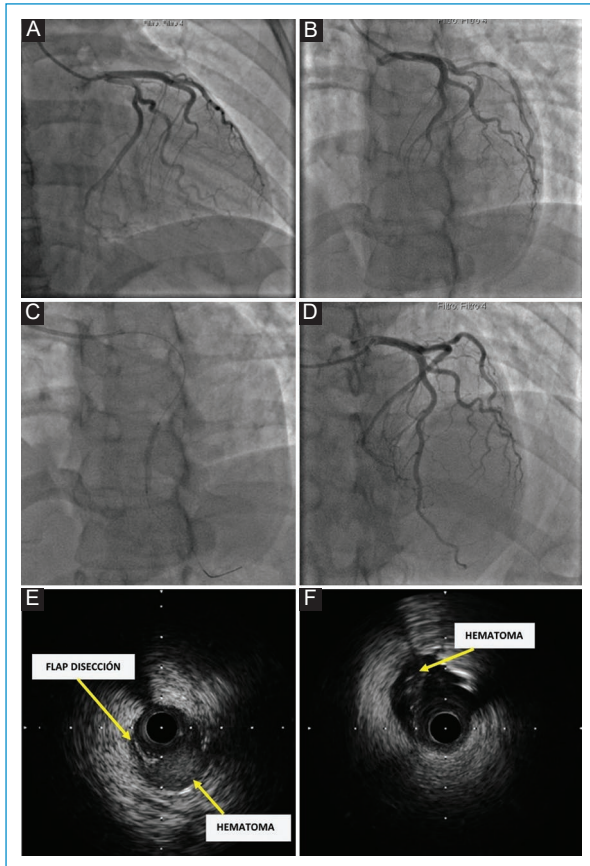


Figura 2. Coronariografía. **A-B:** hallazgo de estenosis en la arteria coronaria descendente anterior en su tercio medio. **C:** paso del catéter y el *stent* a través de la arteria coronaria descendente anterior. **D:** restablecimiento de la circulación en la arteria coronaria descendente anterior posimplante del *stent* coronario. **E-F:** ultrasonografía intravascular coronaria que evidencia un hematoma intramural en la arteria coronaria descendente anterior.

hospitalaria total de 3 días, durante la cual presentó estabilidad hemodinámica, sin signos clínicos de falla cardíaca, episodios de angina ni complicaciones mecánicas o eléctricas de infarto. Durante la hospitalización se dio manejo médico farmacológico con antiagregación plaquetaria dual (clopidogrel 75 mg y ácido acetilsalicílico 100 mg al día), atorvastatina 40 mg al día, enalapril 10 mg cada 12 horas y metoprolol succinato 100 mg al día. Al tercer día se le dio egreso con este manejo farmacológico, así como con indicación de seguimiento médico por cardiología y rehabilitación cardíaca.

Discusión

La disección espontánea de la arteria coronaria es una afección poco frecuente, la cual se puede

manifestar como un síndrome coronario agudo con o sin elevación del segmento ST.

El estándar de referencia para el diagnóstico de disección espontánea de la arteria coronaria es la angiografía coronaria (incluso durante el embarazo), en la que habitualmente se observa un defecto de llenado de contraste lineal y de distribución longitudinal. En un tercio de los casos puede no ser visible, con el agravante de que si el médico que realiza este procedimiento no está familiarizado con las variantes más sutiles de la disección espontánea de la arteria coronaria podría llegar a no identificarla hasta en un 70% de los casos.

En la actualidad se dispone de técnicas adicionales de imagen intracoronaria, como el ultrasonido intravascular y la tomografía de coherencia óptica, que permiten realizar un diagnóstico morfológico preciso; esta última es superior para visualizar hematomas intramurales, pero en el caso de una disección espontánea de la arteria coronaria se prefiere el ultrasonido intravascular dado que la tomografía de coherencia óptica requiere medio de contraste y su inyección vigorosa puede aumentar la disección, por lo cual se debe hacer con protocolos de bajas dosis y baja presión del medio de contraste^{7,12}.

La clasificación angiográfica de Saw es la más utilizada para la disección espontánea de la arteria coronaria:

- Tipo 1: clásica tinción lineal de contraste en la pared arterial coronaria con defectos de llenado y aclaramiento lento del medio de contraste (29.1% de los casos).
- Tipo 2: estenosis difusa (> 20 mm) que puede variar en longitud y gravedad; se considera tipo 2A cuando la disección está delimitada por segmentos normales en su parte proximal, y distal o tipo 2B cuando la disección se extiende hasta el segmento distal de la arteria. El tipo 2 es el más frecuente (67.5% de los casos).
- Tipo 3: se caracteriza por estenosis focal o tubular (< 20 mm de longitud) que simula a la aterosclerosis, y generalmente requiere tomografía de coherencia óptica o ultrasonido intravascular para demostrar la presencia de hematoma intramural o disección de la íntima, o ambos, con presentación menos frecuente (3.4% de los casos)^{2,11}.

De acuerdo con los hallazgos de Saw et al.¹ (cohorte prospectiva canadiense en 2014-2018, n = 750), el 86.9% de los pacientes con disección espontánea de la arteria coronaria tienen afectado un solo territorio de la arteria coronaria, mientras que en el 11%

se involucran dos arterias coronarias no contiguas. La arteria descendente anterior izquierda es la más afectada, con un 52.1%, seguida por la circunfleja en un 15% a un 45% de los casos y por la coronaria derecha en un 10% a un 39%. En cuanto a la clasificación angiográfica de Saw, la más frecuente fue la tipo 2, en tanto que la menos frecuente fue la tipo 3^{2,11}.

El American College of Cardiology, la American Heart Association y la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan como manejo en un infarto agudo de miocardio la estrategia invasiva temprana con revascularización de las lesiones sobre la terapia conservadora, pero en el caso de un síndrome coronario agudo por disección espontánea de la arteria coronaria hacen falta más estudios prospectivos para determinar la viabilidad del manejo conservador, aunque la intervención coronaria percutánea y en algunos casos el baipás de arteria coronaria pueden llegar a ser necesarios; se ha demostrado una curación espontánea desde el punto de vista angiográfico en un 70% a un 97% de los casos².

El tratamiento médico está apoyado por el consenso de expertos, dada la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados controlados. En el comienzo del manejo de estos pacientes es común el uso de terapia anticoagulante, dado que, en presencia de un infarto agudo de miocardio, esta hace parte del protocolo inicial, pero una vez se confirma la disección espontánea de la arteria coronaria, dicha terapia se debe suspender porque puede aumentar la extensión del hematoma intramural o la extensión de la disección (aunque esto es teórico). Se recomienda terapia antiagregante dual (clopidogrel y ácido acetilsalicílico) por 1 año (con o sin *stent* coronario), y mantener por más de 1 año el ácido acetilsalicílico, incluso de forma indefinida según algunos expertos, teniendo en cuenta el riesgo-beneficio de cada caso en particular. En cuanto a los betabloqueadores, se han considerado como un factor protector para la recurrencia de la disección espontánea de la arteria coronaria, aunque su uso se basa en los beneficios ya conocidos cuando hay un infarto agudo de miocardio asociado. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II están recomendados cuando el infarto de miocardio por disección espontánea de la arteria coronaria se complica con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, o si hay hipertensión arterial concomitante. Las estatinas no se recomiendan sistemáticamente, pero sí se usan en pacientes con

indicación de prevención primaria de aterosclerosis o que tengan diabetes *mellitus* o aterosclerosis conocida. Los nitratos se usan solo en caso de dolor anginoso residual.

La recurrencia de la disección espontánea de la arteria coronaria se ha descrito hasta en un 37% de los casos, mientras que las complicaciones cardíacas a largo plazo en los primeros 10 años pueden presentarse hasta en un 30% de los pacientes^{2,13}.

El consumo crónico de anticonceptivos orales como método de planificación fue el único factor de riesgo identificable en la paciente del caso descrito. Tuvo una evolución favorable, corta estancia hospitalaria (3 días) y no requirió intervención quirúrgica, lo cual concuerda con lo documentado por Saw et al.¹ (cohorte canadiense de disección espontánea de la arteria coronaria), quienes informaron una estancia hospitalaria promedio de 4 días, tendencia de manejo conservador, buen pronóstico y baja mortalidad a corto y largo plazo.

El tratamiento del caso presentado se dio acorde con las recomendaciones de Saw et al.¹, que son el algoritmo vigente (Fig. 3), en el cual la terapia con angioplastia o revascularización se debe reservar para los pacientes de alto riesgo, con isquemia en curso, angina recurrente, compromiso del tronco coronario izquierdo, arritmias ventriculares o inestabilidad hemodinámica, dada la fragilidad de estas arterias y la posibilidad de inducir o aumentar la disección de manera iatrogénica. Así mismo, se siguió la recomendación de la terapia médica coadyuvante descrita en el algoritmo seguido desde 2016^{12,14}.

Una limitación importante en el manejo inicial de los pacientes con síndrome coronario agudo secundario a disección espontánea de la arteria coronaria es que antes del cateterismo no es posible confirmar o descartar esta etiología, pero se debe sospechar en pacientes jóvenes cuando no se obtiene reperusión tras el manejo inicial con trombólisis farmacológica (en caso de elevación del ST).

Algunos países, como Canadá, los Estados Unidos de América y España, han iniciado registros prospectivos de pacientes con disección espontánea de la arteria coronaria, con el fin de realizar estudios prospectivos sistemáticos y rigurosos que permitan esclarecer la fisiopatología, mejorar el diagnóstico y optimizar el tratamiento, dada la ausencia de evidencia fuerte para determinar a cabalidad el manejo definitivo. Esto debe alentar en Colombia y Latinoamérica el inicio de un registro, para así partir de una base objetiva y caracterizar el comportamiento de este fenómeno en la región.

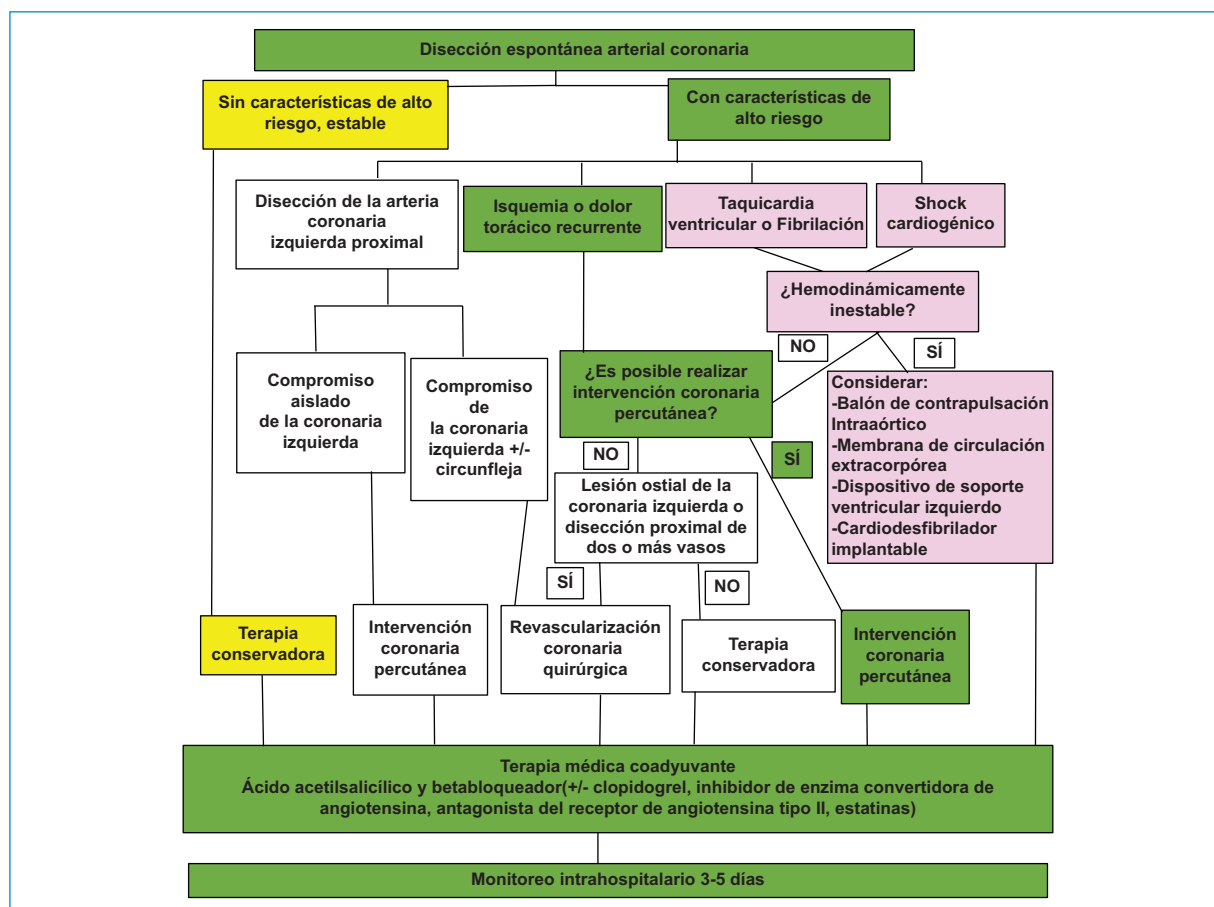


Figura 3. Los paneles en verde indican la ruta de manejo en la paciente del caso. Adaptada de: Saw et al.¹⁴

Conclusiones

La disección espontánea de la arteria coronaria es poco frecuente, pero se debe sospechar ante casos de síndrome coronario agudo en jóvenes, principalmente en mujeres menores de 50 años, independientemente de la presencia o no de factores de riesgo cardiovascular, embarazo o posparto, en cuyo caso la displasia fibromuscular es la causa principal. El diagnóstico preciso requiere una estratificación invasiva con angiografía, si bien su interpretación algunas veces es difícil. Pueden ser necesarios estudios complementarios, como el ultrasonido intravascular o la tomografía de coherencia óptica. El manejo es controvertido; no obstante, se sugiere el manejo conservador farmacológico como primera opción. En casos de inestabilidad hemodinámica, dolor persistente, arritmia ventricular recurrente o compromiso del tronco coronario izquierdo se pueden requerir intervenciones, como angioplastia coronaria y *stent*, e incluso cirugía.

Financiamiento

No se requirió 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 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. Saw J, Aymong E, Mancini GBJ, Sedlak T, Starovoytov A, Ricci D. Nonatherosclerotic coronary artery disease in young women. *Can J Cardiol.* 2014;30:814-9.
2. Hayes SN, Kim ESH, Saw J, Adlam D, Arslanian-Engoren C, Economy KE, et al. Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137:e523-57.
3. Kansara P, Graham S. Spontaneous coronary artery dissection: case series with extended follow up. *J Invasive Cardiol.* 2011;23:76-80.
4. Adlam D, Alfonso F, Maas A, Vrints C, Writing Committee. European Society of Cardiology, Acute Cardiovascular Care Association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J.* 2018;39:3353-68.
5. Al-Hussaini A, Adlam D. Spontaneous coronary artery dissection. *Heart.* 2017;103:1043-51.
6. Uribe CE, Ramírez-Barrera JD, Rubio C, Gallegos C, Ocampo LA, Saldarriaga C, et al. Spontaneous coronary artery dissection: case series from two institutions with literature review. *Anatol J Cardiol.* 2015;15:409-15.
7. Bastante T, Rivero F, Cuesta J, Cuesta J, Benedicto A, Alfonso F. Asociación de disección coronaria espontánea con displasia fibromuscular. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:719-20.
8. Gornik HL, Persu A, Adlam D, Aparicio LS, Azizi M, Boulanger M, et al. First International Consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *Vasc Med.* 2019;24:164-89.
9. García-Guimarães M, Bastante T, Antuña P, Jiménez C, de la Cuerda F, Cuesta J, et al. Spontaneous coronary artery dissection: mechanisms, diagnosis and management. *Eur Cardiol.* 2020;15:1-8.
10. Krittanawong C, Kumar A, Johnson KW, Luo Y, Yue B, Wang Z, et al. Conditions and factors associated with spontaneous coronary artery dissection (from a National Population-Based Cohort Study). *Am J Cardiol.* 2019;123:249-53.
11. Saw J, Starovoytov A, Humphries K, Sheth T, So D, Minhas K, et al. Canadian spontaneous coronary artery dissection cohort study: in-hospital and 30-day outcomes. *Eur Heart J.* 2019;40:1188-97.
12. Lebrun S, Bond RM. Spontaneous coronary artery dissection (SCAD): the underdiagnosed cardiac condition that plagues women. *Trends Cardiovasc Med Phila.* 2018;28:340-5.
13. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, Brown TM, et al. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139:e891-e908.
14. Saw J, Mancini GBJ, Humphries KH. Contemporary review on spontaneous coronary artery dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:297-312.

Prevalencia y caracterización del riesgo cardiovascular en una población rural

Prevalence and characterization of cardiovascular risk in a rural population

Carlos Palacios^{1*}, Juan Morales², Lina García³ y Marisol Badier⁴

¹Servicio de Urgencias, Centro Médico Imbanaco, Cali; ²Servicio de Urgencias, Clínica DIME Neuro-Cardio-Vascular, Cali; ³Departamento Administrativo, Hospital San Nicolás, Versalles; ⁴Servicio de Urgencias, Hospital Universitario del Valle - Evaristo García, Universidad del Valle, Cali. Colombia

Resumen

Introducción: Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en el mundo. Su incidencia depende de factores de riesgo, los cuales pueden ser evaluados mediante escalas de riesgo cardiovascular que, de acuerdo con este, permiten establecer estrategias de prevención. Sin embargo, están dirigidas principalmente a áreas urbanas de Colombia donde se ha estudiado la carga de la enfermedad, y muy poco a las áreas rurales. **Objetivo:** Describir las características clínicas de una población rural que asiste a un programa rural de riesgo cardiovascular. **Método:** Estudio transversal en 540 participantes de un programa de riesgo cardiovascular de nivel primario. Se obtuvieron los datos sociodemográficos, clínicos y bioquímicos. Se estimó el riesgo cardiovascular mediante la escala de Framingham. **Resultados:** La hipertensión arterial fue el factor de riesgo de mayor prevalencia entre los participantes (95.5%); de ellos, el 70% presentaba un control adecuado de las cifras de presión arterial. En segundo lugar, se encontró sobrepeso/obesidad, con una proporción mayor en mujeres que en hombres (56.4% vs. 70.7%, $p = 0.001$). El tabaquismo fue de muy baja prevalencia (0.09%), al igual que las complicaciones en órgano blanco (hombres 8% vs. mujeres 2.2%, $p = 0.001$). El 75% de la población ($n = 409$) se estratificó como riesgo bajo de acuerdo con la escala de Framingham. **Conclusiones:** En esta población, la hipertensión arterial, el sobrepeso/obesidad y la coexistencia de diabetes mellitus tipo 2 tienen una prevalencia similar a la de otras poblaciones rurales y urbanas. El estrato de bajo riesgo cardiovascular agrupa a la mayoría de individuos y el tabaquismo es de muy baja prevalencia.

Palabras clave: Factores de riesgo. Enfermedad cardiovascular. Población rural. Prevalencia.

Abstract

Introduction: Cardiovascular diseases are the leading cause of death in the world. Its presentation depends on risk factors, which can be evaluated using cardiovascular risk scores and according to its risk establish preventive strategies. However, these strategies have been mainly addressed to urban areas, where the burden of disease has been studied, and not so much to rural areas of Colombia. **Objective:** To describe the clinical characteristics of a rural population that attends a rural cardiovascular risk program. **Method:** It was performed a cross-sectional study in 540 participants in a primary-level cardiovascular risk program. Sociodemographic, clinical, and biochemical data were collected. Cardiovascular risk was estimated

Correspondencia:

*Carlos Palacios

E-mail: camapa07@gmail.com

Fecha de recepción: 02-07-2020

Fecha de aceptación: 03-11-2020

DOI: 10.24875/RCCAR.M22000144

Disponible en internet: 19-05-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(2):255-262

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/>).

using the Framingham score. **Results:** High blood pressure was the highest risk factor in prevalence among the participants (95.5%), of whom 70% had adequate blood pressure values. Overweight/obesity was the second more prevalent risk factor, with a higher proportion in women respect to men (56.4 vs. 70.7%, $p = 0.001$). Smoking had a low prevalence (0.09%), as well as target organ dysfunction (men 8% vs. women 2.2%, $p = 0.001$). The 75% of the population ($n = 409$) was classified in low risk, according to the Framingham score. **Conclusions:** In this population hypertension, overweight/obesity and the coexistence of type 2 diabetes mellitus had similar prevalence respect to other rural and urban populations. The lower cardiovascular risk stratum grouped most of the participants and smoking had a very low prevalence.

Keywords: Risk factors. Cardiovascular diseases. Rural population. Prevalence

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte por enfermedades crónicas no transmisibles en el mundo; estas se han convertido en un problema de salud pública emergente debido a la carga de morbilidad y mortalidad mundial que se les atribuye, hecho que genera un costo importante del presupuesto en salud.

Aproximadamente, 17.9 millones de las muertes anuales se deben a enfermedades cardiovasculares¹. La tasa cruda de mortalidad por esta causa se ha incrementado levemente a través de los últimos años debido al envejecimiento poblacional, que afecta en mayor proporción a los hombres en los grupos de edad de 75 y más años². En Colombia, las enfermedades cardiovasculares se comportan de manera similar y son la primera causa de muerte.

Adicionalmente, se ha identificado un modelo de causalidad multifactorial para las enfermedades cardiovasculares, en el que se evidencia una combinación de factores de riesgo modificables y no modificables. A lo largo del tiempo, esto ha motivado la realización de múltiples estudios epidemiológicos, en los que se ha tratado de determinar cómo estos factores influyen en el proceso de salud-enfermedad de las comunidades.

Entre los factores de riesgo modificables, la hipertensión arterial presenta una fuerza de asociación causal significativa. Estudios como el PURE han demostrado que para Colombia la prevalencia de hipertensión arterial es del 36.4%³. Así que es clave su intervención como parte de los planes de prevención primaria y secundaria para disminuir y modificar los resultados duros de las enfermedades cardiovasculares, como son el infarto agudo de miocardio y los eventos cerebrovasculares.

Otros factores que influyen en el aumento del riesgo cardiovascular son la dislipidemia y la diabetes mellitus, esta última con una prevalencia en la población colombiana alrededor del 4% al 8%⁴.

Basándose en los resultados obtenidos de estudios poblacionales se han creado estrategias que permiten estratificar el riesgo con el fin de establecer la probabilidad de eventos cardiovasculares a corto y mediano plazo. Lo anterior ha sido posible mediante la elaboración de varias escalas, entre ellas dila derivada del estudio Framingham, *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE) y *Prospective Cardiovascular Münster* (PROCAM), con la que se han obtenido resultados positivos. En Colombia, el Ministerio de Salud y Protección Social se adhirió al uso de la escala de Framingham como predictor del riesgo para presentar eventos cardiovasculares en los siguientes 10 años, teniendo como base estudios de validación local⁵. Con esto se evita la sobreestimación del riesgo dada la heterogeneidad de las poblaciones y se permite su aplicación en la población colombiana; sin embargo, poco se describe el riesgo cardiovascular en poblaciones rurales en Colombia.

El objetivo de este estudio es describir una población rural en cuanto a sus factores de riesgo cardiovascular y comorbilidad, y lograr una aproximación al estilo de vida de una población de riesgo en el área rural de Colombia. Se hipotetiza así que la frecuencia de los factores de riesgo altamente prevalentes es similar a la de otras poblaciones rurales e incluso urbanas.

Método

Se realizó un estudio de tipo transversal en una empresa social del Estado de baja complejidad, la cual presenta un área de influencia con una extensión territorial de 352 km², de predominio rural, localizada en un municipio al norte de Valle del Cauca, considerado como categoría 6 según la Resolución 400 de 2019, con una población de 7236 habitantes, de acuerdo con registros del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE); además, está calificada como área rural, definida por municipios que tienen cabeceras de menor tamaño (menos de 25,000 habitantes) y presentan densidades poblacionales intermedias (entre 10 y

100 habitantes/km²) teniendo en cuenta la delimitación geográfica definida por el DANE y la Dirección de Desarrollo Rural Sostenible (DDRS) para fines estadísticos⁶. Su base económica es la agricultura.

El estudio fue aprobado por el comité científico de la institución y se catalogó como de riesgo menor del mínimo. No se requirió diligenciamiento de consentimiento informado dado el carácter retrospectivo del estudio.

El tamaño de la muestra fue a conveniencia y se incluyeron, de manera consecutiva, todos los pacientes que consultaron al programa de riesgo cardiovascular de la institución durante el año 2019.

Programa de atención primaria

El programa tenía una cobertura extendida a la zona urbana y rural, la cual estaba basada en la atención integral y la búsqueda activa. El cumplimiento y la adherencia se lograron con el seguimiento continuo por parte del equipo de salud (promotores, enfermera jefe y médicos), para así llegar a las áreas más dispersas y con población vulnerable, consiguiendo una inclusión social. A pesar del conocimiento de las guías de manejo respectivas, el acceso a nuevos medicamentos y terapias es limitado.

Se establecieron como criterios de inclusión ser adulto de 18 años o mayor, y disponer de historia clínica con datos sociodemográficos, clínicos y de laboratorio completos. Fueron criterios de exclusión las historias clínicas ilegibles o con enmendaduras. Entre las variables medidas y valoradas se tuvieron en cuenta las antropométricas, las cuales se evaluaron con tallímetro y balanza analógica previamente calibradas. El índice de masa corporal (IMC) se calculó como peso en kg/(altura en metros)², para posteriormente agruparlo en cuatro categorías: bajo peso < 18.5, peso normal 18.5-24.9, sobrepeso 25-29.9 y obesidad ≥ 30 ⁷.

La presión arterial se midió con el método auscultatorio (esfigmomanómetro analógico calibrado y avalado), obteniendo dos mediciones en sedestación, y se registró el promedio de las dos mediciones. La hipertensión arterial se definió como presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y diastólica ≥ 90 mmHg^{8,9}. El grupo de individuos con diabetes *mellitus* conocida se definió como aquellos que habían sido diagnosticados anteriormente por un médico registrado o, si eran nuevos casos, según los criterios diagnósticos incluidos en la guía de la American Diabetes Association de 2020¹⁰.

Los datos obtenidos se capturaron por medio de la construcción de una base de datos en Excel®, que

contenía las variables sociodemográficas, antropométricas y bioquímicas de los participantes. Se aplicó la prueba de Shapiro-Wilk para definir el tipo de distribución de los datos. Las variables continuas se presentan como media y desviación estándar, y las variables categóricas como porcentajes. Las variables continuas fueron comparadas mediante prueba t de Student o prueba de suma de rangos de Wilcoxon, según correspondiera. Las variables categóricas fueron comparadas con la prueba de χ^2 . Se estableció un nivel de significancia estadística con valores de probabilidad menores del 5% ($p < 0.05$).

Para la estimación del riesgo cardiovascular se utilizó la escala de riesgo Framingham¹¹, con su calibración para la población colombiana⁵. Para la estimación de la tasa de filtrado glomerular se utilizó la fórmula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD EPI)¹². Los datos fueron analizados con el programa STATA (StataCorp, Stata Statistical Software: Release 14.2. College Station, TX: StataCorp).

Definiciones

- Hipertensión arterial: $\geq 140/90$ mmHg.
- Hipercolesterolemia: colesterol total ≥ 200 mg/dl.
- Hipertrigliceridemia: ≥ 150 mg/dl.
- Colesterol HDL bajo: para hombres < 40 mg/dl y para mujeres < 50 mg/dl.

Todo participante con cifras de presión arterial < 140/90 mmHg se consideró hipertenso controlado. Para el IMC se utilizó la clasificación de la Organización Mundial de la Salud⁷.

Resultados

De los 783 pacientes que consultaron al programa de riesgo cardiovascular de la institución durante el año 2019, 540 ($n = 540$) cumplieron los criterios de selección. En la [tabla 1](#) se presentan sus características sociodemográficas. El 65.18% fueron mujeres. El promedio de edad en mujeres y hombres fue de 63.5 ± 13 años y 69.2 ± 12.6 años, respectivamente ($p < 0.001$). El 90% de los participantes estaban afiliados al régimen de salud subsidiado. El 95.5% de la población ($n = 409$) presentaba hipertensión arterial. El 38.14% ($n = 206$) presentaban hipercolesterolemia, con un promedio en hombres de 181.23 ± 53.6 mg/dl y en mujeres de 191.04 ± 50.94 mg/dl ($p = 0.03$). Del total de la población, el 45.5% recibía estatinas. El perímetro abdominal fue mayor en los hombres, con un promedio de 95.5 ± 10.19 cm, en comparación con las

Tabla 1. Características sociodemográficas

Variables	Hombres (n = 188)	Mujeres (n = 352)	Total muestra (n = 540)	p
Edad				
23-43 años	2 (1%)	18 (5.1%)	20 (3.7%)	0.017
44-63 años	60 (32%)	156 (44.3%)	216 (40%)	0.005
> 63 años	126 (67%)	178 (50.6%)	304 (56.3%)	< 0.001
Nivel educativo				
Ninguno	43 (23%)	53 (15%)	96 (17.7%)	0.023
Primaria (completa o incompleta)	139 (74%)	279 (79.26%)	418 (77.4%)	0.159
Bachillerato (completo o incompleto)	4 (2.12%)	17 (4.82%)	21 (3.88%)	0.122
Técnico	2 (1.06%)	2 (0.56%)	4 (0.74%)	0.909*
Universitario	0	0	0	NA
Régimen de salud				
Subsidiado	176 (93.6%)	314 (89.2%)	490 (90.7%)	0.092
Contributivo	12 (6.4%)	38 (10.8%)	50 (9.26%)	0.092

NA: no aplica.

*Significancia estadística estimada con χ^2 con corrección de Yates.

mujeres, con un promedio de 94.28 ± 11.14 cm; sin embargo, la proporción de mujeres con perímetro abdominal por encima del valor de corte para el sexo fue mayor que en los hombres (71.6 vs. 63.3%; $p = 0.04$)⁸. El 65.7% de los participantes ($n = 355$) tenían un IMC ≥ 25 , con diferencias significativas entre hombres y mujeres (106/188 [56.4%] y 249/352 [70.7%], respectivamente; $p = 0.001$). Las complicaciones macrovasculares (infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica) y microvasculares (retinopatía, neuropatía periférica y nefropatía) fueron más frecuentes en los hombres que en las mujeres (15/188 [8%] y 8/352 [2.3%], respectivamente; $p = 0.001$). Se distribuyeron así: a nivel cardíaco en 14 pacientes (9/14 [64.3%] eran hombres), cerebral en 3 hombres, retiniano en 3 pacientes (2/3 [33.3%] eran hombres), vascular en 2 mujeres y renal en 1 hombre. En 84 pacientes (15.5%) había coexistencia de diabetes *mellitus* tipo 2 e hipertensión arterial. El manejo más frecuente de la diabetes *mellitus* fue con metformina y glibenclamida, solas o en combinación (45%), y solo un 27% recibía insulinas, solas o en combinación con hipoglucemiantes orales. Los antihipertensivos más utilizados fueron los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona; la frecuencia del uso de antihipertensivos se muestra en la [figura 1](#), en tanto que la tasa de filtrado glomerular por estadios se detalla en la [figura 2](#). Se encontró que solo en el 1% de los hombres y en el 0.8% de las mujeres coexistían todos los factores de riesgo cardiovascular mayores (hipertensión, diabetes, dislipidemia y antecedente familiar de enfermedad cardiovascular) ($p = 0.8$), los

cuales se describen en la [tabla 2](#), excepto el tabaquismo, que fue de muy baja prevalencia en la población. Por otro lado, el 9.2% de la población estaba expuesta al humo producto de la combustión de biomasa (leña). La estratificación del riesgo cardiovascular según la escala de Framingham se presenta en la [figura 3](#). La mayoría de los individuos se agruparon en el estadio de bajo riesgo (409/549, 75.7%) y solo un 3.5% en el de alto riesgo.

Discusión

En un programa de riesgo cardiovascular, en el área rural de un municipio al norte del Valle de Cauca, con menos de 10.000 habitantes, se encontró que la prevalencia de hipertensión arterial fue del 95.5%, la de diabetes *mellitus* tipo 2 del 20% y la de dislipidemia del 30.5%. El 75.7% de la población se agrupaba en un estadio de bajo riesgo según la escala de riesgo de Framingham. En estas poblaciones, como en las urbanas, la enfermedad cardiovascular es un problema creciente y de gran importancia en salud pública. La información acerca del riesgo cardiovascular en la población colombiana es escasa, y más aún cuando se trata de poblaciones rurales, las cuales tienen un acceso limitado a los servicios de salud de mediana y alta complejidad para su seguimiento y tratamiento¹³.

Anteriormente se han realizado algunos estudios acerca del riesgo cardiovascular en poblaciones rurales y urbanas en Colombia. En este estudio se identificó la hipertensión arterial como el factor de riesgo cardiovascular más frecuente, con una prevalencia del

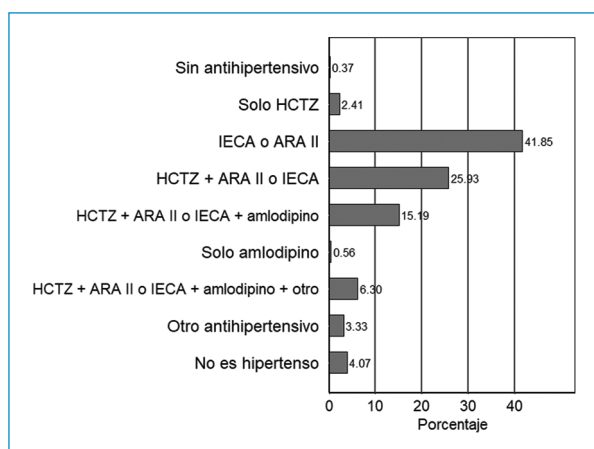


Figura 1. Frecuencia de uso de antihipertensivos. ARA II: antagonista del receptor de la angiotensina tipo II; HCTZ: hidroclorotiazida; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

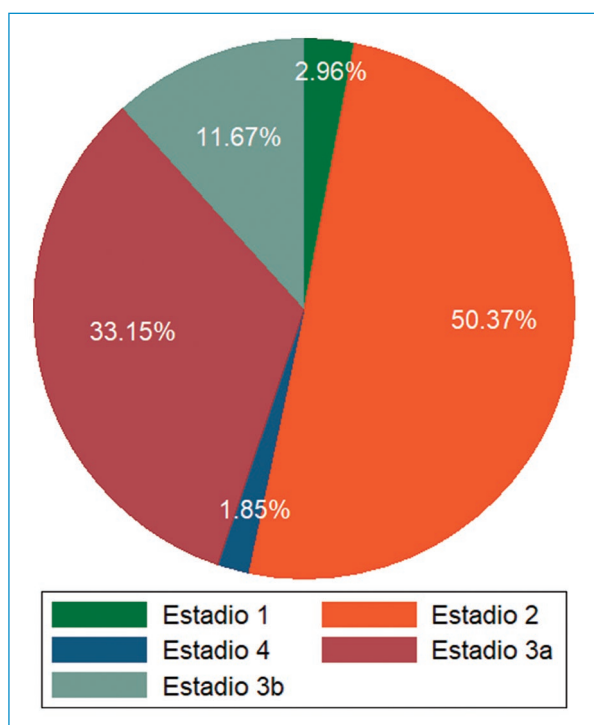


Figura 2. Distribución de la tasa de filtrado glomerular estimada en la población según la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD EPI).

70% de control de las cifras tensionales al momento del estudio, acorde con los hallazgos de otra institución de nivel primario en la ciudad de Cali¹⁴. Sin embargo, estas cifras contrastan con unas un poco más altas encontradas en otras poblaciones rurales, pero sus

programas eran manejados por medicina especializada y en municipios más grandes que el descrito en este estudio¹⁵. Entre los participantes hipertensos de la muestra destaca que la mayoría recibía terapia antihipertensiva oral combinada, siendo los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona los antihipertensivos de mayor uso, contrario a lo encontrado en otras series afines, en las que los diuréticos, y en particular los de tipo tiazídico, tenían mayor protagonismo¹⁵. Por otro lado, la coexistencia de hipertensión arterial y sobrepeso/obesidad fue el factor de riesgo cardiovascular más frecuente, presente en el 63% de la población, similar a lo encontrado en otros estudios de prevalencia en nivel primario^{16,17}. Adicionalmente, como hallazgo no esperado, el perímetro abdominal aumentado se observó con mayor frecuencia en las mujeres; lo anterior no se vio representado en una diferencia significativa en los parámetros del perfil lipídico en comparación con lo encontrado en los hombres, aunque sí hubo una tendencia en los niveles de colesterol HDL a estar más bajos en las mujeres.

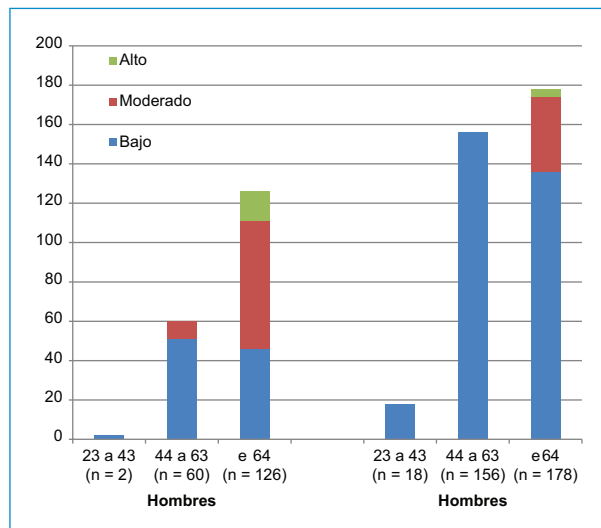
La coexistencia de diabetes *mellitus* e hipertensión arterial fue similar a la encontrada en otros trabajos; del mismo modo, hubo mayor proporción de mujeres con diabetes *mellitus*^{15,18}, diferencia que no fue significativa respecto a los hombres. En cuanto a los medicamentos usados para el tratamiento y el control de la diabetes, se encontró una alta frecuencia en el consumo de hipoglucemiantes orales, en particular metformina y glibenclamida, con una participación prácticamente ausente de hipoglucemiantes orales más recientes, como los inhibidores SGLT2 y los inhibidores DPP4, lo cual, probablemente, está relacionado con el difícil acceso de la población y la limitada oferta de las farmacias locales a terapias farmacológicas más recientes¹⁹, situación similar a lo que podría ocurrir con los antidiabéticos de tipo inyectable²⁰ y que no es un hecho aislado en los países de mediano y bajo ingreso. Ello contribuye a una mayor dificultad para lograr metas de control en los pacientes e incrementa la brecha respecto a las oportunidades de tratamiento en países como Colombia y, más aún, en poblaciones en entornos vulnerables.

Respecto a la función renal, se encontró que el 46.6% de la población presentaba tasas de filtrado glomerular estimadas por debajo de 60 ml/min/1.73 m²; pese a ello, es importante tener en cuenta que el 56% de los participantes eran personas mayores de 63 años, de modo que la edad es un factor influyente y esencial en relación con el deterioro progresivo de la velocidad de filtrado glomerular²¹, sin dejar de lado la

Tabla 2. Factores de riesgo cardiovascular

Variables	Hombres (n = 188)	Mujeres (n = 352)	Total muestra (n = 540)	p
Hipertensión arterial	179 (95.2%)	337 (95.7%)	516 (95.55%)	0.778
IMC $\geq$ 25	106 (56.4%)	249 (70.7%)	355 (65.7%)	0.001
Hipertrigliceridemia*	78 (41.5%)	134 (38%)	212 (39.2%)	0.438
Colesterol HDL bajo [†]	48 (25.53%)	117 (33.24%)	165 (30.5%)	0.064
Diabetes mellitus	34 (18%)	73 (20.7%)	107 (20%)	0.461
Antecedente familiar de enfermedad cardiovascular	31 (16.5%)	49 (14%)	80 (15%)	0.423
Tabaquismo	3 (1.6%)	1 (0.28%)	4 (0.74%)	0.09

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

*Triglicéridos $\geq$ 150 mg/dl.[†]Bajo: < 50 mg/dl en mujeres y < 40 mg/dl en hombres**Figura 3.** Distribución del riesgo cardiovascular Framingham por grupos etarios.

alta prevalencia de hipertensión arterial en la población del estudio, lo cual, de igual manera, puede contribuir directamente y potenciar el deterioro de la función renal.

Las complicaciones cardíacas, renales, retinianas, vasculares y cerebrales fueron muy escasas; dato congruente con el porcentaje de control de las cifras de presión arterial de la población al momento del estudio.

El tabaquismo fue de muy baja prevalencia entre los participantes del estudio, mucho menor que la reportada en series previas similares^{15,17,18,22,23}; sin embargo, es importante resaltar el sesgo de información al cual está sujeta esta variable. Por otro lado, se evaluó la

exposición al humo producto de la combustión de biomasa, que estuvo presente en el 9.2% de la población, sin diferencia significativa entre hombres y mujeres; un valor más bajo del que se esperaba si se tiene en cuenta que se trata de una población rural en la que, por tradición y cultura, quienes trabajan en labores agrícolas están expuestos con mayor frecuencia.

De acuerdo con la escala de riesgo de Framingham, los participantes fueron clasificados en riesgo bajo, moderado y alto, distribuidos en el 75.7%, el 20.7% y el 3.5%, respectivamente. La mayor proporción de personas con alto riesgo estuvo entre los mayores de 63 años, lo que puede explicarse debido a que este grupo poblacional presenta varios factores de riesgo, entre ellos la edad, que es un determinante relevante en el puntaje de la escala. Es llamativo el hecho de que en el estadio de bajo riesgo se agrupó la mayor proporción de la población, lo cual puede ser explicado por la baja prevalencia del tabaquismo y el adecuado control de la presión arterial, datos que fueron comunes en el estudio (Fig. 3).

Existe un número escaso de trabajos sobre riesgo cardiovascular en la población colombiana, tanto rural como urbana. Entre los estudios en población urbana realizados hasta el momento prevalecen las mediciones en la población general y no tanto así en poblaciones especiales, como por ejemplo las pertenecientes a programas institucionales de riesgo cardiovascular. Cuando se compararon los resultados de este estudio con los de estudios en poblaciones urbanas los hallazgos son similares, entre ellos el sobrepeso/obesidad (63.27 sobrepeso) como un factor de riesgo prevalente y más frecuente en la población femenina, e igualmente el estadio de riesgo cardiovascular bajo en la mayoría de

las personas²⁴. Por otro lado, respecto a la prevalencia del síndrome metabólico (definido por el Adult Treatment Panel III como presión arterial > 130/85 mmHg, triglicéridos > 150 mg/dl, glucosa en ayunas > 100 mg/dl, colesterol HDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres, y perímetro abdominal > 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres), los resultados fueron acordes con los estudios previamente mencionados, los cuales compararon poblaciones rurales y urbanas. Es llamativo el hecho de que una mayor proporción de mujeres tuviesen un perímetro abdominal mayor que el corte para su sexo, en lugar de los hombres, situación que no es infrecuente en algunos otros estudios y que también estuvo presente en este trabajo²⁵; esto, al sumarse a otros factores de riesgo, estrecha la diferencia entre las prevalencias de síndrome metabólico de mujeres de áreas rurales y urbanas, encontrándose en algunos estudios que no hay diferencia significativa entre las poblaciones, sobre todo en la subpoblación femenina²⁶. Este hecho cobra importancia al considerar los cambios en la pirámide poblacional de las poblaciones rurales y cómo a lo largo del tiempo tienden a urbanizarse, y con esto cambia su estilo de vida hacia hábitos consistentes en un mayor consumo de hidratos de carbono, entre ellos azúcares refinados, y sedentarismo, propios de la dieta occidental.

En cuanto a las limitaciones del estudio, se puede identificar que, por ser observacional y retrospectivo, existen potenciales sesgos, entre ellos de información debido al registro incompleto en las historias clínicas y a que fue limitada la información sobre actividad física y valoración nutricional con características de la dieta. Por otro lado, no se contó con la información necesaria para evaluar la oportunidad y la calidad de los medicamentos que suministran las empresas promotoras de salud a los pacientes en esta área rural.

En el mismo sentido, son pocos los estudios en Colombia que incluyen participantes de programas institucionales de riesgo cardiovascular, lo cual limita la comparación y el contraste de los datos, al encontrarse la mayoría de la evidencia en mediciones de la población general y no de la población con mayor riesgo de presentar eventos cerebrovasculares o cardiovasculares mayores. Por consiguiente, se debe tener precaución al extrapolar la validez externa de los resultados encontrados en este trabajo acorde con las características de este tipo de población rural.

En conclusión, la hipertensión arterial y, en especial, aquellas alteraciones que constituyen el síndrome metabólico, son de alta prevalencia en la población estudiada y se hacen evidentes las similitudes respecto a

otras poblaciones rurales y urbanas, lo que significa que hay aspectos en común en los estilos de vida, sobre todo en cuanto a los condicionantes de distribución de la grasa visceral, de predominio en las mujeres. Adicionalmente, se observan diferencias respecto al acceso y el consumo del tratamiento antihipertensivo y antidiabético de la población rural, hallazgos muy relacionados con las características socioeconómicas del entorno.

Financiamiento

No se recibió financiamiento por parte de ninguna organización.

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 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. Porras OC, Segura O, Rodríguez AYP. Prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles, Trinidad-Casanare, 2012-2014. *Revista Médica de Risaralda*. 2018;24(1):33-8.
2. Rodríguez J, Ruiz F, Peñaloza E. Encuesta Nacional de Salud 2007. Resultados Nacionales. Bogotá, Colombia: Ministerio de la Protección Social; 2009.
3. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310(9):959-68.
4. Aschner P. Epidemiología de la diabetes en Colombia. *Avances en Diabetología*. 2010;26(2):95-100.
5. Muñoz OM, Rodríguez NI, Ruiz A, Rondón M. Validación de los modelos de predicción de Framingham y PROCAM como estimadores del riesgo cardiovascular en una población colombiana. *Rev Colomb Cardiol*. 2014;21(4):202-12.
6. DDRS. Definición de categorías de ruralidad. Bogotá, Colombia: Planeación Dnd; 2014. p. 27.
7. Status WP. The use and interpretation of anthropometry: WHO Technical Reports Series no. 854. Geneva: WHO Expert Committee; 1995.
8. Centeno JCV. Guía de práctica clínica. Hipertensión arterial temprana (HTA) - 2013 Guía No. 18. Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias; 2013.

9. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104.
10. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes - 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S14.
11. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.
12. Levey A, Stevens L, Schmid C, Zhang Y, Castro A, Feldman H, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
13. Vargas J, Molina G. Acceso a los servicios de salud en seis ciudades de Colombia: limitaciones y consecuencias. *Rev Fac Nac Salud Pública*. 2009;27(2):121-30.
14. Herrera R, Badiel M, Zapata H. Factors associated with lack of blood pressure control in patients enrolled in a hypertension control program of a private primary Health Care Organization in Cali, Colombia, in 2004. *Rev Colomb Cardiol*. 2009;16(4):143-52.
15. Alvarado C, Molina DI, Zárate A, Toro E. Estudio EPRAS: estudio poblacional del riesgo cardiovascular de una población colombiana. *Rev Colomb Cardiol*. 2014;21(5):284-93.
16. Wittchen H-U, Glaesmer H, März W, Stalla G, Lehnert H, Zeiher A, et al. Cardiovascular risk factors in primary care: methods and baseline prevalence rates — the DETECT program. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(4):619-29.
17. Cataño-Bedoya JU, Duque-Botero J, Naranjo-González CA, Rúa-Molina DC, Rosique-Gracia J, García-Pineda AF, et al. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en indígenas Embera-Chamí de Cristianía (Jardín), Antioquia. *Iatreia*. 2015;28(1):5-16.
18. González MA, Dennis RJ, Devia JH, Echeverri D, Briceño GD, Gil F, et al. Factores de riesgo cardiovascular y de enfermedades crónicas en población caficultora. *Rev Salud Pública*. 2012;14:390-403.
19. Chow CK, Ramasundarahettige C, Hu W, AlHabib KF, Avezum Jr A, Cheng X, et al. Availability and affordability of essential medicines for diabetes across high-income, middle-income, and low-income countries: a prospective epidemiological study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(10):798-808.
20. Tenorio-Mucha J, Lazo-Porras M, Hidalgo-Padilla L, Beran D, Ewen M. Precios, disponibilidad y asequibilidad de insulina en farmacias públicas y privadas en Perú. *Rev Panam Salud Pública*. 2019;43:e85.
21. Salech MF, Jara LR, Michea AL. Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento. *Rev Med Clin Condes*. 2012;23(1):19-29.
22. Calvo LM, García JR, Merino MF, Ricoy JAB, Cendón AA, Quintela AG, et al. Prevalencia del síndrome metabólico y de la enfermedad cardiovascular: estudio en una población rural. *Cuadernos de Atención Primaria*. 2006;13(2):75-80.
23. Gutiérrez-Pérez RB, Zuluaga-Londoño NM, Gallego-López FA. Factores de riesgo cardiovascular en una población cafetera del Departamento de Caldas. *Rev Salud Pública*. 2017;19:749-53.
24. Patiño-Villada FA, Arango-Vélez EF, Quintero-Velásquez MA, Arenas-Sosa MM. Factores de riesgo cardiovascular en una población urbana de Colombia. *Rev Salud Pública*. 2011;13:433-45.
25. Kim CJ, Park J, Kang SW. Prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular risk level in a vulnerable population. *Int J Nurs Pract*. 2015;21(2):175-83.
26. Montoya PA. Síndrome metabólico en una población rural y una población urbana de la región andina colombiana. *Rev Med*. 2007;15(2):154-62.

Role of fibrinogen in the attenuation of ischemia reperfusion and remote ischemic preconditioning

El papel del fibrinógeno en la atenuación de la isquemia-reperfusión y el preacondicionamiento isquémico remoto

Mohamed S. A. Mohamed*

Department of General Medicine, MSAM For Medical Consultations, Neumünster, Germany

Abstract

Background: Ischemic reperfusion injury (IRI) is a common hazard involved in many human diseases, such as cerebral stroke, myocardial infarction, solid organ transplant dysfunction or failure, and vascular diseases. Understanding the molecular bases of this injury is essential for the prevention and control of these life-threatening conditions. Ischemic and remote ischemic preconditioning techniques (IPC and RIPC, respectively) have gained increasing importance in the clinical practice to protect against the IRI; however, the exact mechanisms of these techniques are not fully understood, which renders their clinical application query. **Possible effectors:** Nitric oxide (NO) has been reported by multiple studies to be an important mediator of the protective effects of those techniques. While the physiological concentrations of NO and fibrinogen (FB) are known to antagonize each other, the circulating levels of both effectors increase in response to RIPC. **Hypothesis:** While NO has potential anti-inflammatory effects, non-soluble fibrinogen (sFB) shows pro-inflammatory effects. However, the sFB may have the potential to act synergistically rather than antagonistically with NO toward the attenuation of the IRI. **Conclusion:** While increased FB is considered a risk factor for cardiovascular and inflammatory conditions that is also able to decrease the efflux of NO, and increase the NO oxidative metabolites and S-nitroglutathione, the increased sFB during the acute phase reaction might have other protective aspects that should be carefully investigated.

Keywords: Ischemic reperfusion injury. Fibrinogen. Nitric oxide. Ischemic conditioning. Solid organ transplant. Inflammation.

Resumen

Antecedentes: La lesión por isquemia-reperfusión (LIR) es un riesgo común involucrado en muchas enfermedades humanas tales como derrame cerebral, infarto del miocardio, disfunción o falla de trasplante de órgano sólido, y enfermedades vasculares. Una comprensión de la base molecular de esta lesión es fundamental para la prevención y el control de estas enfermedades potencialmente mortales. Las técnicas de preacondicionamiento isquémico y preacondicionamiento isquémico remoto (PIR) han cobrado una creciente importancia en la práctica clínica para la protección contra la LIR, sin embargo, los mecanismos precisos de estas técnicas no se entienden plenamente, lo cual pone en duda su aplicación clínica. **Posibles efectores:** El óxido nítrico (ON) ha sido reportado por varios estudios como un importante mediador de los efectos

Correspondence:

*Mohamed S. A. Mohamed

E-mail: mohammed.shehatta1@gmail.com

Date of reception: 06-07-2020

Date of acceptance: 17-02-2021

DOI: 10.24875/RCCAR.M22000145

Available online: 19-05-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(2):263-267

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/>).

protectores de estas técnicas. Si bien se sabe que las concentraciones fisiológicas del ON y fibrinógeno son antagónicas, los niveles circulantes de ambos efectores aumentan en respuesta al PIR. **Hipótesis:** Aunque el ON tiene posibles efectos anti-inflamatorios, el fibrinógeno insoluble muestra efectos proinflamatorios. Sin embargo, el fibrinógeno soluble puede tener el potencial de actuar de manera sinérgica en lugar de antagónica con el ON hacia la atenuación de la LIR. **Conclusión:** Aunque el fibrinógeno elevado se considera un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares e inflamatorias, que también puede disminuir la descarga de ON y aumentar los niveles de metabolitos oxidantes del ON y de S-nitrosoglutatión, el aumento de fibrinógeno soluble durante la reacción de fase aguda puede tener otros aspectos protectores que deben ser cuidadosamente investigados.

Palabras clave: Lesión por isquemia-reperfusión. Fibrinógeno. Óxido nítrico. Acondicionamiento isquémico. Trasplante de órgano sólido. Inflamación.

Introduction

Fibrinogen (FB) is a glycoprotein, which is a hexamer, containing two sets of three different chains (α , β , and γ), linked to each other by disulfide bonds. FB plays an important role in coagulation cascade, where it can form bridges between platelets, by binding to their GpIIb/IIIa surface membrane proteins, in addition to the major role, where prothrombin is converted into thrombin, which then converts the soluble FB (sFB) into insoluble fibrin strands that are then cross-linked by factor XIII to form the blood clot¹.

Role of FB in the pathogenesis of diseases

FB plays a significant role in the pathogenesis of many diseases, mainly the diseases of cardiovascular and inflammatory backgrounds.

Role of FB in cardiovascular diseases

There is a confirmed agreement that FB is an important contributor to the cardiovascular events, including myocardial infarction and cerebral stroke. In addition to the traditional cardiovascular risk factors, FB has been identified as an additional risk factor that could predict new events within 10 years². This may refer to the traditional role of FB in blood clotting and platelet aggregates formation.

Role of FB in inflammatory diseases

Many studies have confirmed FB as a pro-inflammatory effector. In addition to, its ability to stimulate the proliferation of B-lymphocytes, T-lymphocytes, and monocytes³, immobilized FB and fibrin have high affinity to macrophage antigen 1 (MAC-1) and can activate neutrophils and monocytes⁴⁻⁶. In neutrophils,

FB/MAC-1 interaction activates the NF- κ B pathway, which is an anti-apoptotic and inflammatory cytokine-inducing pathway⁴.

Ischemic and remote ischemic preconditioning (IPC and RIPC)

IPC is a technique, where the prior application of repeated short cycles of ischemia and reperfusion could attenuate the severity of the subsequent ischemic reperfusion injury (IRI).

RIPC describes the ability of the technique to function through distance. For example, the application of short, repetitive ischemia-reperfusion cycles of the limb would protect distant organs such as heart, kidney, brain, and liver during subsequent IRI. Both phenomena indicate the involvement of local, paracrine as well as remote, circulating mediators⁷. IPC showed ability to significantly reduce the DNA fragmentation and the apoptotic death of the myocytes, usually associated with IRI⁷.

During limb ischemia, the diminished flow and shearing stress are associated with inhibition of Na⁺/K⁺ ATPase and the inward driving K⁺ channels. This leads to increased Na⁺ influx and persistent membrane depolarization. The increased intracellular Na⁺ activates Na⁺/Ca⁺⁺ exchanger to let Na⁺ out and Ca⁺⁺ in. In addition, the inhibition of K⁺ channels results in the activation of T type Ca⁺⁺ channels, leading to increased Ca⁺⁺ influx into the endothelial cells. Increased intracellular Ca⁺⁺ activates Ca⁺⁺ - dependent endothelial nitric oxide synthase (eNOS), which results in increased Nitric oxide (NO) production^{8,9}.

Xanthine oxidoreductase (XOR) is a complex molybdoflavin protein, which catalyzes the terminal two reactions in purine degradation (hypoxanthine $\rightarrow$ xanthine $\rightarrow$ uric acid) in primates. In humans, hypoxia and the inflammatory cytokines TNF- α , interleukin 1-beta (IL-1 β), and IFN- γ induce XOR expression in vascular

endothelium, where it can be released into the circulation^{10,11}. XOR is transcribed as a single gene product in the xanthine dehydrogenase (XDH) form, in which the enzyme exists intracellular, where substrate-derived electrons reduce nicotine amide adenine dinucleotide (NAD⁺) to NADH. However, during ischemia and inflammation, reversible oxidation of critical cysteine residues (535 and 992) and/or limited proteolysis converts XDH to xanthine oxidase¹².

In the oxidase form, the affinity for oxygen is significantly enhanced, resulting in univalent and divalent electron transfer to O₂ generating O₂^{•-} and hydrogen peroxide, respectively¹³. Moreover, the inhibition of ATP-sensitive potassium channels, and the persistence of cell membrane depolarization result in increased activity of NADPH oxidase, and dysfunction of mitochondrial respiration, leading to more increase in the production of the reactive oxygen species (ROS)^{7,9}. Increased production of both NO and ROS results in NO oxidation to produce nitrite (NO₂⁻).

Role of NO to protect the vascular endothelium during IRI

NO contributes to vascular homeostasis by inhibiting the smooth muscle contraction and growth, platelet aggregation, and leukocyte adhesion to the endothelium. NO acts through the stimulation of the soluble guanylate cyclase, which is a heterodimeric enzyme with subsequent formation of cyclic-GMP. Cyclic-GMP activates protein kinase G, which causes reuptake of Ca²⁺ and the opening of calcium activated potassium channels that play an important role in the protection against IRI^{14,15}.

Several studies documented the important role of NO in mediating the protective effect of IPC and RIPC. While the locally produced NO can exert its action in case of IPC, it can't be accused for RIPC protective effect because of its short blood half-life (≤ 2 milliseconds)¹⁶. However, it was observed that NO inhalation in human provides protection against IRIs, while being associated with a significant increase in the circulating levels of nitrite. In addition, NO₂⁻ showed the ability to protect against IRI, to exert cytoprotective effects, and to decrease the infarction size similar to NO¹⁷⁻²⁴. Moreover, it has recently been confirmed that the application of brachial artery RIPC results in the activation of eNOS and increased plasma NO₂⁻ levels²⁵.

In the heart, NO₂⁻ can be reduced to NO and N₂O₃ by myoglobin. In addition, mitochondrial amidoxime reducing components reduce NO₂⁻ to NO in various

tissues^{26,27}. NO and S-nitrosothiols formed from nitrite inhibit complex I of the respiratory chain during reperfusion. This attenuates the increased production of ROS in response to IRI, and indirectly improves the functionality of complex II^{28,29}.

In the vascular endothelium, at low concentrations, NO reacts with certain target proteins mainly through post-translational S-nitrosylation, thus regulating cell survival, smooth muscle tone and immune signaling³⁰. Nevertheless, NO reactions in the setting of apoptosis appear to be double-faced. The nitrosative stress, similar to the oxidative stress, can potentially trigger cell death processes such as DNA fragmentation and lipid oxidation³¹. However, it can also have a protective role involving nitrosation of caspases and Poly-ADPribose-Polymerase, leading to inhibition of apoptosis³².

Role of FB

On the contrary to the pro-inflammatory effects of immobilized FB/fibrin, sFB has the ability to inhibit lymphocytic antigen 1-dependent binding to ICAM-1 through a direct interaction with ICAM-1⁷, and to reduce IL8-activated neutrophils binding to ICAM-1-expressing cells, in addition to reducing the binding of neutrophils to TNF α -activated endothelium to 40%, under flow conditions³³.

In addition, the interaction between FB and α M β II-integrin receptor has been reported to result in the activation of Rap-1, Talin-1, and CaMKII signaling. Rap1 is activated by adenosine diphosphate, hyperosmotic and cold stresses, interleukin-1, adenosine, and TNF α , where its active form bind to GTP³⁴. The increased expression/activity of Rap-1 leads to NF- κ B induction, while Rap-1 depletion leads to NF- κ B decreased activity as Rap-1 is also important for the phosphorylation of p65 subunit of NF- κ B. Remarkably, similar to inhibiting NF- κ B, knockdown of Rap-1 sensitizes some cells to apoptosis³⁵⁻³⁷.

While Talin-1 interacts with Rap-1 and is essential for adhesion, migration, and phagocytosis, NF- κ B activity is enhanced by ROS, TNF α , and IL-1 β . Active NF- κ B turns on the expression of genes that keep the cell proliferating and protect the cell from the conditions that would otherwise initiate apoptosis. Defects in NF- κ B results in increased susceptibility to apoptosis leading to increased cell death. This is because NF- κ B regulates anti-apoptotic genes especially the TRAF1 and TRAF2 and, therefore, checks the activities of the caspase family of enzymes, which are central to most apoptotic processes^{38,39}. In conclusion, FB has the

potential to play an anti-apoptotic role, especially during increased ROS production and inflammation.

CaMKII is activated by Ca^{++} and phosphorylation of its Thr287. Its inactivation is achieved through the phosphorylation of Thr 306/307. Independently of Ca^{++} , it can also be activated by ROS through O-linked glycosylation of Ser280, by O-linked N-acetylglucosamine and through nitrosylation of Cys116, Cys273, or Cys290. When activated, it activates L Type Ca^{++} channels, slows the inactivation of Na^+ channel and activates K^+ channels⁹. The activation of K^+ channels has been strongly suggested to be a key protective mechanism against IRI.

Taken together, NO and the circulating nitrite, which can be reduced to NO, have been reported to be involved in mediating the action of the IPC and RIPC techniques, and have potential antiapoptotic activities. However, according to the above discussed findings, the activation of Rap1-NF- κ B and CaMKII signaling, by sFB during inflammation (acute phase), has potential anti-inflammatory and anti-apoptotic activities, in addition to the ability to activate K^+ channels, which are protective against IRI.

The interaction between NO and FB

While the vascular endothelial uptake of FB was reported to increase by the inhibition of NO, this effect seems to be related to the secondary induced hypertension as the effect was not reproducible when the inhibition of NO did not alter the normotensive status⁴⁰. In addition, the exposure of FB to ProlinONOate, a donor of NO, affects the structural formation of the fibrin clot, resulting in lower density, but thicker fibers⁴¹. Such structural variations can have significant impact on embolization and fibrinolysis, where the platelets can retract low density more than high density fibrin fibres⁴². On the other side, FB has been reported to decrease the efflux of NO from the erythrocytes, and increase the NO oxidative metabolites and S-nitroglutathione⁴³.

Conclusion

While FB is a risk factor for cardiovascular and inflammatory diseases that is also able to decrease the efflux of NO, and increase the NO oxidative metabolites and S-nitroglutathione, the increased sFB during the acute phase reaction might have other protective aspects that should be carefully investigated. Determining the exact signaling and functions of sFB, and the

incorporated functional domains responsible for various actions, has the potential to open the gate for new pharmacological innovations to protect and or treat certain vascular and inflammatory diseases.

Funding

No funding was provided for the development of this work.

Conflicts of interest

The author declares no conflicts of interest.

Ethical disclosures

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

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

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

References

- Hall CE, Slayter HS. The fibrinogen molecule: its size, shape, and mode of polymerization. *J Biophys Biochem Cytol.* 1958;5:11-6.
- Kaptoge S, Angelantonio DE, Pennells L, Wood AM, Di Angelantonio E, Gao P. The emerging risk factors collaboration. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med.* 2012;367:1310-20.
- Hatzfeld JA, Hatzfeld A, Maigne J. Fibrinogen and its fragment D stimulate proliferation of human hemopoietic cells *in vitro*. *Cell Biol.* 1982;79:6280-4.
- Rubel C, Gomez S, Fernandez GC, Isturiz MA, Caamano J, Palermo MS. Fibrinogen-CD11b/CD18 interaction activates the NF-kappa B pathway and delays apoptosis in human neutrophils. *Eur J Immunol.* 2003;33:1429-38.
- Diamond MS, Springer TA. A subpopulation of Mac-1 (CD11b/CD18) molecules mediates neutrophil adhesion to ICAM-1 and fibrinogen. *J Cell Biol.* 1993;120:545-56.
- Ugarova TP, Yakubenko VP. Recognition of fibrinogen by leukocyte integrins. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;936:368-85.
- Corti P, Gladwin MT. Is nitrite the circulating endocrine effector of remote ischemic preconditioning? *Circ Res.* 2014;114:1554-7.
- Wei Z, Manevich Y, Al-Mehdi AB, Chatterjee S, Fisher AB. Ca^{2+} flux through voltage-gated channels with flow cessation in pulmonary microvascular endothelial cells. *Microcirculation.* 2004;11:517-26.
- Chatterjee S, Nieman GF, Christie JD, Fisher AB. Shear stress related mechano signalling with lung ischemia: lessons from basic research can inform lung transplantation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2014;307:L668-80.
- Harrison R. Structure and function of xanthine oxidoreductase: where are we now? *Free Radic Biol Med.* 2002;33:774-97.
- Kelley EE, Hock T, Khoo NK, Richardson GR, Johnson KK, et al. Moderate hypoxia induces xanthine oxidoreductase activity in arterial endothelial cells. *Free Radic Biol Med.* 2006;40:952-9.
- Parks DA, Skinner KA, Tan S, Skinner HB. Xanthine oxidase in biology and medicine, in reactive oxygen species in biological systems. In: Gilbert DL, Colton CA, editors. New York: Kluwer Academic/Plenum; 1999. p. 397-420.
- Harris CM, Massey V. The oxidative half-reaction of xanthine dehydrogenase with NAD: Reaction kinetics and steady-state mechanism. *J Biol Chem.* 1997;272:28335-41.
- Tano JY, Gollasch M. Calcium-activated potassium channels in ischemia reperfusion: a brief update. *Front Physiol.* 2014;5:381.

15. Mohamed MS. Calcium-activated potassium channels in ischemiareperfusion: learning for the clinical application. *Front Med.* 2015;2:21.
16. Liu X, Miller MJ, Joshi MS, Sadowska-Krowicka H, Clark DA, Lancaster JR Jr. Diffusion-limited reaction of free nitric oxide with erythrocytes. *J Biol Chem.* 1998;273:18709-13.
17. Gladwin MT, Ognibene FP, Pannell LK. Relative role of heme nitrosylation and betacysteine 93 nitrosation in the transport and metabolism of nitric oxide by hemoglobin in the human circulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:9943-8.
18. Cannon RO, Schechter AN, Panza JA. Effects of inhaled nitric oxide on regional blood flow are consistent with intravascular nitric oxide delivery. *J Clin Invest.* 2001;108:279-87.
19. Gladwin MT, Shelhamer JH, Schechter AN. Role of circulating nitrite and S-nitrosohemoglobin in the regulation of regional blood flow in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:11482-7.
20. Cosby K, Partovi KS, Crawford JH. Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation. *Nat Med.* 2003;9:1498-505.
21. Webb A, Bond R, McLean P, Uppal R, Benjamin N, Ahluwalia A. Reduction of nitrite to nitric oxide during ischemia protects against myocardial ischemiareperfusion damage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:13683-8.
22. Duranski MR, Greer JJ, Dejam A. Cytoprotective effects of nitrite during in vivo ischemia- reperfusion of the heart and liver. *J Clin Invest.* 2005;115:1232-40.
23. Gonzalez FM, Shiva S, Vincent PS. Nitrite anion provides potent cytoprotective and antiapoptotic effects as adjunctive therapy to reperfusion for acute myocardial infarction. *Circulation.* 2008;117:2986-94.
24. Neye N, Enigk F, Shiva S. Inhalation of NO during myocardial ischemia reduces infarct size and improves cardiac function. *Intensive Care Med.* 2012;38:1381-91.
25. Rassaf T, Totzeck M, Hendgen-Cotta UB, Shiva S, Heusch G, et al. Circulating nitrite contributes to cardioprotection by remote ischemic preconditioning. *Circ Res.* 2014;114:1601-10.
26. Sparacino-Watkins CE, Tejero J, Sun B. Nitrite reductase and nitric oxide synthase activity of the mitochondrial molybdopterins mARC1 and mARC2. *J Biol Chem.* 2014;289:10345-58.
27. Tejero J, Gladwin MT. The globin superfamily: functions in nitric oxide formation and decay. *Biol Chem.* 2014;395:631-9.
28. Shiva S, Sack MN, Greer JJ. Nitrite augments tolerance to ischemia/reperfusion injury via the modulation of mitochondrial electron transfer. *J Exp Med.* 2007;204:2089-102.
29. Chouchani ET, Methner C, Nadtochiy SM. Cardioprotection by S-nitrosation of a cysteine switch on mitochondrial complex I. *Nat Med.* 2013;19:753-9.
30. Nediani C, Raimondi L, Borchi E, Cerbai E. Nitric oxide/reactive oxygen species generation and nitroso/redox imbalance in heart failure: from molecular mechanisms to therapeutic implications. *Antioxid Redox Signal.* 2011;14:289-331.
31. Calabrese V, Cornelius C, Rizzarelli E, Owen JB, Dinkova-Kostova AT, et al. Nitric oxide in cell survival: a Janus molecule. *Antioxid Redox Signal.* 2009;11:2717-39.
32. Brüne B. Nitric oxide: NO apoptosis or turning it ON? *Cell Death Differ.* 2003;10:864-9.
33. Pillay J, Kamp VM, Pennings M, Oudijk E-J, Leenen LP, et al. Acute phase concentrations of soluble fibrinogen inhibit neutrophil adhesion under flow conditions in vitro through interactions with ICAM-1 and MAC-1 (CD11b/CD18). *J Thromb Haemost.* 2013;11:1172-82.
34. Caron E. Cellular functions of the Rap1 GTP-binding protein: a pattern emerges. *J Cell Sci.* 2003;116:435-40.
35. Ryu JK, Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen signal transduction in the nervous system. *J Thromb Haemost.* 2009;7:151-4.
36. Zhao H, Anand AR, Ganju RK. Slit2-Robo4 pathway modulates lipopolysaccharide-induced endothelial inflammation and its expression is dysregulated during endotoxemia. *J Immunol.* 2014;192:385-93.
37. Sheikh MS, Huang Y. Death receptor activation complexes: it takes two to activate TNF receptor 1. *Cell Cycle.* 2003;2:550-2.
38. Escárcega RO, Fuentes-Alexandro S, García-Carrasco M, Gatica A, Zamora A. The transcription factor nuclear factor- κ B and cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19:154-61.
39. Heijman J, Voigt N, Wehrens XH, Dobrev D. Calcium dysregulation in atrial fibrillation: the role of CaMKII. *Front Pharmacol.* 2014;5:30.
40. Cardona-Sanclemente LE, Born GV. Effect of inhibition of nitric oxide synthesis on the uptake of LDL and fibrinogen by arterial walls and other organs of the rat. *Br J Pharmacol.* 1995;114:1490-4.
41. Helms CC, Kapadia S, Gilmore AC, Lu Z, Basu S, Kim-Shapiro DB. Exposure of fibrinogen and thrombin to nitric oxide donor ProliNOONOate affects fibrin clot properties. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2017;28:356-64.
42. Wufsus AR, Rana K, Brown A, Dorgan JR, Liberatore MW, Neeves KB. Elastic behavior and platelet retraction in low- and high-density fibrin gels. *Biophys J.* 2015;108:173-83.
43. Almeida JP, Freitas-Santos T, Saldanha C. Fibrinogen-dependent signaling in microvascular erythrocyte function: implications on nitric oxide efflux. *J Membr Biol.* 2009;231:47-53.